

がん分子標的治療研究会 Information

1. 第8回研究会総会は鹿児島で

2004年5月の研究会総会は、秋山伸一先生のご尽力によって、鹿児島市・市民文化ホールを会場として開催されます。演題締切が例年より約1ヶ月早いのでご注意ください。(3頁参照)

2. 2004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44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(2003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8回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2004年2月28日

3. 会員管理等業務が外部委託となりました

2003年7月1日より会員管理等の一部事務局業務を(財)日本学会事務センターへ委託いたしました。詳しくは2頁をご参照下さい。

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. 次回の発送は11月予定です

第8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 (2003年6月30日現在)

顧問：12名

個人会員：730名

学生会員：129名

法人会員：18社 (登録会員260名)

合計 1131名

一部事務局業務の外部委託について

がん分子標的治療研究会会員各位

当研究会では2003年7月1日より下記業務を(財)日本学会事務センターへ委託いたしました。今後、該当事項のお問い合わせ等は下記事務局までご連絡下さいますようお願い申し上げます。

(財)日本学会事務センターへの委託業務

1. ニュースレター等研究会からの送付物の発送業務
2. 年会費の請求および徴収業務 (2004年度の年会費振込み用紙は11月に発送します。)
3. 入会・退会の受付および所属・住所・氏名等の変更の受付と更新

*事務処理番号(会員番号)について

今回の業務委託により従来の会員番号が変更となりました。新しい番号は宛名ラベルの右下に10ケタの番号で記載されておりますのでご確認をお願いいたします。種々のご連絡の際には、お名前と併せてこちらの番号もお知らせ下さい。

また、宛名ラベルの記載事項は、会員のデータベース原稿になっております。住所、所属、氏名等に変更がある場合は下記事務局までご連絡下さい。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。

本件についてのお問い合わせ・連絡先

(財)日本学会事務センター

会員業務(入退会、住所変更、会費)係

〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

TEL:03-5814-5810 FAX:03-5814-5825

第8回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

第8回がん分子標的治療研究会総会

会長 秋山 伸一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻

第8回がん分子標的治療研究会を御世話させていただくことになりました鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学講座分子腫瘍学分野の秋山です。第8回研究会は、5月13日(木)、14日(金)の2日間、鹿児島市の市民文化ホールで開催されます。抄録締切りは、2004年2月6日を予定していますので、奮って御応募下さる様御願い申し上げます。研究会は、シンポジウム、特別講演、一般口演、ポスターセッションからなります。

癌細胞を直接攻撃するのではなく、腫瘍に酸素と栄養を供給する新生血管を攻撃し腫瘍を兵糧攻めにして治療する血管新生阻害薬の開発が盛んになってきました。多くの血管新生阻害剤が開発されていますが、FolkmanらはこれらをDirect血管新生阻害剤とIndirect血管新生阻害剤に分けています。Direct阻害剤とは内皮細胞の増殖、移動を抑制する薬剤で、内皮細胞のインテグリン、VEGF、VEGFR、マイクロチューブに作用するものなどがあります。Indirect阻害剤とは腫瘍に働きかけて腫瘍からの血管新生因子の放出を抑制したり血管新生阻害因子の放出を亢進するもので、Iressa、Herceptin、IFN- α などがあり、これらはすでに臨床で用いられる抗癌剤で血管新生阻害作用も持っています。血管新生阻害剤ではありませんが腫瘍の既存の血管を壊すVascular targeting agent(VTA)も開発されています。しかしながら、臨床での使用が認可されたDirect血管新生阻害薬はまだありません。

一方、抗癌剤に対する耐性腫瘍の出現は癌の化学療法を行う上で大きな障害となっています。近年、多剤耐性の機構が精力的に調べられ、多くのことがわかってきました。なかでも、P-糖蛋白質(P-gp)とMRP1という膜輸送蛋白質が多剤耐性に関与していることがわかり、分子レベルでの機能の解析が行われています。P-gpとMRP1は、ABCトランスポーターファミリーのメンバーですが、薬剤耐性に関与するABCトランスポーターとしては、このほかにMRP2~5、BCRP、ABC2があります。多くの耐性克服物質が発見されていますが、臨床での使用が認可された耐性克服薬剤はいまだ現われていません。DNAマイクロアレイなどを駆使して、治療前に腫瘍の抗癌剤感受性を予測し適切な抗癌剤の投与に結び付けようという試みも行われています。また、薬剤感受性に影響を及ぼす遺伝子のポリモフィズムが注目を集めています。

これらの研究についてシンポジウムを組み、現状と問題点を明確にし将来を展望できればと考えています。

分子標的薬剤の開発に関する研究とともに、がんの予防や、早期診断なども、がんを治療するうえで重要な研究分野であり、これらの研究に関する演題も大いに歓迎します。

活発で有意義な研究会にするため、多数の方の鹿児島御来訪をお待ち申し上げます。

第7回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2004年5月13日(木)9:30~14日(金)17:00 予定

会 場： 鹿児島市 市民文化ホール

〒890-0062 鹿児島市与次郎2-3-1

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：2004年2月6日(例年より約1ヶ月早いのでご注意ください)

2003年度研究奨励賞授与される

奨励賞選考にあたって

札幌医科大学医学部内科学第四講座

2003年度研究奨励賞選考委員長 新津 洋司郎

本年度の研究奨励賞には9名の応募があり、その中から受賞者は東京大学分子細胞生物学研究所の富田章広氏に決定した。氏の業績は固形癌内部特有のグルコース飢餓・低酸素状態といったストレスに応答したヒト癌細胞が多くの薬剤に耐性を示すことに着目し、1) ストレス下でトポII α が、蛋白質分解酵素プロテアソームにより分解され発現量の低下が起こること、2) 核局在蛋白質トポII α の分解と合致しストレスにより核内にプロテアソームが蓄積すること、3) プロテアソーム阻害剤が、トポII α の分解を抑制し、抗癌剤耐性の誘導を抑制すること、4) ヒト癌細胞移植マウスにおいても、プロテアソーム阻害剤ラクタシスチンがトポII標的抗癌剤の効果を増強することを明らかにするとともに新規プロテアソーム阻害剤としてBelactosin A 誘導体などを見出し、CPT-11などのトポI標的抗癌剤の増強効果を示すこと、それには抗癌剤によって誘導されるトポIの分解を抑制するという新しいメカニズムが関与することを明らかにしたもので、本研究会の奨励賞対象研究として申し分なく、選考委員(今井、中村、鶴尾、上田、上原の各先生と小生) 全員の一致するところとして評価された。

本賞は内規により、受賞者を2名選考することとなっているにもかかわらず、今回1名を選出した経緯は、まず9名の内2名が本学会で発表経歴を持たなかったという点で除外され、残りの7名の中で、特に高得点者の富田氏の受賞は上述のごとく異義なく決定されたが、次点としてランクされた2名については合計得点は、ある程度高いものの、評価が委員により極端にバラツいたため今回の対象からはずさざるを得なかったというのが実状である。いづれにしても本研究会の隆盛を反映し、本賞の応募者が年々増加していることは、御同慶のいたりである。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

プロテアソーム蛋白分解系を標的とした固形癌の薬剤耐性の克服

東京大学分子細胞生物学研究所

富田 章弘

がん分子標的治療研究会研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に深く感謝申し上げます。

薬剤抵抗性、なかでも胃癌・大腸癌などの固形癌の薬剤抵抗性は治療上大きな問題となっており、その機序解明に基づく新たな治療法の開発が切望されております。固形癌では異常な血管形成のため、正常組織では認められないグルコース飢餓状態や低酸素状態など特有の環境となること、こうした環境自体が薬剤到達性低下などにより耐性の原因となりうるということが指摘されております。また低酸素については、重要な予後因子となることも明らかになりつつあります。しかしながら、固形癌内部の特殊な環境に存在する癌細胞の性質、なかでも薬剤感受性についてはあまり知られておりません。私たちは、固形癌内部特有のグルコース飢餓・低酸素状態といったストレスに対する癌細胞のストレス応答に着目し、ストレス応答したヒト癌細胞が多くの薬剤に耐性を示すことを見出してまいりました。その中で、トポイソメラーゼII(トポII) 標的抗癌剤の耐性機序を中心に解析し、1) ストレス下で標的分子トポII α が、蛋白分解酵素プロテアソームにより分解され発現量の低下が起こること、2) 核局在蛋白質トポII α の分解と合致しストレスにより核内にプロテアソームが蓄積すること、3) プロテアソーム阻害剤が、トポII α の分解を抑制し、抗癌剤耐性の誘導を抑制すること、4) ヒト癌細胞移植マウスにおいても、プロテアソーム阻害剤ラクタシスチンがトポII標的抗癌剤の効果を増強することを明らかにしました。また最近、ストレスによるプロテアソームの核内蓄積が、トポII標的抗癌剤の耐性誘導に直接関与することを明らかにしました。以上より、プロテアソームが固形癌内部のストレスによって誘導される抗癌剤耐性の克服の標的となる可能性が示されるとともに、ストレス応答した癌細胞を標的とする治療法が成り立つことが示されたものと考えております。さらに、耐性誘導の抑制に有効な新規プロテアソーム阻害剤の研究を進めるとともに、プロテアソーム阻害剤がCPT-11などのトポI標的抗癌剤の増強効果を示すこと、これには抗癌剤によって誘導されるトポIの分解を抑制するという新しいメカニズムが関与することを見出しました。一方で、プロテアソームによる蛋白分解は、多数の酵素群により厳密に制御されていることが明らかになってきており、こうした分子多様性は、癌への特異性をもった分子標的薬の開発を可能にするものと考えられます。そこで、分解制御機構に関する研究を展開し、トポII α のストレスによる分解の制御ドメインを同定し、その制御にCOP9/signalosomeの構成因子Jab1/CSN5が関与すること、またCPT処理により誘導されるトポIのSUMO化修飾について、主要なSUMO化サイトの同定に成功し、SUMO化修飾はユビキチン化とは逆にCPTの効果を増強する因子であることを明らかにしました。

本研究は、基礎研究成果を臨床へ還元するという観点からみると、未熟な段階にあり、今後多くの努力が必要であると考えております。これまでの成果を基盤に、今後さらにプロテアソーム阻害剤の臨床応用をみすえた研究、耐性克服のより特異的な分子標的の探索研究を展開するとともに、ストレス下で選択的に細胞毒性を示す化合物の分子標的の解明など、固形癌のストレス環境を利用した治療法の研究についても取り組んでいきたいと考えております。

最後に本研究は、東京大学分子細胞生物学研究所 鶴尾 隆 先生のご指導のもとにおこなわれたものであり、ここに深く感謝申し上げます。また多くの共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

第7回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第7回がん分子標的治療研究会総会

会長 上原至雅

国立感染症研究所生物活性物質部

6月2日～3日の総会期間中は台風の影響が当初心配されましたが、幸い晴天に恵まれ、全国各地から400名を越える方々に参会していただくことができました。何分このように大きな会のお世話には不慣れな私ども故、行き届かない点など多々あった事と存じますが何卒御容赦賜りますようお願い申し上げます。

今年はDNA2重螺旋の発見から50年、そしてヒトゲノムの解読完了が宣言された記念すべき年でした。ゲノム情報を利用した創薬への期待が一気に高まると共にまた競争も加速する時勢ともいえます。がん治療薬の開発も新しい段階に入ったということで、「創薬のフロンティア」をキャッチフレーズに演題を募集しましたところ、例年より1ヶ月近くも早い会期にもかかわらず、110題を越える応募をいただきました。この研究会は全ての一般口演とポスター発表を参加者全員で見て聞いて議論するというのが伝統のスタイルでありますので、今回も発表時間が短く非常にきついプログラムになってしまいましたが、皆様のご理解とご協力により実りの多い発表と議論がなされたと思います。モデレーターの先生方には時間配分とセッションのまとめで特にお世話になりましたこと感謝申し上げます。

今年も一般口演とポスター発表のほかに、いくつか企画を組ませていただきました。シンポジウムでは、我が国で文字通り「創薬のフロンティア」でご活躍の、板井先生、小田先生、菅野先生らをお招きして、ゲノム情報を活用した新しい方法論などについてご紹介いただき、ノバルティスファーマ社ご支援のランチョンセミナーでは、分子標的治療薬として話題のグリーベックの臨床応用について木崎先生の司会で宮川先生、大谷先生にお話しいただきました。また、宮村先生の「C型肝炎ウイルスと肝発がん」と題した特別講演では、コア蛋白について最新の研究成果が発表され創薬に新しいヒントが得られたのではないかと思います。そして、2日目の最後のセッションにおきましては、本研究会の一つの重要なテーマでありますトランスレーショナルリサーチのさらなる発展をめざすことを意図したワークショップをUCLAの玉野井先生をお招きして企画いたしました。最後まで熱気に満ちた活発な議論が展開されました。

今回、企業からの参加者が大変多く見られましたが、これはがんの分子標的治療が脚光を浴び且つ社会から期待されている証左ではないかと感じました。この研究会の素晴らしいところは、基礎と臨床、そして企業という、立場や観点の異なる会員が一堂に会して情報交換し議論する中から新しい治療法を開発し、患者さんに還元していくことができる会だという点だと思います。今年もみなさまのご協力のおかげでこれからの展開が楽しみなすばらしい発表が多く、総会を盛り上げていただいたと感謝申し上げます。今後もますます社会に貢献できるような研究成果をあげて、本研究会が一層発展することを祈念いたしております。

第7回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題名一覧

特別講演

C型肝炎ウイルスと肝発がん

モデレーター

新津洋司郎 (札幌医科大学)

C型肝炎ウイルスと肝発がん

○宮村 達男

国立感染症研究所 ウイルス第二部

シンポジウム

創薬のフロンティア

モデレーター

鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)

中村 祐輔 (東京大学医科学研究所)

がん細胞パネルによる分子標的治療薬探索

○矢守 隆夫

癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

ゲノム創薬を目指して

○板井 昭子

株式会社医薬分子設計研究所

○薬剤標的分子同定のためのプロテオーム手法

小田 吉哉

エーザイ (株) シーズ研究所

「分子標的」と「全遺伝子トキシコゲノミクス」

○菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所・毒性部

セッション1 転移・浸潤

モデレーター

矢守 隆夫 ((財)癌研究会癌化学療法センター分子薬理部)

済木 育夫 (富山医科薬科大学和漢薬研究所)

MT1-MMP PEXドメインによる造腫瘍能および実験的転移の抑制

○野中 孝浩¹、西橋 邦佳¹、梁 幾勇¹、伊藤

義文^{1,2}、清木 元治¹

¹東大・医科研・腫瘍細胞社会学

²英王立大学・ケネディ研・リュウマチ分野

がん細胞のECM浸潤能亢進におけるERK-MAPキナーゼの役割

○安里 圭太、藤城 修平、谷村 進、河野 通明

長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御

ヘパラーゼ機能発現および細胞内局在における糖鎖修飾の役割

○清水 史郎¹、石田 啓介¹、ヴィエジバ ミハル コンスタンティ^{1,2}、長田 裕之^{1,2}

¹理化学研究所 抗生物質研究室

²埼玉大学大学院 理工学研究科

抗がん剤を指向した新規ヘパラーゼ硫酸ミミック化合物

○石田 啓介、照屋 貴之、ヴィエジバ ミハル、清水 史郎、長田 裕之

理化学研究所 抗生物質研究室

第7回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 6月2日(月)			
	セッション	テーマ	演題番号
9:00			
9:30	セッション1	転移・浸潤	S1-1~S1-8
10:30	セッション2	増殖因子	S2-1~S2-1
11:00	セッション3	転写因子	S3-1~S3-8
11:30	セッション4	C型肝炎ウイルスと肝発がん	
12:10	セッション5	遺伝子治療	S4-1~S4-7
12:40	セッション6	がん遺伝子、シグナル伝達	S5-1~S5-7
13:20	セッション7	DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫	S6-1~S6-6
13:45	セッション8	アポトーシス	S7-1~S7-6
14:00	セッション9	耐性因子・感受性因子 (1)	S8-1~S8-6
14:15	セッション10	耐性因子・感受性因子 (2)	S9-1~S9-6
14:30	セッション11	がん遺伝子、シグナル伝達、増殖因子、転写因子、DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫	P1-1~P1-5, P2-1~P2-2, P3-1~P3-2, P4-1~P4-2, P5-1~P5-6, P6-1~P6-5, P7-1~P7-3, P8-1~P8-2, P9-1~P9-7, P10-1~P10-6
14:45	セッション12	細胞骨格、サイトカイン、その他	S10-1~S10-7
15:00	セッション13	Translational Researchに向けての分子標的創薬	WS-1~WS-4
15:30	セッション14		
16:00	セッション15		
16:30	セッション16		
17:00	セッション17		

第2日 6月3日(火)			
	セッション	テーマ	演題番号
9:00			
9:30	セッション1	転移・浸潤	S1-1~S1-8
10:30	セッション2	増殖因子	S2-1~S2-1
11:00	セッション3	転写因子	S3-1~S3-8
11:30	セッション4	C型肝炎ウイルスと肝発がん	
12:10	セッション5	遺伝子治療	S4-1~S4-7
12:40	セッション6	がん遺伝子、シグナル伝達	S5-1~S5-7
13:20	セッション7	DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫	S6-1~S6-6
13:45	セッション8	アポトーシス	S7-1~S7-6
14:00	セッション9	耐性因子・感受性因子 (1)	S8-1~S8-6
14:15	セッション10	耐性因子・感受性因子 (2)	S9-1~S9-6
14:30	セッション11	がん遺伝子、シグナル伝達、増殖因子、転写因子、DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫	P1-1~P1-5, P2-1~P2-2, P3-1~P3-2, P4-1~P4-2, P5-1~P5-6, P6-1~P6-5, P7-1~P7-3, P8-1~P8-2, P9-1~P9-7, P10-1~P10-6
14:45	セッション12	細胞骨格、サイトカイン、その他	S10-1~S10-7
15:00	セッション13	Translational Researchに向けての分子標的創薬	WS-1~WS-4
15:30	セッション14		
16:00	セッション15		
16:30	セッション16		
17:00	セッション17		

Secondary Lymphoid-tissue Chemokine (SLC)による
ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC) のリンパ節転移亢進
の可能性

○小泉 桂一、小澤 陽子、大橋 養賢、中村
エリアネ 静、青塚 保志、櫻井 宏明、済木
育夫

富山医薬大 和漢研 病態生化学

NK4 遺伝子治療による癌の凍結・休眠作用

○松本 邦夫¹、貫和 敏博²、中村 敏一¹

¹ 阪大院・医学系・分子組織再生分野

² 東北大・加齢研・呼吸器腫瘍

2-デオキシ-L-リボースによるチミジンホスホ
ラーゼ発現細胞の腹腔内播種の抑制

○中島 融一、古川 龍彦、秋山 伸一

鹿児島大学 医学部 腫瘍研究施設

非小細胞肺癌の血管新生と転移・浸潤能における
thymidine phosphorylase の役割の検討

○和田 敏弘、佐田 誠、久保田 功

山形大学 医学部 第一内科

セッション2 増殖因子

モデレーター

吉田 稔 (理化学研究所)

北川 隆之 (国立感染症研究所)

第7回がん分子標的治療研究会総会ポスター

抗上皮増殖因子受容体(EGFR)を標的とした二重特
異性抗体(diabody)を用いた胆管癌養子免疫療法

○林 洋毅¹、海野 倫明¹、工藤 俊雄²

¹ 東北大学大学院消化器外科

² 東北大学加齢研医用細胞資源センター

EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ZD1839 による
アポトーシス誘導機序の解析

○有山 寛、瀧井 康、田中 吏佐、馬場 英司、

三ツ木 健二、中村 稔、原田 実根、中野

修治

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

インスリン様増殖因子(IGF)-I受容体単鎖抗体による
分子標的治療法の開発

○山口 (藤田) 陽子^{1,2}

¹ 東海大学 工学部 生命化学科

² シティオブホープ研究所 分子生物部門

細胞増殖制御機構における Progesterone receptor-B
の役割の解明と婦人科癌治療への応用

○加藤 聖子、和気 徳夫

九州大学 生医研 ゲノム創薬治療学分野

がん-間質相互作用を制御する因子の解析

○川田 学、吉本 由哉、南口 和久、熊谷 博

行、増田 徹、石塚 雅章

(財)微生物化学研究会 化学療法研究所

Hela融合細胞における糖輸送タンパク質の発現と
細胞膜分布

○佐京 智子、北川 隆之

国立感染症研究所 細胞化学部

発がんプロモーターによるクラスII HDACの核移
行阻害

○星野 英人^{1,4}、宮崎 雅也¹、吉田 稔^{2,3}

¹ 東京大学大学院 農学生命科学研究科

² 理化学研究所 化学遺伝学

³ 科技団 戦略的基礎研究推進事業

⁴ 現 産業技術総合研究所 糖鎖工学センター

セッション3 転写因子

モデレーター

今井 浩三 (札幌医科大学)

浅田 誠 (エーザイ (株))

レチノイン酸による細胞分化とヒストンアセチル化

○横山 和尚

理化学研究所筑波研究所遺伝子材料開発室

ヒストン脱アセチル化阻害剤は p19 遺伝子をその
プロモーター領域における Sp1 部位を介して活性化
させる

○横田 知哉、松崎 洋一郎、酒井 敏行

京都府立医科大学 公衆衛生学教室

DHMEQ による前立腺癌細胞の NF-κB 阻害と抗癌
活性

○高橋 希¹、堀口 裕²、中嶋 淳²、村井 勝²、

梅澤 一夫¹

¹ 慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

² 慶應義塾大学 医学部 泌尿器科

成人 T 細胞性白血病(ATL)に対する新規 NF- κ B 阻害剤による分子標的療法の基礎的検討

○渡邊 真理子¹、大杉 剛生²、石田 尚臣³、東原 正明¹、宇都宮 興⁴、山口 一成²、梅澤 一夫⁵、渡邊 俊樹³、堀江 良一^{1,3}

¹北里大学 医学部 内科学 IV

²熊本大学

³東大医科研 人癌病因遺伝子

⁴今村病院分院 血内、

⁵慶応大理工 応用化学

Bortezomib (VELCADE™)の ATL に対する抗腫瘍効果

○佐藤 賢文、野坂 生郷、小屋 美博、松岡 雅雄

京都大学 ウイルス研究所

DNAを分子標的とするテーラーメイド抗がん剤の創製

○杉山 弘、板東 俊和

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

癌細胞における新規SUMO修飾基質の同定とその意義

○照井 康仁^{1,2}、Yuan Junying¹、畠 清彦²

¹ハーバードメデイカルスクール

²癌研究会 癌化学療法センター 臨床部

Anthracycline による HIF-1 活性阻害

○山崎 洋子¹、長谷部 友紀²、江川 清²、野瀬 清²、國元 節子¹

¹微生物化学研究所

²昭和大学薬学部

セッション4 遺伝子治療

モデレーター

平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)

杉本 芳一 (財) 癌研究会癌化学療法センター

乳癌細胞に対する Antisense Bcl-2 による抗癌剤感受性増強の検討

○恵美 学^{1,2}、金 隆史¹、田邊 和照¹、峠 哲哉¹

¹広島大学原爆放射能医学研究所 腫瘍外科

²三原医師会病院 腫瘍外科

ヒト BCRP/ABCG2 遺伝的多型変異体の機能解析

○近藤 千尋、鈴木 洋史、杉山 雄一

東京大学大学院薬学系研究科

難治性肉腫標的遺伝子治療のトランスレショナルリサーチに向けて：新規ヘルペスウイルス複製・発現ベクターの前臨床安全性試験

○高橋 克仁^{1,2}、山村 倫子^{1,2}

¹大阪府立成人病セ・病態生理・遺伝子治療

²科学技術振興事業団・SORST

低酸素応答性ベクターを用いた GFP 発現系による腫瘍内低酸素領域の生体内可視化の試みとその意義

○易 俊林、柴田 徹、曲 潤江、小倉 昌和、劉 軍叶、平岡 真寛

京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

腫瘍低酸素を標的とした遺伝子治療と放射線治療との併用効果に関する検討

○柴田 徹、曲 潤江、劉 軍叶、小倉 昌和、易 俊林、平岡 真寛

京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

低酸素応答性ベクターを利用した腎細胞癌に対する腫瘍特異的遺伝子治療の基礎的検討

○小倉 昌和、柴田 徹、劉 軍叶、易 俊林、平岡 真寛

京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

低酸素応答性遺伝子発現における p53 の影響に関する考察

○劉 軍叶、柴田 徹、曲 潤江、小倉 昌和、易 俊林、平岡 真寛

京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

セッション5 がん遺伝子、シグナル伝達

モデレーター

河野 通明 (長崎大学薬学部)

野瀬 清 (昭和大学薬学部)

膵癌細胞株における TGF- β シグナル伝達系の検討 (Smad4 非依存性標的遺伝子の検討)

○伊地知 秀明¹、大塚 基之¹、金井 文彦²、小俣 政男¹

¹東京大学大学院 医学系研究科 消化器内科

²東京大学 医学部附属病院 臨床試験部

食道癌臨床検体を用いた転移規定遺伝子の同定と新しい分子標的ペプチド

○田中 真二、島田 光生、大賀 丈史、前原 喜彦

九州大学大学院 消化器・総合外科

第3世代ビスフォスフォネート製剤、Zoledronate による Imatinib mesylate の効果増強

○木村 晋也、前川 平

京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部

ヒト非小細胞肺癌における酒石酸ピノレルビンと EGFR チロシキナーゼ阻害剤 ZD1839 との相乗的併用効果

○宮崎 昌樹¹、田村 研治¹、杉山 和代²、秋永 士朗^{1,2}、金沢 純二^{1,2}、西尾 和人^{1,3}、米坂 仁雄¹、秋山 慶太¹、中川 和彦¹、福岡 正博¹

¹近畿大学 医学部 腫瘍内科

²協和発酵工業 医薬総合研究所

³国立がんセンター 研究所 薬効試験部

変異部位の異なる p53 遺伝子を導入した p53 欠損ヒト肺癌細胞におけるグリセロールの化学シャペロン作用の検討

○大西 武雄

奈良県立医科大学 医学部 生物学教室

ヒストン脱アセチル化阻害剤による放射線増感効果

○秋元 哲夫¹、野中 哲生¹、石川 仁¹、三橋 紀夫²

¹群馬大学医学部放射線科

²東京女子医科大学放射線科

Aktによるp27^{Kip1}のリン酸化と14-3-3蛋白質との結合

- 藤田 直也¹、鶴尾 隆^{1,2}
¹東京大学分子細胞生物学研究所
²癌研究所癌化学療法センター

セッション6 DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫

モデレーター

- 長田 裕之(理化学研究所)
井本 正哉(慶應義塾大学理工学部)

胚中心発現GANP分子のリンパ腫形成におけるevidence

- 桑原 一彦、藤村 睦、阪口 薫雄
熊本大学 医学部 免疫学講座

Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT)における新規splicing variantの発見と発現調査

- 久富 寿、長尾 久美
(株)SRL 医化学分析センター

大豆フラボノイドgenisteinによる前立腺癌細胞増殖抑制機構の解析

- 曾和 義広、沖 映希、酒井 敏行
京都府立医科大学 公衆衛生学教室
植物ホルモン、ジャスモン酸によるヒト骨髄性白血病細胞の分化誘導効果

- 石井 由起^{1,2}、酒井 慎吾²、本間 良夫¹
¹埼玉県立がんセンター 研究室
²筑波大学大学院 生物科学研究科

アグレートP改変型SYT-SSX染色体転座由来ペプチドを用いた滑膜肉腫傷害性T細胞の誘導

- 川口 哲¹、井田 和功¹、塚原 智英¹、池田 英之²、佐藤 昇志²
¹札幌医大 医学部 整形外科
²札幌医大 医学部 第一病理

IAPファミリー分子Livinを標的とした癌免疫療法の可能性

- 針生 寛之¹、鳥越 俊彦¹、四十坊 典晴²、廣橋 良彦¹、針生 みどり¹、上口 権二郎¹、佐藤 昇志¹
¹札幌医科大学医学部病理学第一講座
²JR 札幌病院

セッション7 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)
畠 清彦((財)癌研究会癌化学療法センター)

アンチセンスIT II α によるアポトーシス誘導機構の解析およびその抗腫瘍効果

- 中西 啓^{1,2,3}、小縣 昭夫⁵、青木 直人³、大海 忍³、花岡 文雄^{1,2,4}
¹科学技術振興事業団
²理化学研究所 細胞生理学研究室
³東京大学 医科学研究所

⁴大阪大学 大学院 生命機能

⁵東京都衛生研究所 毒性部

Heat Shock Protein 70結合タンパク質(HspBP1)のアポトーシス誘導促進効果

- 谷村 進、川畑 拓誠、河野 通明
長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御学
アポトソーム阻害因子HSP27の抗アポトーシス作用へのメチルグリオキサル修飾の関与とその変異体による抗癌剤の作用増強

- 馬島 哲夫¹、坂本 洋¹、鶴尾 隆^{1,2}
¹癌研・癌化療セ
²東大・分生研

リン脂質の2個のメチレン基がアポトーシスとネクロトーシスを区別する

- 松本 陽子¹、中野 浩司¹、市原 英明¹、上岡 龍一^{1,2}

¹崇城大学 大学院 応用化学専攻

²崇城大学 工学部 応用生命科学科

デスレセプター依存性アポトーシス選択的抑制化合物ECHの標的分子の同定および構造活性相関研究

- 三宅 靖延^{1,2}、掛谷 秀昭¹、庄司 満³、林 雄二郎³、片岡 孝夫²、長田 裕之¹
¹理化学研究所 抗生物質研究室
²東京工業大学大学院 生命理工学研究科
³東京理科大学 工学部

NF- κ Bシグナル分子の分子標的によるTNF- α 誘導性アポトーシスの増強効果と新しい癌治療の試み

- 安井 寛、安達 正晃、南 貴恵、張 豫濱、今井 浩三
札幌医科大学大学院医学研究科第一内科

セッション8 耐性因子・感受性因子(1)

モデレーター

- 杉山 雄一(東京大学大学院薬学系研究科)
植田 和光(京都大学大学院農学研究科)

遺伝子発現情報を用いた抗がん剤感受性予測システムの構築と抗がん剤感受性に関する遺伝子の同定

- 且 慎吾¹、宮田 敏²、向井 由美子¹、山崎 佳波¹、牛嶋 大²、松浦 正明²、矢守 隆夫¹
¹癌研・癌化療セ
²癌研・ゲノムセ

Dihydropyrimidine dehydrogenase遺伝子(DPYD)発現機構の解明

- 谷本 圭司、右近 圭、野口 琢矢、檜山 桂子、西山 正彦
広島大、原医研、遺伝子診断・治療開発
トポイソメラーゼII α の分解制御ドメインの同定とそれと相互作用する因子の解析

- 富田 章弘¹、尹 志洙¹、安藤 俊夫²、鶴尾 隆^{1,3}
¹東大・分生研
²創価大・工・生物工
³癌研・癌化療セ

CD13/aminopeptidase阻害剤の肺がん細胞株EBC-1の遺伝子発現に与える影響の解析

○三嶋 雄二^{1,2}、照井 康仁²、三嶋 裕子²、畠清彦²

¹森永乳業 生物科学研究所

²癌研 癌化学療法センター 臨床部

アドリマイシンの抗腫瘍活性への Fas の関与

○吉本 由哉、石塚 雅章

(財)微生物化学研究会化学療法研究所

p53/p73a と CTF2 の分子会合と HMG1 発現調節機構

○吉田 毅、和泉 弘人、浦本 秀隆、鳥越 貴行、吉田 陽一郎、石口 宏、田辺 瑞穂、河野 公俊

産業医科大学 医学部 分子生物学教室

セッション9 耐性因子・感受性因子(2)

モデレーター

西尾 和人(国立がんセンター)

河野 公俊(産業医科大学)

Inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP₃) receptor type1 (IP₃R1)の発現抑制による膀胱癌シスプラチン耐性獲得の分子機構

○角田 俊之、奥村 幸司、多田 靖弘、横溝 晃、此元 竜雄、増田 克明、江藤 正俊、古賀 寛史、田中 正利、内藤 誠二

九州大学医学部泌尿器科

ABCトランスポーターMRP2遺伝子の炎症性サイトカインによる発現制御

○内海 健、和田 守正、桑野 信彦

九州大学大学院医学研究院医化学分野

銅トランスポーターATP7Aによる抗腫瘍剤耐性

○古川 龍彦、秋山 伸一

鹿児島大学 医学部 腫瘍研究施設

BCRP 遺伝子のSNPsの検索と多型型BCRPの機能解析

○今井 康雄¹、鶴尾 隆^{2,3}、杉本 芳一¹

¹癌研 癌化療セ 分子生物治療

²癌研 癌化療セ 基礎

³東京大学 分子細胞生物学研究所

BCRP と相互作用する生体内物質の発見から阻害剤の開発へ

○杉本 芳一¹、今井 康雄¹、杉本 芳一²、鶴尾 隆^{3,4}

¹癌研 癌化療セ 分子生物治療

²大鵬薬品工業株式会社 創薬センター

³癌研 癌化療セ 基礎、

⁴東京大学 分子細胞生物学研究所

ヒトABCトランスポーターの機能解析に基づく創薬分子デザイン

○石川 智久

東京工業大学 大学院生命理工学研究所

セッション10 細胞骨格、サイトカイン、その他

モデレーター

梅澤 一夫(慶應義塾大学理工学部)

早川 洋一(東京大学分子細胞生物学研究所)

本邦の進行期子宮頸癌に關与するHLA DQA1*0103、DQB1*0601、DQB1*03

○播磨 洋子

関西医科大学 放射線科

新規分子シャペロン誘導抑制物質versipelostatinの抗腫瘍効果

○新家 一男、朴 海龍、富田 章弘、鶴尾 隆、早川 洋一

東京大学分子細胞生物学研究所

活性酸素と癌治療：ポリエチリングリコール結合型Znプロトポルフィリンによるheme oxygenase-1を標的とした抗腫瘍治療法の開発

○方 軍¹、澤 智裕^{1,2}、赤池 孝章¹、前田 浩¹

¹熊本大学医学部微生物学講座

²IARC

味噌抽出物含有複合脂質膜の特異的がん細胞増殖抑制効果

○門田 裕¹、永見 英明¹、松本 陽子¹、山内

彰雄²、上岡 龍一^{1,3}

¹崇城大学 大学院 応用化学専攻

²株式会社 山内本店

³崇城大学 工学部 応用生命科学科

Methotrexate(MTX)と非ステロイド性抗炎症治療薬(NSAIDs)のトランスポーターを介した薬物間相互作用の検討

○野崎 芳胤¹、楠原 洋之¹、遠藤 仁²、杉山 雄一¹

¹東京大学 薬学部 製剤設計学教室

²杏林大学 医学部 薬理学教室

低酸素癌細胞を標的とした新規抗がん蛋白製剤の開発

○近藤 科江¹、原田 浩²、赤木 清³、井上 正宏⁴、平岡 真寛²

¹京都大学 医学研究科 分子腫瘍学

²京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

³関西医大 放射線医学

⁴大阪成人病センター 生物物理

ハイポキシアを標的とした蛋白製剤 TOP3 による癌性腹水の治療

○井上 正宏¹、向井 睦子¹、近藤 科江²、平岡 真寛³

¹大阪府立成人病センター研究所 生物物理部

²京都大学 医学研究科 分子腫瘍学

³京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学

ランチオンセミナー

疾患特異的分子標的治療薬・

イマチニブの臨床応用

モデレーター

木崎 昌弘 (慶應義塾大学医学部)

慢性骨髄性白血病に対するイマチニブの治療成績
と薬剤耐性

○宮川 義隆

慶應義塾大学医学部内科

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)に対する分子標
的治療の期待

○大谷 吉秀

慶應義塾大学医学部外科

ワークショップ

Translational Research に

向けての分子標的創薬

モデレーター

上田 龍三 (名古屋市立大学医学部)

秋山 伸一 (鹿児島大学医学部)

<基調講演> Rasシグナル伝達阻害剤開発の近況に
ついて

○玉野井 冬彦

UCLA

「PAK」を標的とする「癌のシグナル療法」

○丸田 浩

ルードビッヒ国際癌研究所 メルボルン支部

分子標的としてのc-Kit受容体型チロシンキナーゼ
とその阻害薬の治療への応用

○中島 元夫

ノバルティス ファーマ株式会社 筑波研究所

分子標的としての核・クロマチン機能

○吉田 稔^{1,2}

¹理研 化学遺伝

²CREST 科技団



特別講演

C型肝炎ウイルスと肝発がん

モデレーター 新津 洋二郎(札幌医科大)

本特別講演は講師(宮村達男博士)が積年に至って発展されて来た、肝炎ウイルス研究のほんの一端を解説されたものであったが、内容は聴衆を圧倒するに十分なボリュームと深さを持っていた。

C型肝炎とB型肝炎はいずれも高頻度に肝炎を発症することが知られているが、前者のウイルスは後者のそれと異なり、そのもの事体が癌原性を持っているかどうかは長い間疑問視されていた。

宮村氏のグループはC型ウイルス(RNAウイルス)のCore蛋白遺伝子が肝癌発癌に深く関与することをそのトランスジェニックマウスを作製することにより証明した(Nat Med, 1998)。しかし、このデータはその後長い間追試することが出来ず、同時にその臨床ではウイルスそのものの存在よりも、感染によって引き起こされる炎症が長時間持続すること(おそらくはラジカルの長期的な発生; 私見)が肝癌発症に重要であることが明らかにされるに及んで、C型肝炎の発癌機序の難しさを輝き出すこととなった。

最近になって、Leratら及びYoshidaらが、トランスジェニックマウスの追試に成功し、その時の組織ではやはり炎症がみられること、またその後TNFやIFN α といった炎症性サイトカインが肝癌を促進することが明らかにされたことから宮村氏もウイルスと炎症の両者が肝癌発症に重要であろうと論述した。

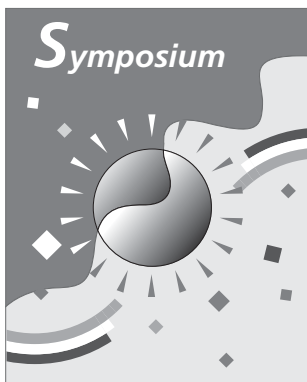
氏はさらにCore蛋白がある種のproteaseにより処理された後、核に移行することを見出し、その移行にPA28 α というproteasome activatorとのinteractionが必須であることも明らかにした。つまり

PA28 α の存在も肝癌発症に重要であることを示唆した。

講演の最後には、C型肝炎研究の最近の大きな進歩の一つとして、replicone genomeを用いた感染実験の成功をあげた。つまり、C型肝炎ウイルスの感染モデルができたことにより、従来不可能であった抗ウイルス薬開発への道が拓かれつつあることを強調した。

もう一つの進歩は氏のグループが開発している人工肝細胞培養系(三次元)の研究で、このことも、上述の発展と相まって、抗ウイルス剤創薬を刺激するであろうとして講演を結んだ。

全体を通して、きわめて解りやすく今後のこの方面の研究をencouragingする講演であった。



シンポジウム

創薬のフロンティア

モデレーター

鶴尾 隆 (東大・分生研)

中村 祐輔 (東大・医科研)

ライフサイエンスの高度情報化が急速な勢いで進んでいる。抗がん剤の創製スタイルは今や、膨大な生物情報を的確に活用したアプローチへの変革が迫られている。分子標的の同定・検証からリード化合物の探索・同定、副作用の予測や薬物動態の最適化といった様々なステップにおいて、効率的でスピーディーな技術および方法論が必要になってきた。本シンポジウムでは、新たな独創的アイデアで創薬を目指している先駆的な研究についての発表が4題あり、それぞれ活発な討論がなされた。

まず、矢守隆夫博士 (癌研究会癌化学療法センター分子薬理部) より「がん細胞パネルによる分子標的治療薬探索」についての発表がなされた。ある薬剤によって細胞が50%増殖阻害を受ける濃度 (GI_{50}) はがん細胞株ごとに異なり、39系のヒト培養がん細胞株 (がん細胞パネル) それぞれに対する GI_{50} 値を並べるとその薬剤に固有のパターン (Fingerprint) になる。抗がん剤などすでに標的が明らかになっている300種類以上の化合物の Fingerprint をデータベース化した結果、個々の薬剤の Fingerprint にはその作用機作情報が含まれていることがわかってきた。これにより、新規物質であっても Fingerprint を作成することにより *in silico* で標的に関する情報を取得することが可能であるという。矢守博士が代表を務める文科省がん特定研究総合がんスクリーニング委員会 (<http://www.jfcr.or.jp/cads/>) では、がん細胞パネル系と各種分子標的スクリーニング系との連携 (図1) により、新規チロシンキナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、血管新生

阻害剤などを見出してきた。これらは種々のヒトがん細胞株を用いたマウス移植腫瘍系においても顕著な抗腫瘍効果を示した。本システムは、新たなシーズ探索に有用であるばかりでなく、もともと活性が弱いリード化合物を出発点とした高次展開などにも応用が可能であろう。

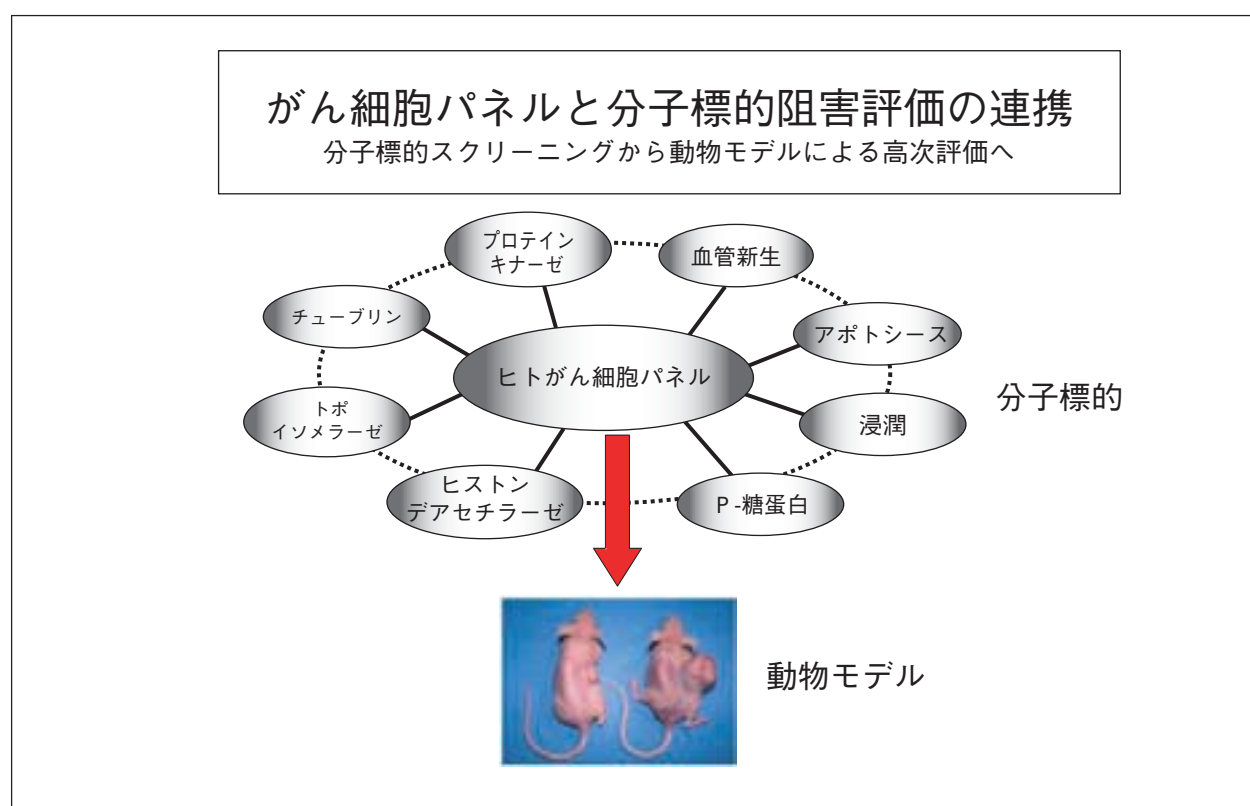
第2に、板井昭子博士 (株式会社医薬分子設計研究所) より「ゲノム創薬を目指して」と題した発表がなされた。板井博士らは、標的蛋白質と相互作用するリード化合物の取得から最適候補分子の設計をコンピュータシミュレーションによって行っている。この手法は、入手困難な試料も含め100万種の化合物についてリガンド安定複合体構造などのバーチャル探索を実施することが出来るため、低コストであり、信頼性と精度が高いという。一つの例としてNF- κ B活性化因子であるI κ Bキナーゼを標的とした薬剤が開発され、これがアトピー性皮膚炎やリウマチに適用できることが示された。一方、目的の疾患についてどの蛋白質が標的として適切でかつ副作用が避けられるかといった問題にも対処していく必要がある。同研究所の生体分子-機能ネットワーク型データベース KeyMolnet は、文献に基づいて調査した生物情報を搭載したゲノム創薬支援情報システムであり、生体内分子機能経路のシームレスな表示や疾患関連分子の検索などが可能である。活用例として、様々なパターンの細胞内シグナル伝達経路にDNAマイクロアレイの数値データを瞬時に表示させることなどが可能である。最適な分子標的の選定や副作用予測の効率化に本システムが活用できると

期待される。

第3に、小田吉哉博士（エーザイ（株）シーズ研究所）が、「薬剤標的分子同定のためのプロテオーム手法」について発表された。活性化化合物の標的分子は多くの場合タンパク質であるので、薬剤投与後に変化する mRNA を追う DNA マイクロアレイ法よりもプロテオミクスがより直接的な標的的同定法として適している。そこで小田博士らは、抗がん活性を持つがその標的分子が明らかでない化合物 E7070 について、プロテオミクスの手法によるその標的分子の同定を試みた。まず E7070 のアフィニティ・カラムを作製したが、細胞抽出液中の結合分画を溶出する通常の方法では、非特異的な分子吸着により選択的結合分子の同定が困難であった。そこで、(1) chemical affinity matrix を用い、E7070 結合分画およびコントロール結合分画を cy5 および cy3 ラベルにより識別し、差のあるスポットを検出する方法や、(2) E7070 に結合したタンパク質分画およびコントロール結合分画それぞれを 12C および 13C 放射ラベルにより識別し、mass を用いて差のあるパターンを検出・同定するという手法をとった。その結果、E7070 の選択的標的

タンパクとしてマレートデヒドロゲナーゼ (MDH) が同定された。このようにプロテオーム解析は非常に有効性が高いが、反面、DNA マイクロアレイと比べ多大な労力を要するという点が指摘された。また複数の候補分子からいかにして1つの分子を絞り込むかなどの点についても今後の課題であろう。

最後に、菅野純博士（国立医薬品食品衛生研究所・毒性部）が、「分子標的と全遺伝子トキシコゲノミクス」について発表された。菅野博士らは、毒性学分野において新しい方法論を試みている。従来の毒性学は、出た毒性 (Phenotype) に依存して発現変化する遺伝子を抽出して原因因子を同定するというものであり、これに基づいたデータベースは既にいくつか存在している。他方、出た毒性に依存せず (Phenotype-independent)、得られた全ての遺伝子発現プロファイル情報から、出たであろう形質 (毒性) を予測していく方法をとりたいという場合、「全遺伝子プロファイリング」がその解析の拠点となり、これを構築するためにはきちんとした標準化の方法が必要となってくるという。菅野博士らは、データ値の絶対化を目的とし



て、薬剤処理および未処理群それぞれの1細胞中のmRNA変動の絶対量を求める方法を新たに構築した。これにより、用量相関や、新しいバージョンと古いバージョンのデータ間の比較などが可能になった。すなわち1を中心としたlogスケールのデータから、0を起点としたlinearスケールのデータを作製し、各遺伝子の時間依存的な薬剤応答性を詳細に評価できるという。このような新しいシステムを用いることにより、生体反応と変動遺伝子の対応づけや、最終的にはphenotype(毒性発現)に直結する遺伝子の同定が可能になるものと考えられ、今後の発展が期待される。

今回のシンポジウムでは、分子標的治療薬の開発や薬剤の効果予測をめざした独創性の高い方法論についての興味深い発表がなされた。日々蓄積され続ける情報の中であって、これらの情報をいかに正確かつ迅速に取り入れるか、また低コストかつ確実性の高い方法でそれを創薬や薬剤の効果予測に結び付けるかが課題となっている。今回のシンポジウムで示されたようなコンピューター・シミュレーション法やユニークな解析ソフトを用いた方法は、これまでの生理活性を指標に有効物質をスクリーニングする方法にとって変わるもの、あるいはその時間や労力を大幅に縮小するものとして今後、ますます重要性が増すものと思われる。他方、プロテオミクス技術など、現時点ではその簡便性や迅速性という点で十分ではないものもあり、新しい分子標的治療薬の創製にむけてハード・ソフト両面でのさらなる進歩・改良を期待したい。



ワークショップ

Translational research に向けての分子標的創薬

モデレーター 上田 龍三 (名古屋市立大・医)
秋山 伸一 (鹿児島大・医)

本研究会の重要な課題であるトランスレーショナルリサーチの推進のため臨床に最も近い創薬のアプローチが取り上げられた。

具体的には① Ras-Raf の相互作用を阻害する新規物質 MCP② Ras による発癌に必須な PAK1 とその阻害作用を有する NF2③ 分子標的としての c-Kit④ HDAC 阻害剤などが紹介された。

基調講演者の玉野井はファルネシルトランスフェラーゼ(FT)阻害剤(FTI)について、STI571などの他の抗癌剤との併用など投与のしかたに進展があったこと、Ras だけがFTの基質ではないので特異性が問題になること、FTI は K-Ras 蛋白質の脂質修飾をおさえないので Ras 阻害剤としては限界があることなどを指摘した。

次にイースト two hybrid 法を用いて Ras-Raf 相互作用を阻害する物質を探索し MCP(MW:487)を見出した。MCP は MMP2、MMP9 の活性も抑制した。B-Raf が活性化されている Melanoma には MCP は効果がなかった。MCP のさらに詳しい作用機構、抗腫瘍効果の解明が待たれる。

丸田は、RAS による発癌には PAK1 と呼ばれるキナーゼが必須であることを突き止めるとともに、RAS による PAK1 の活性化に必要な諸因子を明らかにした。更に、RAS 癌のシグナル治療を目指して、PAK1 を特異的に阻害する薬剤を幾つか開発した。面白いことには、RAS による発癌が NF1 (RASGAP の一種)あるいは NF2(merlin)の過剰発現によって制御され、少なくとも NF1 の欠損によ

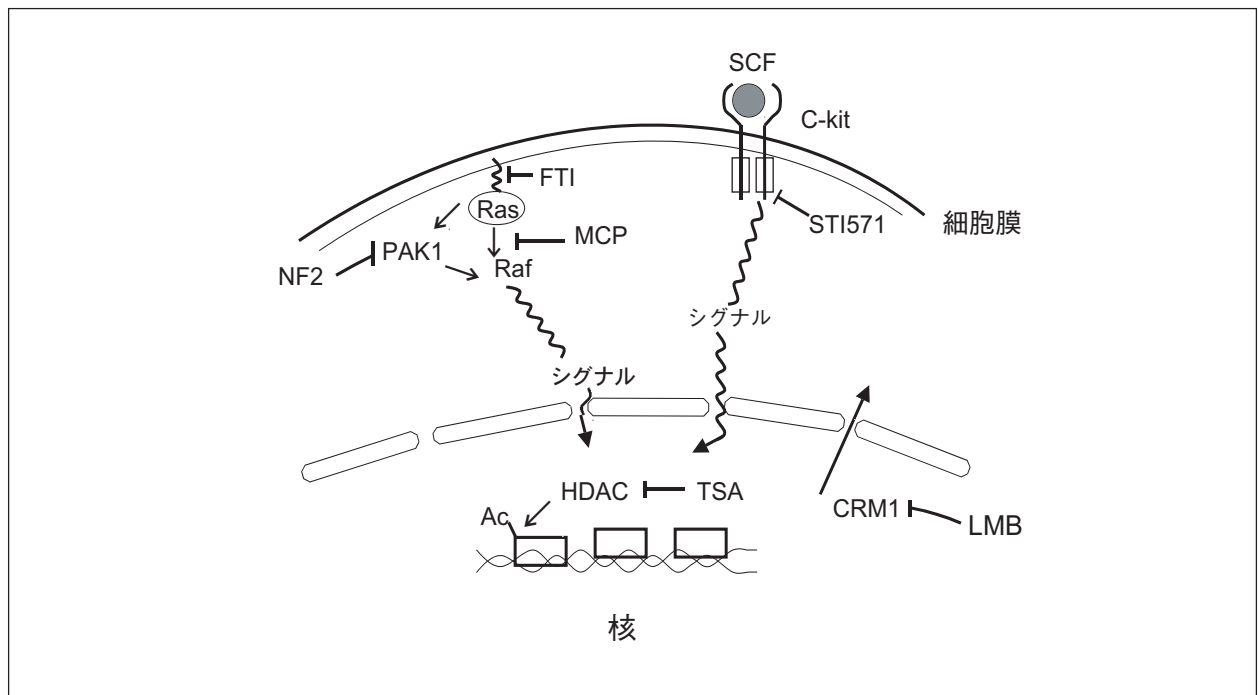


図1 分子標的と阻害剤

る神経繊維腫症タイプ1にも、PAK1が必須であることが知られていたが、つい最近、NF2の欠損による神経線維腫症タイプ2にも、PAK1が必須であることが明らかにされた。その主な理由は、NF2が実はPAK1の阻害蛋白質であるからである。従って、PAK1阻害剤により、RAS癌ばかりではなく、両タイプの神経繊維腫症も治療しうる可能性がでてきた。

中島は、SCFの受容体であるc-Kitを異常発現している腫瘍に対するチロシンキナーゼ阻害剤の作用について報告した。c-Kit阻害薬のSTI571は選択的にc-KitのATP結合部位に結合して自己リン酸化を阻害し、その下流のMPAKを介するシグナル伝達系を特異的に抑制した。化学療法や放射線療法が無効で外科的切除が不可能なCD117(Kit)陽性の悪性消化管間質性腫瘍(GIST)の90%近くがSTI571による治療に反応し、特に傍細胞膜領域をコードするExon 11に変異を有するc-Kitを発現しているGISTに対して著効を示すことから、GISTではc-KitがSTI571のprimary targetであると考えられた。また、MastocytosisではKitのキナーゼ領域のD816V mutationが見出されている。このmutationを有するものはSTI571に耐性であった。以上のことから、c-Kitの特定領域における変異の有無により抗腫瘍効果の予測が可能であることを示唆した。

吉田は、クロマチン構造調節に重要な役割を有するヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の阻害剤について研究成果を示した。

従来から知られるHDAC阻害剤Trichostatin A (TSA)とtrapoxin(TPX)のハイブリッド物質であるCHAP31は最も強いHDAC阻害剤であり抗腫瘍効果があることが示された。また、臨床試験中のFK228の作用機構を解明し、細胞内還元力で分子内S-Sが開裂することでHDACを阻害するプロドラッグであることを示した。この知見を基礎に新たな硫黄含有HDAC阻害剤SCOPを開発した。HDACにはIsoformsがあるが各々のIsoformsの機能が明らかにされ、各Isoformsに特異的なHDAC阻害剤が開発されれば、より効果的な抗腫瘍薬ができる可能性があることが述べられた。

このように、発癌や腫瘍増殖に関連した情報伝達経路や核内因子の分子機構がより詳細に解明されることにより、新しいより効果的な分子標的薬剤が開発されていくことが期待される。会長の上原先生の思い入れの強いワークショップであり、演者4名がそれぞれの標的に関してリーダー的な研究者であったため、問題点も明確にされ、内容が非常に充実したワークショップとなった。



転移・浸潤

モデレーター 矢守 隆夫 (癌研・癌治療セ)
済木 育夫 (富山医薬大・和漢薬研)

イントロダクション

がん細胞の原発巣からの離脱と周辺組織への浸潤に始まり、転移組織での血管新生および増殖による転移巣の形成に至るまでの一連のカスケードの少なくとも一つを阻害することにより、理論的にはがん転移・浸潤を抑制あるいは阻止することが可能であろうと考えられる。したがって、多くのステップにおいて浸潤・転移に関連する分子群が転移抑制の標的となり得ると考えられる。また、標的分子の作用メカニズムを探索し明らかにすることは、がんの浸潤・転移を予防あるいは治療する有効な物質の選別に寄与しうると考えられる。

サマリー

東京大学・医科研の野中らは、MMP-2を活性化する際にMT1-MMPはそのPEXドメインを介してダイマーを形成すること、さらにこのドメインを欠失した変異体はMT1-MMP依存的ながん細胞の浸潤・転移を阻害することを明らかにしてきた。このことよりPEXドメインのダイマー形成阻害が新たな転移抑制薬のとなりうる可能性を示唆した。

長崎大学大学院の安里らは、がん細胞のECM浸潤におけるERK-MAPキナーゼ系の役割について検討した。MMP-9, CD44, MT1-MMPなどの分子群の発現が、これらキナーゼ系の下流で制御されており、その共同作用で浸潤能が亢進される可能性を示した。

理化学研究所の清水ら、石田らは、ヘパラーゼが基質であるヘパラン硫酸を切断することで、がんの浸潤・転移を促進するが知られているが、ツニカマイシン処理などをして解析した結果、ヘ

パラーゼはその糖鎖修飾によって細胞内局在と細胞外放出が調節されていることを示唆した。さらに、細胞表面のヘパラン硫酸グリコサミノグリカンは多くの成長因子と相互作用するとともに多彩な生理機能を示す。ヘパラーゼ阻害活性を有する新規の浸潤阻害物質の探索研究の試みが、コンピュータを活用したデータベース検索に基づいて検討されつつある。

富山医科薬科大学の小泉らは、ヒト非小細胞肺癌Lu-99をヌードマウスに同所移植した縦隔リンパ節転移モデルを用いて、リンパ節転移へのケモカインの関与を検討した。Lu-99細胞はリンパ節で産生されるケモカインSLCに対するレセプターCCR7を発現し、そのためSLCにより遊走、接着、増殖の亢進がいずれも起こることを示し、CCR7がリンパ節転移阻止の標的となる可能性を示した。今後、臨床の非小細胞肺癌のリンパ節転位症例でのCCR7の発現度を調べる事が重要と考えられる。

大阪大学大学院の松本らは、NK-4遺伝子治療効果をLewis肺がん、B16メラノーマの肺転移モデルで検討した。NK-4は、c-Met/HGFレセプターを標的とするHGFアンタゴニストとして細胞運動を阻害すると同時に血管新生阻害能を併せ持つ2機能性ペプチドである。NK-4発現目立った副作用は見られなかった。肺転移モデルでは肺転移数がコントロールの1/10以下に抑えられた。これらのがんは皮下移植時にも増殖が阻害された。これらの成果に基づき臨床研究の開始が計画されているとのことだった。

血管新生を起こしがんの増殖、浸潤、転移に関係するとされるチミジンホスホリラーゼ (TP) を標的とする発表が2題あった。鹿児島大学の中島らは、TP高発現型KB/TP細胞による腹腔内播種モデルにおいてまず、TP阻害剤 (TPI) が延命効果を持つこと、さらに2-deoxy-L-ribose (IRib) がより強い延命効果をもつことを示した。TPは、チミジンを変換する酵素であるが、IRibはその代謝過程で生成される2-deoxy-D-riboseの立体異性体である。TPIについては、山形大学の和田らもその浸潤、転移阻害効果をTP高発現型A549/TP肺がん細胞を用いたモデルで示した。したがって、実験的にはTPは転移浸潤阻害のターゲットとして有望と考えられる。一方、臨床的なTP発現について、和田らは非小細胞肺がん54症例の切除標品で、TP発現は正常組織よりがん組織で高いが、その発現レベルは血管密度とは相関しなかったと報告した。この報告を見る限り非小細胞肺がんの増殖、浸潤、転移におけるTPの関与は明確ではない。TPを標的とする治療をどういった場で実現するかの具体的検討が今後の課題と思われた。

まとめ

新しい視点として、蛋白複合体形成を阻害して転移を抑えるというコンセプトが、MT1-MMPダイマー形成阻害による転移阻害という例で示された。また、増殖シグナル伝達阻害剤が浸潤シグナルもブロックすることが示され、この種の阻害剤の有用性拡大が期待される。コンピュータを活用したデータベース検索と分子軌道計算によるヘパラン硫酸ミミック化合物をデザインし抗浸潤候補物質を得るという試みはおもしろく、コンピュータ支援ドラッグデザインはこの分野でも重要になって行くものと考えられる。そのほか、ケモカインレセプターCCR7、c-Met/HGFレセプター、チミジンホスホリラーゼが標的としてとりあげられたが、c-Met/HGFレセプターアンタゴニストNK4による遺伝子治療は臨床研究計画中のことでその行方を見守りたい。「転移を制するものはがんを制する」ことが実現するようこの分野の発展を期待する。



増殖因子

モデレーター 北川 隆之 (国立感染研)
吉田 稔 (理研)

イントロダクション

昨年7月にEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤ZD1839 (イレッサ) が手術不能または再発非小細胞肺癌の治療薬として世界に先駆けて日本で認可されたことは記憶に新しい。このエポックは受容体型チロシンキナーゼ阻害剤が、実際ががん治療につながることをはっきりと示しただけでなく、分子標的治療というアプローチが今後のがん化学療法の主流となることを明示したと言える。このことは1980年代に日本で提唱されたがん治療薬としてのチロシンキナーゼ阻害剤の概念が正しかったことを裏付けた。一方でその後報道された副作用の問題から本物質の作用標的と細胞の感受性との関連が改めて注視されるようにもなった。増殖因子とその受容体を巡る生物学にはまだまだ未解明の点が多く残されており、その点では真に理想的な分子標的を見いだすことは未だに容易ではないし、副作用の予測も確実ではない。このセッションでは、がんのシグナル伝達の出発点としての増殖因子関連の話題について基礎から応用にわたって活発な議論が行われた。

サマリー

ハーセプチン (抗HER2ヒト化モノクローナル抗体) に代表されるように増殖因子受容体の特異的抗体による治療法の有効性は示されているが、林ら (東北大院) は二重特異性抗体diabodyを肝外胆管がんの治療に応用することを試みた。1つの分子内にEGF受容体とCD3という2つの抗原を認識できるようにデザインされたdiabodyを用いて、体外で誘導した活性化リンパ球T-LAK細胞を用い

た養子免疫療法を行うと、EGF受容体陽性胆管がん細胞とCD3陽性T-LAK細胞がdiabodyによって架橋され、強い抗腫瘍活性を誘導した。従来の抗体療法によるシグナル伝達阻害に加えて養子免疫療法の効果も期待され画期的である (図1)。有山ら (九大院) はZD1839の感受性を規定する要因として、そのアポトーシス誘導能に着目した。ZD1839に感受性の細胞に*ras*または*src*を導入すると、アポトーシスの誘導が抑えられ、感受性が100倍程度低下することを示した。またその時、感受性細胞で見られる*Bax*の発現や*Bcl-2*の発現抑制が見られなかった。山口 (藤田) (東海大) はIGF-1受容体機能を阻害する可溶性の単鎖抗体によるヒト乳がん細胞の増殖阻害作用についてヌードマウスを用いて報告した。この阻害作用は抗エストロゲン治療薬のタモキシフェンの併用により4週間以上持続した。加藤ら (九大・生医研) はcAMP/Progesteron receptor-B経路の活性化によりがん細胞の増殖を抑制し、細胞老化を誘導する機構についてK-Rasで腫瘍化したNIH3T3細胞などを用いて報告した。川田ら (微化研・化療研) は、正常間質細胞との共培養系を用い、Phthoxazolin A, 5-FU, Bleomycinなどがヒト前立腺がん細胞(LNCaP, PC-3, DU-145)の増殖を強く阻害することを報告した。これらの阻害作用には間質細胞が分泌するタンパク性因子の関与が示唆された。佐京ら (国立感染研) はHeLa細胞株に共発現する糖輸送タンパク質ファミリー (*Glut1*, *Glut3*) の膜分布の違いを示し、がんの増殖・転移における機能膜ドメインの意義について報告した。星野ら (東大院) はクラスIIに属するヒストンデアセチラーゼ(HDAC)が核内で

ドット状の構造に局在することに注目し、その局在を妨害する物質の探索を行った。その結果、発がんプロモーターであるPMAがHDAC4の核移行を阻害することを見出した。HDAC4の推定リン酸化部位を変異させたHDAC4-3SAではPMA存在下でも恒常的に核局在であったことから、PMAによる遺伝子発現誘導においてクラスII HDACのリン酸化とその結果引き起こされる細胞質蓄積が関与する可能性が示された。

ポスター発表からはZD1839の感受性に関する2演題の報告があった。平田(九大院)はHER3のみを発現している非小細胞肺癌にHER2を導入するとZD1839に対する感受性が増強することを見出した。このことは、EGF受容体が低発現であってもHER2/HER3の発現レベルが高い細胞には

ZD1839が有効である可能性を示唆する。ZD1839の感受性とEGF受容体の発現量には明確な相関が認められていないが、米谷(九大院)は高感受性株ではEGFシグナル下流に存在するAkt, ERK1/2のリン酸化レベルがZD1839によって強く抑えられており、一方、低感受性株はいずれもその抑制が軽度であることを見出した。つまり、EGF受容体の量そのものよりも、増殖におけるEGFシグナルへの依存度がZD1839の感受性を規定している可能性が示された(図2)。

まとめ

本セッションは、増殖因子のシグナル伝達を基盤とした分子標的がん治療薬の開発をめざすものであり、セッション5:がん遺伝子・シグナル伝達、

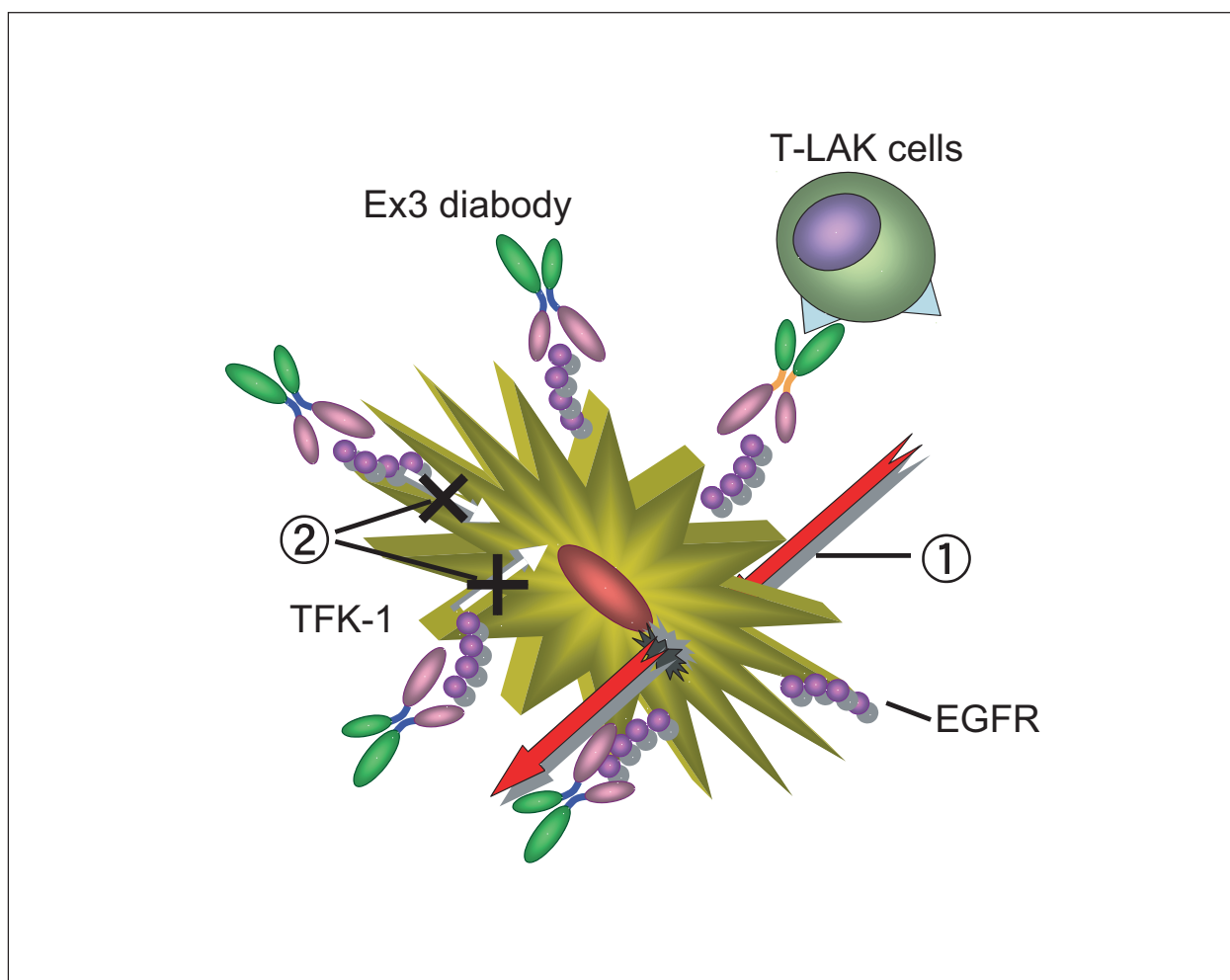


図1 二重特異性抗体 diabody を用いたがん治療

EGF受容体とCD3を認識するdiabody (Ex3)を用いると、①活性化リンパ球T-LAKと標的細胞の架橋による養子免疫の増強、②EGF受容体シグナルの阻害による増殖抑制という2つの効果が期待される(東北大工藤俊雄教授提供)。

セッション3:転写因子などのセッションや、ワークショップとも密接な関連のある演題(口演7題、ポスター2題)について熱心な発表と討論が行われた。特に世界に先駆けてわが国で承認されたZD1839には、その作用標的や感受性因子がいまだに議論的になっている。この問題について口演1題、ポスター2題の発表があり、そのメカニズムに関する新しい提案がなされた点で意義深かった。今後、理解が更に深まることが期待される。

多くの増殖シグナルが共通のシグナル伝達経路を辿るのに対し、増殖因子とその受容体は多様性が高く、シグナル伝達の出発点である増殖因子受容体の機能を標的とした治療法はより特異性が高いことが期待される。一方で、そのシグナルの下流を補完するものがあれば、有効性が失われてし

まうことも予想される。ハーセプチンがHER2陽性がんにも有効であるように、増殖因子受容体を標的とする薬剤は感受性規定因子を明らかにすることが強く求められるであろう。当然、1つの薬剤の有効スペクトルは狭いのであるから、われわれは多くのレパートリーを必要とする。がん細胞の増殖シグナルの制御を基盤とした創薬は、これまで以上に活性化していかななくてはならないであろう。

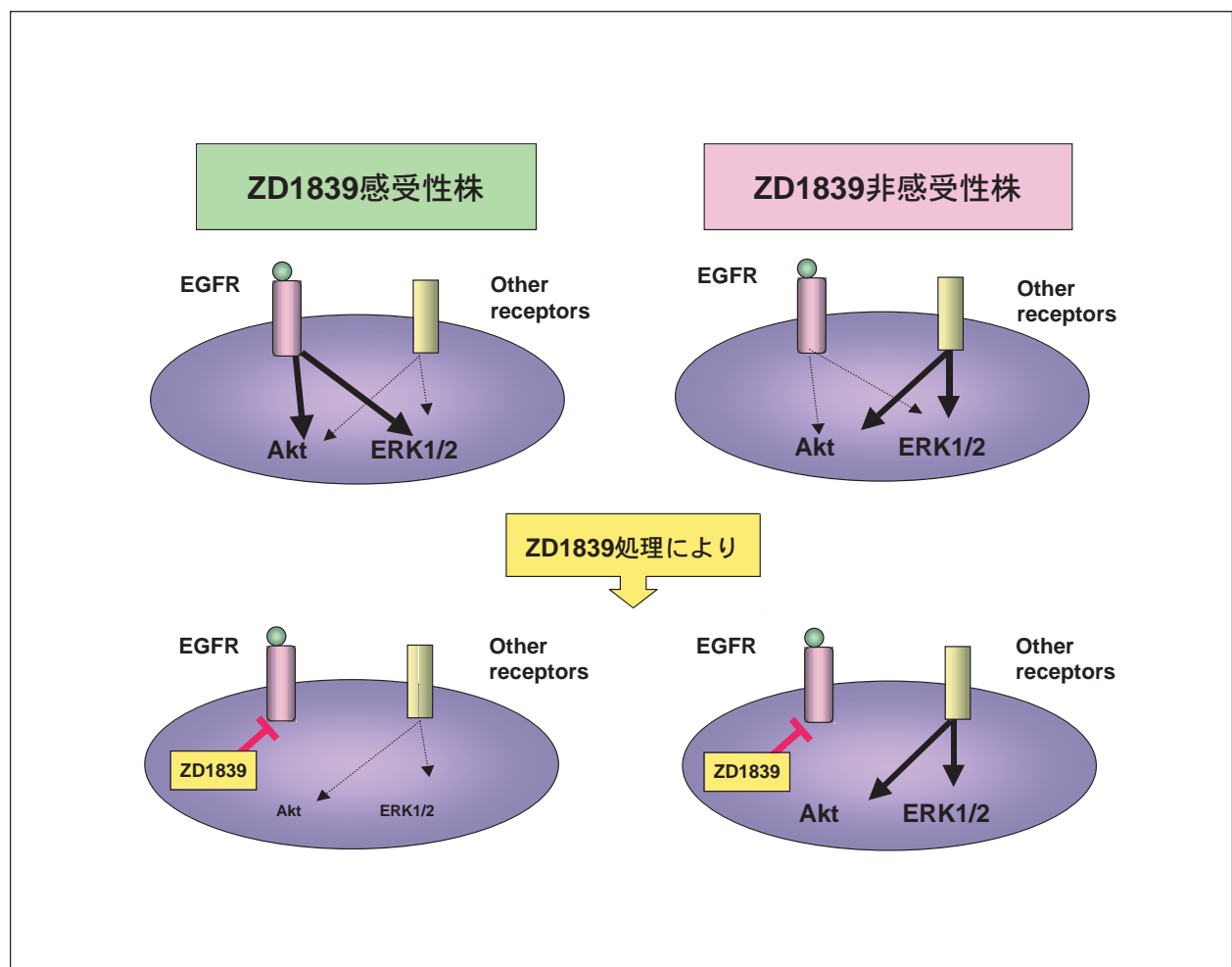


図2 ZD1839感受性の制御と細胞内シグナルに関するモデル

ZD1839感受性細胞株においてはAkt, ERK1/2シグナルのEGFR依存度が大きく、ZD1839非感受性株においてはAkt, ERK1/2シグナルのEGFR依存度が少ない(九大小野眞弓講師提供)。



転写因子

モデレーター

今井 浩三 (札幌医大)

浅田 誠 (エーザイ (株))

イントロダクション

「転写因子」のみを取り上げたセッションであったが8題の発表があり、HDAC, HATによる転写制御の話題、NF κ B 抑制化合物の抗癌活性に関する演題、DNA配列特異的阻害剤の研究、転写因子のSUMO化の意義、HIF-1 阻害物質の探索など、幅広い観点でかつ分子標的として妥当性の高い演題が盛り込まれた、興味深いセッションとなった。特に、標的に対する化合物を意識した発表が多く、「転写因子」を制御する薬剤へ至る足音が着実に高まってきていると感じさせる、本研究会にふさわしいセッションであった。

サマリー

横山 (理化学研究所) は、レチノイン酸 (RA) により分化誘導するF9細胞において重要な役割を担う、*c-jun* 遺伝子の活性化機構を報告した。*C-jun* の転写因子複合体 DRF の構成成分として ATF-2, p300, JDP-2 が同定されたが、JDP-2 は ATF-2 とヘテロダイマーを形成し、HDAC3 をリクルートすることによって分化誘導を抑制していること、RA 添加により JDP-2 は置換され、それにともない HDAC3 の代わりに p300 が DRF にリクルートされることでクロマチン構造の変化、*c-jun* の転写が誘導されることなどを昨年度までに報告してきた。今回、JDP-2 の新たな機能として、ヒストンに結合し、p300 などの HAT によるアセチル化を抑制することを示した。その根拠として、cell free で JDP-2 を添加していくと p300 の HAT 活性が抑制されるが、それはヒストンの過剰添加で回復すること、JDP-2 は全ての種類のヒストンと結合するが p300

とは結合しないこと、p300 以外の HAT の活性も抑制できることなどを示した。従って、JDP-2 は HDAC を介して AP-1 の転写を抑制するだけでなく、ヒストンに結合してアセチル化を抑制するという二重の転写抑制機能を持っている可能性が示された。

ヒストン脱アセチル化阻害剤が CDK inhibitor p21/WAF1 の発現を誘導し、細胞周期を G1 期で停止させることは既に知られているが、横田ら (京都府立医科大学) は p21(-/-) の変異株でも Trichostatin A (TSA) により G1 期停止が誘導されることを見出した。同グループは、CDK4/6 inhibitor である INK4 family の p19 (INK4d) の promoter 解析から、p19 の発現には Sp1 結合配列が重要であることを報告していたが、Sp1 が HDAC2 と結合するという文献的報告から、TSA が p19 の発現を誘導している可能性を検討した。その結果、HCT116 p21(-/-) において TSA により p19 (p16 ではなく) の活性化が認められ、更に p19 の promoter を用いた EMSA, CHIP 解析から、Sp1, Sp3 の結合を確認するとともに、実際に HDAC2 も共沈してくることを見出した。このことから、HDAC 阻害剤による G1 期停止機構には p21 以外にも p19 を介する経路がある可能性が示された。

NF κ B はアポトーシス抑制因子の転写誘導など、癌の増悪因子として分子標的の一つと注目されており、今回、その関連の演題が3題発表された。高橋ら (慶応義塾大学) のグループは、天然物からの半合成化合物 dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) が NF κ B の核への移行を阻害するという全く新規な作用機序でその転写活性を抑制するこ

とを示した。またその核内移行抑制作用は調べた範囲では NFκB に特異的であった。発表では、ホルモン非感受性前立腺癌株 JCA-1 を用い、10 ~ 30ug/ml で *in vitro* 増殖抑制、IL-6 産生抑制が認められ、更に *in vivo* xenograft モデルでも一日一回 8mg/kg i.p. 投与で投与期間中の増殖を完全に抑制した。また、渡邊ら(北里大学 他)のグループでは同様に DHMEQ を用いて ATL 細胞株など白血病細胞株への適応を検討し、HTLV 感染により NFκB の亢進が認められる細胞に選択的に増殖抑制効果 (IC50 値は 10 ~ 30ug/ml) が認められることを確認した。また、*in vivo* モデルにおいても明らかな延命効果を示した。佐藤ら(京都大学)は、ミレニアム社の proteasome inhibitor PS-341 (Bortezomib) の ATL への効果を検討し、NFκB 活性の亢進している Tax+ 株が高感受性だが、Tax- 株でも感受性はあることを報告した。In vivo でも SCID マウスへの ED 細胞移植モデルにおいて 1mg/kg i.p. Q4Dx3 で薬効が認められることを示した。

DNA 塩基配列特異的なアルキル化剤を目指す試みについて、昨年度に続き杉山ら(東京医科歯科大学)の報告があった。ピロール-イミダゾールポリアミドによる配列認識特異性を検討した結果、癌研の 39cell line パネルアッセイにおいて、ポリマーの配列の僅かな変更により compare analysis の r 値が 0.6 程度と異なる特異性を示し、また遺伝子発現解析においても異なるポリマー間では発現パターンが変化することを示した。今回、更に蛍光付加ポリマーで *in vivo* 投与により確かに臓器の細胞核に化合物が分布していること、経口投与で尿中に排泄される(体内に吸収される)ことを確認できたことから、*in vivo* での薬効発現への期待が高まる報告であった。

近年、蛋白の SUMO 化についての知見が蓄積しつつあり、蛋白の局在や機能、他の蛋白との結合、ユビキチン化との拮抗などその重要性は高まってきた。照井ら(癌研究会 他)はマウス脾臓細胞 mini library より発現させた蛋白を *in vitro* SUMO 化し、その中から新規な SUMO 化蛋白を見出した。今回その一つである NFAT の SUMO 化の意義について報告した。細胞内では NFAT は T cell re-

ceptor のシグナルとは無関係に SUMO 化されており、むしろ活性化後核内に移行した NFAT が核内に留まるためと、転写活性の亢進に寄与していることを示した。

最後に、腫瘍細胞の低酸素抵抗性のキー転写因子である HIF-1 について、山崎ら(微生物化学研究所 他)のグループは Luc reporter 系を構築して微生物由来の阻害剤をスクリーニングし、cinerubin が数十 ng/ml で抑制することを見出した。興味深いことに、HIF-1 阻害活性は Anthracycline 系化合物の内 cinerubin の属する aclacinomycin 類にのみ認められるということで、今後その構造活性相関の解明が期待される。

まとめ

癌が遺伝子の病であり、遺伝子産物の発現制御、機能に変異を起こしている状態を正常化することが、分子論的な抗癌戦略であるとするならば、本セッションで議論された「転写因子」は重要な標的であることは間違いなく、各演題が様々なアプローチで鋭く追及している研究の先に、有望な抗癌剤が現れることを強く期待させられた。冒頭にも紹介したように、化合物という弾丸で実際の動物での効果に迫る演題もある一方、新たな転写制御のあり方を教えてくれる演題もあるなど、大変有意義なセッションであり、今後の各先生がたの研究の進展を注目したい。



遺伝子治療

モデレーター

平岡 真寛 (京大・院・医)

杉本 芳一 (癌研・化療セ)

イントロダクション

今回の研究会の遺伝子治療のセッションでは、Bcl-2の antisense、BCRPの変異体、腫瘍特異的ヘルペスウイルス、および低酸素応答性ベクターが紹介された。

サマリー

恵美 (広島大学) らは、Bcl-2 に対する antisense oligonucleotide を用いて Bcl-2 遺伝子の抑制による抗癌剤の効果増強について調べた。Bcl-2 antisense は乳癌細胞株 BT474 に対して *in vitro* で mitomycin C、paclitaxel などの効果を数倍増強した。また、*in*

vivo においても BT474 移植ヌードマウスに Bcl-2 antisense を i.p. 投与することにより mitomycin C、paclitaxel の抗腫瘍効果が増強された。この系では antisense がマウスの bcl-2 に作用するか否かが不明であるため毒性の予測は難しいが、antisense が *in vivo* で腫瘍細胞に効果を示したという意味で興味深く、今後の治療への応用が期待できる発表であった。

近藤 (東京大学) は抗癌剤耐性を担う ABC トランスポーターのひとつである BCRP の遺伝子多型の効果を、アデノウイルスベクターを用いた変異体遺伝子導入により調べた。その結果、V12M 変

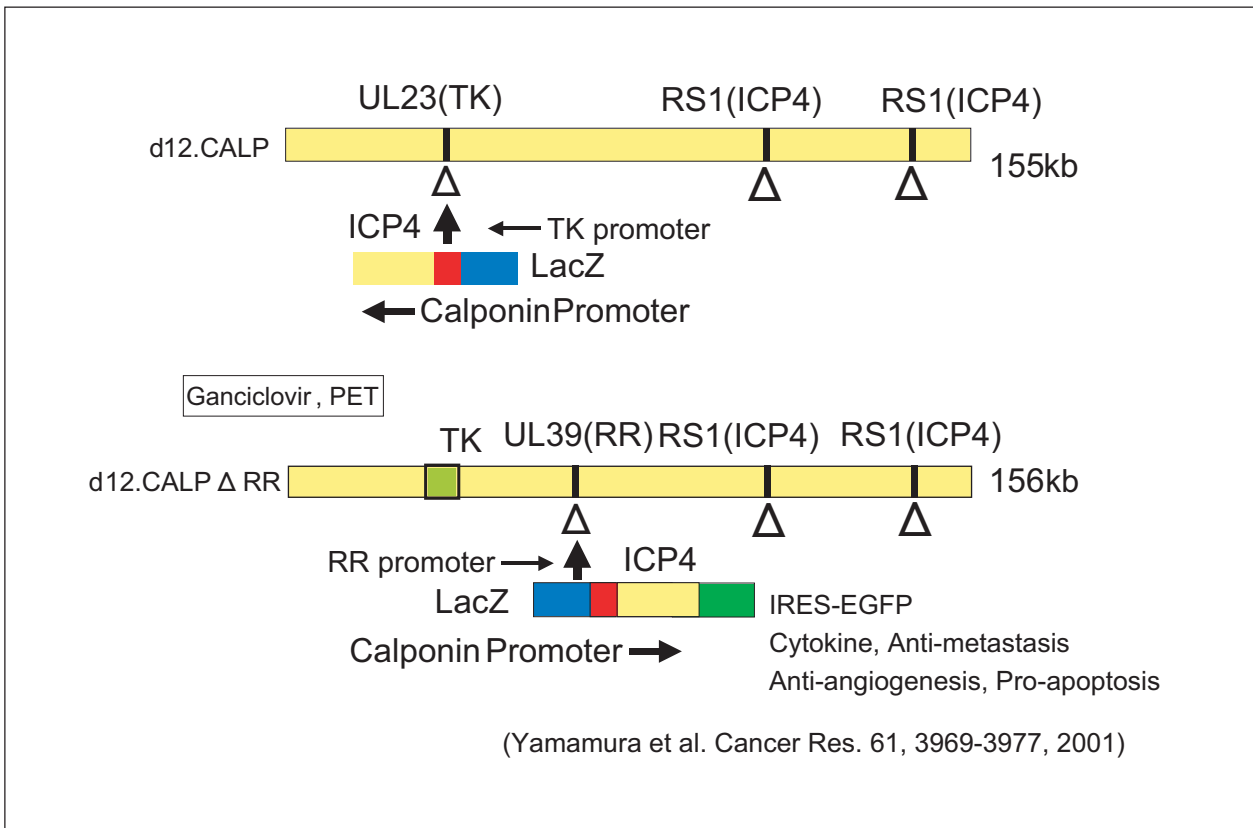


図1 平滑筋肉腫細胞に特異的な細胞障害性を示す複製型ヘルペスウイルスベクター

異体ではBCRP蛋白の発現量、estrone sulfate 輸送活性において野生型と差はみられなかったが、Q141K変異体ではBCRP蛋白の発現量が野生型の3分の1に減少していた。Q141K変異体のBCRP蛋白量あたりのestrone sulfate輸送活性は野生型と同様であり、蛋白の活性には変化は与えないと考えられた。BCRPなどの抗癌剤耐性蛋白の発現に影響を与えるSNPは抗癌剤の副作用に関係すると考えられ、現在精力的に研究が行われている。今回の研究会でも耐性因子・感受性因子のセッションで癌研のグループが同じBCRPのSNPについて発表しており、この分野の研究の重要性と急速な進展が伺われる。

高橋(大阪府立成人病セ)らは、平滑筋肉腫に選択的に細胞障害性を示すヘルペスウイルスについて報告した。図1に示す組み換えヘルペスウイルスd12.CALPはヘルペスウイルスより最初期転写因子ICP4を除き、新たに平滑筋細胞に特異的なカルポニンプロモーターで制御されるICP4遺伝子を

TK遺伝子座に挿入して作成された。d12.CALPでは平滑筋肉腫細胞でのみICP4遺伝子が発現してウイルスの増殖が起こるため、平滑筋肉腫に選択的に細胞障害性を引き起こす。またd12.CALPΔRRはカルポニンプロモーターで制御されるICP4遺伝子をTK遺伝子座に挿入したもので、内在性のTK遺伝子が発現するため抗ウイルス剤であるGanciclovirに感受性を保持しており、安全性・効果に優れている(図1)。今回はd12.CALPΔRRをマウスの血管内に投与した場合の体内動態および遺伝子発現を調べ、異常のないことを確認したが、今後、霊長類での安全性検査の後に臨床研究に移行する予定とのことで、その成果が期待される。

このセッションの後半4題は京都大学医学系研究科・腫瘍放射線科学研究室よりの低酸素応答性に関する発表で、まとまった発表が聞けた。図2に示すように、hypoxia-responsive element (HRE) を5個つないでその下流にCMVのminimal promoterをつないだfusion promoter (5xHRE promoter) を作

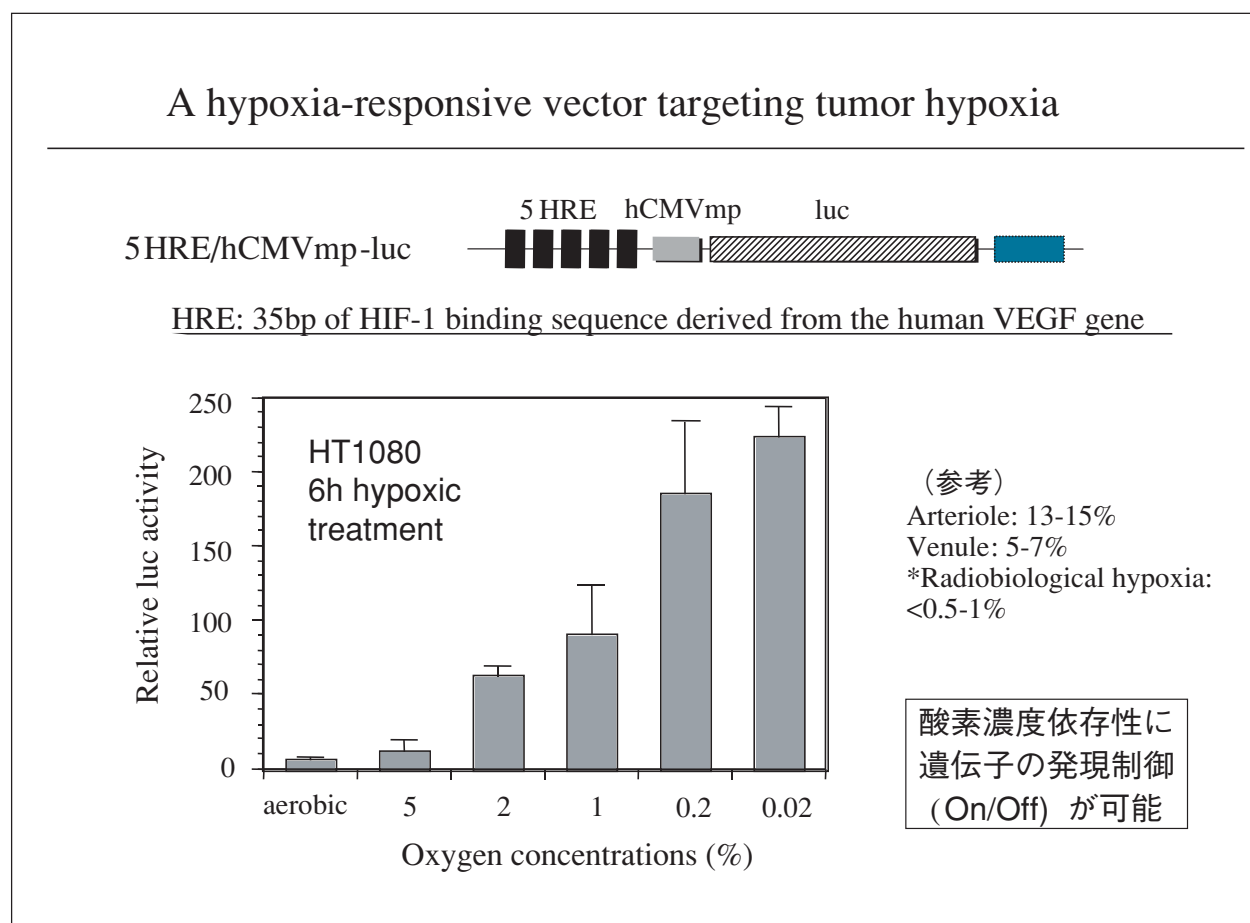


図2 低酸素応答性プロモーターの構造と転写活性

成してホタルluciferaseの発現をみると、好氣的条件下でのHRE promoterよりの発現はCMV promoterの1000分の1以下であるのに対し、酸素濃度0.02%の嫌氣的条件下に18時間おくと5xHRE promoterよりのluciferase発現は好氣的条件下の500倍上昇する。易(京都大学)はこの5xHRE promoterから短半減期のGFPを発現するベクターを作成してヒト腫瘍細胞に導入し、これをヌードマウスに移植したところ、十分なGFPの発現が観察された。これは腫瘍内に5xHRE promoterに応答するのに十分な低酸素領域が存在することを直接証明したものである。

柴田(京都大学)らは、この5xHRE promoterにcytosine deaminase遺伝子をつないでヒト大腸癌細胞株に導入し、これをヌードマウスに移植して放射線と5-fluorocytosineの併用による治療を行い、それぞれの単独投与では十分な抗腫瘍効果は得られないが、両者を併用した場合にのみ完全な腫瘍退縮が得られることを示した。この研究で、腫瘍内の高酸素領域を放射線照射により治療し、低酸素領域の腫瘍細胞を遺伝子治療により攻撃するという併用療法での有効性が実際に証明された。もちろん、どうやって腫瘍局所に効率的に遺伝子を導入するかという問題は残されたままであるが、細胞障害性遺伝子のみを導入する従来の癌遺伝子治療のストラテジーよりは一歩進んだものであるといえよう。

小倉(京都大学)らは、ヒトの腎癌の多くでvon Hippel-Lindau (vHL)の欠損の結果HIF-1aの蓄積が起こっていることから、HIF-1結合配列を持つ5xHRE promoterのベクターが腎癌細胞で選択的に活性化されるのではないかという仮定の下、5xHRE promoterのベクターにHSV-TKをつないでvHL欠損を持つヒト腎癌細胞株786-Oに導入した。その結果、in vitro、in vivoの双方でよい治療成績が得られた。これは、低酸素応答性ベクターがvHL欠損を持つヒト腎癌にも有効性を示すという結果である。

劉(京都大学)らは、HIF-1aを介した低酸素応答に対する腫瘍細胞のp53 statusの影響について報告した。SAOS2細胞のp53誘導発現系では、p53は

低酸素誘導性の遺伝子発現を抑制した。また、HT1080のisogenic cloneでp53-wtとp53-negativeを比較すると、細胞をi.v.した場合のexperimental metastasisの形成、matrigelへのinvasion能、MAP kinaseの活性などに大きな差のみられることを示した。p53変異は癌におけるもっとも代表的な変異であり、p53による低酸素応答の変化は、実際に低酸素応答ベクターを臨床応用するときの対象となる癌を正しく選定するために重要と考えられる。

まとめ

がんに対する分子標的治療は、がんに特徴的に発現する遺伝子産物を標的とする、というのが基本的な戦略である。対象となる標的をmodulateするものが分子標的薬となるが、がんに対する遺伝子治療は、がんにおける遺伝子変化に直接働きかける、という意味で分子標的治療そのものである。今回の研究会では、遺伝子治療のセッション以外でも、いわゆる遺伝子治療の手法を用いた発表が多くみられた。これは、がんにおける標的分子が次第に明らかになってきて、これを修飾・制御するために、低分子阻害剤と遺伝子導入(antisenseを含む)が2つの有力な方法として広く使われるようになってきた、ということである。この両者を効率的に使い分けることが、がん治療のための基礎研究、そしてその先の臨床研究・治療に必須であると考えられる。



がん遺伝子、シグナル伝達

モデレーター

河野 通明 (長崎大・院医歯薬)

野瀬 清 (昭和大・薬)

イントロダクション

細胞内シグナル伝達系の制御異常は、細胞がん化の直接的な原因となっている。今後のがん化学療法においては、各癌細胞において特徴的に機能亢進、あるいは機能低下が認められるシグナル分子を同定し、その選択的な機能制御を介して、的確に「制がん」を目指すことが重要である。本セッションでは、幾つかのシグナル分子を標的とした新しいがん化学療法の開発を目指して、興味ある7演題の報告がなされた。

サマリー

伊地知ら (東大院・医、東大・医病院) は、多くの腫がん細胞において、TGF- β -Smad シグナル伝達系の異常が認められることに注目し、Smad4 依存的/非依存的に制御される遺伝子群を、in-house cDNA microarray (2280 遺伝子) によって比較解析した。その結果、TGF- β -Smad シグナル伝達系の主要な標的遺伝子である p21/WAF1 の発現が、Smad4 に依存しない経路によっても誘導されることを見出し、それは Smad2/3 依存的である可能性を提示した。

田中ら (九大院・医) は、がん細胞の転移を規定する分子として同定した Grb7 に注目し、その変異遺伝子、及び Grb7-SH2 ドメインと結合する非リン酸化環状ペプチドを利用して解析を進めた。その結果、Grb7-DH2 ドメインが Dominant Negative 効果を発現して EGF 刺激等に応答した Grb7 のリン酸化および細胞浸潤能を抑制すること、上記合成ペプチドも同様の阻害効果を示すことを見出し、Grb7 が癌治療における新しい標的分子となる可能

性を提示した。

木村ら (京大・医病院) は、Ras のプレニル化を抑制する Zoledronate (ZOL) の、Ph+ 白血病に対する Imatinib との併用効果について検討した。その結果、ZOL は in vitro 系において Ras のプレニル化を抑制し、さらに上記白血病細胞の増殖を抑制したが、その効果は Imatinib の併用によって相乗的に増強されること、NOD/SCID マウスを利用した in vivo 系においても ZOL は単独で抗白血病作用を示し、それは Imatinib との併用によってさらに増強されることを確認した。

宮崎ら (近大・医、協和発酵・医薬研、国立がんセンター・研) は、ヌードマウス皮下に移植した ERFR 高発現及び低発現ヒト小細胞肺癌細胞に対して、酒石酸ビンORELビン (チューブリン重合阻害剤) と ZD1839 (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤) の併用がいかなる影響を及ぼすかを検討した。その結果、上記薬剤の併用は、ERFR 高発現細胞に対して特徴的に、各薬剤単独投与の場合と比較して明らかに相乗的な抗腫瘍効果を示すことを見出した。

大西 (奈良県立医大・医) は、グリセロールが変異型 p53 の高次構造を変化させて野生型の機能を回復させることに着目し、p53 欠損細胞に各種の変異型 p53 遺伝子を発現させてグリセロール投与による放射線誘導アポトーシスの程度を検討した。その結果、p53 の変異部位によりグリセロール感受性が異なり、グリセロールが変異型 p53 に対してシャペロン作用を持ち、立体構造に影響を与えることが示唆された。

秋元 (群馬大・医) は、HDAC 阻害剤 trichostatin

Aによるがん細胞の放射線感受性増感作用を見出した。p53遺伝子のstatusが異なる細胞を用いて検討した結果、この増感作用は変異型 p53 を発現する細胞でも見られ、放射線と trichostatin A は相乗的にアポトーシスの誘導を起こした。Caspase3活性化、Raf-1の分解とErk活性化阻害も trichostatin A併用で見られたことから、これらのシグナル経路活性の阻害が増感作用の原因と考えられた。

藤田(東大・分生研)は、ヒトがん細胞の多くで p27の発現抑制が見られることから、p27発現制御に関わる因子を検索した。Aktの活性をPTENなどのホスファターゼ阻害剤で抑制すると、p27発現が上昇することに着目した検討の結果、Aktがp27と直接結合してこの蛋白質をリン酸化することを明らかにした。このリン酸化が14-3-3との結合を誘導してp27の核移行を阻害することにより、結果的に細胞増殖を誘導することを示唆した。

まとめ

がん遺伝子産物およびシグナル分子は、がん治療の分子標的として当初から注目されていたものであるが、本セッションではSmad4、Grb7、p27などが新しい分子標的となりうる可能性が示された。また、従来の化学療法薬や放射線と併用することによりがん細胞への殺作用を増強する薬物の有効性も示され、それぞれの組合せを最適化することは今後の問題であろう。さらに、併用効果に関しても、がん細胞の個性または遺伝的背景が治療効果に大きな影響を与えることが改めて示された。



DNA複製、テロメア、細胞周期、 分化、腫瘍免疫

モデレーター 長田 裕之 (理研)
井本 正哉 (慶大・理工)

イントロダクション

本セッションでは、癌治療の標的となる候補分子や、診断をも意識した内容が発表された。先ず、このセッションで登場する分子とその背景を紹介する。

GANPは、抗原刺激をうけた抗原特異的B細胞で up-regulation している分子として同定された分子である。GANPは、DNAヘリカーゼ活性を有するMCM3に結合するだけでなく、DNAプライマーゼ活性も有していることも報告されている。またGANPの過剰発現はDauji B細胞のDNA合成を促進することから、GANPはgerminal centerでの抗原刺激を受けたB細胞の増殖制御に深く関与していることが示唆されていた。しかしながら、GANPとB細胞腫の関係はこれまで不明であった。

テロメラーゼは、がん全体の約80%で高発現していることから、癌治療の有力な分子標的と考えられている。hTERTはテロメラーゼの活性調節因子であり、いくつかのスプライシングバリエントが存在する。このうちエキソン6を欠失したa-スプライシングバリエントはfull-lengthのhTERTのドミナントネガティブとして機能していることから、テロメラーゼ活性はhTERTのスプライシングバリエントによっても制御されていることが示唆されている。したがって、hTERTのスプライシングバリエントの発現制御に関わる分子が癌治療の標的分子になる可能性や発現パターンが癌悪性度の診断マーカーになる可能性が示唆されている。

Gadd45は、PCNA, p21, core histone protein, MEKK4やCdc2などと結合して細胞周期、DNA修復などを制御しており、チェックポイントに関わ

る重要な分子と考えられている。実際に、Gadd45のノックアウトマウスは放射線による癌化誘導が促進されることが報告されている。Gadd45の発現はp53依存経路と非依存経路が知られており、最近BRCA1によってもgadd45が発現されることが報告されている。一方、ある種のがん細胞にGadd45を発現させると細胞周期のG2/M停止が誘導されることから、Gadd45の発現を誘導する薬剤は制癌活性を発揮することが期待される。

ジャスモン酸は、植物ホルモンの一種であり、植物に対し生長阻害や老化促進などの作用を示すことが知られていた。ジャスモン酸は、白血病細胞に対して分化誘導活性を示すプロスタグランジンと構造が類似しているため、ジャスモン酸の白血病に対する効果に興味を持たれた。

SYT-SSXは滑膜肉腫での染色体転座による融合遺伝子である。SYT-SSX転座領域のアミノ酸配列よりHLA-A24結合モチーフを持つペプチドが滑膜肉腫の腫瘍抗原ペプチドとなることが報告されており、MHC認識部位であるアグレトープを改変したペプチドの活性に興味を持たれている。

Livinはcaspaseの阻害因子であるIAPファミリーのひとつである。IAPファミリーは細胞の癌化と関係していることが報告されており、Livinもメラノーマなどにおいて高発現が報告されていることから、新たながん分子標的として期待されている。

発表内容サマリー

熊本大学の桑原らは、抗原刺激を受けたB細胞の増殖に関わることが考えられているGANP分子とB細胞腫の関係を検討し、白血病ではSer502が

リン酸化されたGANPが少ないことや、GANPの遺伝子異常がB細胞腫瘍発症の一因になっている可能性を報告した。

(株)SRL医化学分析センターの久富らはテロメラーゼ活性を調節するhTERTのexon11を欠失した新規スプライシングバリエーション(γ -deletion variant)を発見した。また、種々のガン細胞でのhTERTのスプライシングバリエーションの発現量を検討した結果、 β -deletion variantとfull-length isoformの発現量が多かったことを報告した。

京都府立医大の曾和らは前立腺癌細胞DU145にgenisteinを作用させるとG2/M期停止を引き起こし、またDNAアレイによる解析の結果、Gadd45の発現が誘導されたことから、genisteinはGadd45の発現誘導を介して、前立腺癌細胞のG2/M期停止を誘導する可能性を報告した。

埼玉県立がんセンターの石井らは、ジャスモン酸がヒト骨髄性白血病細胞を顆粒球やマクロファージへと分化させること明らかにした。これにより、白血病に対して天然物由来で副作用の少ない分化誘導剤としての可能性を示した。

札幌医大の川口らは、SYT-SSXの転座領域ペプチドのアグレート部分を変化させることによりHLAに対する親和性を向上させることに成功した。また、変型ペプチドは滑膜肉腫患者に対し

て高いCTL誘導活性を示した。これらの結果より、エピトープだけでなくアグレート部分の改変も、ペプチドの抗原性向上に有効である可能性を示した。

札幌医大の針生らは、ヒト肺組織を用いてRT-PCRによるLivin発現量の検討を行い、正常組織では発現が認められず、約50%の肺癌組織で発現が認められることを明らかにした。また、Stageの進行した肺癌患者の血清中に高Livin抗体が検出された。さらにLivinペプチドを認識する細胞傷害性T細胞の誘導に成功したことから、Livinを癌抗原とした新たながん分子標的療法の可能性が示された。

まとめ

このセッションで報告された演題は多岐にわたっていることから、一つの概念図で表すことは困難であるので簡単な表にまとめた。いずれの発表もチャレンジングな分子に注目しており興味深いものであった。このセッションで発表された分子一つ一つが癌治療や診断の標的分子として、今後、本研究会の一つのセッションを形成する可能性を秘めており、今後のさらなる研究の展開に期待したい。

分子	キーワード	効果・機能	標的癌細胞	発表者
GANP	Ser502のリン酸化、遺伝子異常	癌の発症	B細胞腫	桑原ら
hTERT	スプライシングバリエーション	テロメラーゼ活性調節	種々の癌細胞	久富ら
Genistein	Gadd45の発現誘導	G2/M期停止	前立腺癌細胞	曾和ら
ジャスモン酸	植物ホルモン	分化誘導	ヒト骨髄性白血病	石井ら
SYT-SSX	アグレート部分改変	細胞傷害性T細胞の誘導	滑膜肉腫	川口ら
Livin	癌抗原	細胞傷害性T細胞の誘導	肺癌	針生ら



アポトーシス

モデレーター 畠 清彦 (癌研)
内藤 幹彦 (東大・分生研)

イントロダクション

がん細胞に選択的にアポトーシスを誘導することはがん治療効果に直接結びつく重要な現象と考えられる。今年の発表ではがん細胞に選択的に細胞死を誘導する方法や、がん細胞に特徴的に見られる細胞死制御機構を標的とする研究が紹介された。

発表内容サマリー

中西 (科技団) らは、トポイソメラーゼ II α 阻害タンパク質 (IT II α) のアンチセンスオリゴヌクレオチド処理により、同調培養したがん細胞では premature chromosome condensation が起こりアポトーシスが誘導されるが、正常細胞では G1arrest は起こるもののアポトーシスは起こらないことを報告した。また肺がん移植 SCID マウスで IT II α のアンチセンスオリゴヌクレオチドを腫瘍内投与した結果、腫瘍内での IT II α の減少、トポ II の増加、アポトーシスをおこした TUNEL 陽性細胞の増加が観察され、腫瘍増殖抑制効果が確認された。IT II α は DNA トポイソメラーゼに結合しその活性を阻害するだけでなく、トポイソメラーゼのタンパク量を低下させていると考えられる。IT II α のアンチセンス処理によりトポ II が増加すると、なぜがん細胞で選択的にアポトーシスが誘導されるか明らかではないが、興味深い現象であり今後の研究の進展が期待される。

谷村 (長崎大) らは、Hsp70 と特異的に結合するタンパク質 HspBP1 のアポトーシス制御機能について検討し、HspBP1 を過剰発現させると UV、etoposide、vincristine によるアポトーシスが亢進す

ること、しかし HSP70 と結合しない変異体を発現した細胞ではアポトーシス亢進は認められないことを報告した。HSP70 は細胞内で Apaf1、AIF、BAG1 などのタンパク質と結合し、様々な系でのアポトーシスを制御することが知られており、HspBP1 はこれらの HSP70 のアポトーシス制御機能に拮抗するものと考えられる。

馬島 (癌研) らは、主にごん細胞で解糖系が亢進することにより生成する副生成物メチルグリオキサールが、HSP27 の 188 番目の Arg を修飾する事を見いだした。HSP27 はオリゴマーを形成し、チトクローム C と結合してアポトソーム形成を阻害するが、この機能に Arg188 の MG 化が必要であることを明らかにした。興味深いことに *in vitro* で培養したがん細胞よりもマウス皮下に移植した腫瘍塊で HSP27 の MG 化が顕著に認められた。Arg188 の MG 化を受けない HSP27 の R188G 変異体は HSP27 のオリゴマー形成を阻害し、アポトーシスを亢進させるドミナントネガティブ作用を示すことを報告した。

松本 (崇城大) らは、DMPC とポリオキシエチレンアルキルエーテルのハイブリッドリポソームががん細胞特異的にアポトーシスを誘導し、担がんマウスの腫瘍内に投与すると延命効果が得られることを報告した。DLPC とポリオキシエチレンアルキルエーテルのハイブリッドリポソームではネクロシスが誘導されたが、これはおそらく短鎖レシチンの膜作用性によるものと思われる。DPPC とポリオキシエチレンアルキルエーテルのハイブリッドリポソームではこれらの作用は認められなかった。

三宅(理研)らは、糸状菌より単離したepoxycyclohexenone (ECH) がCaspase8の活性化を選択的に阻害することを報告した。ECHは既に活性化したCaspase8に対する阻害活性はなく、pro-Caspase8と選択的に結合することを示した。従来からよく使われているZVAD等のCaspase阻害剤は、Caspaseの基質アナログであり活性化したCaspaseに対し阻害活性を示すが、ECHはこれらとは異なる新しい作用機序を持ったCaspase8阻害剤である。ECHはDISCへのCaspase8のリクルートを阻害せず、DISCでのCaspase8活性化そのものを阻害するようである。

安井(札幌医大)らは、臨床で使用されている容量のNSAID sulindacがI κ Bキナーゼを阻害することにより、NF κ Bによる細胞生存シグナルを遮断し、TNF α 誘導アポトーシスを増強することを報告した。この活性はsulindacの代謝産物sulindac sulfideでも認められ、また担がんマウスの治療実験においてsulindacはTNF α の抗腫瘍活性を増強することが確認された。同様な効果はproteasome阻害剤を利用してNF κ Bシグナルを遮断しても得られ、NF κ B経路を標的とすることががん治療の効果増強に有効である可能性を示唆した。

まとめ

どれも興味深い演題であり、特に細胞死の誘導に関係した既存薬剤の見直し、新規薬剤の開発の標的が新たに見い出されている。今回の発表から新たな分子標的薬剤が開発されることを期待する。



耐性因子、感受性因子（1）

モデレーター 植田 和光（京大・院・農）
杉山 雄一（東大・院・薬）

イントロダクション

薬剤トランスポーターは、がん細胞の抗がん剤感受性に直接関係するだけでなく、薬物の体内動態を規定する(図1)。それ故、それぞれの薬物トランスポーターの生理的重要性を解明し、さらにそれぞれの薬物の薬理作用や副作用と薬物トランスポーターの活性や発現の個人差との関連を明らかにする研究はがん化学療法にとって重要な意味を持つ。

本セッションでは、シスプラチン耐性に関与する新規因子の探索とともに薬剤トランスポーター

に関する発表があった。まず銅トランスポーターとして知られている ATP7A が多剤耐性を細胞に付与することが報告された。ABCタンパク質に関しては、MRP2の発現の個人差に関してSNPsのみならず環境因子を考慮する必要があること、ABCG2のSNPsと抗がん剤耐性の関連およびSNPsとイリノテカンの副作用との関連の遺伝子解析研究、さらには ABCG2 阻害剤の seed 化合物に関する報告があった。

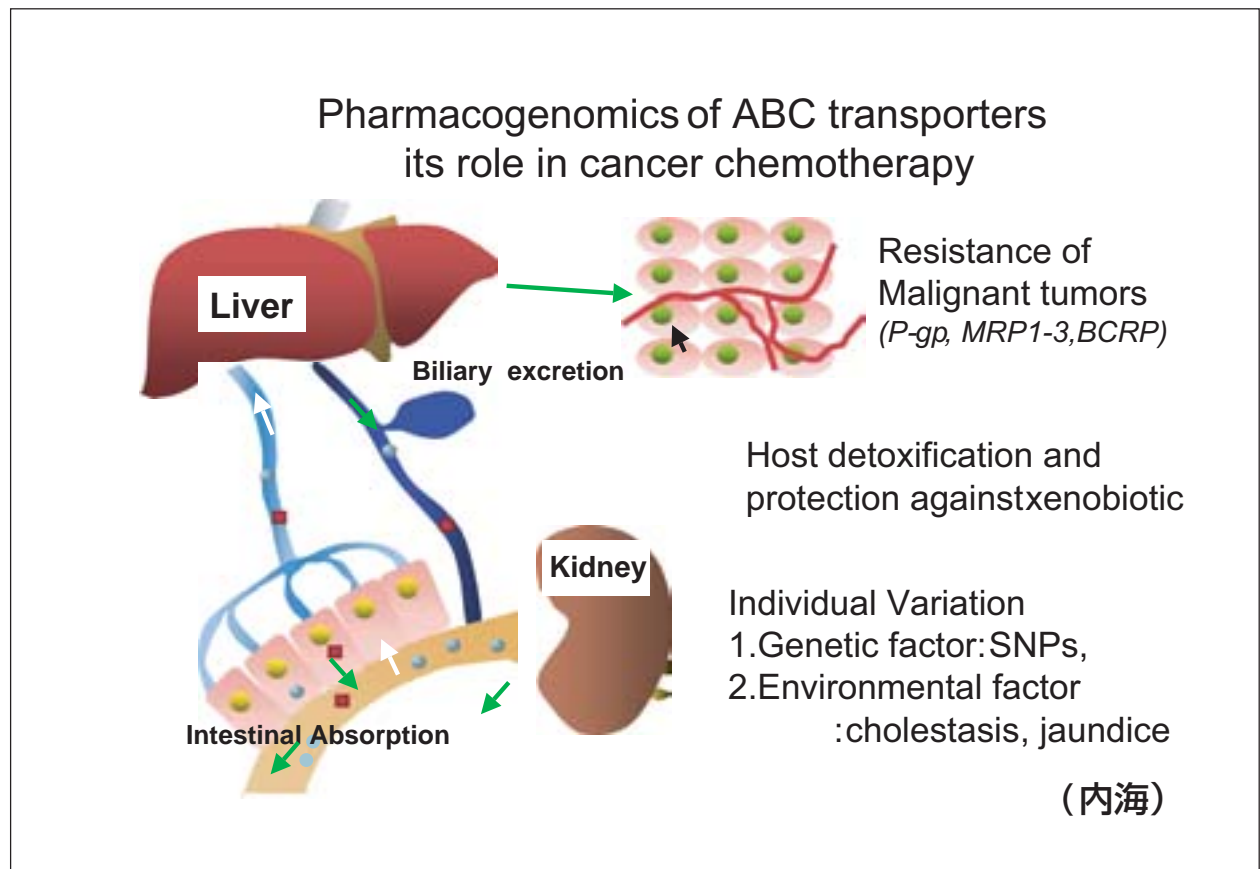


図 1

サマリー

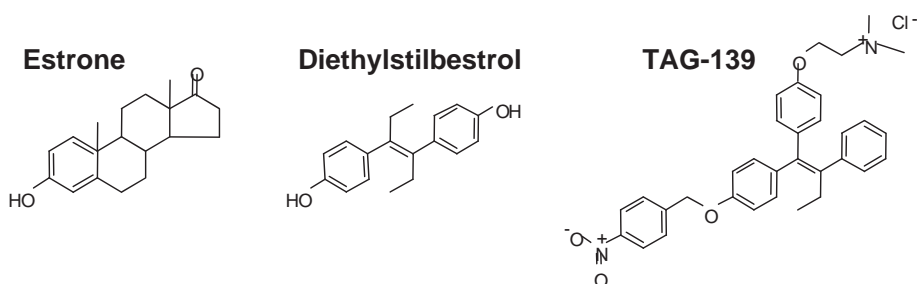
角田(九州大学・医)らは、シスプラチン刺激により発現が変化する3つの遺伝子をマイクロアレイによって見出し、その中の1つが細胞質内のCa濃度を調節する小胞体膜上の因子であるIP₃R1であることを同定した。IP₃R1は親株においてシスプラチンにより早期に発現が抑制され、その発現抑制は転写因子であるNF-ATの不活性化により起こった。耐性株においては低発現を示し、耐性株にIP₃R1を強制発現させるとアポトーシスが誘導された。以上のことよりシスプラチンはIP₃R1の発現抑制を介してアポトーシス誘導の破綻を引き起こすことが示唆された。IP₃R1は診断、治療法選択のマーカ―利用や新たな治療標的として有用である可能性がある。

古川(鹿児島大学・医)らは、銅トランスポーターATP7Aによる抗癌剤耐性とその機構について検討した。メンケス病の原因遺伝子であるATP7Aはゴルジに局在するP型ATPase銅トランスポータをコードする。ATP7A発現細胞は親株に比べてSN-

38、エトポシド、ミトキサントロン、アドリアマイシン、タキソールに対して耐性を示した。その耐性スペクトルはABCタンパク質であるP-gp、MRP1、ABCG2発現細胞の場合と異なっていた。アドリアマイシンの蛍光は親株細胞では核に蓄積するが、ATP7A発現細胞では蛍光は弱く、また核の周辺に顆粒状に分布した。また、アドリアマイシン、SN-38の排出の亢進が観察された。これらの結果から、ATP7Aが抗癌剤をトランスゴルジネットワークに取り込んで、ベシクル輸送を用いて抗癌剤を排出している可能性が示唆された。

内海(九州大学大学院・医)らは、ABCトランスポーターMRP2遺伝子の炎症性サイトカインによる発現制御を検討した。MRP2は腫瘍細胞の多剤耐性に関与するのみならず、肝での薬剤の解毒・抱合体の排泄に関与し、その発現低下が肝疾患における胆汁鬱滞に関与している。炎症性サイトカインIL-1βによりMRP2の発現が低下し、この発現低下はIRF3(interferon regulatory factor 3)を介している事を明らかにした。プロモーター上のIL-1β

BCRP substrates and BCRP inhibitors



Substrates

Estrone sulfate
SN-38
Mitoxantrone
Topotecan
Flavopiridol
Hoechst 33342
Chlorophyll-derived dietary phototoxin

Inhibitors

Estrogen
Anti-estrogen(TAG-139)
Phytoestrogen
Flavonoid
Fumitremorgin C
Novobiocin

(杉本)

図2

応答領域に存在する ISRE を見出しゲルシフト法に IRF3 が結合すること、また、IL-1 β によりその結合能が減少する事を見出した。がん化学療法において個人差は SNP のみならず環境因子を考慮する必要があることを示唆した。

今井(癌研・癌化学療法センター)らは、SN-38、Mitoxantrone 等の抗癌剤耐性に関与する ABC タンパク質 ABCG2 (BCRP) 遺伝子の SNPs の検索と多型型 ABCG2 の機能解析をおこなった。ABCG2 遺伝子のコード領域に G34A (V12M)、C376T (Q126Stop)、C421A (Q141K) の 3 種類の SNPs と 1 種の splicing variant (Δ 944-9 (Δ A315 - T316)) が見い出された。C421A の SNPs は日本人に特に高頻度に見られた。G34A、C421A、及び Δ 944-9 ABCG2 cDNA を細胞に導入して薬剤感受性を調べたところ、抗癌剤の認識パターンは野生型と同じであったが、C421A では薬剤感受性の亢進が認められた。Western blot と Northern blot の結果から、これは C421A ABCG2 mRNA から翻訳される ABCG2 の蛋白量が野生型より減少しているためであると考えられた。C376T と C421A の 2 つの SNPs は ABCG2 の低発現量と関係すると考えられるため、これらの SNPs により抗癌剤の強い副作用が起きる可能性がある。現在これら SNPs と Irinotecan の副作用との関連を見るための遺伝子解析研究が進行中であり、その結果が期待される。

また石川(東工大院・生命理工学)は、抗癌剤耐性細胞で報告されている 482 番目のアミノ酸が変異した ABCG2 (BCRP) 変異体に関して基質特異性への影響を検討した。Arg-482 タイプがメトトレキセートを輸送する一方、Gly-482 と Thr-482 タイプは輸送しなかった。一方、Gly-482 と Thr-482 タイプはプラゾシンを輸送するが、Arg-482 タイプは輸送しなかった。

杉本(癌研・癌化学療法センター)らは女性ホルモンである estrone、17 β -estradiol が ABCG2 による抗癌剤耐性を阻害すること、estrone sulfate が ABCG2 の基質となることを明らかにした(図 2)。これらの知見をもとに種々の化合物の耐性克服作用を調べ、合成 estrogen 剤である diethylstilbestrol、抗 estrogen 剤である tamoxifen、toremifene などが

K562/ABCG2 の抗癌剤耐性を低下させ、topotecan 取り込みを増大させることを示した。特に、tamoxifen 誘導体である TAG-139 は estrone より約 5 倍強い ABCG2 阻害作用を示した。さらに、種々の phytoestrogen、flavonoid が強い ABCG2 阻害作用を持つことを示した。これらの化合物の抗 estrogen 活性と ABCG2 阻害作用は相関しなかった。こうした化合物は ABCG2 阻害剤の開発の seed となると考えられる。

まとめ

薬物トランスポーターは薬物の体内動態(吸収、分布、代謝、排泄、ターゲット部位での薬物実効濃度)を規定し、ひいては薬物の全体的な薬理効果や副作用をも左右する。したがって、遺伝子多型の機能解析は必須であり、且つ今後臨床データとのリンクが益々重要になると考えられる。薬剤トランスポーターの生理的重要性の解明と、それぞれの薬物の薬理作用や副作用と薬物トランスポーターの活性や発現の個人差との関連を明らかにする研究が、今後さらに発展することが期待される。



耐性因子・感受性因子 (2)

モデレーター 西尾 和人 (国立がんセ)
河野 公俊 (産業医科大)

このセッションでは、多岐にわたる、耐性、感受性に関わる分子標的に関する演題がとりあげられた。

且らは抗がん剤感受性を規定する遺伝子群を同定する目的で、39種類のヒトがん細胞株に対して60種類の抗がん剤の感受性と、遺伝子発現変動との相関性を解析し、感受性遺伝子の同定を実施している。統計的には決定木による判別が用いられ、その概略が説明された。cross-validation 的な検証が試みられた点は、今後の遺伝子発現を用いた感受性・耐性因子の同定を目的とした研究のありかたを示すものと考えられる。

谷本らは、5FUの代謝酵素であるDPD遺伝子の発現調節機構を、同遺伝子上流約3kbpの cis-acting element とメチル化の解析結果を報告した。代謝酵素が抗がん剤、分子標的薬の耐性・感受性因子である場合は多く、特にその発現量が活性を規定することが多く、プロモータ領域のSNP解析も含めたエピジェネティックな発現調節因子の評価も重要な検討課題である。

富田らはトポイソメラーゼII阻害剤の標的であるトポイソメラーゼII α の分解にはGRDDドメインとそれに結合する因子が蛋白の分解に重要な働きをすることを見出している。ストレス誘導性の耐性を克服するための新たな分子標的となる可能性が期待される。

三嶋らは白血病細胞においてCD13/aminopeptidaseNが内皮細胞を介在するアポトーシス誘導刺激に対して抑制的に働くことを基にCD13/aminopeptidaseNの酵素活性阻害剤であるbestatin接触時の腫瘍細胞の遺伝子発現解析を行った。それに

より腫瘍細胞への直接作用が認められた。

吉本らは癌細胞にはFas刺激に対して耐性を示し、腫瘍移植モデルでアドリアマイシンがFas発現を増強することから、研究をすすめ、アドリアマイシンの抗腫瘍効果にはFasが関与している可能性を示した。

吉田らはp53/p73aとDNA結合蛋白であるCTF/NFのスプライシングバリエーションCTF2が会合し、DNAダメージの細胞応答としてCTF2とp53/p73aの分子会合が惹起され、p21やHMG1発現を調節していることを示した。アポトーシス、DNA複製、シスプラチン耐性に関わる制御機構として注目された。

同セッションでとりあげられた、多岐にわたる耐性・感受性のメカニズムの解析は、分子生物学的手法の進歩にともない、発現調節機構としてのプロモータ領域の機能解析、網羅的遺伝子発現解析、分子機能解析としての欠失変異体を用いた検討、Two hybrid systemなどの分子会合の解析など、確実にレベルアップしている。網羅的遺伝子発現解析による標的分子の発見にむけたアプローチが、生物統計学的手法に工夫がこらされてきている点も注目される。従来、臨床試験で導入されていた、cross-validationの考え方が、基礎研究における遺伝子発現解析にも取り入れられてきた点は特記すべきである。今後、分子標的治療の多様性と相まって、より一層レベルアップが見込まれる研究分野である。



細胞骨格、サイトカイン、その他

モデレーター 梅澤 一夫 (慶大・理工)
早川 洋一 (東大・分生研)

はじめに

この最後のセッションはここまでの増殖因子、転写因子、遺伝子治療など、いくつかのカテゴリーに分類できなかった研究が集められていると、いってよいかもしれない。分子標的による制癌は着実に進歩しているが、まだまだ充分には遠く、このようなところに重要なヒントが隠されている可能性があるともいえる。

内容

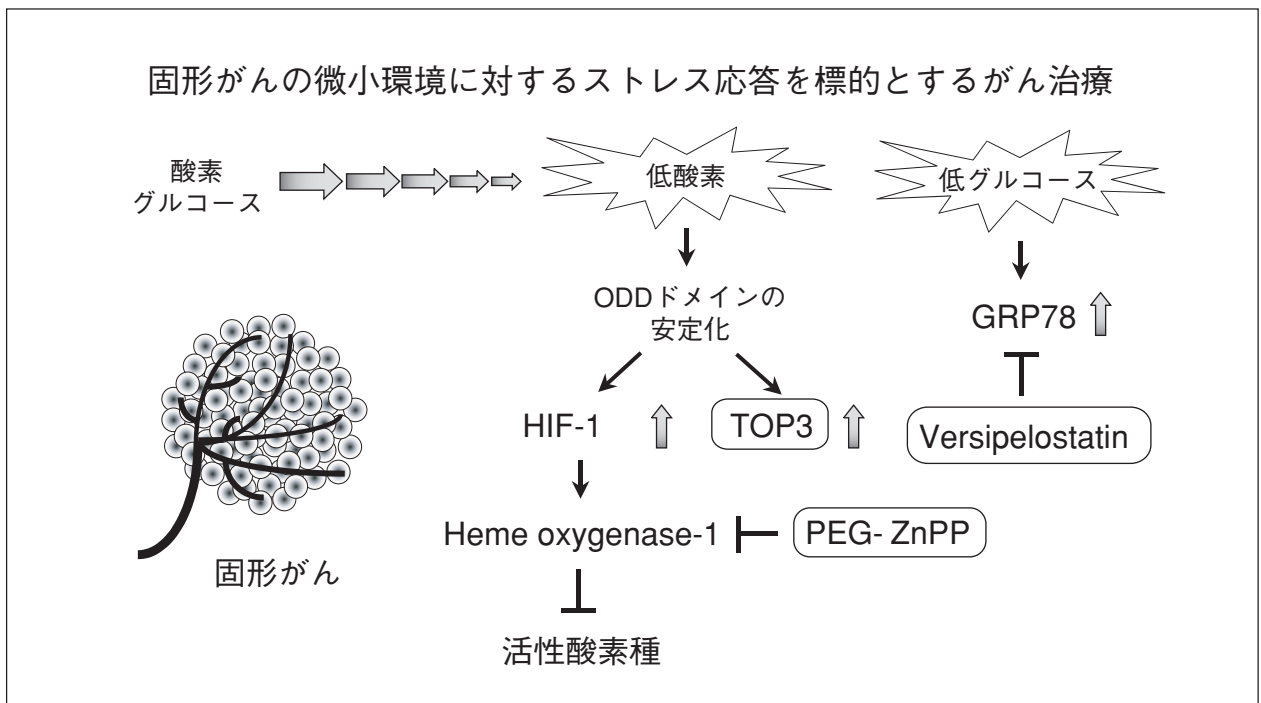
播磨 (関西医科大) は、HLA クラス II 遺伝子のうち DQA1 および DQB1 のハロタイプが子宮頸がんの発症および進展に関与する可能性を示した。

新家 (東大・分生研) らは、低グルコースストレスに対する小胞体分子シャペロン GRP78 の発現を阻害する versipelostatin を発見し、この化合物が

ヌードマウス移植ヒト腫瘍に有効であることを明らかにした。低グルコースストレスに対するシャペロンに注目したことと、単離された発現阻害剤の構造は興味深く、versipelostatin は *in vivo* で毒性が低ければ、今後の応用が期待される。

方 (熊本大・医) らは、細胞内の活性酸素種を消去する heme oxygenase-1 を阻害する PEG-ZnPP を開発した。PEG-ZnPP は、腫瘍内に過酸化水素を発生させる PEG 化 D-amino acid oxydase と併用することにより、*in vivo* で顕著な抗腫瘍活性を示した。

門田 (崇城大・応用化学) らは、味噌抽出物を含む複合膜脂質にがん細胞増殖抑制効果を見だし、味噌抽出物中の有効成分として不飽和脂肪酸類を同定した。味噌は癌発生率を減少させるといわれているが、味噌摂取の及ぼす多様な効果のひとつなのかもしれない。



がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治療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、がんの特徴的な分子(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を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療をめざし、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

顧問

加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	豊島 聰 (医薬品審査センター)
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 (協和発酵工業)	島田 安博 (国立がんセンター)	西尾 和人 (国立がんセンター)
秋山 伸一 (鹿児島大医)	杉本 芳一 (癌研)	畠 清彦 (癌研)
石塚 雅章 (微化研)	杉本 芳一 (大鵬薬品)	平井 久丸 (東大医)
今井 浩三 (札幌医大)	曾根 三郎 (徳島大医)	平岡 真寛 (京大院医)
上田 龍三 (名市大医)	田村 友秀 (国立がんセンター)	福岡 正博 (近畿大医)
上原 至雅 (国立感染症研)	鶴尾 隆 (東大分生研)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	松田 彰 (北大院薬)
長田 裕之 (理研)	内藤 幹彦 (東大分生研)	山口 俊晴 (癌研)
金丸龍之介 (舟田病院)	中川 和彦 (近畿大医)	矢守 隆夫 (癌研)
桑野 信彦 (久留米大)	中村 祐輔 (東大医科研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
西條 長宏 (国立がんセンター)	新津洋司郎 (札幌医大)	吉松賢太郎 (エーザイ)
佐々木康綱 (埼玉医大)		

世話人

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

第5条 会則第5条の個人(学生を含む)の入会に際しては、個人会員は当研究役員(顧問、幹事、世話人)1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は幹事会の承認により決定する。

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、原則として本会会員が日本国内で行った研究を、応募時点ですでに本研究会において発表したものとする。
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：2004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

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入及び該当する事項に○を付け、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
記入漏れのある場合は再提出していただくこともございます。
2. 個人会員は当研究会役員(顧問、幹事、世話人)1名の、学生会員は指導教官の推薦文、署名、捺印が必要です。
3. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
4. 会費は個人会員5,000円、学生会員2,000円です。(本会の会計年度は1月～12月です。)

(入会申込書送付先) 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-8
財団法人 日本学会事務センター がん分子標的治療研究会担当
TEL:03-3815-1681 FAX:03-3815-1691

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

*連絡先(書類送付先)として所属機関と異なる住所を希望する場合には以下に記入して下さい。

住所	〒		
	TEL	FAX	E-mail

*会員名簿作成時に所属機関と異なる住所の掲載を、 承諾する 承諾しない (いずれかに○)。

推薦人	自署		
推薦文			

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

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
3. 会費は200,000円です。（本会の会計年度は1月～12月です。）

（入会申込書送付先） 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-8
財団法人 日本学会事務センター
がん分子標的治療研究会担当
TEL:03-3815-1681 FAX:03-3815-1691

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
	Family Name	First Name	専門分野
英文表記			

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）

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8回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ	3
2003年度分子標的研究奨励賞授与される	4
第7回がん分子標的治療研究会総会を終えて	6
第7回総会報告	
発表演題名一覧	7
サマリー	
特別講演「C型肝炎ウイルスと発がん」	13
Symposium 創薬のフロンティア	14
Workshop Translational Researchに向けての分子標的創薬	17
Session 1 転移・浸潤	19
Session 2 増殖因子	21
Session 3 転写因子	24
Session 4 遺伝子治療	26
Session 5 がん遺伝子、シグナル伝達	29
Session 6 DNA複製、テロメア、細胞周期、分化、腫瘍免疫	31
Session 7 アポトーシス	33
Session 8 耐性因子、感受性因子（1）	35
Session 9 耐性因子、感受性因子（1）	38
Session 10 細胞骨格、サイトカイン、その他	39
がん分子標的治療研究会設立趣意書	40
がん分子標的治療研究会 役員	41
がん分子標的治療研究会 会則	42
研究奨励賞募集要項	44
入会申込書（個人会員・学生会員）	45
入会申込書（法人会員）	46