

# がん分子標的治療研究会 Information

## 1. 第6回研究会総会は札幌で

2002年6月の研究会総会は、新津洋司郎先生のご尽力によって、道新ホールを会場として開催されます。  
(3頁参照)

## 2. 2002年度研究奨励賞を募集します

分子標的治療の研究分野において、優れた成果を挙げつつある若手研究者を対象とする研究奨励賞を募集します。下記の募集要項（および51頁）をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

### 募集要項

研究分野：がんの分子標的治療に関する研究

授賞内容：奨励賞賞状

副賞 研究奨励金 20万円

応募資格：当研究会会員（2001年4月1日現在で40歳未満）

応募条件：当研究会総会にて発表された課題に限る（年度は問わない）

応募に値すると判断した当研究会 幹事または世話人の推薦

応募書類：11月に第6回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2002年2月28日

## 3. 名簿掲載用事項をご確認下さい

本ニュースレターの送付状が、会員のデータベース原稿になっております。変更がある場合は訂正箇所を記入してFAXでお送り下さい。次回研究会総会などに関する書類がこの宛先に送付されます。

## 4. ホームページをご利用下さい

当研究会のホームページはまだ情報満載というわけではありませんが、今後の予定、過去の研究会での演題一覧などご覧いただけます。これから充実を計る予定ですのでご意見等お寄せ下さい。

URL:<http://www.jfcr.or.jp/JAMTTC>

## 5. 会費納入にご協力を

当研究会は、1月～12月を1年度とし、会員みなさまに納入いただく会費のみで運営しております。

下記の通り会費納入のお願いを致しますので、事務処理上なるべく12月中にご送金いただけるようご協力をお願い申し上げます。

## 6. 次回の発送は11月予定です

第6回研究会総会募集要項、奨励賞募集要項などをお送りいたします。

### 会員状況 (2001年8月31日現在)

顧問： 11名  
個人会員： 634名  
学生会員： 95名  
法人会員： 19社(登録会員 241名)  
合計 981名

### 年会費請求・振込のお願い

がん分子標的治療研究会会員各位

謹啓 会員各位におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。  
さて、2002年度(2002年1月1日から2002年12月31日まで)の年会費を下記の通りご案内申し上げます。本研究会の諸事業は会員各位の会費によって運営されております。なにとぞ事情ご賢察のうえ、会費をご納入下さいますようお願い致します。  
末筆ながら、会員各位のご活躍をお祈りいたします。 敬具

記

年会費	
個人会員	5,000円
学生会員	2,000円
法人会員	200,000円

振替用紙を同封いたしますので2001年12月25日までにお納め下さいますようお願い申し上げます。

昨年度分未納の方は速やかに2年分をお納め下さい。  
2年連続滞納されますと退会扱いとなりますので御注意下さい。

# 第6回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

## 第6回がん分子標的治療研究会総会

会長 新津 洋 司 郎

札幌医科大学医学部内科学第四講座

近年、医療の重要な目標の一つがQOLの維持であることを考慮すると癌の薬物療法の標的がDNA・RNA・細胞骨格といった、言わば細胞に普遍的に存在するものから、癌腫に比較的特異的な物質、つまり分子標的に変わってきたのは当然の成りゆきといえる。

本研究会はまさにその動きを先取りするかたちで1996年に発足し、今回で早くも6回目となる。その間薬物の探索は勿論のこと、作用機序の解明、臨床応用への取り組みなどが積極的に行われてきた。例えば本年北海道ニセコで行われたワークショップ《translational research》はまさにベンチサイドの研究から一歩飛び出し、ベッドサイドへ近付こうとする本研究会の今後の姿勢を強く感じさせる企画であった。DNAチップ・プロテインチップといった技術の応用とgenome projectで得られた知識の薬物探索研究やpharmacogeneticsへの導入、個別化医療のevidence medicineへの発展は、既に本研究会での明確な方向性となりつつある。

加えて本研究会に求められている対応といえば、International harmonizationを超える勢いで追い掛けてくるIT革命の波である。諸外国で開発された薬剤は瞬時にして本邦の患者自身の手に入る時代になってきたことを踏まえ、時間の要素をも視野に入れた研究(臨床研究を含む)を推進しなければならないであろう。そういう意味で第6回研究会では、NCIのEdward A. Sausville博士に米国を中心とした分子標的療法の最先端の話題を提供して頂く予定である。もう一つはニセコのワークショップを発展させるかたちでtranslational research、またはbrindging studyについてのワークショップを組む予定である。さらに可能であれば、cytostatic drugの評価法についてもパネルを組みたいと思っている。

北海道の6月末はまさにハイシーズンである。是非多数の会員の参加をお待ち致します。

連絡先

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学医学部内科学第四講座 新津 洋司郎  
TEL 011-611-2111 Ext. 3254 FAX 011-612-7987

### 第6回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2002年6月27日(木)9:00～28日(金)18:00 予定

会 場： 道新ホール

〒060-8711 札幌市中央区大通西3丁目6番地

TEL: 011-221-2111

北海道経済センター(ポスター会場)

〒060-8610 札幌市中央区北1条西2丁目2-1

TEL: 011-231-1122

演題募集：詳細は11月に発送される演題募集要項をご覧ください。

演題締切：2002年2月28日

## 2001 年度研究奨励賞授与される

### 2001 年度研究奨励賞選考にあたって

名古屋市立大学医学部・第二内科

2001 年度研究奨励賞選考委員長 上 田 龍 三

2001 年のがん分子標的研究会 研究奨励賞は7名の応募があり、その選考は平成12年度研究会会長の上田が選考委員長を勤め、総務幹事の鶴尾教授、今期会長西條先生に加え、本年度選考委員に選出された中村幹事、新津幹事、山田幹事の6名にて慎重且つ厳正に選考を行った。その結果、本年度の受賞者として、九州大学医学部附属病院整形外科所属の田仲和宏君と東京大学分子細胞生物学研究所の新家一男君の二名に決定された。田仲君の業績は整形外科医としての臨床的な立場から治療に当たっている Ewing肉腫を対象として、本疾患に特徴的な染色体転座 t(11;22) の転座点における融合遺伝子の機能解析を行った先駆的な研究成果である。また新家君の研究はテロメラーゼの新規阻害物質の探索の課程において発見した telomestain の生理的活性およびがん細胞に与える影響を検討した興味深い報告である。共に本学会の研究テーマに相応しく、また今後の研究の進展によってはがん治療の分子標的としての可能性を有している楽しい研究内容であった。

毎回、本奨励賞申請者の研究業績のレベルが非常に高く選考に難渋するところであるが、今回の申請者の中に2名ほど本会にて発表歴のない人の研究成果による応募があったが、規約に則り最終的には審査の対象外にさせて頂いた。お二人の研究内容も良かっただけに残念であった。申請者および推薦者は次回より十分注意して応募ないし推薦していただければ幸いである。

本研究会の奨励賞の受賞が若き研究者にとっての登竜門の一つとして定着しつつあることは大変喜ばしいことである。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

## 融合遺伝子 EWS-Fli1 による Ewing 肉腫発がん機構の 解明と新しい分子標的治療の開発

九州大学医学部整形外科

田仲 和宏

がん分子標的治療研究会・2001年度研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に厚く御礼申し上げます。私は、骨軟部悪性腫瘍の中でも最も生命予後不良な腫瘍であるEwing肉腫(ES)の発がん機構の解析を行ってきました。ESはその90%以上に染色体転座t(11;22)がみられ、その結果、融合遺伝子EWS-Fli1が生じます。EWS-Fli1は強力な転写因子として働き正常線維芽細胞をtransformできることから、ESのがん化の原因そのものと考えられています。しかし、EWS-Fli1によるESの発がん機構の詳細は全くわかっていませんでした。まず我々はES細胞株を樹立し、各種ES細胞でのEWS-Fli1発現と増殖能との間に正の相関があり、EWS-Fli1発現をアンチセンスオリゴを用い抑制することでES細胞の増殖が抑制できることを見いだしました。その際、ES細胞は細胞周期のG1期に停止することから、EWS-Fli1がG1/S期移行に関わる細胞周期制御因子を標的とすることが示唆されました。そこで、転写因子EWS-Fli1の標的遺伝子の同定をcDNA microarray等を用いて検索したところ、EWS-Fli1によってCyclinD1およびCyclin Eの発現が誘導され、CDK inhibitorであるp21およびp27の発現は抑制されることが判明しました。また、E2F1もEWS-Fli1によって発現誘導が引き起こされており、EWS-Fli1によるこれらの細胞周期の制御異常がESの発がんに関与していると考えられました。実際に、臨床サンプルでもこのような因子の発現異常が確認でき、その異常と臨床的予後に相関があることも明らかになりました。さらにこの異常の分子機構を解析した結果、p21ではEWS-Fli1がプロモーターに直接結合し、その発現を抑制することが判明し、その抑制に重要な活性は、EWS-Fli1蛋白の融合部直前のEWS部分にあることが明らかになりました。また、p21はp53による発現制御を受けていますが、EWS-Fli1のp21プロモーター結合部位はp53のそれとオーバーラップしており、EWS-Fli1はp53と競合してp21の発現を抑制していることが示されました。そこで、p21の発現を誘導することが知られているヒストン脱アセチル化酵素阻害剤をES細胞に作用させると、濃度依存性にp21の発現が誘導され、ES細胞の増殖が抑制されました。ESにおいては、RBとp53の異常はほとんどないことが報告されており、他の癌種とは異なった特徴を有しています。我々の研究結果は、ESにおいてEWS-Fli1によるG1/S期移行の制御機構の破綻が引き起こされており、その結果RB pathwayが不活化されていることを示しています。さらに、EWS-Fli1がp53 pathwayをも不活化していることを示す結果も得られつつあり、EWS-Fli1から標的遺伝子に至るシグナル伝達経路は、ESに対する新しい分子標的治療のターゲットとして重要と考えています。

以上の研究成果は、九州大学大学院医学研究院整形外科 岩本幸英教授のご指導のもと、松本嘉寛先生、中谷文彦先生、松延知哉先生、崎村陸先生をはじめとする多くの共同研究者の尽力によって得られたものであり、私が代表として受賞させていただいたものと考えております。この場をお借りして改めて深謝申し上げます。



## 新規テロメラーゼ阻害物質 telomestatin に関する研究

東大分子細胞生物学研究所

新家 一男

がん分子標的治療研究会 2001 年度研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に感謝申し上げます。受賞の対象となりました研究は、癌細胞に特異的に発現しているテロメラーゼに対する特異的阻害剤 telomestatin の発見と、その生物活性の解析であります。

テロメラーゼは、正常では一部の組織を除き発現していないが、臨床癌において90%にもおよぶ高頻度で、多くの癌細胞に再発現していることが報告されており、その阻害剤は選択性の高い制癌剤となることが期待されている。そこで、微生物代謝産物よりテロメラーゼ阻害物質の探索を行った結果、一放線菌 *Streptomyces anulatus* が、新規テロメラーゼ阻害物質 telomestatin を生産していることを見出した。

Telomestatin は、 $IC_{50}$  値  $0.005 \mu M$  と言う極めて強力でテロメラーゼを阻害した。これに対し、Taq ポリメラーゼのような DNA 複製酵素や HIV 逆転写酵素 (RT) に対しては実に  $1/4000$  程度の活性しか示さず、現在存在するテロメラーゼ阻害剤の中で最も強力で選択性の高いものであった。

テロメラーゼはがん分子標的として優れたターゲットと考えられているが、ノックアウトマウスを用いた研究で発癌率が増加したことが見出され、制癌剤のターゲットとして疑問視する意見もある。マウスとヒトとではテロメアの生物学的な相違は未だ十分に解明されていない。したがって、telomestatin のヒト癌細胞に対する効果を検討することにより、テロメラーゼのヒト癌細胞での役割を解明できると考え、telomestatin の細胞レベルでの細胞増殖阻害活性、テロメア長の短縮、および形態変化の誘導について検討した。その結果、telomestatin は各種癌細胞に対して弱い細胞障害活性しか示さなかったが、低濃度で各種癌細胞を長期間処理したところ、幾つかの癌細胞において、細胞レベルでのテロメア長の短縮が観察された。これらテロメア長が短縮した細胞では、造腫瘍性が消失していた。また、テロメア長の短縮が観察されなかった細胞においても、ある種の癌細胞において老化マーカーの発現が観察された。これらの細胞においては、細胞周期の停止および形態変化が観察され、造腫瘍性の消失が認められた。これらの結果より、テロメラーゼ阻害剤の抗腫瘍剤としての可能性を示すことができたと考えております。

最後に、本研究は大鵬薬品工業との共同研究として行ったものであり、ご指導を賜りました瀬戸治男前教授、早川洋一助教授に深謝致します。また、共同研究者のKonstanty Wierzba博士、松尾憲一博士にこの場を借りて御礼申し上げます。

# 第5回がん分子標的治療研究会総会を終えて

## 第5回がん分子標的治療研究会総会

会長 西 條 長 宏

国立がんセンター中央病院 内科

第5回がん分子標的治療研究会総会は平成13年6月21日、22日の2日間、東京全共連ビルで行われました。約400名の出席者が熱気あふれる発表と討論を行い分子標的治療が如何に注目されているかが伺える2日間でした。分子標的治療は既に臨床評価され、その結果まで得られるようになってきました。基礎研究者にとっても自分の研究プロジェクトの方向性とスピードが極めて重要であることを身をもって体験せざるをえない時代になってきたと思います。

今回の総会では2つのシンポジウムを企画致しました。「Cytotoxic target-based therapy」のシンポジウム1(司会 鶴尾隆、桑野信彦)では会長の考え方である“腫瘍縮小なければ延命・根治は得られない”を前面に押し出し直接抗腫瘍効果を有する化合物の開発の重要性を討論していただきました。「ポストゲノムの新展開」のシンポジウム2(司会 有吉寛、岡部尚文)ではゲノム研究を如何に創薬に活かすかの討論を行っていただきました。また、ワークショップTranslational study(司会 新津洋司郎、福岡正博)では分子標的治療薬の開発の過程で必須となる translational study の重要性とわが国の現状についての発表が行われました。シンポジウム・ワークショップを通じ感じた事は、この分野におけるわが国の研究者層が実に薄いという点でした。今後この分野の研究をサポートし伸ばす必要があると痛感致しました。

今回は色々な事情からランチョンセミナー2題を渋谷正史先生と多比良和誠先生にお願いしましたが、2日とも好評で多数の参加者の出席を得ることができました。特別講演(司会 上田龍三)はアストラゼネカ社のメディカルプレジデントの George G.P. Blackledge 博士にお願いしました。ご多忙なスケジュールの中、up-to-dateな発表で基礎から臨床への戦略が良く理解できたと思います。

一般演題についても短時間の発表にも拘わらず全て要領よく、しかも質の高い発表が行われました。ポスター討論の時間の短かった事、また場所の狭かったことについては深くお詫び申し上げます。

会長はほとんど何の仕事もしませんでした。事務局長を務めていただいた西尾和人先生、がん分子標的治療研究会の事務局、シャローム印刷、学会の設営と運営を実際にスムーズに行っていた国立がんセンター薬効試験部西尾グループの先生方、国立がんセンター中央病院の皆様方、労務提供、ドリンクサービスなどにご協力いただいたメーカーの皆様方、学会サービスの方々のご支援に深謝させていただきます。

来年は新津洋司郎会長のもと札幌にて、また熱気のこもった第6回がん分子標的治療研究会が開催されますことを楽しみにしております。

# 第5回がん分子標的治療研究会総会報告

## 発表演題名一覽

### 特別講演

Targeting host and malignant signal transduction pathways - new approaches to the treatment of cancer

モデレーター

上田 龍三 (名古屋市立大学医学部・第二内科)

Targeting host and malignant signal transduction pathways - new approaches to the treatment of cancer

○ Blackledge, George G.P.

Vice President, Medical Director of Oncology, AstraZeneca Pharmaceuticals

### ワークショップ

Translational study

モデレーター

新津洋司郎 (札幌医科大・第4内科)  
福岡 正博 (近畿大・医・第4内科)

Farnesyl Transferase Inhibitor (FTI) R115777 の臨床第1相試験

○中川 和彦<sup>1</sup>、山本 信之<sup>1</sup>、西尾 和人<sup>2</sup>、小泉 史明<sup>2</sup>、大橋 靖雄<sup>3</sup>、伊藤 博夫<sup>4</sup>、福岡 正博<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> 近畿大学 医学部 第4内科、
- <sup>2</sup> 国立がんセンター研究所 薬効試験部、
- <sup>3</sup> 東京大学 医学部生物統計学、
- <sup>4</sup> ヤンセン協和株式会社

急性白血病における FLT3 変異型レセプターチロシンキナーゼに対するシグナル分子標的治療のための基礎的研究

○唐渡 雅行<sup>1</sup>、早川 文彦<sup>1</sup>、岡本 充功<sup>1</sup>、直江 知樹<sup>2</sup>、上田 龍三<sup>3</sup>、斎藤 英彦<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> 名古屋大学 医学部 第一内科、
- <sup>2</sup> 名古屋大学附属病院 難治感染、
- <sup>3</sup> 名古屋市立大学 医学部 第二内科

p53 を標的とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるアポトーシス誘導療法

○照井 健、村上 系、村上 研、高田 弘一、加藤 淳二、新津 洋司郎

札幌医科大学 医学部 第四内科

タキサン化合物における Pharmacogenetic アプローチ

○西尾 和人<sup>1</sup>、清水 美貴子<sup>1</sup>、西尾 誠人<sup>3</sup>、山本 昇<sup>2</sup>、田村 友秀<sup>2</sup>、草場 仁志<sup>1,2</sup>、洪 泰浩<sup>1</sup>、小泉 史明<sup>1</sup>、中川 健<sup>3</sup>、秋山 佳子<sup>1,2</sup>、芥川 茂<sup>1</sup>、西條 長宏<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> 国立がんセンター研究所、
- <sup>2</sup> 国立がんセンター病院、
- <sup>3</sup> 癌研病院

## 第5回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 6月21日(木)				
9	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
20	開会			
30	セッション1	癌遺伝子産物・シグナル	上原 至雅 吉田 稔	S-1~S-9
10	セッション2	細胞周期・ホルモン・レセプター	秋永 士朗 曾根 三郎	S-10~S-16
11	セッション3	転写・DNA傷害・修復・テロメラーゼ・テロメア	河野 通明 山下 順範	S-17~S-23
12	ランチョンセミナー1	澁谷 正史	花井 陳雄	L-1
13	総会・授賞式			
14	シンポジウム1	Cytotoxic Target Based Therapy	鶴尾 隆 桑野 信彦	SY1-1~SY1-3
15	ポスターセッション	梅澤 一夫、河野 公俊、石塚 雅章 西山 正彦、榎野 興夫、珠玖 洋 村上 章、小林 基博、吉岡 貴幸		P-1~P-33
16	セッション4	感受性・耐性	秋山 伸一 植田 和光	S-24~S-34
17	セッション8	遺伝子治療	杉本 芳一 吉田 純	S-64~S-67
18	懇親会			
19				

第2日 6月22日(金)				
9	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
00	ワークショップ	Translational Study	新津洋司郎 福岡 正博	W-1~W-4
10	セッション5	転移・サイトカイン・分化・腫瘍免疫	矢守 隆夫 中川 和彦	S-35~S-43
11	セッション6	アポトーシス	内藤 幹彦 井本 正哉	S-44~S-55
12	ランチョンセミナー2	多比良 和誠	浅野 茂隆	L-2
13	特別講演	George G.P. Blackledge	上田 龍三	SP
14	シンポジウム2	ポストゲノムの新展開	有吉 寛 岡部 尚文	SY2-1~SY2-3
15	セッション7	血管新生・細胞骨格・その他	浜田 淳一 長田 裕之	S-56~S-63
16	閉会			
17				



## シンポジウム 1 Cytotoxic Target Based Therapy

モデレーター

- 鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)  
 桑野 信彦 (九州大学大学院医学系研究科  
 分子常態医学専攻生化学講座)

チロシンキナーゼ阻害剤の臨床応用

○田村 友秀

国立がんセンター病院・内科

トポイソメラーゼ阻害剤 (インドロカルバゾール系) の耐性遺伝子の DNA チップによる解析

○小谷 秀仁

万有製薬 つくば研究所

ピロール-イミダゾールポリアミドによる DNA 塩基配列特異的なアルキル化と抗がん活性

○飯田 博一<sup>1</sup>、板東 俊和<sup>1,2</sup>、成田 暁彦<sup>3</sup>、  
 斉藤 孝<sup>4</sup>、川上 雅子<sup>4</sup>、齋藤 烈<sup>2,5</sup>、  
 杉山 弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所、

<sup>2</sup> 科学技術振興事業団、

<sup>3</sup> 東京理科大学 基礎工学部 生物工学科

<sup>4</sup> 東京理科大学理工学部工業化学科、

<sup>5</sup> 京都大学大学院工学研究科

第5回がん分子標的治療研究会総会ポスター

**分子標的治療のパラダイムシフト**

**第5回がん分子標的治療研究会総会**

2001年 6月 21日(木) - 22日(金)

全共連ビル

東京都千代田区平河町2-7-9  
電話 03-3265-3111

**JAMTTC**

**一般口演セッション**

*Moderator*  
 癌遺伝子産物、シグナル 上原 至雅 (国立感染研)  
 吉田 稔 (東大院)

細胞周期、秋永 士朗 (協和発酵)  
 ホルモン・レセプター 曾根 三郎 (徳島大)

転写・DNA傷害、修復 河野 潤明 (長崎大)  
 テロメラーゼ・テロメア 山下 順輝 (協和発酵)

感受性・耐性 秋山 伸一 (鹿児島大)  
 榎田 和光 (京大院)

遺伝子治療 杉本 芳一 (徳化農大)  
 吉田 純 (名大)

転移・サイトカイン、分化・腫瘍免疫 矢守 隆夫 (徳化農大)  
 中川 和彦 (近畿大)

アポトーシス 内藤 幹彦 (東大分生研)  
 井本 正哉 (慶應大)

細胞骨格・その他 浜田 淳一 (北大)  
 長田 裕之 (理研)

**ワークショップ**

*Moderator*  
 Translational Study 新津洋司郎 (札幌医大)  
 福岡 正博 (近畿大)

**ランチョンセミナー**

*Moderator*  
 I 渋谷 正文 (東大医科研) 花井 陳雄 (協和発酵)  
*Moderator*  
 II 多比良和誠 (東大院工) 浅野 茂隆 (東大医科研)

**特別講演**

*Moderator*  
 George G.P. Blackledge 上田 龍三 (名古屋大)

Targeting host and malignant signal transduction pathways - new approaches to the treatment of cancer

**シンポジウム**

*Moderator*  
 分子標的シンポジウム I: Cytotoxic Target Based Therapy 鶴尾 隆 (東大分生研)  
 桑野 信彦 (九大)

分子標的シンポジウム II: ポストゲノムの新展開 有吉 寛 (愛知病院)  
 岡部 尚文 (日本ロシユ)

問い合わせ先 第5回がん分子標的治療研究会総会 会長 西條 長宏 (国立がんセンター研究所 薬剤試験部 担当: 西条和人)  
 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 電話 03-3542-2511 FAX03-3542-6220

## シンポジウム 2 ポストゲノムの新展開

モデレーター

- 有吉 寛 (県立愛知病院)  
 岡部 尚文 (日本ロシユ (株))

DNAマイクロアレー解析に基づく新規標的分子の探索

○中村 祐輔

東京大学医科学研究所

薬理ゲノミクス(Pharmacogenomics):ゲノム情報と薬剤応答性

○辻本 豪三

国立小児医療研究センター・分子細胞薬理部

Transcriptional Profiling of Sulfonamide Antitumor Agents with Oligonucleotide Microarrays

○大和 隆志<sup>1</sup>、横井 晃<sup>1</sup>、黒光 淳郎<sup>1</sup>、  
 河合 隆利<sup>1</sup>、杉 直子<sup>2</sup>、吉松 賢太郎<sup>2</sup>、  
 長洲 毅志<sup>1</sup>

<sup>1</sup> エーザイ株式会社 シーズ研究所

<sup>2</sup> エーザイ株式会社 創薬第二研究所

## セッション 1 シグナル伝達・癌遺伝子産物

モデレーター

- 上原 至雅 (国立感染症研究所)  
 吉田 稔 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

E2F1-decoy による Ewing 肉腫の増殖抑制

○松延 知哉<sup>1</sup>、田仲 和宏<sup>1</sup>、松田 秀一<sup>1</sup>、  
 松本 嘉寛<sup>1</sup>、中谷 文彦<sup>1</sup>、崎村 陸<sup>1</sup>、  
 岩本 幸英<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 九州大学医学部整形外科

増殖因子による MAP キナーゼ活性化の足場依存的制御へのピネキシンの関与

○木岡 紀幸<sup>1</sup>、植田 和光<sup>1</sup>、天知 輝夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻

PI3キナーゼ/Akt系の特異的遮断が癌化学療法剤の効果に及ぼす影響

○細川 禎久<sup>1</sup>、星野 理香<sup>1</sup>、谷村 進<sup>1</sup>、  
 渡邊 一石<sup>1</sup>、河野 通明<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 長崎大学・薬学部・細胞制御学

HSP90 シャペロンコンプレックスを標的とした温熱感受性修飾に関する基礎的検討

○秋元 哲夫<sup>1</sup>、野中 哲生<sup>1</sup>、石川 仁<sup>1</sup>、  
 桜井 英幸<sup>1</sup>、村松 博之<sup>1</sup>、三橋 紀夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 群馬大学医学部放射線医学教室

肺腺癌細胞 (A549) における ROCK 阻害剤のシスプラチンの細胞障害活性の増強

○井岸 正<sup>1</sup>、三上 真顯<sup>1</sup>、櫃田 豊<sup>1</sup>、  
 安田 和人<sup>1</sup>、松本 慎吾<sup>1</sup>、清水 英治<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 鳥取大学 医学部 第3内科

食道扁平上皮の癌細胞と正常細胞における EGF-STAT1 シグナル伝達系の異なる役割

○加賀野井 純一<sup>1</sup>、渡辺 剛<sup>1</sup>、嶋田 裕<sup>1</sup>、  
 永谷 史朗<sup>1</sup>、川部 篤<sup>1</sup>、今村 正之<sup>1</sup>、  
 清野 透<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院腫瘍外科、<sup>2</sup>愛知がんセンター  
SrcチロシンキナーゼはBcl-2のリン酸化によるアポ  
トーシスを介してタキソテールの感受性を高める  
○中野 修治  
九州大学 大学院 病態修復内科

## セッション2 細胞周期・ホルモン・レセプター

モデレーター

曾根 三郎(徳島大学医学部第3内科)  
秋永 士朗(協和発酵工業(株)医薬総合研究所)

アドリアマイシン処理によるcyclin B1発現低下の誘導  
○且 慎吾<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>癌研・癌化療セ

Ewing肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻  
害剤の効果

○崎村 陸<sup>1</sup>、田仲 和宏<sup>1</sup>、松田 秀一<sup>1</sup>、  
松本 嘉寛<sup>1</sup>、中谷 文彦<sup>1</sup>、松延 知哉<sup>1</sup>、  
岩本 幸英<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学医学部整形外科

Hygrolidinによる細胞周期S期進行の阻害

○川田 学<sup>1</sup>、石塚 雅章<sup>1</sup>、竹内 富雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(財)微生物化学研究会 化学療法研究所

抗腫瘍活性物質ハーボキシジエンによるp27 RNA  
スプライシング異常

○吉田 達彦<sup>1</sup>、上田 奈緒子<sup>1</sup>、酒井 康<sup>2</sup>、  
吉田 哲朗<sup>2</sup>、水上 民夫<sup>2</sup>、吉田 稔<sup>1,3</sup>、  
堀之内 末治<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院 農学生命科学研究科、

<sup>2</sup>協和発酵工業、<sup>3</sup>科学技術振興事業団 CREST

HGF/NK4の分子内クリングルドメインによる血管  
新生阻害

○久場 敬司<sup>1</sup>、松本 邦夫<sup>1</sup>、富岡 大策<sup>1</sup>、  
田中 雅夫<sup>2</sup>、中村 敏一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>阪大院 医 バイオ腫瘍生化学、

<sup>2</sup>九大院 医 臨床腫瘍外科

ヒト非小細胞肺がんPC-9細胞における新規抗がん  
剤ZD1839(Iressa)のTNF- $\alpha$ 誘導apoptosis増強機構

○大森 亨<sup>1</sup>、山岡 利光<sup>2</sup>、青 暢子<sup>1</sup>、  
足立 満<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>3</sup>、西條 長宏<sup>3</sup>、  
黒木 登志夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>昭和大学 腫瘍分子生物学研究所、

<sup>2</sup>昭和大学第一内科学教室、

<sup>3</sup>国立がんセンター研究所 薬効試験部

## セッション3 転写・DNA傷害、修復・ テロメラーゼ・テロメア

モデレーター

河野 通明(長崎大学薬学部細胞制御学教室)  
山下 順範(協和発酵工業(株)  
医薬総合研究所探索研究所)

DNAメチル化酵素Dnmt1遺伝子の転写活性化エ  
レメントの解析

○岸川 昭太郎<sup>1,2</sup>、木村 博道<sup>2</sup>、塩田 邦郎<sup>2</sup>、横

山 和尚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理研・筑波研、<sup>2</sup>東大院・農学生命

消化器癌細胞株におけるPPAR $\gamma$ 活性化と増殖抑  
制との相関関係

○辻江 正徳<sup>1</sup>、中森 正二<sup>1</sup>、林 伸泰<sup>1</sup>、  
岡見 次郎<sup>1</sup>、永野 浩昭<sup>1</sup>、堂野 恵三<sup>1</sup>、  
梅下 浩司<sup>1</sup>、左近 賢人<sup>1</sup>、門田 守人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 大学院 病態制御外科学

AP-1活性を抑制する新規転写因子JDP2と創薬開発

○横山 和尚<sup>1</sup>、川崎 広明<sup>2</sup>、金 春元<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所、バイオリソースセンター、

<sup>2</sup>東京大学、大学院、工学研究科

食道癌におけるヒストン脱アセチル化酵素の発現  
とヒストンアセチル化に関する検討

○藤 也寸志<sup>1</sup>

国立病院九州がんセンター 消化器外科

DNA helicase阻害物質heliquinomycinに関する研究

○千野 信<sup>1</sup>、真柴 洋子<sup>1</sup>、平塚 正治<sup>1</sup>、  
岡本 一也<sup>1</sup>、西川 清広<sup>1</sup>、花岡 文雄<sup>4</sup>、  
石塚 雅章<sup>3</sup>、竹内 富雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本化薬(株)創薬本部、

<sup>2</sup>(財)微生物化学研究会 微生物化学研究所、

<sup>3</sup>(財)微生物化学研究会 化学療法研究所、

<sup>4</sup>大阪大学 細胞生体工学研究所

hTERTプロモーターを用いた癌遺伝子治療用ベク  
ターシステムの開発

○京 哲<sup>1</sup>、高倉 正博<sup>1</sup>、毎田 佳子<sup>1</sup>、  
谷田部 典之<sup>1</sup>、田中 政彰<sup>1</sup>、王 卓<sup>1</sup>、  
Fang Bingliang<sup>2</sup>、Gu Jian<sup>2</sup>、井上 正樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金沢大学産婦人科、

<sup>2</sup>MD アンダーソンがんセンター

## セッション4 感受性・耐性

モデレーター

秋山 伸一(鹿児島大学医学部附属腫瘍研  
究施設)

植田 和光(京都大学大学院農学研究科応  
用生命科学)

ABCAサブファミリータンパク質の構造と機能

○植田 和光<sup>1</sup>、木岡 紀幸<sup>1</sup>、天知 輝夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻  
放射線治療後の子宮頸癌の予後に関する6p21.2  
LOH、18q21.2 LOHとHPV

○播磨 洋子<sup>1</sup>、澤田 敏<sup>1</sup>、大西 武雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西医科大学 放射線科、

<sup>2</sup>奈良県立医科大学生物

成人T細胞白血病におけるBCRPの発現と機能解析

○岡 三喜男<sup>1</sup>、塩沢 健<sup>1</sup>、中富 克己<sup>1</sup>、  
川畑 茂<sup>1</sup>、塚元 和弘<sup>1</sup>、早田 宏<sup>1</sup>、  
河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学医学部第二内科

cDNAマイクロアレイを用いた抗癌剤の感受性規  
定因子策定の試み

○田中 友隆<sup>1</sup>、関川 高志<sup>1</sup>、梶原 佳則<sup>2</sup>、  
栗栖 薫<sup>2</sup>、西山 正彦<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>広島大学 原爆放射能医学研究所 分子情報、  
<sup>2</sup>広島大学 医学部 脳神経外科

Agosterol A の photoaffinity ラベル体を用いた MRP1  
 に対するグルタチオン (GSH) 依存性標識

- 青木 俊二<sup>1</sup>、任 暁琴<sup>2</sup>、古川 龍彦<sup>2</sup>、  
 村上 啓寿<sup>1</sup>、秋山 伸一<sup>2</sup>、小林 資正<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学大学院薬学研究科、  
<sup>2</sup>鹿児島大学医学部腫瘍研究施設

ヒト大腸癌の分化とABCトランスポーターMRP2  
 遺伝子の発現

- 内海 健<sup>1</sup>、和田 守正<sup>1</sup>、桑野 信彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学 院医 医化学

BCRP における SN-38 および SN-38G の輸送

- 中富 克己<sup>1</sup>、吉川 恵美<sup>2</sup>、池上 洋二<sup>2</sup>、  
 早坂 進也<sup>2</sup>、佐野 和美<sup>2</sup>、塩澤 健<sup>1</sup>、  
 川畑 茂<sup>1</sup>、石川 智久<sup>3</sup>、田辺 信三<sup>2</sup>、  
 岡 三喜男<sup>1</sup>、河野 茂<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>長崎大学 医学部 第二内科、  
<sup>2</sup>明治薬科大学 薬物体内動態学教室、  
<sup>3</sup>東京工業大学 大学院生命理工学研究科

細胞内 pH 制御因子 (MCT4) の発現制御

- 村上 忠誌<sup>1</sup>、石口 宏<sup>1</sup>、浦本 秀隆<sup>1</sup>、  
 鳥越 貴行<sup>1</sup>、吉田 陽一郎<sup>1</sup>、伊勢 知子<sup>1</sup>、  
 和泉 弘人<sup>1</sup>、野本 実<sup>1</sup>、河野 公俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学教室

プロテアソーム核蓄積のストレス誘導性抗がん剤  
 耐性への関与

- 富田 章弘<sup>1</sup>、小木曾 泰成<sup>1</sup>、鶴尾 隆<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東大・分生研、<sup>2</sup>癌研・癌化療セ

細胞内 pH 制御因子 (V-ATPase) の発現制御

- 鳥越 貴行<sup>1,2</sup>、石口 宏<sup>1</sup>、浦本 秀隆<sup>1</sup>、  
 吉田 陽一郎<sup>1,2</sup>、村上 忠誌<sup>1</sup>、伊勢 知子<sup>1</sup>、  
 和泉 弘人<sup>1</sup>、野本 実<sup>1</sup>、伊藤 英明<sup>2</sup>、  
 河野 公俊<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学教室  
<sup>2</sup>産業医科大学 医学部 第一外科学教室

## セッション5 転移・サイトカイン・分化・ 腫瘍免疫

モデレーター

- 矢守 隆夫 (財団法人癌研究会癌化学療法  
 センター分子薬理部)  
 中川 和彦 (近畿大学医学部第4内科)

Focal adhesion kinase (FAK) を標的とした破骨細胞  
 前駆細胞の運動能抑制

- 松本 嘉寛<sup>1</sup>、田仲 和宏<sup>1</sup>、中谷 文彦<sup>1</sup>、  
 松延 知哉<sup>1</sup>、崎村 陸<sup>1</sup>、松田 秀一<sup>1</sup>、  
 岩本 幸英<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学医学部整形外科

高転移性腫瘍細胞が持つ血管内皮細胞とのギャッ  
 プ結合形成能：ギャップ結合阻害剤による転移抑  
 制の可能性

- 伊藤 彰彦<sup>1</sup>、野島 博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学 大学院 医学系研究科 病理学、  
<sup>2</sup>大阪大学 微生物病研究所 分子遺伝教室  
 サイトカイン阻害物質madindolineの生物活性と作  
 用機序の検討

- 小宮山 寛機<sup>1</sup>、林 正彦<sup>1</sup>、深海 明子<sup>1</sup>、  
 大村 智<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北里研究所

primary cultureにおける白血病細胞の植物生長調節  
 因子 cotylenin A による分化誘導

- 本間 良夫<sup>1</sup>、山口 ゆり<sup>1</sup>、粕壁 隆<sup>1</sup>、角 純  
 子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>埼玉県立がんセンター研究所

ベスタチンによる急性前骨髄球性白血病NB4細胞  
 の ATRA 感受性増強

- 平野 毅男<sup>1</sup>、木崎 昌弘<sup>2</sup>、安部 史紀<sup>3</sup>、  
 加藤 國基<sup>3</sup>、有我 亜紀子<sup>1</sup>、梅澤 一夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学 理工学部

<sup>2</sup>慶應義塾大学 医学部

<sup>3</sup>日本化薬株式会社

スタウロスポリンによるヒト前立腺がん細胞TSU-  
 Pr1の神経様細胞への分化誘導過程におけるG1期  
 停止機構

- 立花 研<sup>1</sup>、高橋 信泰<sup>1</sup>、清水 貴壽<sup>1</sup>、  
 武田 健<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 衛生化学研究室

ATRA、GM-CSF の相乗的な分化誘導に関与する  
 GM-CSF の RAR $\alpha$  発現誘導作用

- 清水 貴壽<sup>1</sup>、武田 健<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 衛生化学教室

腺癌関連抗原MUC1を標的分子とした変異型SEA  
 fusion diabody による胆管癌養子免疫療法の検討

- 林 洋毅<sup>1</sup>、工藤 俊雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東北大学医学部消化器外科

<sup>2</sup>東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター

## セッション6 アポトーシス

モデレーター

- 内藤 幹彦 (東京大学分子細胞生物学研究所)  
 井本 正哉 (慶應義塾大学大学院理工学研  
 究科応用化学科)

Hsp90 による Akt/PKB の活性維持機構

- 藤田 直也<sup>1</sup>、鶴尾 隆<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京大学 分子細胞生物学研究所

<sup>2</sup>癌研究所 化療センター

新規効腫瘍性ヌクレオシド 3'-Ethynylcytidine  
 (ECyd, TAS-106)のヒト白血病細胞株 K562 におけ  
 るアポトーシス誘導と MAPK s への作用

- 江村 智博<sup>1</sup>、福島 正和<sup>1</sup>、松田 彰<sup>2</sup>、  
 佐々木 琢磨<sup>3</sup>、Plunkett William<sup>4</sup>

<sup>1</sup>大鵬薬品工業 (株) 第二がん研究所

<sup>2</sup>北海道大学 薬学部

<sup>3</sup>金沢大学 がん研

<sup>4</sup>テキサス大 M.D. アンダーソン 癌センター

TopotecanによるPI(3)K-Akt 生存シグナル伝達の抑  
 制を介したアポトーシス誘導

- 中塩 文子<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>グラクソ・スミスクライン (株)

<sup>2</sup>東大・分生研・分子活性

<sup>3</sup>(財) 癌研究会・癌化学療法センター

低酸素誘導アポトーシスにおける HIF-1 複合体の機能

○鈴木 裕之<sup>1,2</sup>、富田 章弘<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>癌研・癌化学療法センター、

<sup>2</sup>東京大学分子細胞生物学研究所

微小管作用薬誘導性アポトーシスにおけるリン酸化型 Bcl-2 の役割

○清水 史郎<sup>1</sup>、田村 結城<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理研・抗生物質

膜貫通領域欠損型 Bcl-2 によるアポトーシス抑制効果

○田村 結城<sup>1,2</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>、飯塚 哲太郎<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理研・抗生物質、

<sup>2</sup>法政大・工

Furanonaphthoquinone 誘導体による肺腺癌細胞のアポトーシス誘導機構

○島村 英理子<sup>1</sup>、平井 圭一<sup>1</sup>、島田 ひろき<sup>1</sup>、小山 淳子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>金沢医科大学 解剖学第1講座

<sup>2</sup>神戸薬科大学 分析化学

ユリ科植物由来サポニン類のアポトーシス誘導作用

○松永 公浩<sup>1</sup>、Candra Ellyawati<sup>1</sup>、藤原 博典<sup>1</sup>、三卷 祥浩<sup>2</sup>、指田 豊<sup>2</sup>、大泉 康<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大学 大学院薬学研究所 分子生物薬学

<sup>2</sup>東京薬科大学 薬用植物学研究室

抗癌剤によるアポトーシス誘導における受容体依存性経路と非依存性経路の役割

○金 隆史<sup>1</sup>、田辺 和照<sup>1</sup>、井上 秀樹<sup>1</sup>、峠 哲哉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>広島大学原医研腫瘍外科

アポトーシス誘導複合脂質膜の制がんメカニズム—臨床応用を旨として—

○松本 陽子<sup>1</sup>、矢野 嘉宏<sup>1</sup>、山本 めぐみ<sup>1</sup>、上岡 龍一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>崇城大学大学院応用化学専攻

p53 を分子標的とした分子シャペロン癌治療の基礎的研究

○大西 武雄

奈良県立医科大学 生物学教室

## セッション7 血管新生・細胞骨格・その他

モデレーター

浜田 淳一 (北海道大学遺伝子病制御研究所 所癌関連遺伝子)

長田 裕之 (理化学研究所)

TZT-1027 の腫瘍壊死誘導作用

○渡辺 順一<sup>1</sup>、夏目 紹隆<sup>1</sup>、藤尾 奈美<sup>1</sup>、小林 基博<sup>1</sup>

<sup>1</sup>帝国臓器製薬 薬理研究部

VEGF 産生腫瘍細胞に対する TZT-1027 の抗腫瘍効果の検討

○夏目 紹隆<sup>1</sup>、渡辺 順一<sup>1</sup>、藤尾 奈美<sup>1</sup>、白岩 雅文<sup>1</sup>、小林 基博<sup>1</sup>、洪 泰浩<sup>2</sup>、西條 長宏<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>帝国臓器製薬 (株)、

<sup>2</sup>国立がんセンター研究所 薬効試験部  
腫瘍免疫増強と腫瘍血管新生阻害を意図したcytostatic drugs 併用療法が腫瘍肝転移巣に及ぼす抗腫瘍効果

○松本 岳<sup>1</sup>、戸井 雅和<sup>1</sup>、高橋 俊雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京都立 駒込病院 外科

可溶性血管新生因子受容体を用いた抗腫瘍血管新生療法

○上野 光

産業医科大学 医学部 病態医化学

神経芽腫サブセット間における differential screening と予後関連因子の探索

○大平 美紀<sup>1</sup>、犬塚 博之<sup>1</sup>、諸橋 愛子<sup>1</sup>、

町田 泰一<sup>1</sup>、宮崎 耕<sup>1</sup>、濱野 志穂<sup>1</sup>、

中村 洋子<sup>1</sup>、鈴木 穰<sup>2</sup>、菅野 純夫<sup>2</sup>、

隈 秀和<sup>3</sup>、野沢 巖<sup>3</sup>、中川原 章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉県がんセンター・生化学

<sup>2</sup>東大医科研・ゲノム解析セ

<sup>3</sup>久光製薬・中央研・新技開発

焼酎蒸留粕の特異的がん細胞増殖抑制効果

○上岡 龍一<sup>1</sup>、広瀬 茂<sup>1</sup>、松本 陽子<sup>1</sup>、家藤 治幸<sup>2</sup>

<sup>1</sup>崇城大学大学院応用化学専攻

<sup>2</sup>国税庁醸造研究所

悪性脳腫瘍症例の cDNA array 法を用いた解析

○山中 龍也<sup>1</sup>、芥川 茂<sup>2</sup>、宇塚 岳夫<sup>1</sup>、高橋 英明<sup>1</sup>、田中 隆一<sup>1</sup>、西尾 和人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>新潟大学 脳研究所 脳神経外科

<sup>2</sup>国立がんセンター研究所 薬効試験部

## セッション8 遺伝子治療

モデレーター

杉本 芳一 (癌研・化学療法セ)

吉田 純 (名大・院・医)

嫌気性菌を用いた固形癌の遺伝子治療の開発

○佐々木 貴之<sup>1</sup>、藤森 実<sup>1,3</sup>、中村 俊幸<sup>1</sup>、矢澤 和虎<sup>1</sup>、天野 純<sup>1</sup>、谷口 俊一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>信州大学 医学部 第二外科、<sup>2</sup>信州大学加齢適応センター環境適応部門、<sup>3</sup>信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

カルボニンプロモーターをもつ新規複製可能型 HSV-1 ベクターを用いた難治性-ヒト肉腫に対する標的遺伝子治療法の開発

○高橋 克仁<sup>1,2,3</sup>、橋尾 美穂<sup>1,2</sup>、野口 美香<sup>1,2</sup>、小阪田 正和<sup>1,2</sup>、淡田 修久<sup>1,2</sup>、荒木 信人<sup>1</sup>、宮武 伸一<sup>3</sup>、山村 倫子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪府立成人病センター、

<sup>2</sup>大阪大学大学院薬学研究所、

<sup>3</sup>科学技術振興事業団、

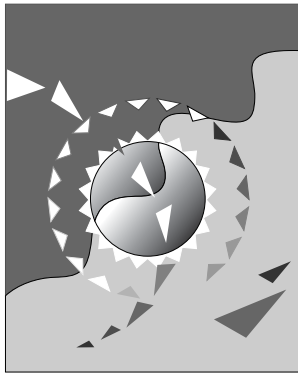
<sup>4</sup>大阪医科大学

悪性グリオーマに対する遺伝子治療臨床研究

○水野 正明<sup>1</sup>、若林 俊彦<sup>2</sup>、吉田 純<sup>2</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院 遺伝子治療学分野、

<sup>2</sup>名古屋大学大学院 脳神経外科学分野



## 特別講演

### Targeting host and malignant signal transduction pathways

### - New approaches to the treatment of cancer -

George Blackledge M.D. Ph.D.

モデレーター 上田 龍三 (名市大・医・第二内)

がん化機序とシグナル伝達関連分子は治療応用を念頭においた分子標的として最も詳細に研究が進展している分野の一つである。

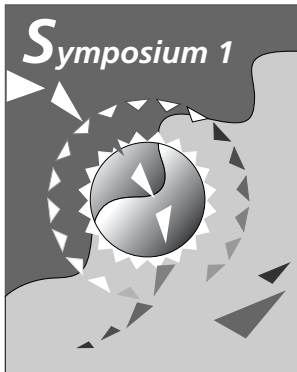
Blackledge博士はBirmingham大学の腫瘍部門の部長を永年勤められた後、1991年からはAstraZeneca Pharmaceuticalsの副所長でがん部門の部長職に就かれており、同社の制がん剤分野の治療戦略および臨床関連の責任者を勤められている。今回の講演では同社が精力的に進めているシグナル伝達関連分子を標的としたtranslational researchの代表としてVEGFレセプターとEGFレセプターの阻害剤(ZD6474, ZD1839)の生理学的機能から、現在進行中の臨床治療研究の現況を解説して下さった。

VEGFは元来血管内皮増殖因子、血管透過性亢進因子として単離されたもので腫瘍における血管新生や増殖との強い関与が指摘されている。VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるZD6474は前臨床研究にて経口投与での有効性が確認されており、ヒトの腫瘍細胞株細胞担がんマウスの実験では著明な腫瘍縮小効果が得られた。投与中止により再び腫瘍の増大を観察している。現在、進行がんに対する臨床第1相研究が開始されているという。

多くの上皮性腫瘍におけるEGFレセプターの過剰発現の研究はよくなされているが、ZD1839(Irresa)はEGFレセプターチロシンキナーゼのATP結合部位ににおける競合阻害剤として開発された分子標的薬剤である。本薬剤も経口投与剤であり、肺癌、前立腺癌、乳癌において従来の化学療法剤のような副作用もなく増殖抑制効果が得られてい

る。(本剤は本邦でも肺癌を中心に臨床第1相研究が着実に進められている)但し、肺癌においての治療からは、EGFRの発現の多い扁平上皮癌よりも腺癌に有効例が多く、必ずしもEGFRの発現程度と抗腫瘍効果が一致してなく、抗腫瘍効果の作用機序として多様性のあることが示唆された。また彼らは既にタキソテルなどのチューブリン阻害剤などのような薬剤との併用効果の有効性を紹介した、このことは分子標的治療剤の臨床導入の今後の方向性を示唆したものであった。

現在、臨床導入が期待されている分子標的治療剤のtranslational researchのあり方を実際に則り進行させている状況を十分拝聴でき、多くの現実的な問題点の質問をする機会が得られたことは会員にとって得るところが多かった。



## シンポジウム1

### Cytotoxic Target Based Therapy

モデレーター 鶴尾 隆 (東大・分生研)  
桑野 信彦 (九大・院・医)

近年、Receptor tyrosine kinase阻害剤などの分子標的治療薬が臨床応用されてきており、その有効性・抗腫瘍効果が示されつつある。こうした分子標的治療薬は、当初「その作用機序から考え cytostaticであるから腫瘍縮小を認めることはなく、従来の cytotoxic drug とは別の評価法が必要である」と考えられたが、実際には cytotoxic drug と同様に腫瘍縮小効果をもたらす得ることが明らかになってきたわけである。こうした観点から本シンポジウムが企画され、分子標的薬の臨床応用の現状と問題点についての発表があり、討論された。一方、新たな分子標的の探索や新しいアイデアに基づく創薬は、分子標的治療の発展に重要な課題であり、ますます期待されているところでもある。今回は、薬剤耐性のDNAチップを用いた解析について、またDNA配列をターゲットとする新たな創薬の試みについての発表があり、討論された。

第一に、田村 友秀先生 (国立がんセンター中央病院) が、「チロシンキナーゼ阻害剤の臨床応用」について発表された。毒性もなく腫瘍縮小ももたらさない「cytostatic」と考えられた分子標的薬剤も、実際にはほとんどのものが毒性を示し、一部の薬剤では腫瘍縮小も認められることがわかってきた。事実、ErbB2抗体の他、Bcr-Ablに対するチロシンキナーゼ (TK) 阻害剤 STI571、EGF受容体TK阻害剤として開発された ZD1839、OSI-774などの分子標的薬で、臨床で腫瘍縮小が認められた。これは、腫瘍量ががん細胞の分裂とアポトーシスのバランスに依存しており、cytostaticと考えられる分子標的薬であっても、このバランスを崩すことによって腫瘍縮小効果をもたらす得るため

と考えられる。したがって、分子標的薬であっても、臨床評価の原則は変わらず、腫瘍縮小の有無が臨床評価の重要なサロゲートマーカーとなりうるとの報告であった。このことは、前臨床データより腫瘍縮小が期待される薬剤、例えばVEGF受容体TKに作用するとされるSU6668、ZD6474などについては、早期臨床試験において腫瘍縮小の有無で評価できる可能性を示しており、分子標的薬の臨床開発において大きな進歩と考えられる。一方で、腫瘍縮小効果の評価では、すべての分子標的薬の効果を評価するのは困難である可能性が、会場より指摘された。実際、非常に様々な分子標的が考えられており、それに作用する分子標的薬の効果も様々な局面が想定される。臨床開発には、こうした想定される治療効果の側面からの分類も必要であるかもしれない。また、分子標的薬剤であるからには、薬剤が標的とする分子を実際に阻害すること、その阻害が効果の発現に関っていることを確認することが極めて重要であり、臨床開発につながるトランスレーショナルリサーチの発展が望まれる。

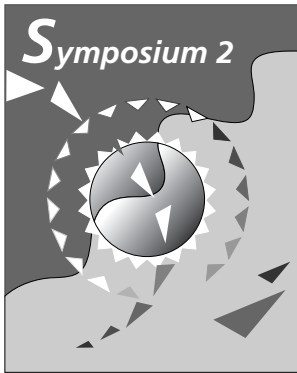
次に、小谷秀仁先生 (万有製薬 つくば研究所) が、「トポイソメラーゼ阻害剤 (インドロカルバゾール系) の耐性遺伝子のDNAチップによる解析」について発表された。NB506はインドロカルバゾール骨格をもつトポイソメラーゼI阻害剤であり、その耐性機構として既存のMDRとは異なる排出機構の存在が示唆されていた。このトポイソメラーゼ阻害剤の細胞外排出に関与する遺伝子を明らかにするため、耐性細胞株が種々樹立された。これらの耐性株と親株における遺伝子発現をDNA

チップを用い約 30000 種類の遺伝子について比較し、ABC トランスポーターファミリー遺伝子の BCRP 遺伝子の発現上昇が見い出された。また、BCRP 遺伝子の感受性細胞株への導入により同薬剤に対する耐性もたらされることが示された。本報告は、薬剤に対する耐性細胞を樹立し、その耐性機構を解析するという極めてオーソドックスな方法とニューテクノロジーの DNA チップによる遺伝子発現解析を組み合わせることで薬剤耐性因子の同定につながった事例である。新たな分子標的探索における DNA チップを用いた遺伝子発現解析の可能性を示すものとして位置づけられるだろう。一方、同定された BCRP については、そのトランスポーターとしての基質特異性や機能制御について不明な点も多く、今後の研究の進展が期待される。

最後に、飯田 博一先生ら(東京医科歯科大学 生体材料工学研究所)が、「ピロール-イミダゾールポリアミドによる DNA 塩基配列特異的なアルキル化と抗がん活性」について発表された。本発表は、DNA 塩基配列選択的なアルキル化剤を創製する新たな試みについての報告であり、ピロールアミドとイミダゾールアミドを組み合わせたポリアミドが塩基配列選択的に DNA に結合することを利用して、そのポリアミドにデュオカルマイシン A を付加することによって DNA アルキル化能を付与するというものであった。5あるいは6塩基対を認識する化合物、9塩基対を認識する化合物が合成され、予測した DNA 塩基配列を選択的にアルキル化することが示された。また化合物のデザインにより、DNA 配列選択的なインターストランドのクロスリンクを引き起こしたり、2分子で DNA の両鎖のアルキル化を起こすことが可能なことも示された。さらに、合成された化合物が、ある種のがん細胞に対して選択的な細胞毒性を示すことや化合物の DNA 認識配列の選択性の違いによって細胞毒性が異なることが報告された。こうした DNA 塩基配列選択性を付与されたアルキル化剤が、従来のアルキル化剤に比べ、抗腫瘍活性が増大するのか興味のもたれるところである。また、様々な技術的な問題を乗り越える必要はあるが、

がん細胞内の特定の DNA 配列・遺伝子配列を標的とした化合物の創製は非常に魅力的な化合物となると考えられ、今後の発展を期待したい。

本シンポジウムでもみられるように、分子標的治療研究では、新たな分子標的の探索、多岐にわたる分子標的の機能の解明などの基礎研究から臨床試験における評価法などの臨床応用上の問題点の検討まで、非常に広範囲にわたる問題を扱う必要があり、基礎と臨床の連携が必須であると思われる。今回のシンポジウムでテーマとなった cyto-static と cytotoxic については、基礎研究者と臨床医の間で若干見解に隔たりがあるようにもみえる。これは、培養がん細胞レベルで観察される現象と最終局面である臨床での治療効果との間に直線的な関係がないことも一因であろう。こうした隔たりをうめていくためにも、臨床医と基礎研究者との連携が進むことを期待したい。



## シンポジウム2

### ポストゲノムの新展開

モデレーター 有吉 寛 (県立愛知病院)  
岡部 尚文 (日本ロシュ)

本シンポジウムでは、東京大学医科学研究所の中村祐輔先生、国立小児医療研究センターの辻本豪三先生、エーザイ株式会社の大和隆志先生の諸先生方から講演をいただき、第一線で活躍されている研究者の立場から、ゲノム情報の活用についての現状と将来の可能性について紹介して頂きました。ゲノム情報の利用は大きく分けて創薬、開発に利用される場合と診断、治療に利用される場合の2つのケースがあると考えられ、また、ゲノム情報の活用方法という側面からは、マイクロアレーなどによる遺伝子の発現解析とSNIP解析などによる遺伝子の変異解析という2つに大別されると思います。創薬、開発という観点では細胞や組織レベルでの遺伝子発現解析の結果を新規抗癌剤標的分子の探索、同定に利用する試みが中村先生の研究室をはじめとして世界中で盛んに行なわれており、現在数々の新規標的分子の候補が同定

されつつあります。また、辻本先生の講演にもありましたように、遺伝子の変異解析からも疾患原因遺伝子を同定する研究が精力的に行われております。ひとたび標的分子が同定できれば、その発現、変異プロファイルから実験モデルを選択したり、この情報を基にデザインされる抗癌剤の標的癌種を予測することも可能となります。さらに、大和先生が講演で示されたように、発現解析の手法は薬剤をプロファイリングしたり、薬剤の作用機作を明らかにすることにも、非常に有効な手段となり得ます(図1)。一方、診断、治療という目的では、遺伝子の発現解析や変異解析を通して、個々の患者さんの薬剤感受性、予後あるいは毒性を予測出来る因子を同定することにより、各患者さんにあった薬剤を適量処方し、無駄な治療を回避すること、即ち個別治療に生かそうとする試みがなされていることも中村先生の講演で示されま

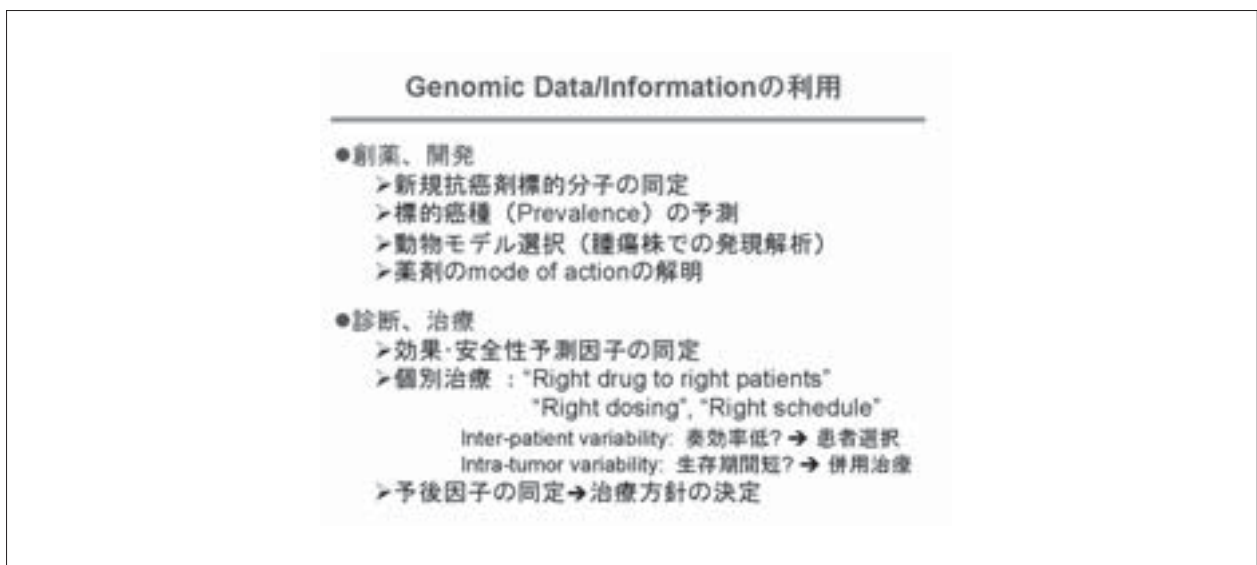


図 1



した。更に、疾患の原因となる遺伝子の変異が同定されれば、これを疾患危険因子として用い、疾患の早期発見に役立てることが出来ると考えられます(図1)。マイクロアレー法は一度に多くの因子を測定することを可能にするため、これまで一つの因子では判定がつかかねるような症例においても、複数の予測因子を組み合わせることで精度を増した予測が可能となり、特に抗癌剤治療では最適な抗癌剤の組み合わせを患者ごとに高い確率で予測することが期待されます(図2)。その結果、今後新規分子標的薬剤としてデザインされる抗癌剤は、実際に臨床で用いられる場合に個別治療に用いることが可能であるという条件を満たすこと

が重要になると考えられます。

それでは、これらの手法を用いれば、比較的容易に新規標的分子そして新規分子標的薬剤を探し当て、それを個別治療に用いることが出来るのでしょうか?それを実現させるためには、いくつかの解決すべき問題点があるように思われます。創薬、開発という点では、以下のような問題が考えられます。まず、数多くの標的分子の候補が同定されますので、どのような基準を用いればこのなかから最適な標的分子を選択できるのかという問題です。2番目は上の問題とも関連しますが、選択された標的分子が標的分子として適切であるという proof of concept をどのようにして確立すれば

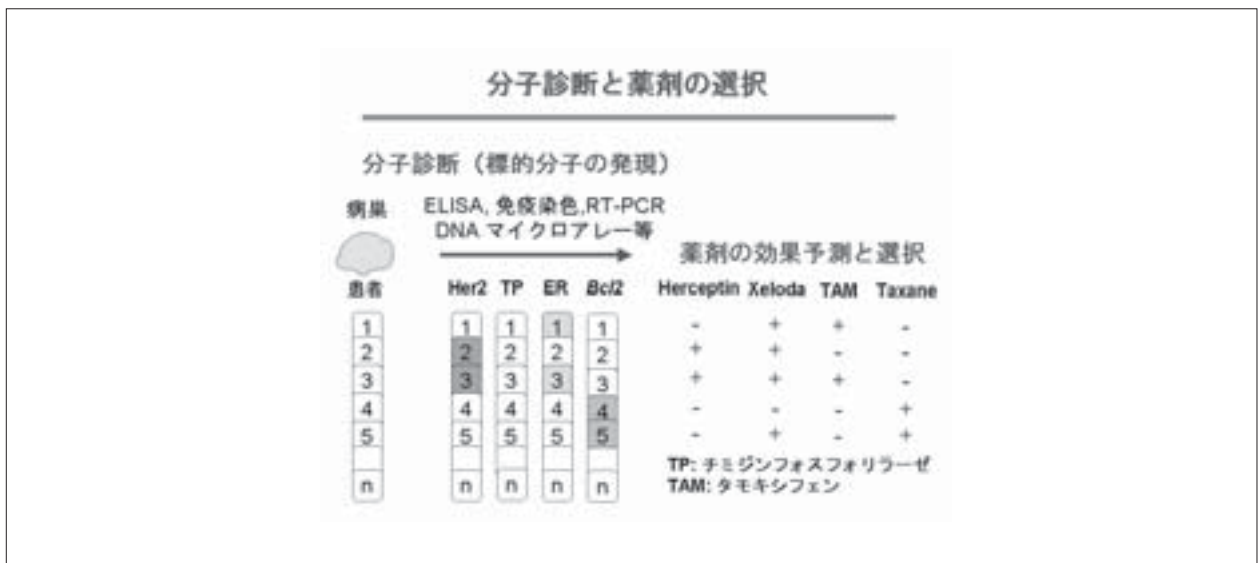


図2

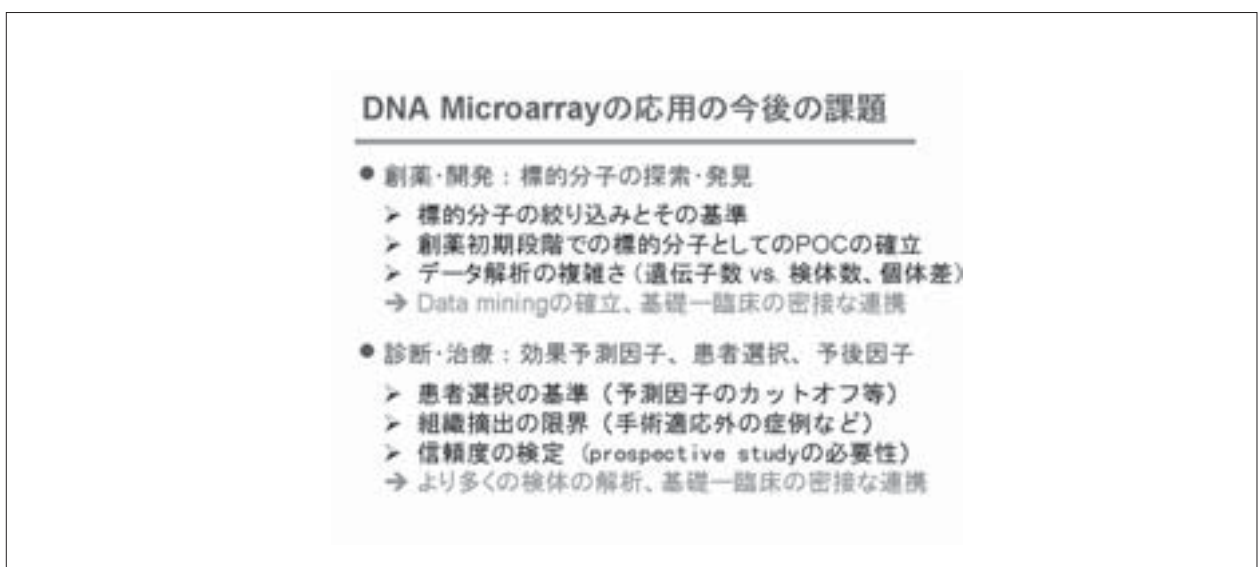


図3

よいのかということです。細胞レベルで証明できればよいのか、動物レベルで証明されなければならないのか、結局はこれまで同様その標的分子に対してデザインされた薬剤を臨床試験で試してみるまでわからないのかという問題です。3番目は特にマイクロアレーの遺伝子発現のデータ解析が極めて複雑であることです。特にヒト検体を用いて解析を行う場合、一般的には個体差が大きく解析対象となる遺伝子の数も非常に多いのに対して、検体数が極めて少ないことも解析を困難にしている原因の一つと思われます。また、組織提供者のバックグラウンドや臨床検体の質の不均一性も解析上大きな問題となり得ます。診断、治療への応用に関しては、ある因子の腫瘍内発現レベルによって患者を選択する場合実際にカットオフ値をどう設定すればよいのか、手術適応外症例などのケースで腫瘍組織を摘出できない場合はどう対処するのか、バイオプシーサンプルの場合はサンプルの quality や部位差をどう克服するのか、或いは効果や予後等の予測式を確立した場合その信頼度がどの程度のものなのか、といった問題が現実的には起こりえるのではないのでしょうか。特に予測式の信頼度を証明するためにはかなり大がかりな *prospective study* を行う必要があると考えられます。上記の問題点を解決するためには、大学、病院、研究所、企業の間で臨床と基礎の研究者の相互理解と更なる密な連携が必須であることを改めて認識させられました。更に質の高いデータを短期間で出し、そのデータをなるべく多くの研究者で共有できるデータベースを構築してはどうかという提案も出されました。そのためには一定の基準で定められた方法により、全国的にまとまった或いは集中した形で検体の採取及び解析を行なっていくような体制の可能性についても、今後検討していく必要があると思われます。



## ワークショップ

### Translational study

モデレーター 新津洋司郎 (札幌医科大・第4内科)  
福岡 正博 (近畿大・医)

#### イントロダクション

近年、新しい概念の抗腫瘍薬“分子標的薬”の開発が盛んに進められている。従来の抗癌剤が細胞のDNA損傷を与えるのに対して、分子標的薬は細胞の癌化、または癌の増殖、進展に関与する癌特異的な細胞内分子を標的として、癌の増殖を抑制したり、癌の進展を阻害することを目標とした薬剤である。これらの薬剤を臨床的に正しく評価するには多くの問題点が指摘されている。主なものは、至適投与量の決定方法、そして薬効の評価方法である。しかし、これらの薬剤は、標的分子に対して特異性が高いと考えられるので、標的分子における変化を観察すること、すなわち分子標的薬の臨床開発には translational study (research)が極めて重要となる。例えば、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)のチロシンキナーゼ阻害剤である ZD1839においては、その投与前後で皮膚の生検を行い、MAP kinaseやKi-67の発現を検討したり、癌組織中における Ki-67、c-fos mRNA をモニターする方法が試みられ、臨床評価に重要な情報が得られている。このように癌細胞、組織、皮膚、血球などを用いたTranslational Studyが臨床評価のモニターとして検討されている。

この translational study というワークショップでは会長の御意向で別紙のような4題が選択された。

translational study は創薬の探索から始まってそれを如何に臨床応用にまで持っていくか、という研究であるので、その流れに添って演題を並べ替えてみた。各演題で取り上げられていた薬剤はそれぞれ異なっていたので、studyの各ステップを全

て網羅している訳ではないが、それなりに重要な課題はカバーしていた。

まず、薬剤探索の標的分子として「FLT3変異型レセプターを選択した」研究が名大第1内科を中心に発表された。対象疾患は急性骨髄性白血病(AML)である。FLT3に結合するLyn Kinaseを特異的に阻害するPP2がそのdown streamにあるSTAT5の活性化と増殖を抑制したことから将来的に治療薬となる可能性が指摘された。

Translational studyでは標的分子と薬剤が見い出されたなら次に薬剤の作用機作を十分に把握する作業も重要である。「p53を標的とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI)のアポトーシス誘導療法」はまさにこの点をカバーする演題で札幌医大第4内科が発表した。HDACIは最近分化誘導剤、あるいはアポトーシス誘導剤として注目されているものである。しかし、その標的分子は必ずしも明解にはされていなかった。本研究では、HDACIがp53分子の373 Lysine, 382 Lysine残基をアセチル化を介してNOXA遺伝子、PIG遺伝子を誘導しアポトーシスを惹起することが明らかにされた。

Translational studyが進み、いよいよ臨床試験に突入すると、最も大切な研究は pharmacokinetics pharmacodynamics, pharmacogenomicsなどを明らかにすることである。

国立がんセンター研究所、同病院、癌研病院の「タキサン化合物における pharmacogeneticアプローチ」はまさにこの種の研究の一部で、DNAチップを用いた解析から薬剤にexposeされた時の癌細胞の遺伝子発現パターンの変化を調べ、薬剤

耐性効果をもよめる可能性の因子を明らかにしようとするものであった。また実際に薬剤が有効であった症例に同様な解析を加え臨床効果のサロゲートマーカーとなり得る遺伝子を同定する研究も進行中とのことであった。

さらに translation study を進めて、実際に臨床 (phase I) 試験 pharmacokinetics, pharmacodynamics を行った発表が近畿大第四内科、国立がんセンター、東大生物統計学、ヤンセン KK から発表された「farnesyl transferase inhibitor (FTI) R115777 の臨床第I相試験」である。対象疾患は、非小細胞肺癌、大腸癌、食道癌、胸腺癌などである。DLTやMTD, PKを決定した根拠が述べられ、本邦でも欧米と本質的に違いがないことが確認された。

また前演題と同様に cDNA macroarray を用いた解析結果も発表され、今後の tailor made 医療に対応して行く方向性が示された。

以上の4演題はいずれも内容が充実しており、フロアからの discussion も活発に行われた。



## 癌遺伝子産物・シグナル

モデレーター 上原 至雅 (国立感染症研究所)  
吉田 稔 (東大・院・農生科)

### イントロダクション

つい先日の5月10日、アメリカのFDAが*Bcr-Abl*のチロシンキナーゼ阻害剤をCMLに対する抗癌剤として認可した、というニュースが報じられた。Novartisのグループが開発したSTI571/Gleevecという抗癌剤である。開発がはじまったのが1993年なので8年目の認可ということで、抗癌剤としては異例の早さである(図1)。

8年前の1993年、わが国はどのような状況だったかということ、ちょうど、この分子標的治療研究会の前身である文部省の第1回ワークショップ「癌化学療法分子標的」が開かれた年である。そ

の年は、演題が多くて、たしか一人3分間の発表であった。癌遺伝子、シグナル伝達のセッションで埼玉がんセンターの本間先生がハービマイシンがCMLに有効であることを示した。鶴尾先生が本当に標的になるのかと問いただされ、私(上原)も一生懸命可能性を訴えたことを覚えている。ハービマイシンは残念ながらその強い肝毒性のために薬にはなっていないが、本間先生や岡部先生(北大3内)ら日本の研究者の当時の先駆的な研究がSTI571/Gleevecの成功の陰にあったことが、もっと認識され評価されていいのではないと思われる。

それから8年、この確かな標的に対して、薬にしたのは外国のグループというのが現実である。21世紀の分子標的治療時代の幕開けにふさわしい成果に我々もNovartisのグループに拍手を送りたい、と同時に、日本でなぜオリジナルな研究があったのにそれが生かせなかったか、残念な複雑な心境でもある。自分自身の反省の念も含め、教訓としてあえて申し上げた。

さて、この薬であるが、実は標的のプロテインキナーゼは*Bcr-Abl*だけではなく、*c-Kit*とPDGFRのチロシンキナーゼも抑える。おそらくそのために、CMLだけでなく、胃癌にも効く、肺癌にも効きそうだということが臨床研究の過程で次々と明らかになってきている。このような現実を見ると、8年前からいつも議論になっていることであるが、果たしてこのような阻害剤にどれだけ厳密な特異性が必要なのか、もしかしたらある程度broad specificityがあってもよい、という考え方もなりたつような気もする。このセッションでは、

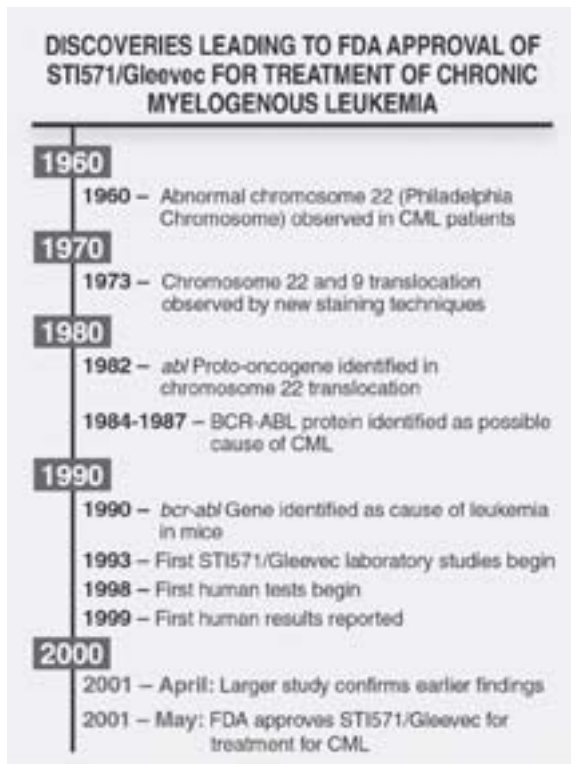


図1

このようなこともテーマのひとつに考えながら進めさせていただいた。以下にいくつかの演題について解説する。

## サマリー

松延ら(九大医)はEwing肉腫の原因であるt(11;22)転座によって生じる融合遺伝子EWS-Fli1の標的分子を解析し、EWS-Fli1によって発現増強を受ける遺伝子としてE2F1を同定した。そこでE2F1-decoyを作製してEwing肉腫細胞に作用させたところ、E2F1結合配列依存的にEwing肉腫細胞の増殖が抑制されたことから、Ewing肉腫に対する分子標的としてのE2F1が提案された。この発表に対し、EWS-Fli1そのものを標的とする方が選択性が高いのではないかという質問があった。

木岡ら(京大農)は正常細胞とがん細胞を区別する最大の特徴である増殖の足場依存性に着目した。正常細胞では、足場のない非接着状態では増殖因子に応答したMAPキナーゼの活性化が起らない。これは細胞接着シグナルがMAPキナーゼの活性化に必要であることを示している。一方、がん細胞では細胞接着シグナルに依存せずMAPキナーゼの活性化が見られる。木岡らは細胞膜裏打ちタンパク質ピネキシンを過剰発現することにより、非接着状態の正常細胞にもMAPキナーゼの活性化を誘導することに成功した(図2)。さらに変

異解析の結果、ピネキシンの細胞骨格タンパク質(ビンキュリン、アクチンなど)との結合やシグナル伝達分子Sosとの結合に関与する3つのSH3ではなく、それらの間に存在するリンカー領域がこの足場非依存的MAPキナーゼ活性化に重要であることを示した。今後、がんの足場非依存的な増殖とピネキシンとの関連が明確になるかどうか注目される。

細川ら(長崎大・薬)は細胞生存シグナルに関与するPI3キナーゼ/Akt系のがん化と化学療法感受性との関連を解析する目的でPI3キナーゼ/Akt系が恒常的に活性化されているがん細胞株に対するPI3キナーゼ阻害剤(LY294002)の効果を解析した。その結果、この阻害剤単独では細胞死を誘導できなかったが、微小管重合阻害剤と併用したときにのみ相乗的な細胞死誘導効果が認められた。PI3キナーゼ/Akt系が活性化していない細胞ではこのような相乗効果が見られなかったことから、PI3キナーゼ/Akt系が微小管重合阻害剤の感受性を制御していることが示された。

秋元ら(群馬大医)はHsp90阻害剤ゲルダナマイシンを使って、がん細胞の温熱ストレス応答におけるHsp90の役割を検討した。ゲルダナマイシン処理により、ヒートショックファクターの活性化やHsp70の誘導が見られ、温熱との併用でその効果は増大した。一方、温熱によるMAPキナーゼや

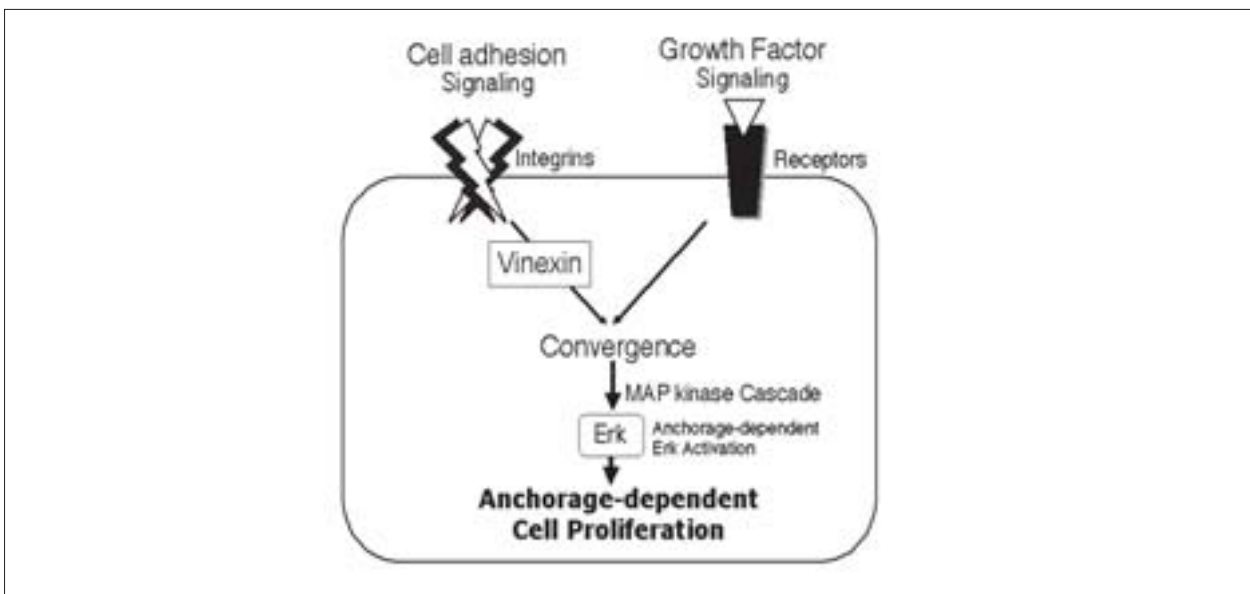


図2

Aktの活性化はゲルダナマイシンによって抑えられた。この効果はHsp90の阻害によってRafやAktの安定性が損なわれた結果であると考えられる。いずれにせよ、Hsp90の阻害は、当初の予想に反して温熱効果を増感させることが判明した。

井岸ら(鳥取大医)はROCK阻害剤Y-27632の抗腫瘍活性について検討した。ROCK阻害剤は浸潤・転移を阻害すると考えられるが、それ自体にも実験的な抗腫瘍活性が報告されている。Y-27632は単独ではほとんど細胞障害性は認められなかったが、Y-27632を24時間前処理するとシスプラチンによる細胞障害性を相乗的に亢進させた。この時、focal adhesion kinaseが抑制されていたことから、このことがシスプラチンとの相乗作用に関与する可能性が推定された。この発表に対し、フロアからY-27632前処理によってS期細胞の蓄積が見られたことから、細胞周期への作用が相乗作用と関連するのではないかという意見があった。

加賀野井ら(京大院腫瘍外)は食道扁平上皮がん細胞のいくつかはEGFによって特異的に増殖が停止し、アポトーシスが起ることを見いだした。この時STAT1シグナル伝達系が活性化していた。正常細胞でもEGF-STAT1系の活性化が見られたがアポトーシスは起らなかったことから、これらのがん細胞ではEGF-STAT1系の活性化が選択的な分子標的となる可能性が示された。

中野(九大院病態修復内科)はSrcチロシンキナーゼがタキソテールによるアポトーシスを増強することを見いだした。この活性はRasを介さず、Bcl-2の発現上昇を引き起こし、タキソテール処理によってそのBcl-2がリン酸化されたためと考えられた。このBcl-2のリン酸化はSrcチロシンキナーゼ阻害剤ハービマイシンAによって阻害され、同時にアポトーシスも抑制されたことからSrcの下流のシグナル伝達によってBcl-2リン酸化が行われると推定される。Bcl-2リン酸化の分子機構は、微小管阻害薬の感受性と関わる重要な問題であり、今後の進展が期待される。

## まとめ

分子標的治療を成功させるに当たってそのターゲットの選定がいかに重要であるかは、冒頭で紹介したSTI571/Gleevecの例を見ても明らかである。この場合の分子標的はCMLに特異的に存在する*Bcr-Abl*のチロシンキナーゼであり、正常細胞には存在しないと考えられるため、その選択性は極めて高いといえよう。実際には、STI571/Gleevecの標的は*Bcr-Abl*のみではなかったが、治療上の問題にはならなかった。一方でこのような分子標的治療薬は"cytostatic"であって、がんを殺すことはできず、その効果は十分でないと思われていた時期もあった。ところがSTI571/GleevecによってCMLに選択的にアポトーシスが誘導され、その効果は劇的であった。この成功が新たな分子標的治療薬開発の後押しとなることは間違いないだろう。

今回も多く分子標的の提案があった。しかし、これらが真にこれからの分子標的治療のターゲットとしてふさわしいかどうか、十分に検討されなければならない。また、仮に十分に理想的なターゲットであったとしても、実際の創薬が可能なのかどうかも重要なポイントである。この分野の進展が臨床から大きな期待が寄せられていることを念頭に置き、分子標的の提案に偏らず、分子標的の妥当性の検証(validation)、スクリーニングを含めた創薬研究、候補化合物の活性評価など、創薬に向けた多段階ステップのそれぞれのステージの研究がバランスよく行われることを期待したい。



## 細胞周期・ホルモン・レセプター

モデレーター

曾根 三郎 (徳島大・医)

秋永 士朗 (協和発酵・創薬研)

### イントロダクション

細胞周期・ホルモン・レセプターのセッションでは合計6題の演題があり、大まかに分類すると最初の4題はイントロダクション細胞周期・ホルモン・レセプターのセッションでは合計6題の演題があり、大まかに分類すると最初の4題は細胞周期のチェックポイントに関わる演題であり(図1)、後の2題は癌細胞と周辺Stroma細胞との相互作用に関わる演題(図2)と分類できる。細胞周期チェックポイントは、その活性化剤あるいは阻害剤がいずれも抗癌剤としてのPotentialを秘めており、更に既存抗癌剤の有効性を高めるあるいは耐性を解除するアプローチにおいても重要な位置を占める。最近のトレンドとして癌細胞とその環境

因子との相互作用が注目されており、血管新生阻害剤を含めて新たながん治療の標的となる可能性が高い。

### サマリー

且(癌研・癌化療セ)らは抗がん剤の感受性を規定する遺伝子発現変動の同定を目的としてアドリアマイシン処理後のヒト肺がんA549細胞での遺伝子発現変化をcDNAアレイ法によって解析した結果、最も顕著な発現低下を示す遺伝子としてcyclin Bを同定した。同様な発現変動はSN38あるいはトポテカン処理でも誘導されたが、シスプラチン処理では誘導されず、抗がん剤選択性が見られた。その発現低下の意義に関しては今後の課題

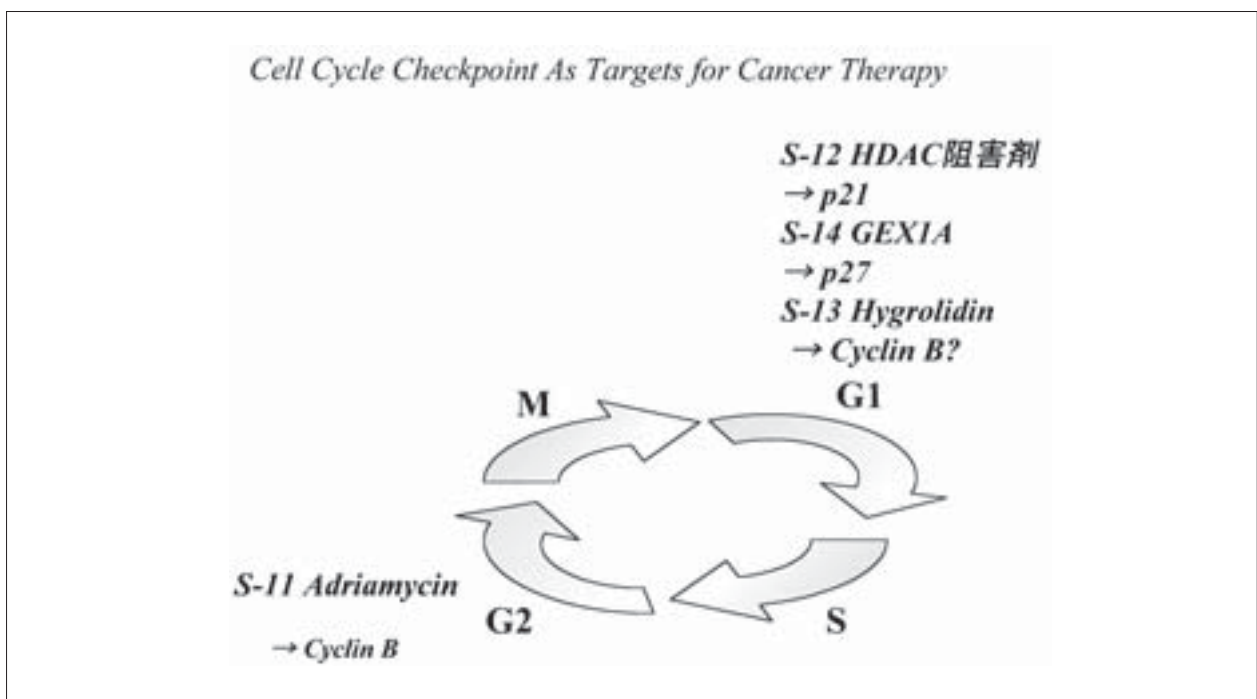


図1



であるが、cyclin B が特定のタイプの抗がん剤の G2/M 期のチェックポイントとして機能する可能性を示唆しており、今後の解析が待たれる。

島村(九州大学医学部整形外科)らは、Ewing肉腫(ES転座による生成する融合遺伝子EWS-Fliが、CDK阻害蛋白質P21の転写を抑制することを報告して来た。一方、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤は多くの癌細胞でP21の発現を誘導することが知られていることから、ES細胞株SK-N-MC株を *in vitro* で Sodium ButylateあるいはFK228といったHDAC阻害剤で処理した明らかなP21の誘導が確認された。本研究は遺伝子転座による特定の遺伝子の転写抑制をHDAC阻害剤で解除し、癌選択的な分子標的治療を可能とする方向性を示唆しており、非常に興味深い。既に、多くのHDAC阻害剤が臨床入りしており、現実的な治療の方向性と考えられる。

川田(微生物化学研究所)らはCyclin EあるいはAを過剰発現する細胞株に選択的な細胞死を誘導する物質のスクリーニングを実施し、放線菌の培養液から Hygrolidin 類物質を単離・同定した。これら一連の化合物はVATPase阻害剤として知られているが、同化合物群はヒト大腸癌細胞DLD-1株に対してG1/S期集積作用を示し、細胞内でCDK4およびCyclin Bの発現を抑制しかつP21を誘導す

ることが明らかとなった。

吉田(東大大学院・農芸生命科学研究科)らは、様々な導入遺伝子プロモーターの活性化を引き起こし、細胞周期をG1およびG2期で停止させる抗癌物質ハーボキシジエン(GEX1A)の作用機構解析を実施した。GEX1Aは細胞内でCDK2結合能を保持した22KdaのC末切断型P27蛋白を誘導することが明らかとなり、その発現誘導にはP27遺伝子のスプライシング異常が関与することを突きとめた。GEX1Aによるスプライシング異常の誘導はP27遺伝子に限定されず、他の遺伝子でも同様な作用が認められた。その分子標的は未だ不明であるが、新たな癌治療の標的となる可能性もあり、注目される。

久場(阪大院・医・バイオ腫瘍生化学)らはHGFアンタゴニストNK4分子のN末端ヘアピンドメインを欠失させた4個のクリングルドメイン分子K1-4が、HGFアンタゴニスト活性を示さないにも関わらず、HGF、VEGFおよびbFGFと言った血管新生促進因子による内皮細胞の増殖および遊走を強く阻害することを見出した。クリングルドメインを有する血管新生抑制因子としてはAngiostatinが良く知られているが、K1-4の作用はAngiostatinよりも強く、将来的な臨床応用の可能性が示唆された。

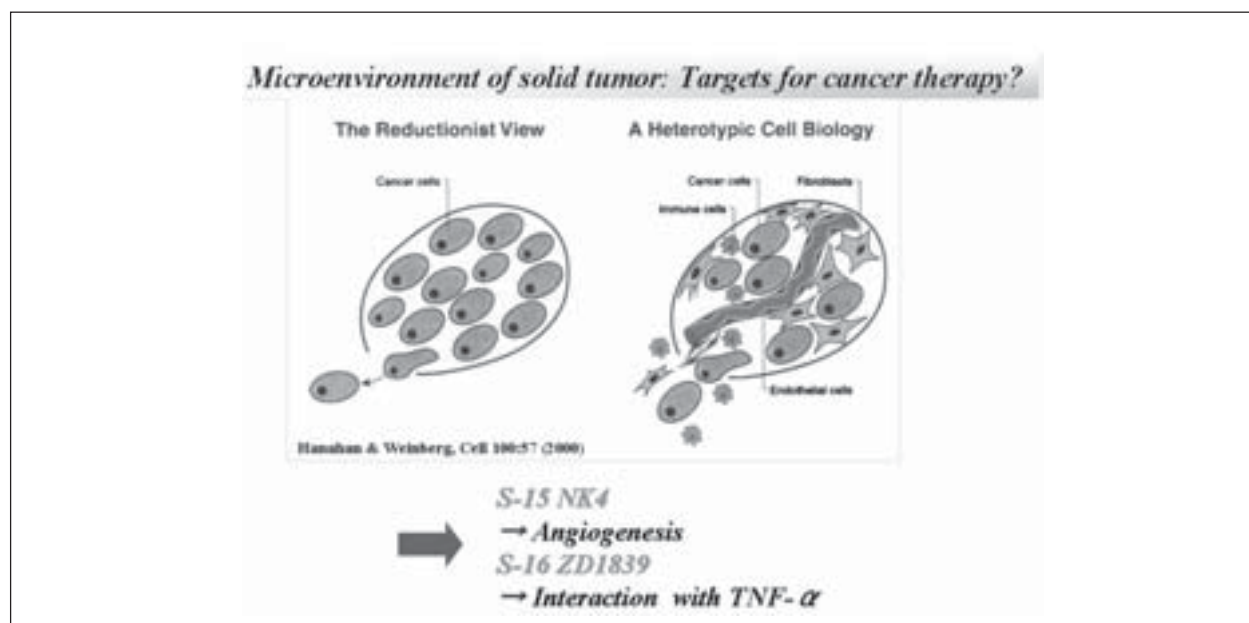


図2

大森(昭和大学・腫瘍分子生物学研究所)らは、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤ZD1839(Iressa)がヒト肺癌細胞株PC-9に対して*in vitro*では殆どアポトーシスを誘導しないにも関わらず、*in vivo*では強くアポトーシスを誘導することに注目し、*in vitro*でZD1839とTNF- $\alpha$ との併用効果を検討した。その結果、両薬剤とも単独では全くアポトーシスを誘導しない濃度同士を併用した場合においても、明らかなアポトーシス誘導(相乗効果)が確認された。その併用効果のメカニズムとしてはTNF- $\alpha$ によるAKTの活性化をZD1839が阻害することおよびTNF- $\alpha$ によるNF- $\kappa$ Bの活性化をZD1839が阻害することが重要である可能性を示唆するデータが得られた。所謂、Cytostatic Agentによる腫瘍縮小効果の作用メカニズムを解明する上で非常に興味深い研究と言える。



## 転写・DNA傷害、修復・テロメラーゼ・テロメア

モデレーター

河野 通明 (長崎大・薬)

山下 順範 (協和発酵・医薬総合研)

### イントロダクション

ヒトゲノムの解析が進み、生命活動を支える基本プログラムの全貌が解明されようとしている。ゲノムに含まれる遺伝情報は、「遺伝子発現」という過程を通して機能的分子に姿を変えた後に、生命活動の維持に関わることになる。遺伝子発現はクロマチンの構造調節やDNAおよびDNA結合蛋白質(ヒストン等)の修飾という複雑な生体システムの中で制御されており、これは「エピジェネティクス」と呼ばれている。遺伝情報を正常に機能させるためには上記システムが正常に働くことが重要であり、エピジェネティクスの異常が細胞癌化につながる事例(メチル化による癌抑制遺伝子の不活化やヒストンアセチル化酵素の変異など)も多く知られている。したがって、遺伝子発現を調節するゲノム全体としての調節メカニズムを解析することは、癌化の機序を知る上でも、また新たな癌治療のアプローチを切り開く上でも重要である。本セッションでは、ゲノム・DNAが関与する現象をキーワードとした幅広い視点からの研究を取り上げ、基礎研究と応用研究(癌治療)の接点を、「新しい創薬標的の発掘」、「新しい癌治療方法の開発」という点から考察した。

### サマリー

岸川(理研、他)は、遺伝子発現の負の制御に関与しているDNAメチル化酵素の発現調節機構に注目し、特にゲノムDNAのメチル化を維持していると考えられるDnmt1の転写活性化エレメントを解析した。まず、癌細胞においてDnmt1の発現亢進および活性化を認めた。次いで、Dnmt1の転

写開始点より-300 bpの領域にその転写を活性化するエレメントを見出し、それに特異的に結合するタンパク質としてSp1、Sp3を同定した。Sp1、Sp3はそのプロモーター領域にGCボックスを持つ遺伝子の発現に関与する普遍的な転写因子であり、どのような転写因子との組み合わせによってDnmt1の発現が制御されるかに関する詳細な解析が待たれる。

辻江ら(大阪大)は、核内受容体の一つを構成するligand依存性の転写因子、Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PRAR $\gamma$ )の活性化が消化器癌細胞の増殖性に及ぼす影響を、PRAR $\gamma$ 活性化能の異なるTroglitazone (TZD)及びその代謝物等を利用して解析した。その結果、各癌細胞におけるPRAR $\gamma$ 活性化の程度と増殖抑制効果の間に高い相関を認め、これよりTZDの癌細胞増殖抑制作用はPRAR $\gamma$ 経路を介して誘導されている可能性を提示した。PRAR $\gamma$ 活性化以降、癌細胞増殖抑制に至る経路の詳細は不明だが、PRAR $\gamma$ が消化器癌治療の新たな分子標的となる可能性を示した点で興味深く、今後の研究の発展に期待したい。

横山ら(理研、他)は、従来の研究よりc-junのトランス活性化はF9細胞に分化を誘導し、その際の鍵を握るエレメントとしてDREを同定している。今回、DREに結合する転写因子複合体DRFに、新規AP-1リプレッサーJDP2が含まれることを報告した。JDP2はATF-2と分子会合するbZip型の核内転写因子であり、DRE依存性のp300とATF-2による転写活性を完全に抑制する新規抑制因子である。クロマチン免疫沈降実験より、JDP2はHDAC3をリクルートし、c-junの転写活性をおさ

え、更にレチノイン酸による F9 細胞の分化誘導を抑制する事を見出した。分化制御のみならず AP-1 リプレッサー活性を有するため、新規薬剤としての開発が期待される。

藤(九州がんセンター)は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) とヒストンアセチル化の相関を、食道癌切除検体を用いて解析した。ヒストン H4 のアセチル化は癌化初期では亢進しているが、浸潤が進んだ癌では逆に低下していた。一方、HDAC1 の発現は浸潤が進むにつれて低下する傾向が認められ、HDAC1 の発現が高い部位では H4 のアセチル化が高い事が報告された。HDAC には 8 種類以上の family が報告されており、HDAC1 の動態だけでヒストンアセチル化との関連を議論することは困難であろう。しかし、HDAC 阻害剤の臨床応用を考える上でも、腫瘍組織における HDAC の発現とヒストンアセチル化の関連は重要であり、さらに詳細な解析が待たれる。

千野ら(日本化薬、他)は、微生物代謝産物から見出された新規 DNA helicase 阻害物質 heliquinomycin の生物活性を報告した。Heliquinomycin は DNA 複製に関わる他の酵素 (トポイソメラーゼ I、II、DNA ポリメラーゼ $\alpha$ 、など) は阻害せず、また

DNA ではなく酵素への直接作用と推定されるメカニズム解析の結果から、これは helicase に対する特異性の高い阻害剤と考えられた。Heliquinomycin は培養細胞系では DNA 合成阻害、G2 期停止を誘導し、マウス腫瘍モデルにおいても強い増殖抑制効果を示した。Heliquinomycin に対する各種癌細胞の感受性パターンは既存の抗癌剤と異なることから、新規抗癌剤リードとして今後の展開が期待される。

京ら(金沢大学、他)はテロメラーゼ (hTERT) の癌特異的発現に着目し、そのプロモーターを adenovirus ベクターに組み込んで、癌選択的発現ベクターを構築した。アポトーシス誘導遺伝子として Bax を用いてベクターを作成し、binary system を利用してその有用性および安全性を検討した結果、それは培養細胞系だけでなくマウス腫瘍モデル系においても強い増殖抑制効果を示した。その際、脾臓、肝臓などの正常組織では Bax の発現が認められず、高い癌選択性が期待できるベクターである可能性が提示された。テロメラーゼを阻害剤探索の分子標的として捉えるだけでなく、そのプロモーターを癌の遺伝子治療に応用できることを示した点で興味深い。

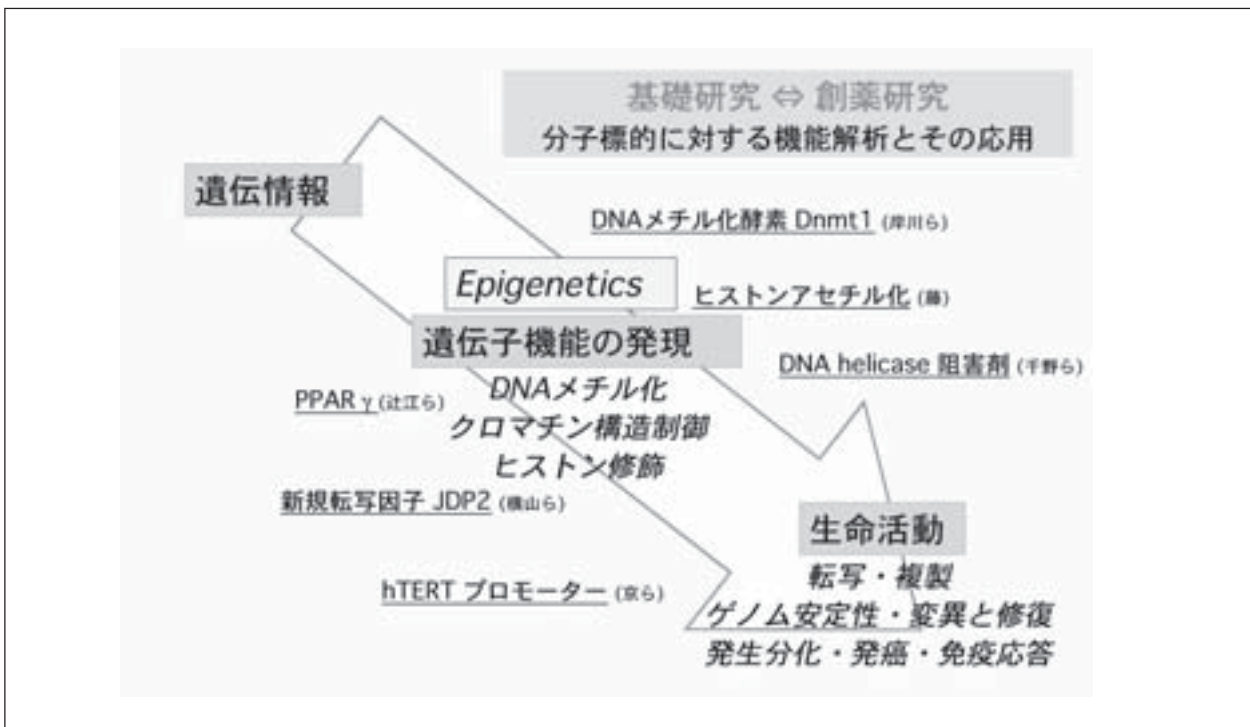


図 1

## まとめ

今回発表された各研究内容を、「エピジェネティクス」という観点から、図1のようにまとめた。何れの報告にも癌治療へのシード(種)が多く含まれているが、一方、「新しい癌治療方法の開発」という点からみれば、各研究の進展状況は、種から出芽したばかりのものから、ツボミが膨らみつつあるものと、様々である。各研究の飛躍的な発展を期待したい。



## 感受性・耐性

モデレーター

秋山 伸一 (鹿児島大)

植田 和光 (京大)

### イントロダクション

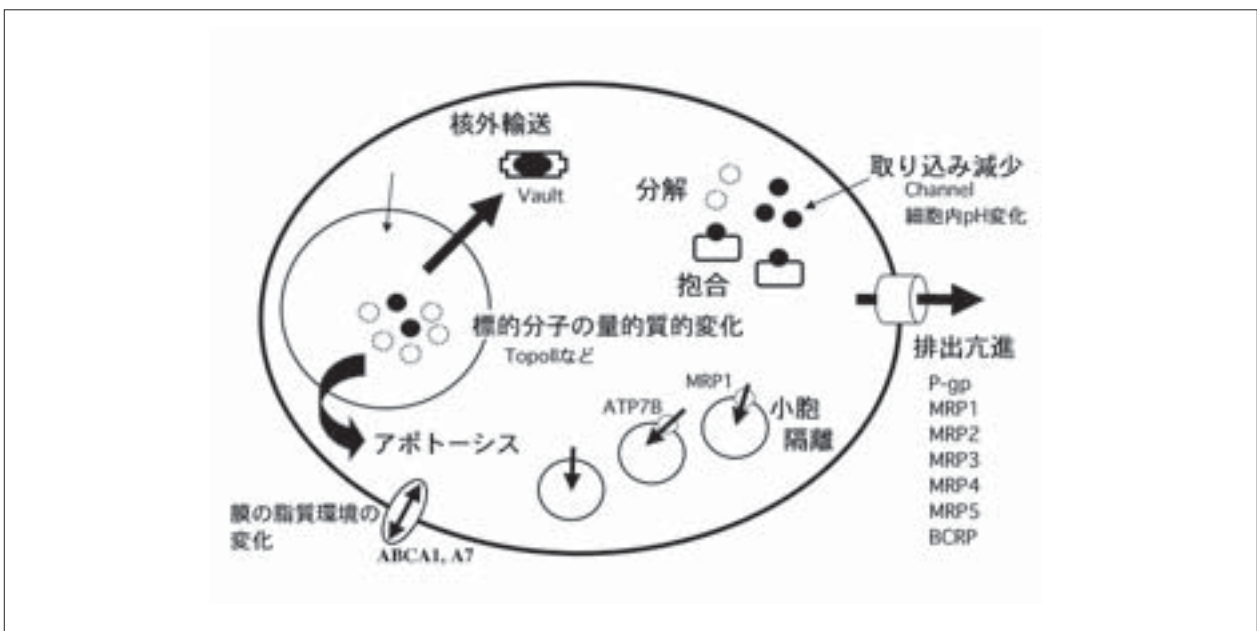
構造または作用点が異なる多くの抗がん剤に対してがん細胞が同時に抵抗性を示す“多剤耐性”の獲得は、がん治療の大きな問題である。多剤耐性に関与する遺伝子としてMDR1、MRP1、MRP2など、ATP加水分解に依存してさまざまな構造の抗がん剤を排出する“ABCトランスポーター”が単離され、その分子メカニズムの解明、活性阻害による耐性克服の試みなどについて多くの研究がこれまでになされてきた。さらに最近では、トポイソメラーゼ阻害剤に対する耐性遺伝子がDNAチップによって解析され、half-sizeのABCトランスポーターであるBCRPが新たな耐性因子としてクローズアップされており、シンポジウム1において報告された。

本セッションでは、ABCトランスポーターであるABCA1、ABCA7、BCRP、MRP1、MRP2の分子機

構や耐性との関わりが議論されると同時に、ABCトランスポーター以外のトランスポーターである乳酸トランスポーター、V-ATPaseによる抗がん剤耐性の獲得、ストレス誘導性抗がん剤耐性とプロテアソームの核蓄積の関連、さらにLOH解析、cDNAマイクロアレイ法による新たな感受性因子の検索に関して報告があった。

### サマリー

植田らは、コレステロール輸送やアポトーシス死細胞の貪食除去への関与が示唆されているABCA1およびその相同遺伝子であるABCA7に関して、それらの予想される2次構造を報告した。コレステロールの濃度変化や細胞内局在の調節が細胞周期やシグナル伝達に関係することが最近示唆されている。抗がん剤感受性との関連はこれからの課題であろう。



岡らは、成人T細胞白血病患者から分離された末梢血単核球についてBCRPの発現とトポテカン排出の相関を調べた。その結果、43例中13例でBCRPの高発現を認め、BCRPがATL(とくに急性型)の薬剤耐性に関与していることを示唆した。また、中富らは、BCRPによるSN-38耐性のメカニズムを解析し、BCRPがSN-38、SN-38 glucuronideの両基質とも輸送することを明らかにした。

青木らは、argosterol Aのphotoaffinityラベル体を合成し、MRP1の標識を検討した結果、光親和結合がグルタチオン濃度依存的であることを見出し、そのグルタチオン依存性に第3細胞内ループ領域が関与していること明らかにした。また、内海らは大腸癌における分化とMRPファミリー遺伝子の発現との関連性を検討した結果、未分化腺癌においてMRP2が発現上昇しており、また分化誘導剤によってMRP2が発現が抑えられることを見出した。

村上らは、低酸素環境で解糖系代謝亢進により乳酸産生が増加していると予想される固形腫瘍において、乳酸を輸送するmonocarboxylate transporterが過剰発現していることを見出し、癌治療の分子標的になることを示唆した。また、鳥越らは、V type-ATPase高発現による細胞内のアルカリ化がシスプラチン耐性獲得に関与することを見出すとともに、過剰発現のメカニズムとして発現制御およびmRNAの安定化の可能性を示唆した。

富田らは、ストレス誘導性抗がん剤耐性とプロテアソームの核蓄積の関連性について検討し、プロテアソームの核蓄積がエトポシド耐性獲得に関与していることを示唆した。

田中らは、cDNAマイクロアレイを用いて抗がん剤の感受性因子を検討した。その結果、新たな因子や薬剤標的の発見が期待されるが、現時点においては大量のデータのバイオロジーへの翻訳など多くの課題があることを示唆した。また、播磨らは、放射線治療後の子宮頸癌の再発に関する因子を染色体欠失を調べることで検索した。

## まとめ

抗がん剤耐性の機構は以下の表のようにまとめられる。それぞれの因子の分子レベルでの解明をめざす"in vitro"の研究や新たな感受性因子の検索などの成果が、"in vivo"の臨床の治療効果に貢献するためにはさらに地道な研究の積み重ねが必要だろう。

### 抗がん剤耐性の機構

#### 1. 標的分子への薬剤到達の阻止

- ①細胞膜トランスポーター
- ②核外輸送
- ③小胞への隔離
- ④薬剤の分解、失活

#### 2. 標的分子と薬剤の相互作用の阻止

- ①標的分子数の減少
- ②標的分子の突然変異
- ③抱合体形成
- ④活性化酵素活性、発現の低下

#### 3. 標的分子に薬剤が結合した後の細胞内変化の阻止

- ①修復
- ②Apoptosisの抑制
- ③標的分子数の増加



## 転移・サイトカイン・分化・腫瘍免疫

モデレーター

矢守 隆夫 (癌研)

中川 和彦 (近畿大・医)

### イントロダクション

現在、多くの分子標的薬剤が臨床の場で評価されつつある。その代表的薬剤としては、増殖シグナルに関与するチロシンキナーゼ阻害剤、ZD1839やSTI-571、癌の浸潤や転移に関与するメタロプロテアーゼ阻害剤、マリマスタットなどが挙げられる。このセッションで取り上げられる転移・サイトカイン・分化・腫瘍免疫に関連した分子標的治療剤を表に示す。臨床評価の最も困難なものと位置付けられる。その理由は、有効性の指標として用いられるサロゲート・マーカーとなり得るものが生存以外に考えにくいこと、たとえ腫瘍組織を採取し得たとしても、その治療法がターゲットに与える生物学的な効果を定量化することが困難なことに起因する。したがって、これらの治療法に

関しては、臨床開発戦略を練る上で必要とされる様々な問題に対して理論的根拠を与えるために、臨床開発を念頭においた徹底的な基礎的研究が必要とされている。

### サマリー

九大の松本らは、骨転移における破骨細胞による骨吸収、破壊の重要性に注目、破骨細胞前駆細胞株 Raw の運動メカニズムの解析を進めている。血管新生促進因子である VEGF が Raw 細胞の走化性を亢進させ、これには Flt-1-FAK-PI3K シグナル伝達系が関与することを前回報告した。今回さらに解析を進め、VEGF 添加により FAK の 397 番目のチロシンがリン酸化され、細胞の極性化と葉状仮足の形成が起こることを見出した。この現象は、

### 転移、サイトカイン、分化誘導

薬剤	分子標的	臨床段階
Marimastat	MMP	Phase III
BAY 12-9566	MMP	開発中止
BMS-275291	MMP	Phase I
Endostatin	endostatin	Phase I
Thalidomide	TNFα	Phase III
KS-IL2	pCAM	Phase I
ATRA	RAR-ligand	Phase III
Targretin	RXR-ligand	Phase III
TAC-101	非レチノイド骨格の合成レチノイド化合物	Phase I
TOS-80	合成レチノイド	Phase II
NIK-333	非環式レチノイド	Phase I



FAKの変異体でFAKの作用を抑制するFRNKをアデノウイルスベクターによりRaw細胞に導入発現させると抑制された。以上より、破骨細胞前駆細胞の走化性にFAKの397番目チロシンのリン酸化の関与が示唆されるとし、このプロセスをターゲットとする骨転移阻害の可能性を示した。

阪大の伊藤らは、B16メラノーマの2種の亜株、BL6(皮下移植で転移能あり)とF10(静脈内移植では転移能ありだが皮下移植では転移能なし)をサブトラクション法で比較し、BL6にはギャップ結合構成分子であるコネキシン26が高発現していることを示した。これに基づきBL6は血管内皮細胞とギャップ結合を形成するがF10はそれができないことを見出した。F10にコネキシン26遺伝子を導入するとギャップ結合形成能と自然転移能が獲得されること、逆にBL6にドミナントネガティブ型コネキシン26遺伝子を導入することによりギャップ結合形成能と自然転移能が低下した。よって、自然転移成立には腫瘍細胞-内皮細胞間ギャップ結合形成が重要だとした。臨床例で、コネキシン26発現と悪性度の相関の有無に興味を持たれた。

北里研の小宮山らは、IL-6の選択的阻害物質としてMadindoline A (MDL-A) およびBを放線菌から単離した。今回、MDL-AによるIL-6阻害機構を解析した。3T3L1細胞は、インシュリン刺激によりadipocyteに分化するが、この分化誘導はIL-6、IL-11により抑えられた。この系にMDL-Aを加えると、IL-6、IL-11の分化阻害効果は抑制された。[3H]MDL-Aと膜分画を用いた実験から、MDL-AがIL-6、IL-11の受容体であるgp130に直接結合すること、gp130のチロシンリン酸化を阻害することを明らかにした。IL-6の関与する*in vivo*疾患モデルにおけるMDL-Aの効果検討が今後の課題と思われた。

埼玉県立がんセンターの本間らは、植物成長因子として単離されたcotylenin Aがヒト骨髓性白血病細胞株に強い分化誘導活性を持ち、またvitamin D3やTPAとは異なるタイプ分化誘導物質であることを示し、治療薬としての可能性を検討している。今回、急性白血病(AML)患者から採取した白

血病細胞への分化誘導効果を他の分化誘導物質と比較検討した。cotylenin Aは11例のAMLのうち8例に分化誘導したのに対し、retinoic acidとvitamin D3は共に2例に分化誘導したにとどまった。cotylenin Aとvitamin D3の併用は効果的で11例中10例に分化を誘導した。動物実験を計画中のことで*in vivo*効果に興味を持たれた。

慶応大の平野らは、急性前骨髄球性白血病(APL)に有効なall trans retinoic acid (ATRA)の分化誘導療法の効果増強をめざし、APLのNB4細胞を用いATRAの分化誘導活性を増強する低分子物質を探索した結果、CD13/aminopeptidase N阻害剤のbestatinにその効果のあることを見出した。構造は異なるが同じくCD13/aminopeptidase N阻害剤のactiononinにもその効果が見られた。しかし、他のpeptidase阻害剤ではその効果は認められなかった。平野らは、bestatinがNB4細胞上のCD13/aminopeptidase Nに作用してATRAの分化誘導活性を増強したと考え、APL細胞においてCD13/aminopeptidase NはATRA感受性を高めるための分子標的になることを示唆した。

東京理科大の立花らは、ホルモン非依存性前立腺がんの新治療法として分化誘導療法の可能性を考え、低分化型前立腺がんTSU-Pr1細胞に分化誘導を試みた。今回、スタウロスポリンにその活性のあることを見出し、そのメカニズムを解析した。スタウロスポリンによって、TSU-Pr1細胞は形態変化を起こし、各種神経マーカー発現が上昇した。一方、コロニー形成能、浸潤能が低下した。増殖能は低下し、G1期停止が引き起こされた。G1期停止にはp21, p27のCDK2への結合量増加によりCDK2活性低下が関与していることが示唆された。

東京理科大の清水らは、骨髓芽球性の段階にあるML-1細胞の顆粒球様細胞への分化誘導が、ATRAとGM-CSFの併用処理で相乗的に高まることを見出し、そのメカニズムを解析した。レチノイドレセプター発現変化を調べた結果、ML-1細胞では、GM-CSFによりRAR $\alpha$ の発現誘導され、ATRAとGM-CSFの併用によりRAR $\alpha$ 発現がさらに上昇することを見出した。ML-1と同様にATRAとGM-CSFの併用による相乗的分化誘導が見られ

る KG-1 細胞、THP-1 細胞においても GM-CSF による RAR $\alpha$  の発現増加が見られた。以上より清水らは、ATRA と GM-CSF の併用による相乗的分化誘導には RAR $\alpha$  の発現誘導が関与していると示唆した。

東北大の林らは、胆管がんの新しい養子免疫療法を検討している。彼らは、LAK 細胞に bispecific 抗体 (BsAb)、superantigen (SEA) 融合抗体 (SEA-IgG) を併用することにより著明な抗腫瘍効果が見られることを基礎的に示した上で、今回、臨床応用をめざし BsAb に換えて bispecific diabody の大量調製を試みた。標的分子として胆管がんを高頻度に発現する MUC1 に着目した。抗 MUC1 抗体と抗 CD3 抗体の bispecific diabody (Mx3 diabody) を大腸菌発現系で作成し、BsAb と同様の機能のあることを確認した。さらに、これに SEA の一種である mutant SEA (mSEA) を融合させた mSEA-Mx3 diabody を新たに作製した。この mSEA-Mx3 diabody は、LAK 細胞、PBMC も強力に活性化し、Mx3 diabody よりすぐれた特異的抗腫瘍効果を示した。今後、*in vivo* さらに臨床での有用性が期待される。

## まとめ

転移に関しては、メタロプロテアーゼが有力なターゲットとしてその阻害剤の開発が進められてきているが、今回の発表では、骨転移における破骨細胞の FAK を介したシグナル伝達系、浸潤におけるがん細胞と内皮細胞のギャップ結合形成などあらたなターゲットを含む局面が示され今後の展開が注目される。サイトカインに関しては、IL-6 阻害剤 Madindoline A また、分化誘導に関しては、cotylenin A、bestatin、staurosporine、ATRA・GM-CSF の併用による分化誘導の発表があった。いずれも *in vitro* での活性はきれいに示されているので、今後は適切な *in vivo* モデルで治療効果を証明する展開が望まれる。腫瘍免疫に関しては、がん関連抗原 MUC1 をターゲットとした bispecific diabody さらにそれに superantigen を融合させたりコンビナント体の開発が発表された。腫瘍関連抗原の構造解析が進んでおり、今後治療上重要なペプ

チド構造をターゲッティングする抗体には多様な応用が期待される。



## アポトーシス

モデレーター 内藤 幹彦 (東大・分生研)  
井本 正哉 (慶応大・理)

### イントロダクション

多くのがん細胞は、その発生や成長の段階でアポトーシスの回避機構を獲得していると考えられることから、がん細胞にアポトーシスを誘導する薬剤はがん治療薬として期待されている。現在までに、がん細胞にアポトーシスを誘導するストラテジーとしては、アポトーシス誘導を促進する、もしくは生存シグナルを破壊するの2点が挙げられる。アポトーシスが誘導される場合は、最終的には caspase-3 が活性化されて DNA の断片化が誘発される。caspase-3 の活性化には Fas/FasL 依存的な caspase-8 経路の活性化を介した経路とミトコンドリアダメージにより cytochrome c の細胞質への放出によるアポプトソームの形成に伴う caspase-9

の活性化を介した経路が知られているので、この両経路に関わる分子はがん治療の標的分子となりうる。更に、アポプトソームの形成は、図1で示した熱ショックタンパクなどによって制御されていることが報告されているので、これらの分子を modify する薬剤もアポトーシス誘導による制癌活性を示す可能性が考えられる。一方、アポトーシス回避機構としては、アポトーシス抑制分子としての Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> が臨床的にも深く関わっている。すでに Bcl-2 のアンチセンスヌクレオチドが non-Hodgkin's lymphoma を阻害することが報告されている。さらに Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> は、アポトーシス促進的に働く Bax, Bak などの pro-apoptotic Bcl family 分子と BH3 ドメインを介して結合してアポトーシス

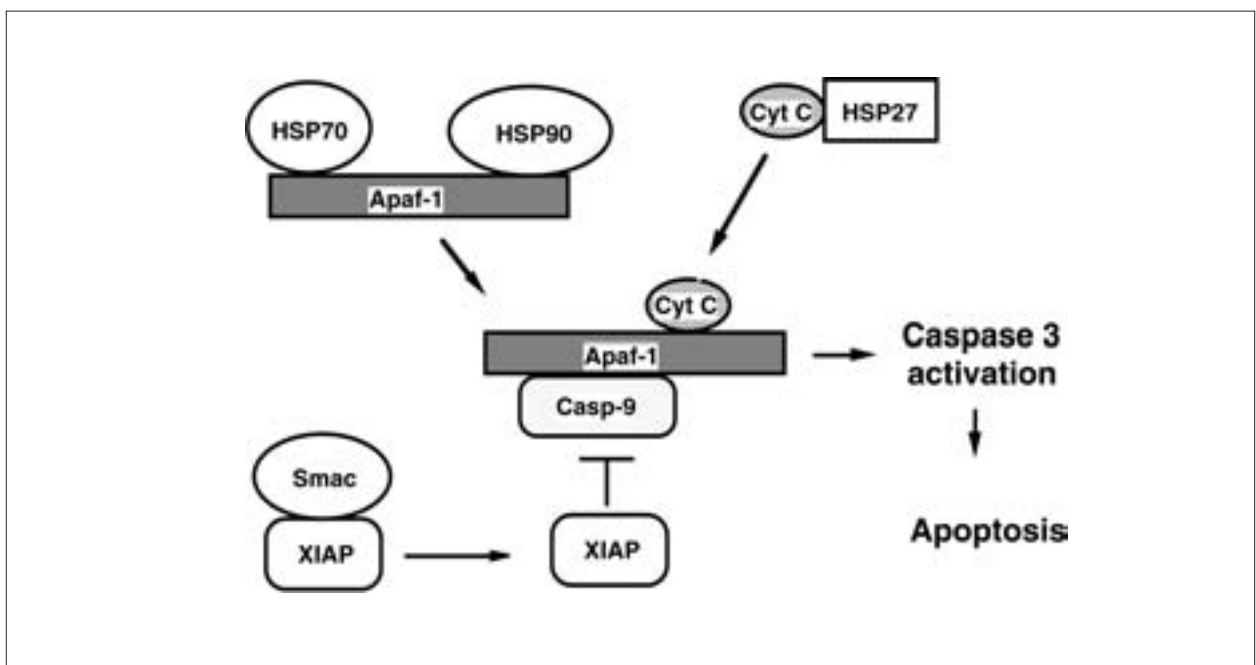


図1

に抑制的に作用していることから Bak や Bax の BH3ドメイン由来のペプチドが開発され、これらは Bcl-2や Bcl-X<sub>L</sub>と Bak、Baxの結合を阻害してアポトーシス促進を引き起こす。また、non-peptide 化合物としては、Bcl-2の anti-apoptotic作用を抑制する薬剤として、天然物由来の低分子化合物 tetrocarcin A が報告されている。同じく天然物由来の Antimycin Aは Bcl-X<sub>L</sub>の BH3ドメインに結合してアポトーシス促進活性を示すことが報告されている。さらに、合成化合物 HA14-1や BH3Isにも同様の活性を示すことも報告されており、がん治療薬開発の分子標的として Bcl family memberが注目されている。また、生存シグナルとしては PI3K/Akt や NF- $\kappa$ Bが知られており、本セッションのでも取り上げられている。本セッションで取り上げられた演題を図2にまとめた。

### サマリー

藤田(東大・分生研)らは生存シグナルに関わる Aktが、Hsp90と結合することにより PP2Aによる脱リン酸化を受けにくくなって活性状態を保ち、その結果、生存シグナル分子として機能を発揮していることが報告された。江村(大鵬薬品工業

(株))らは、新規抗腫瘍ヌクレオシド 3'-Ethynylcytidine(Ecyd)がヒト慢性骨髄性白血病株 K562にアポトーシスを誘導するとき JNK が活性化し、Erkの活性低下が観察されること、また JNKの活性化が Ecydのアポトーシス誘導に重要であることを報告した。中塩(グラクソ・スミスクライン(株))らはトポイソメラーゼI阻害剤である Topotecanがヒト肺癌細胞 A549にアポトーシスを誘導する機構として、Topotecanが PDK1や PI(3)Kの活性を低下させることによる Aktの活性化抑制と、それに伴う caspase活性化の阻害を見だし、Topotecanの PI(3)K-Akt生存シグナルの遮断によるアポトーシス誘導機構について報告した。鈴木(癌研)らは、ヒト乳がん MCF-7細胞を低酸素状態にしたときに誘導されるアポトーシスの際に、caspaseで切断された ARNT(HIF-1 $\beta$ )が HIF-1 $\alpha$ との結合能を消失し、その結果 HIF-1 $\alpha$ のリン酸化が抑制されることを見だし、HIF-1 $\alpha$ のリン酸化レベルが低酸素状態でのアポトーシスを制御していることを報告した。清水(理研)らはアポトーシス抑制タンパク Bcl-2の主なリン酸化サイトのセリン残基をそれぞれアラニンに置換したミュータントを作製し、微小管作用薬で誘導される Bcl-2のリン酸化部位

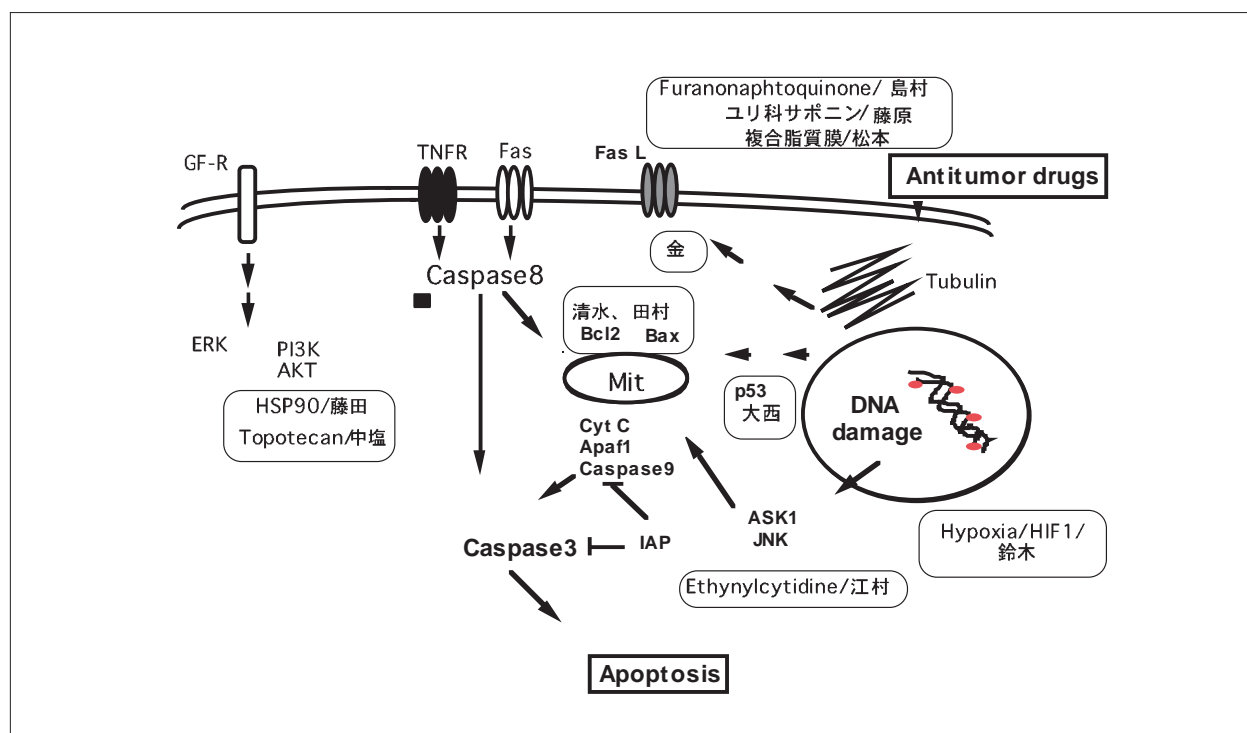


図2

がセリン70とセリン87であることを見いだした。また、セリン70とセリン87をグルタミン酸に変異させたBcl-2はカンプトテシンによるアポトーシス抑制作用が低下したことからBcl-2のセリン70とセリン87がリン酸化されるとアポトーシス抑制活性が低下することを報告した。また、田村(理研)らはBcl-2の膜貫通領域を欠損し、ミトコンドリアに局在出来ないBcl-2もアポトーシス抑制活性を有していること、さらに、膜貫通領域を欠損したBcl-2はリン酸化されていることを報告した。島村(金沢医科大学)らはヒト固形腫瘍に対してミトコンドリアを標的とした抗腫瘍活性を有しているFuranonaphthoquinone誘導体J103が細胞内での過酸化水素の生成によるミトコンドリア外膜の破壊、cytochrome c放出、caspase-9の活性化を介してアポトーシスを誘導していることを報告した。また、藤原(東北大学大学院薬学研究科)らはユリ科植物に含まれるサポニン類を数種類単離し、アポトーシス誘導活性を検討した結果、2種類に特に強いアポトーシス誘導活性があることを見だし、この活性はこれまでにアポトーシス誘導活性が知られているニンジン由来のサポニン ginsenoside よりも強いことを報告した。金(広島大学原医研)らは高度再発胃癌におけるphaseII試験で有効性が報告されているlow dose FP(5-FU+CDDP)のアポトーシス機構を解析した結果、CDDP濃度依存的なFas受容体を介した経路が活性化科されていたが、5-FUとの併用によるFas受容体非依存経路の誘導も観察され、low dose FP療法での受容体依存経路と非依存経路の重要性を報告した。松本(崇城大学)らはアポトーシス誘導活性を示す複合脂質膜のアポトーシス誘導機構を検討し、複合脂質膜のがん細胞への融合・蓄積を介した膜タンパクの構造変化、ミトコンドリア依存および非依存的なcaspase-3の活性化により最終的にアポトーシスが誘導されることを報告した。大西(奈良県立医大)は変異型p53の機能回復を誘導するグリセロールの分子シャペロン様効果を検討した。変異型p53を持つ甲状腺未分化がん細胞8305c細胞をグリセロール処理すると、放射線やCDDP

によるアポトーシス誘導の増強が観察され、また、ヌードマウス系でもCDDP単独に比べ、CDDP/グリセロール併用処理により腫瘍の増殖が遅くなることを報告した。以上のように、本セッションでは抗腫瘍剤の生存シグナルに及ぼす影響やアポトーシス誘導機構の解析結果が報告され、活発な議論がなされた。

## まとめ

近年、生存シグナルやアポトーシス誘導機構に関する研究が進み、それらの機構は次第に明かになりつつある。一方では、旧来よりがん細胞に対する細胞毒性を指標にして見いだされた細胞毒性物質も、そのほとんどがアポトーシス誘導活性を有していることが知られてきている。そうすると、単なるアポトーシス誘導活性を有しているだけでは、新しいがん治療薬にはなりえないと思える。今後のアポトーシスを指標にしたがん治療薬の開発において、旧来の細胞毒性物質研究との差別化・差別化を念頭に、生存シグナルやアポトーシス誘導にかかわる分子のなかから、がん細胞に特異的アポトーシスを誘導する分子標的を設定した治療薬の開発が重要であると思われる。



## 血管新生・細胞骨格・その他

モデレーター 浜田 淳一 (北大・遺伝子研)  
掛谷 秀昭 (長田 裕之 (理研))

### イントロダクション

癌組織はある程度の大きさ以上に増殖するためには新生血管を形成しなければならない。言い換えれば、血管新生を抑えることができれば癌の増殖をくい止めることができる。このような発想のもとに腫瘍血管を標的とした癌の治療薬・治療法の開発が進められている。既存の血管からの sprouting による血管新生は、図1に示すような過程を経て行われる。すなわち、1)内皮下基底膜の破壊、2)内皮細胞の遊走と増殖、3)管腔の形成である。理論的には、いずれの過程を遮断しても血管新生は抑制されることになる。そこで、癌の治療法として、1)血管新生促進因子(リガンド)の中和も含めリガンドとその受容体の結合を阻害す

る、2)チロシンキナーゼ阻害剤のように血管新生促進因子の受容体からのシグナルを遮断する、3)アンジオスタチンなどの血管新生阻害因子の利用、4)細胞外マトリクス分解酵素を阻害する、5)新生血管内皮細胞特有の接着因子( $\alpha v \beta 3$ など)を阻害するなど、腫瘍血管新生に関与する分子を標的にした薬剤の開発研究が国内外で活発になされている。

本セッションの発表は、微小管作用薬の腫瘍血管障害作用の解析、血管新生阻害剤と免疫賦活剤の併用、リガンド-受容体の結合阻害、マイクロアレイ解析を用いて新たな分子標的の発見を目標とした予後関連因子や薬剤感受性に関わる因子の探索、など極めて多岐にわたった。



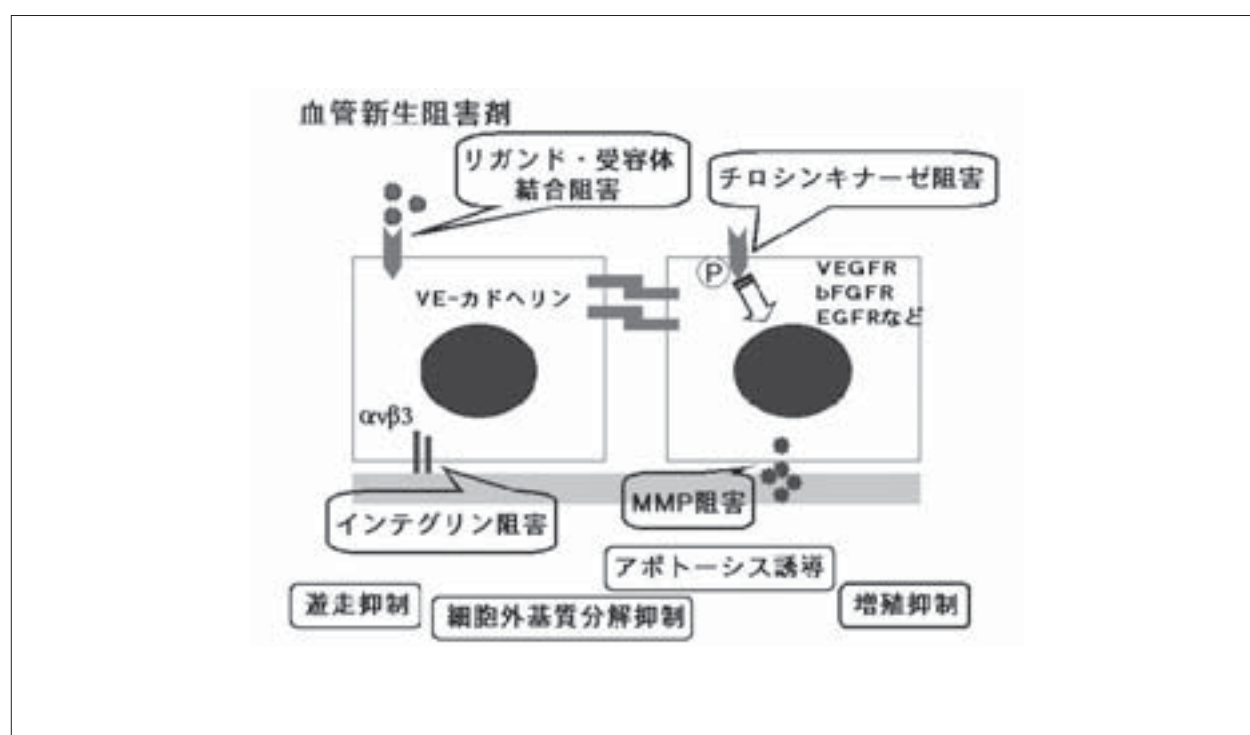
## 発表のサマリー

渡辺ら(帝国臓器製薬)は、dolastatin10の誘導体であるTZT-1027の腫瘍壊死誘導作用には、早期に起こる腫瘍血液灌流量の低下を伴った虚血性腫瘍壊死とその後に炎症性細胞より産生されるTNF- $\alpha$ が関与することを明らかにし、微小管重合阻害剤TZT-1027のユニークな作用機構を明らかにした。さらに、夏目ら(帝国臓器製薬)は、小細胞肺癌細胞SBC-3のVEGF transfectant(SBC-3/VEGF)を樹立・移植後、TZT-1027の腫瘍細胞に対する効果を検討した結果、TZT-1027のSBC-3/VEGF(進行癌)に対する直接的な殺細胞効果と腫瘍血管に対する作用を*in vivo*で明らかにした。松本ら(都立駒込病院)は、ハムスター膵癌(HPD-2NR)の肝転移モデルにおいて、免疫賦活剤KRN7000と血管新生阻害剤TNP-470との併用により生存期間の有意な延長を認め、cytostatic drugs併用療法が膵癌肝転移治療、ひいては膵癌治療成績の向上の可能性を示した。上野(産業医科大学)は、VEGF, FGFのそれぞれの受容体(flt-1およびFGF receptor-1)の細胞外領域のみの可溶性受容体を作成後アデノウイルスに組み込み、*in vivo*において腫瘍の退縮をはじめとした抗腫瘍効果/抗血管新生効果を明らかにし、本戦略の有効性を示した。

大平(千葉県がんセンター)らは、神経芽腫における新規予後因子の同定および診断用のチップの作成を狙い、神経芽腫において異なる予後のサブセット間の differential screening を行い、現在、NMYCと共に予後不良の神経芽腫で増幅しているDDX1などを予後不良因子の1つとして提示した。なお、他にも複数の予後因子の候補遺伝子について現在解析中であった。上岡ら(崇城大学)は、焼酎蒸留粕の有効利用を目的として、芋焼酎蒸留粕および米焼酎蒸留粕の複数の腫瘍細胞に対する増殖抑制作用と*in vivo*における安全性を示した。山中ら(新潟大学)は、悪性脳腫瘍症例においてcDNA マイクロアレイ法を用いて、組織型の異なる脳腫瘍における化学療法に対する感受性に関わる遺伝子群を推測できる可能性を示した。

## まとめ

近年、微小管作用薬の抗腫瘍活性が、細胞周期を細胞分裂期で阻害することに加えて、腫瘍内に張り巡らされた血管網を破壊するという腫瘍血管障害作用に起因することが明らかになりつつある。また、VEGF受容体の阻害剤のいくつかが臨床試験において有効な成績を挙げていることが明らかになりつつある。したがって、血管新生・細胞骨



格を標的とした抗癌剤開発がかなり有望であることが伺える。一方で、抗腫瘍血管新生をはじめとして癌の化学療法を含んだ治療法におけるさらなる新たな分子標的の登場にも期待がかかることは言うまでもない。





## 遺伝子治療

モデレーター 杉本 芳一 (癌研・化学療法セ)  
吉田 純 (名大・院・医)

### イントロダクション

がんは進行がんになってしまうと有効な治療法が少なく、また患者数も多いことから、これまでもっとも多く症例に対して遺伝子治療の行われた疾患である。がんに対する遺伝子治療の戦略は(1)抗腫瘍免疫の活性化を目指した遺伝子治療、(2)がん抑制遺伝子を用いた遺伝子治療、(3)自殺遺伝子治療、(4)抗がん剤耐性遺伝子を用いた遺伝子治療、の4つに大別される。日本では遺伝子治療の臨床研究に対する取り組みが遅れていると言われてきたが、2001年は、日本でこれら4種のストラテジーの全てが開始された年でもある。具体的には、(1)東大医科研の腎がんに対するGM-CSF遺伝子治療、(2)岡山大、千葉大などの、p53アデノウイルスを腫瘍局所に投与する遺伝子治療、(3)岡山大の、前立腺がんHSV-TKアデノウイルスを投与してガンシクロビルにより腫瘍細胞を殺す遺伝子治療、(4)癌研の、乳がん患者の造血幹細胞に多剤耐性遺伝子を導入して抗癌剤による骨髄抑制を回避させる遺伝子治療、などの臨床研究が日本で行われ、患者の病状が改善された例も報告され始めている。

遺伝子治療は遺伝子を患者の細胞(体内)に導入して働かせることで治療効果を期待する治療法である。したがって、どういう遺伝子を(治療遺伝子)、どの細胞に(対象とする細胞)、どのようにして(導入方法、ベクター)導入するか、という研究が遺伝子治療の成功に必須である。現実には、現在までの遺伝子治療の最大の問題は遺伝子が目的の細胞に入らないこと、発現しないことであり、解決すべき問題は多い。こうした状況を反映し、こ

のセッションでは、いかに腫瘍選択的に高率に遺伝子を導入して発現させ、抗腫瘍効果を得るか、という視点で、活発な議論がなされた。

### サマリー

信州大学医学部の佐々木らは、嫌気性菌を用いた固形がんの遺伝子治療の開発について報告した。彼らは、嫌気性菌であるビフィズス菌にシトシンデアミナーゼを組み込んで担がんラットの腫瘍内に移植し、5FUの前駆体である5FCを投与して抗腫瘍効果が得られることを示した。これは固形がんの内部が嫌气的であるということに着目したユニークな治療法である。移植された嫌気性菌が嫌气的な腫瘍内でのみ増殖し、また腫瘍の退縮とともに生存できなくなって消えていくという事実が示されたことから、腫瘍選択性および安全性の両面から注目される。

大阪府立成人病センターの高橋らは、カルボニンプロモーターをもつ新規複製可能型HSV-1ベクターを用いた難治性ヒト肉腫に対する標的遺伝子治療法の開発について報告した。彼らは、ヒト由来の肉腫でカルボニン遺伝子が高発現していることから、カルボニンを発現する肉腫細胞だけで複製し、細胞障害性を発揮する新規のヘルペスウイルスベクターを作成した。ヌードマウスに移植したヒト平滑筋肉腫にこの組み換えウイルスを注入することにより、高い抗腫瘍効果が得られた。また、このウイルスが遠隔転移先でも複製したという証拠を示した。

名古屋大学大学院の水野らは、悪性グリオーマに対する遺伝子治療臨床研究について報告した。

この臨床研究では、ヒトβ型インターフェロン遺伝子を包埋したリポソームを悪性グリオーマ患者の局所に投与する。この研究は2000年4月より実際に行われている。本セッションでは、最初の患者での遺伝子治療の効果の検討の結果が示された。この研究では多重層型(マルチラメラ)リポソームが用いられているが、そうしたリポソーム製剤の検討についても報告された。

## まとめ

本セッションでの報告の最初の2題は、いずれも研究チームの構築した新しいベクターを用いて、実際に動物実験で高い抗腫瘍効果がみられた。これらの中には、既に実際の遺伝子治療に向けての高次の検討が始まっているものもある。また、最後の演題は実際の臨床研究に向けての取り組みとその成果を示した。今回のセッションの報告はみながんの遺伝子治療に向けて正面から取り組んで着実に成果を上げているものであり、今後の展開に大きな期待がかけられる。



## ポスターセッションA

### 癌遺伝子産物・増殖因子・ホルモンレセプター

モデレーター

梅澤 一夫 (慶應大・院・理)

このセッションは4題であるが、将来の抗癌物質として興味のある低分子化合物2つと臨床サンプルにおける VEGF 発現の検討、および VEGF をトラップする新しい蛋白の創製が発表された。大鵬薬品の鈴木らは転写因子、*oa*、*tivator* の p300 を選択的に発現誘導する化合物として DB-51630 を見出した。この化合物は DNA に結合し、p300 mRNA を8時間で数倍に増加させた。さらにヒトメラノーマ等のマウス皮下移植モデルで抗癌活性を示した。抗癌活性における p300 の関与と構造が示されていない点で問題はあるが大変興味ある化合物である。理研の聶らは、DK 阻害蛋白 p21 の発現を誘導する物質のスクリーニング法を構築し、活性物質として新規微生物二次代謝産物の RK-9794 を単離、構造決定した。この化合物は培養細胞で p21 を蛋白レベルで発現させ、G1 期停止を誘導した。東大医科研の大野らは VEGF をトラップする新しい蛋白を目的として、Flt の一部とヒト IgG1-F、フラグメントを融合した Flt-Ig をコードする DNA を発現ベクターに組み込んだ。K562 細胞に Flt-Ig DNA を発現させることにより、*in vitro* の増殖能力は変化しなかったが *in vivo* 腫瘍形成能は抑制された。今後、臨床により近いモデルでのこの方法の評価が期待される。羽曳野病院の笹田らは非小細胞肺癌における VEGF 発現と予後の経過の相関について興味深い結果を示した。



## ポスターセッションB

### 転写・DNA 傷害、修復・テロメラーゼ・テロメア

モデレーター

河野 公俊 (産業医科大)

ポスターセッションBでは核酸代謝を癌化学療法の分子標的に想定している4題が取り上げられた。細胞増殖を司る転写因子の主役のひとつと考えられる、*-my* の発現を制御する MAZ の解析が宋らにより報告された。、*-my*、により増殖している癌の分子標的として、*-my*、自身、さらにその上流の MAZ を想定したものであった。今後、MAZ 自身の直接的な増殖への関与を含め、癌細胞での発現解析などが重要であると考えられた。繁森らは新規のトポイソメラーゼ阻害剤を海綿より見出した。この阻害剤にはすでに分子標的として認知されたトポI・IIともに阻害したが、その作用機序はこれまで報告されているトポイソメラーゼ阻害剤と異なり切断複合体と安定化しない新しいタイプの阻害剤であった。切断複合体と安定化する、PT-11やVP16が臨床応用されていることから、この新規阻害剤による *in vivo* での抗腫瘍効果のメカニズムの解明が待たれる。他の2題は癌でのテロメラーゼ活性の測定とその発現に関する発表であった。テロメラーゼは有望な癌化学療法の分子標的として多くの報告がなされている。平島らは肺癌患者の気管支生検材料から癌細胞のテロメラーゼ活性を測定して活性の上昇を確認した。次に早田らによりヒストン脱アセチル化酵素阻害剤により hTERT mRNA が低下することを報告した。これらの報告もテロメラーゼが癌化学療法の分子標的として重要であることを確認させるものであった。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の非特異的な効果を考えるとき、特異的なテロメラーゼ阻害剤および発現制御薬剤の開発が待たれる。



## ポスターセッションC

### 耐性・感受性因子

モデレーター

石塚 雅章 (微生物研)

西山 正彦 (広島大・原医研)

### サマリー

多様な薬剤、多岐にわたる因子を対象とする抗癌剤感受性・耐性関連の7演題が発表され、活発な討論が行なわれた。田口ら (国立がんセ、東京医大) はヒト細胞株中で DUM-DNA adduct に結合する heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L (HnRNPL) の機能について新しい知見を示し、秋山ら (国立がんセ) らは新規プラチナ化合物 ZD-0473 の CDDP 耐性株に対する効果とその作用機序について興味ある結果を報告した。また、MRP ファミリーに焦点をあてた新たな切り口として、CDDP 耐性細胞における重金属感受性への関与や (鈴木ら、明治薬大、国立がんセ) メタロチオネインノックアウト細胞における発現特性を検討した結果 (兎川ら、明治薬大、東北大院、国立がんセ) も発表された。芦塚ら (九大院、産医大) は YB-1 が転写のみではなく翻訳レベルにも関与して放射線、抗癌剤の感受性に関わっている可能性を新たに示した。また、CPT 耐性に関して、早坂ら (明治薬大、長大、東工大院、ヤクルト本社) は新規 CPT 誘導体 14 種の耐性克服の可能性とその機序についての貴重なデータを報告し、吉川ら (明治薬大、長大、東工大院) は SN-38 の不活化機序に焦点を当てて研究を行い、UGT1A や BCRP の関与など多くの示唆に富む知見を示した。

### まとめ

いずれも新たな感受性・耐性研究の種 (シーズ) となりうる知見の発表であり、今後の研究の進展が期待される。



## ポスターセッションD

### 転移・分化・アポトーシス・腫瘍免疫

モデレーター

樋野 興夫 (癌研)

珠玖 洋 (三重大・医)

本セッションでは転移およびアポトーシスに関わる分子解析、癌および癌組織における遺伝子発現、および癌の免疫療法開発の基礎的研究等が発表された。癌転移に関しては、植物ポリフェノールによる Matrix metalloproteinase とりわけ MAP-2/9 活性阻害の機構解析が発表され、またスタウロスポリンで誘導されるアポトーシスの活性化ループ解析が発表された。また新規物質ラスホニンは ras によるアポトーシス抑制能を阻害することが示され、直接の標的分子の解明を含め今後の発展が期待される。また癌の遺伝子発現についてはとりわけヒト腺癌の高転移株における遺伝子発現のプロファイルおよび suppression subtractive hybridization 法を用いた癌組織での抗発現遺伝子の検索について発表され、癌組織部の浸潤マクロファージに強い発現を有する遺伝子が単離された。癌の免疫的治療法に関しては、腫瘍細胞に由来する whole RNA をパルスした樹状細胞による免疫活性の基礎的検討およびヒト慢性骨髄性白血病に由来する樹状細胞を用いた白血病クローンに対する、TL 誘導の可能性につき発表された。本セッションはその主題が多岐に渡ることもあいまって、各々の発表に対して熱心な討論が予定時間ぎりぎりまで続けられた。



## ポスターセッションE

### 遺伝子治療

モデレーター

村上 章 (京都工芸繊維大)

#### 要約

ポスターセッションE(遺伝子治療)ではアンチセンスDNAによる抗腫瘍効果に関する発表が2件、新規遺伝子導入法に関する発表が2件行われた。P-23では光架橋性基をもつアンチセンスDNAの子宮頸癌細胞株に対する増殖制御効果ならびに制御機構の詳細が報告された。紫外線(UVA)の照射はアンチセンスDNAによる細胞

増殖制御能を著明に高めており、固形腫瘍に対する展開が期待される。今後、腫瘍に対する効率的な光照射法の開発が必要となると思われる。P-24では乳癌細胞株に対する抗ガン剤の抗腫瘍効果が、B、12に対するアンチセンスDNAを併用することで著明に高められた結果ならびにその作用機構の考察が報告された。今後の進展で相乗的な効果が期待される。ただ、アンチセンス効果を論じる場合、複数個のコントロール配列による対照実験が必要であろう。P-24では遺伝子の導入法に関する興味深い結果が報告された。従来のリポソーム系導入試薬ではDNAは必ずしも内封されておらず、導入効率ならびにその再現性が問題であった。本研究では予めFusogeni、ペプチドを用いてDNAをナノパーティクルとし、それをリポソームに包むという手法を採用している。導入効率が著しく増加しており(100倍以上)、今後の展開が期待される。P-26では腫瘍選択的遺伝子導入法の開発を目的とし、アデノウイルスの末梢蛋白複合体付加DNA(AdexLa、Z/DNA-TP)をリポソーム化した系の結果が報告された。全身投与(マウス)によるAdexLa、Z/DNA-TP、の分布が腫瘍特異的な結果が得られていたが、その機構に関しては今後の詳細な検討が必要であると思われる。



## ポスターセッションF

### その他

モデレーター

小林 基博 (帝国臓器製薬(株)薬理研究部)

吉岡 貴幸 ((塩野義製薬(株)中央研究所創薬研究所)

このセッションでは、薬剤の作用機作の解析や予後規定因子の解析について、DNAマクロアレイを用いた解析および*in vitro*培養細胞を用いた実験系での評価、さらに癌分子探索システム(ジーンディスカバリーシステム)による未知の癌関連遺伝子の同定に関する報告があった。

cDNAマクロアレイ用いた評価では新規微小管作用薬TZT-1027が既存の微小管作用薬と異なる遺伝子発現変化を示すことを報告し(洪ら、国立がんセ)、標的分子や作用機作の解明への有用性を示唆していた。cDNAマクロアレイ用いた大腸癌患者の遺伝子発現変化の解析による予後規定因子に関する報告もあった(角田ら、国立がんセ)。また、膀胱癌においては、DNAのメチル化が癌の悪性化と再発につながり、再発を予想するマーカーとして、MDR1、hMLH1、MGMT遺伝子のメチル化が有用である可能性が示された(多田ら、九大)。各種抗癌剤を用いた併用効果についてHSP27遺伝子の発現抑制という観点に立った解析(田中ら、川崎医大)や、新規抗癌剤を用いた併用効果の成績(官澤ら、国立がんセ)も報告された。IL-4とIL-13の血管新生誘導における血管内皮細胞の応答シグナルとして、可溶性V、AM-1と $\alpha$ インテグリンを介した経路の関与が示された(中尾ら、九大)。さらに、ハンマーヘッド型リボザイムにより任意の標的RNAを切断することができることから、標的認識部位をランダムイズしたりボザイムライブラリーを用いた癌分子探索システム(ジーンディスカバリーシステム)によるアポトーシス抑制遺伝子、細胞増殖関連遺伝子および転移関連遺伝子の同定に関する興味ある報告があった

(川崎ら、東大院)。

こうしたアプローチによる知見が*in vivo*における proof of concept study や臨床での治療成績に寄与することが期待される。

## がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治癒へ向けて新しい抗がん剤への期待は極めて大きなものがあります。しかしながら、抗がん剤をベースとするがん化学療法の治癒率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんに特徴的な分子(これを分子標的と呼ぶ)の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法(分子標的治療)を考えようというものであります。

文部省がん重点領域研究では、「癌化学療法の分子標的」と題したワークショップを過去3回開催し、各方面の研究者に理解を求めると共にこの新しい分野への参加を呼びかけてまいりました。その結果、多くの反響と賛同が得られ、過去3回の会を成功裡に行えましたことはご存知の通りであります。今回この会を独立した研究会とし、さらに発展させよう構想が生まれました。

「がん分子標的治療研究会」設立の趣旨は、分子標的治療によるがんの治癒をめざし、有望な分子標的として何を選択し、いかに治療へ応用するかについて、基礎および臨床の第一線の研究者が情報交換と討論をする場を提供すること、そして胎動期にある分子標的治療を大きく発展させることであります。分子標的研究の対象は、がん遺伝子産物・シグナル伝達系・増殖因子/サイトカイン・転写因子・DNA複製/修復・細胞周期・細胞形態形成・薬剤感受性/耐性因子・膜酵素・転移・免疫・分化・アポトーシスなど多岐にわたり、さらに遺伝子治療も分子標的研究の延長上にあるといえます。分子標的治療を志向する上で、広範な基礎研究の活性化、先端的研究成果の確認と整理、臨床応用上の問題点の検討などが必須であり、それには基礎および臨床研究者、さらには企業において直接研究開発に携わっている研究者の緊密な連携が不可欠であります。種々の領域の研究者が「がんの分子標的治療を発展させる」というコンセンサスのもとに、一つの土俵上で率直に議論を重ね、国際的に評価されるような研究成果をまとめる努力をすることは、がん化学療法に新しい道を開くことになりその将来にとって極めて意義深いことと存じます。

以上、がん分子標的治療研究会設立の趣旨にご賛同いただき、各方面のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成8年7月吉日

### 「がん分子標的治療研究会」設立発起人

石 塚 雅 章	杉 本 芳 一
今 井 浩 三	曾 根 三 郎
上 田 龍 三	鶴 尾 隆
上 原 至 雅	内 藤 幹 彦
梅 沢 一 夫	松 田 彰
桑 野 信 彦	矢 守 隆 夫
西 條 長 宏	吉 田 輝 彦

# がん分子標的治療研究会 役員

五十音別

## 顧問

加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	豊島 聰 (医薬品医療機器審査センター)
北川 知行 (癌研)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	橋本 嘉幸 (共立薬大)
菅野 晴夫 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	浜岡 利之 (阪大医)
杉村 隆 (国立がんセンター)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)	村松 正実 (埼玉医大)

## 幹事

秋永 士朗 (協和発酵)	桑野 信彦 (九大院医)	畠 清彦 (癌研)
秋山 伸一 (鹿児島大医)	西條 長宏 (国立がんセンター)	平岡 真寛 (京大院医)
石塚 雅章 (微化研)	島田 安博 (国立がんセンター)	藤原 康弘 (医薬品医療機器審査センター)
今井 浩三 (札幌医大)	杉本 芳一 (癌研)	松田 彰 (北大院薬)
上田 龍三 (名市大医)	曾根 三郎 (徳島大医)	山田 雄次 (大鵬薬品)
上原 至雅 (国立感染症研)	鶴尾 隆 (東大分生研)	矢守 隆夫 (癌研)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	内藤 幹彦 (東大分生研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	中村 祐輔 (東大医科研)	吉松賢太郎 (エーザイ)
金丸龍之介 (東北大加齢研)	新津洋司郎 (札幌医大)	

## 世話人

秋山 徹 (東大分生研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	野田 哲生 (東北大医)
浅野 茂隆 (東大医科研)	佐藤 昇志 (札幌医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
安藤 俊夫 (創価大)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	花岡 文雄 (阪大細生工セ)
石川 冬木 (東工大生命理工)	珠玖 洋 (三重大医)	浜田 洋文 (札幌医大)
井出 利憲 (広島大医)	渋谷 正史 (東大医科研)	早川 洋一 (東大分生研)
井本 正哉 (慶応大理工)	島田 隆 (日本医大)	平井 久丸 (東大医)
入村 達郎 (東大薬)	清水 信義 (慶応大医)	伏谷 伸宏 (東大院農)
植田 和光 (京大院農)	首藤 紘一 (国立衛研)	本間 良夫 (埼玉がんセンター)
及川 勉 (都臨床研)	杉山 雄一 (東大薬)	前田 浩 (熊本大医)
大泉 康 (東北大院薬)	清木 元治 (東大医科研)	前原 喜彦 (九大院医)
大野 典也 (慈恵医大)	瀬戸 治男 (東農大)	松島 綱治 (東大医)
岡田 全司 (近畿中央病院)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮坂 昌之 (阪大医)
小沢 敬也 (自治医大)	高井 義美 (阪大院医)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小俣 政男 (東大医)	田中 啓二 (都臨床研)	宮島 篤 (東大分生研)
河野 公俊 (産業医大)	谷口 維紹 (東大院医)	宮園 浩平 (東大医)
河野 通明 (長崎大薬)	谷口 克 (千葉大院医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
小林 淳一 (北大院薬)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	山添 康 (東北大薬)
小宮山寛機 (北里研)	辻本 賀英 (阪大医)	山本 雅 (東大医科研)
済木 育夫 (富山医薬大)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	吉田 純 (名大医)
斎藤 泉 (東大医科研)	中村 敏一 (阪大医)	吉田 稔 (東大院農)
酒井 敏行 (京都府立医大)	長田 重一 (阪大医)	米原 伸 (京大ウイルス研)
阪口 薫雄 (熊本大医)	永沼 章 (東北大院薬)	綿矢 有佑 (岡山大薬)
崎山 樹 (千葉がんセンター)	西山 正彦 (広島大原医研)	



# がん分子標的治療研究会会則

## 第1条 (名称)

本会は、「がん分子標的治療研究会」と称する。

英文名は、「The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer」とする。

## 第2条 (事務局)

本会の事務局は、東京都豊島区上池袋 1-37-1 財団法人癌研究会癌化学療法センター (TEL: 03-3918-0111 内線4311, FAX: 03-3917-7564) 内に設置する。

## 第3条 (目的)

本会は、がん分子標的治療によるがんの治癒をめざし、分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を図ることを目的とする。

## 第4条 (事業)

本会は、学術研究会を年に1回をめぐりに開催する。学術研究会では、がん分子標的治療に関する研究内容の発表および討議、臨床応用への可能性の検討を行なう。そのほか、本会の目的達成に必要な事業を行なう。

## 第5条 (会員構成)

本会の会員は本会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人（学生を含む）または法人（法人格のない団体を含む）をもって構成し、その名を会員名簿に記載する。

## 第6条 (法人会員)

1. 法人会員は、代表者1名を決め事務局に届け出なければならない。
2. 法人会員である法人に所属する者は、代表者を含め20人まで本会の事業に参加できる。この場合の個人は年会費を納めなくて良い。

## 第7条 (役員)

1. 本会には、次の役員を置く。

会 長	1名
次期会長	1名
顧 問	数名
幹 事	若干名
世 話 人	100名前後
2. 会長は、本会を総括し、幹事会ならびに総会では議長となる。次期会長は、会長不在の場合等その必要のある場合には、会長の職務を代行する。
3. 顧問は、本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行なう。
4. 幹事は、幹事会を構成し、学術研究会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを推進する。会の効率よい運営のため、総務幹事1名および本部幹事1~2名を置くこととする。
5. 世話人は、幹事会の活動を補佐する。
6. 上記役員のほか、本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置く。

#### 第8条 (役員を選任および任期)

会長および次期会長は、幹事の互選により選出されるものとし、その任期は1年とする。顧問、幹事および世話人は、幹事会の推薦により選任されるものとし、その任期は3年とするが、再任は妨げない。

#### 第9条 (会費)

会員は細則に定める会費（年会費、学術研究会参加費等）を納める。会費は、主として本会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、幹事会で議決し、総会の承認により決定する。

#### 第10条 (総会)

本会の総会は学術研究会の期間中に開催し、事業、会計、会則の改正等を定例議事とし、その他、会務の立案、執行に関する重要事項を審議する。

#### 第11条 (会計年度)

本会の会計年度は1月1日より12月31日までの1カ年とする。

#### 第12条 (会則の改正)

1. 本会の会則の改正は、幹事会の議決とその後に開催される総会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は幹事会の議決により立案し、もしくは修正することができる。

#### 第13条 (会の存続)

本会の存続は、幹事会が3年ごとに討議する。幹事会が、必要と認めれば本会は存続するものとする。本会の終了は、幹事会がこれを議決し、その後に開催される総会で出席会員総数の2/3以上の賛成を受けて決定する。

### 細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、幹事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術研究会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人 5,000円、ただし、学生会員は2,000円とする。  
法人 一口 200,000円とする。
2. 学術集会参加費 会員 5,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。  
非会員 10,000円とする。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員（学生会員を除く）は、自動的に退会とする。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

# がん分子標的治療研究会研究奨励賞募集要項

## 規定（抜粋）

### I. 総則

1. がん分子標的治療研究会に研究奨励賞をもうける。
2. 本賞は優れた研究業績を発表した本研究会会員若干名に対して、選考の上、本研究会総会において授与する。
3. 本賞は賞状ならびに賞金（奨励研究費）をもってこれにあて、一度限りの受賞とする。

### II. 選考

4. 受賞候補業績の範囲は、原則として本研究会において発表された業績として、本会会員により応募されたものとする。
5. 受賞候補業績は、将来の発展が期待される若手研究者（応募年度の4月1日現在40歳を超えないこと）によるものとする。
6. 受賞候補業績の推薦者は、本研究会の幹事、または、世話人とする。  
推薦者は候補者を1名だけ推薦できる。
7. 受賞者は、がん分子標的治療研究会研究奨励賞選考委員会（以下単に選考委員会という）において選考され、幹事会において受賞者が決定される。
8. 選考委員会は、会長、次期会長、総務幹事、および幹事の互選により選任される委員3名、総計6名をもって構成され、委員長は会長があたる。
9. 研究奨励賞受賞者は単年度2名程度を原則とする。
10. 研究奨励賞の賞金（奨励研究費）は1件20万円とする。
11. 選考委員が直接管轄するもの（例えば、大学にあっては同一の講座を意味する）が受賞候補者となった場合は、当該選考委員はその受賞候補者の選考には参加できない。

### III. 付則

12. 本申し合わせは1999年6月4日より実施する。本申し合わせの改訂には幹事会の議を経るものとする。

## 応募概要

1. 応募締切：2002年2月28日（当日消印有効）
2. 研究会総会において受賞者を発表、授賞式を行います。
3. 問合せ先：

〒170-8455 東京都豊島区上池袋 1-37-1  
(財) 癌研究会癌化学療法センター内  
がん分子標的治療研究会事務局



# がん分子標的治療研究会

## 個人会員・学生会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

同封の振込用紙で年会費（個人会員5,000円、学生会員2,000円）をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

私は、「がん分子標的治療研究会」に  個人会員  学生会員 として参加致します。(いずれかに○)

	姓	名	学位
氏名			
英文	Family Name	First Name	専門分野
所属機関			TEL
			FAX
所属機関住所	〒		E-mail

振込用紙控えのコピー添付欄

# がん分子標的治療研究会

## 法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

郵便局の振込用紙で年会費(200,000円)をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財)癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

当社は、「がん分子標的治療研究会」に法人会員として参加致します。

貴社名

部課名

住所 〒

TEL

FAX

E-mail

代表者氏名

姓

名

学位

英文表記

Family Name

First Name

専門分野

代表者を含めて20名の方のお名前をお届けください。(別紙)

振込用紙控えのコピー添付欄

住所、電話などが代表者と異なる場合には、別紙にリストを作成してください。

	姓 Family Name	名 First Name	学位 E-mail Address	専門分野
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

代表者以外の方のお名前は後日お届けいただいても結構です。





## 目次

がん分子標的治療研究会Information	1
第6回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ	3
2001年度分子標的研究奨励賞授与される	4
第5回がん分子標的治療研究会総会を終えて	7
第5回総会報告	
発表演題名一覧	8
サマリー	
特別講演「Targeting host and malignant signal transduction pathways -New approaches to the treatment of cancer-」	13
Symposium 1 Cytotoxic Target Based Therapy	16
Symposium 2 ポストゲノムの新展開	18
ワークショップ Translational study	19
Session 1 がん遺伝子産物・シグナル	21
Session 2 細胞周期・ホルモン・レセプター	24
Session 3 転写・DNA傷害、修復・テロメラーゼ・テロメア	27
Session 4 感受性、耐性	30
Session 5 転移・サイトカイン・分化・腫瘍免疫	32
Session 6 アポトーシス	35
Session 7 血管新生・細胞骨格・その他	38
Session 8 遺伝子治療	41
ポスターセッション	43
がん分子標的治療研究会設立趣意書	47
がん分子標的治療研究会 役員	48
がん分子標的治療研究会 会則	49
研究奨励賞募集要項	51
入会申込書（個人会員・学生会員）	53
入会申込書（法人会員）	54