

# がん分子標的治療研究会 Information

## 1. 第10回研究会総会は東京で

2006年6月の研究会総会は、矢守隆夫先生のご尽力によって、東京都・学術総合センターを会場として開催されます(3頁参照)。

## 2. 2005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55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(2006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10回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2006年2月28日

## 3. 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://jamttc.umin.jp/index.html>

## 4. 次回の発送は11月予定です

第10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 (2005年8月30日現在)

顧問： 15名  
個人会員： 692名  
学生会員： 88名  
法人会員： 24社  
準法人会員： 361名  
海外個人会員： 4名  
合計 1,184名

● 事務局

● 入会申込と年会費送付のお問い合わせ

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6

TEL:03-3520-0111 (内線:5417) FAX:03-3570-0484

E-mail:jamttc-meet@umin.ac.jp

# 第10回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

## 第10回がん分子標的治療研究会総会

会長 矢守 隆夫

(財) 癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

がん分子標的治療研究会は、来年設立10周年を迎えます。本研究会は、「胎動期にある分子標的治療を大きく発展させること」を目標に1996年に設立されました。以来、基礎および臨床の研究者に情報交換と討論の場を提供してまいりました。また、本研究会が核となり、トランスレーショナルリサーチワークショップを過去4回にわたり開催し、トランスレーショナルリサーチ推進の重要性を訴える活動も行ってきました。現在会員数約一千名の研究会に成長致しましたのも時代の要請によるものと思われまます。この間、ハーセプチン(1998年)、グリベック(2001年)、イレッサ(2002)、ベルケード(2003年)、アバスチン(2004年)などの分子標的治療薬が相次いで開発され、今まさに分子標的治療時代が到来した感があります。しかしこれはまた、ちょうどマイルストーンの時期が来たとも見られます。すなわち、開発された分子標的治療薬の有効性、安全性をきちんと評価し、併用も含めより良い使い方を考えること、より有望な標的を求め新しい分子標的治療薬を開発する戦略をたてることなど、今あらためて分子標的治療の方向性を確認する時がきたと感じられます。そこで、第10回がん分子標的治療研究会総会は、本研究会のマイルストーンとなるものにしたいと存じます。

ヒトゲノムが明らかにされたのち、ケミカルバイオロジーの創薬への応用が注目されています。ケミカルバイオロジーは化学を出発点に生命現象の解明をめざすもので、これがゲノム研究とドッキングして遺伝子産物に対する網羅的阻害剤、活性剤を探索するケミカルゲノミクスへと発展しつつあります。また、プロテオミクスに立脚した診断、治療のバイオマーカー開発も盛んです。このような流れも考慮し魅力的な企画を立案したいと存じます。

記念すべき第10回の本研究会総会の会長をつとめさせていただきますことは、たいへん光栄なことでありますが、同時に重い責任を感じております。会期は、平成18年6月15～16日、東京の学術総合センターで開催致します。ぜひ多数のご参加をお待ちしております。実り多い会とするためにみなさまのご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

### 第10回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2006年6月15日(木)9:30～16日(金)17:00 予定

会 場： 学術総合センター

〒101-8430 東京都千代田区一ツ橋2-1-2

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：2006年2月28日

## 2005年度研究奨励賞授与される

### 奨励賞選考にあたって

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・分子腫瘍学

2005年度研究奨励賞選考委員長 秋山 伸一

本年度の研究奨励賞には9名の応募がありましたが、いずれも優れた研究内容でした。6名の選考委員が5、3、1点のいずれかの点数で評価し、その合計点数を平均して順位をつけました。その結果をもとに選考委員が協議の上、鳥越氏と石田氏の上位2名を選考しました。

鳥越氏は、癌細胞におけるpHホメオスタシスに着目し、pH制御機能を阻害することでより低用量の抗癌剤で十分な抗腫瘍効果が得られることを示しました。pHを制御し抗癌剤の効果を増強しようとする研究が独創的で先駆的あるとの高い評価を得ました。今後、抗腫瘍効果の検討がなされ治療に結び付くことが期待されます。石田氏は、Th2細胞で選択的に発現しているCCR4に対する抗体が、CCR4陽性の難治性腫瘍に対する新規癌治療薬になり得ること、Th2細胞、regulatory T細胞を制御し抗腫瘍免疫賦活作用を有することなどを明らかにしました。これらのCCR4に関する一連の研究成果、発見が治療に結びつきうるものであり臨床的有用性もあることが高く評価されました。

現在用いられている分子標的薬剤は、癌の化学療法に大きな変革をもたらしつつありますが、課題も多くあります。新しい分子標的薬剤の早期実用化には、標的分子の探索、同定から臨床へ還元するプロセスの効率化、臨床試験における分子標的薬剤に対応した至適投与量の決定や臨床効果の評価法などが必要です。また、他の化学療法薬との最適な組み合わせの検討、耐性腫瘍の出現への対応などが求められています。これらの課題が解決され、従来の強い副作用を有する抗癌剤にかわり臨床で使用できる新しい分子標的薬剤が、一日も早く、より多く出現することが待たれます。



## pH 制御分子を標的とした新たな癌化学療法の確立

産業医科大学 第一外科学

鳥越 貴行

生体内におけるpHホメオスタシスは種々のpH制御分子により厳密にコントロールされている。特に増殖の著しい癌細胞では、アポトーシスのトリガーとなる細胞内アシドーシスを回避するためにpH制御分子が過剰発現していると考えられている。また細胞内アシドーシスはアポトーシスのトリガーになるだけでなく、薬剤耐性とも密接な関係があるといわれている。さらに固形癌に関しては、その取り巻く環境は低酸素状態/細胞外アシドーシスを呈しており、マトリックスメタロプロテアーゼを活性化することで致命的な浸潤・転移能を獲得するに至る。つまり癌細胞の増殖、浸潤および転移能はpH制御分子を標的にすることでコントロールできる可能性があり、新しい癌治療法として発展することが期待できる。

最近、我々はpH制御分子の一つである液胞型プロトンポンプ (V-ATPase : vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase) 遺伝子がシスプラチン耐性細胞で過剰発現していること、シスプラチン耐性細胞は感受性細胞と比べて細胞内pHが高いこと、シスプラチンのDNA付加は低pH環境下で増強されることを明らかにした。またトポイソメラーゼII阻害作用を有するTAS-103は細胞内アシドーシスを引き起こすことによりアポトーシスを誘導することが知られているが、TAS-103投与により癌細胞においてV-ATPase subunit cが高発現すること、その発現には転写因子Sp1とOct1が関与すること、V-ATPaseの特異的阻害剤であるbafilomycin A1はTAS-103によるアポトーシスを増強することも見出した。これらの結果から癌細胞におけるV-ATPaseは抗癌剤投与などのストレス環境下で発現が誘導され、細胞質内から細胞外または小胞体内へとプロトンを送ることで細胞内アシドーシスを防止し、薬剤耐性因子および抗アポトーシス因子として機能していると考えられる。さらにpH制御分子を阻害することでより低用量の抗癌剤で十分な抗腫瘍効果が得られるため、臨床で大きな問題である抗癌剤治療における副作用を克服できる可能性を示唆している。

また細胞内アシドーシスを引き起こすことが知られているトポイソメラーゼII阻害剤TAS-103は転写因子Sp1のアセチル化とリン酸化を誘導することで、SV40の転写を活性化することを明らかにした。さらにSp1は低pH環境下でGCボックスに対するDNA結合能およびTATA結合タンパク質(TBP)との分子会合能が増強することを*in vitro*で確認した。転写因子Sp1はほとんどすべての細胞種に存在し、“house-keeping gene”をはじめとする数多くの遺伝子発現に関与するだけでなく、さまざまなストレス応答においてKey factorとしての役割を担っている。以上のことから低pH環境下(細胞内アシドーシス)ではSp1のアセチル化やリン酸化をはじめとした未知なるpH依存性の遺伝子発現のメカニズムが存在し、様々な薬剤耐性因子および抗アポトーシス因子の発現を誘導する可能性がある。つまりpH制御分子を機能阻害することで癌細胞における細胞内アシドーシスを誘導するだけでなく、Sp1による薬剤耐性因子および抗アポトーシス因子の発現までも阻害できることから、pH制御分子は癌治療におけるターゲットのひとつになりうる可能性を示唆している。

本研究は産業医科大学分子生物学教室 河野公俊教授ならびに和泉弘人助教授の御指導のもと、多くの共同研究者の方々の御協力の賜物であり、この紙面をお借りしまして深く御礼申し上げます。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

## がん分子標的研究会“研究奨励賞”を受賞して

名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床分子内科学

石田 高司

がん分子標的研究会、会員の皆様こんにちは。

名古屋市立大学大学院医学研究科、臨床分子内科学、石田高司と申します。このたび私どもの研究、CCR4を分子標的とする難治性T細胞性腫瘍に対する新規抗体療法の開発及び臨床応用、を研究奨励賞に御選出頂き、誠にありがとうございます。研究会より「受賞者の言葉」の原稿依頼がございました。私どもといたしましては、ただただ「嬉しい」の一言に尽きる訳でありまして、また、このような名誉なことは全くもって初めての経験で、実は何を書いてよいのやらよく分からず、ほとんど困っているのですが、せっかくの機会ですので、自分の研究生活を振り返り、今後の抱負など書かせていただきます。

私は平成8年に名古屋市立大学医学部を卒業後、研修医を経て、複数の市中病院で血液内科医として臨床医を経験した後に、卒後6年目の平成13年4月に大学院生として名古屋市立大学大学院、医学研究科臨床分子内科学に帰局いたしました。私の場合、帰局後1年間は臨床部隊として病棟を駆け回っていたのですが、ちょうどこの平成13年といえますのは、血液内科医にとって、大変刺激的な1年でありました。この年の8月にリツキシマブが低悪性度B細胞性リンパ腫に対し保険承認され、続いて12月にはイマチニブが慢性骨髄性白血病に対し保険承認されました。それまで、“分子標的療法”や“抗体療法”といった言葉は、書物のなかでのみ登場する、我々現場の臨床医や患者さんにとっては実体のないものだったのですが、この年、これらががん分子標的治療薬が臨床現場に導入され、造血器腫瘍に対する治療戦略が劇的に変化したのです。私は現場でこのパラダイムシフトを実体験した後に、本格的な研究生活に入ったわけですが、その現場での経験が、その後の研究生活の強いモチベーションになったことは言うまでもありません。

さて、研究班に配置転換となった私に与えられたテーマは、ケモカインレセプター「CCR4」でした。このテーマを与えられた時、私はCCR4という言葉は初耳で、「基礎知識がまったく無いのに、やっていけるのだろうか・・・。」と、その後の研究生活に一抹の不安を抱いたのでありました。しかしそれは杞憂でありました。名市大臨床分子内科学 上田龍三教授(名古屋市立大学病院長兼務)をはじめ、愛知県がんセンター 高橋利忠総長、赤塚美樹先生、今村病院分院 宇都宮興院長、名市大病理学 稲垣宏先生、その他にも多くのすばらしい指導者、共同研究者に恵まれ、CCR4に関する研究は、順調に進んでいきました。成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるCCR4発現の臨床的な意義を明らかにしたのを皮切りに、他のT細胞性腫瘍でのCCR4発現の意義、そしてCCR4発現腫瘍に対するキメラ型抗CCR4抗体の有効性を *in vivo* 及び *in vitro* で証明するに至りました。

その後私は、大学院を卒業し、名古屋市立大学病院で血液内科医として勤務しており、日々の生活の中心は血液疾患の患者さんの診療にあります。かつて恐る恐る使い始めたリツキシマブやイマチニブは、すでに日常臨床のなかで、ごくごく当たり前の薬として存在しており、もはやこれらの分子標的治療薬のない臨床は考えられません。これらががん分子標的治療薬が臨床応用されるまでには、非常に多くの人々がそれぞれのお立場での役割を果たされ、基礎研究から前臨床研究、臨床試験を乗り越えてきた訳であり、まさに“from bench to bedside”のモデルケースといえます。この“from bench to bedside”の流れの中で“bench”

及び“bedside”を併せ持つ我々大学病院臨床教室は、まさに両者の橋渡しを社会から求められていると考えるべきであり、その社会的責任をはたさなければならないと考えています。私たちは、そのことに対し強い使命感を持ち、教室内外の共同研究者の皆様と総力を結集し、抗CCR4抗体を臨床応用し、多くの患者様に福音をもたらすことが出来るよう、更なる努力を続けているところであります。

がん分子標的研究会、会員の皆様、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 第9回がん分子標的治療研究会総会を終えて

### 第9回がん分子標的治療研究会総会

会長 平岡 眞寛

京都大学医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学

6月30日・7月1日の2日間、京都で第9回がん分子標的治療研究会総会を開催させて頂きました。会員数があまり多くない関西地区での初めての開催であること、梅雨のシーズンであることより、どのくらいの方に参加頂けるか正直心配していました。結果的に、約400名の参加者数と決して多くはありませんでしたが、会員外の当日参加者が100名を越え、本研究会にそれなりの貢献ができたものとおぼしております。

演題は、113をいただきました。会場となった京都国際会館アネックスのスペースにゆとりがあったことから、ポスター会場を広く取り、ポスター発表を多くしました。口演を希望されながらポスター発表に変更していただいた先生には大変申し訳なく思っております。このご協力により、口演時間を昨年よりも多くとることができ、またポスターセッションもゆったり行うことができ、活発な議論をして頂いたものと考えております。

今回のテーマを「融合研究による新たな展開」といたしました。本研究会は、既に様々な専門領域の会員から構成されていますが、異分野研究者による学際的な研究をより一層取り込むことにより本研究が更に発展するとの期待を込めてのテーマ設定でした。私自身、医工連携(最近では医薬工連携に発展)の推進に深く携わっており、新しい化合物、機器、研究手法等の開発が如何に大きなインパクトを与えうるかを実感していることもその理由でした。

2つのシンポジウムはこの構想に基づいて企画しました。1日目のシンポジウムは、「分子医薬の新たな潮流」ということで、学際的なアプローチによる分子標的薬の開発を行っておられる4名のシンポジストに紹介して頂きました。今まで本研究会ではあまり発表されていないアプローチでありましたが、参加者との間で活発な議論に行われる様子に手応えを感じました。

2日目のシンポジウムは「創薬と分子イメージング」としました。米国では、ポストゲノムの中核プロジェクトの一つとして分子イメージングを捉え、年間500億円といわれる巨額な研究支援をNIH中心に行っています。分子イメージングは、細胞から個体まで遺伝子発現、分子、機能を非侵襲的に、経時的に観察できる基盤技術であり、基礎研究のツール、創薬のスクリーニング・開発、再生医療・遺伝子医療のモニタリング、最終的には究極の臨床診断法として大きな発展が期待されています。今回は、創薬における役割を中心に国際的に活躍している研究者からの最新情報を講演して頂きました。何がしかのインパクトをお持ち頂けたのではないかと存じます。

今回、初めての試みとして、機器展示を行いました。実験用イメージング機器を中心に、基礎研究に役に立ちそうな最新の機器等の展示を11社の協賛を得て行いました。

最後になりましたが、皆様の暖かいご支援ご指導を得て、本会を無事行えましたことを心より厚くお礼申し上げます。



# 第9回がん分子標的治療研究会総会報告

## 発表演題名一覧

### シンポジウム I

#### 分子医薬の新たな潮流

モデレーター

上田 龍三 (名市大・医・臨床分子内科)

杉山 弘 (京大・院理)

新しい人工核酸 BNA 類の開発と遺伝子治療法への応用に向けて

○今西 武

大阪大学大学院薬学研究科

PLK-1 siRNA による膀胱癌治療をめざして

○湯浅 健<sup>1,2</sup>、木村 晋也<sup>1</sup>、前川 平<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部

<sup>2</sup> 秋田大学医学部泌尿器科

高分子ミセル型ナノキャリアによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー

○片岡 一則

東京大学大学院工学系研究科・同医学系研究科 poly(I):poly(C)/カチオニックリポソーム複合体 (NS-9) の抗腫瘍作用：新しい生物活性

○平林 加壽子<sup>1</sup>、矢野 純一<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 日本新薬株式会社 研究開発本部 創薬研究所

<sup>2</sup> 日本新薬株式会社 研究開発本部

### シンポジウム II

#### 創薬と分子イメージング

モデレーター

藤林 靖久 (福井大・高エネルギー医学研究セ)

杉本 芳一 (共立薬大・化学療法)

蛍光共鳴エネルギー移動を利用した分子プローブによる癌遺伝子産物の活性測定

○松田 道行

大阪大学微生物病研究所腫瘍ウイルス分野

固形腫瘍内低酸素がん細胞のイメージングとターゲットング

○近藤 科江<sup>1,2</sup>、原田 浩<sup>1,3</sup>、板坂 聡<sup>1</sup>、澁谷 景子<sup>1</sup>、平岡 真寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学

<sup>2</sup> 京都大学医学研究科 21 世紀 COE

<sup>3</sup> 京都市地域結集型共同研究事業

低酸素がん選択的 DDS を用いた PET イメージングと内用放射線治療

○藤林 靖久、古川 高子、森 哲也、岡沢 秀彦、米倉 義晴

福井大学高エネルギー医学研究センター

ナノテクノロジーを利用した高分子 MRI 造影剤の開発とその癌診断・治療への応用

○小林 久隆

分子イメージング部門、NCI、NIH

### セッション 1 耐性因子・感受性因子

モデレーター

曾根 三郎 (徳島大・医・3 内)

中川 和彦 (近畿大・医・腫瘍内科)

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による細胞死感受性における thioredoxin の役割

○曾和 義広

京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学

Estrogen による BCRP の発現制御

○杉本 芳一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 共立薬科大学 化学療法学講座

<sup>2</sup> (財) 癌研究会 癌化学療法センター

肺癌のシスプラチン感受性に関する 2 つの転写因子

○和泉 弘人、内海 健、五十嵐 友紀、新名 一郎、若杉 哲郎、初井 泰朋、吉田 毅、河野 公俊

## 第 9 回がん分子標的治療研究会プログラム

第 1 日 6月30日(木)			
セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
	Opening Remarks		
セッション1	耐性因子・感受性因子	曾根 三郎 中川 和彦	S11~S14
セッション2	増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子	酒井 敏行 吉田 靖一	S21~S26
セッション3	サイトカイン、その他	梅澤 一夫 山本 雅	S31~S34
ランチョン1	CML 分子標的療法の新展開 田内 哲三 (東京医大)	前川 平	LS1
総会・授賞式			
セッション4	シグナル伝達系、細胞骨格	晶 浜谷 清彦 山本 正史	S41~S45
セッション5	アポトーシス	米原 伸一 田沼 靖一	S51~S55
セッション6	アポトーシス、腫瘍免疫	珠玖 洋 山口 俊博	S61~S65
シンポジウム I	分子医薬の新たな潮流	上田 龍三 杉山 弘	SY11~SY14
懇親会			

第 2 日 7月1日(金)			
セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
セッション7	癌遺伝子産物、遺伝子治療	小澤 敬也 島田 隆	S71~S75
セッション8	DNA 複製・修復、テロメア・テロメラーゼ活性、細胞周期	阪口 薫雄 曾和 義広	S81~S85
ポスターセッション	癌遺伝子産物、その他 シグナル伝達系 増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子、細胞周期 耐性因子・感受性因子 I 耐性因子・感受性因子 II 血管新生、転移・浸潤 転移・浸潤 アポトーシス 腫瘍免疫、遺伝子治療、細胞骨格 低酸素	西尾 和人 佐々木康綱 小野 真弓 植田 和光 矢守 隆夫 野瀬 清 清木 育夫 河野 通明 井本 正哉 藤森 正哉	P101~P106 P201~P206 P301~P306 P401~P406 P501~P506 P601~P605 P701~P705 P801~P806 P901~P905 P1001~P1005
ランチョン2	消化器癌に対する分子標的治療薬の現状と将来 土井 俊彦 (国立がんセンター病院)	龍尾 隆	LS2
セッション9	低酸素	西山 正彦 井上 正宏	S91~S95
セッション10	血管新生、転移・浸潤	長田 裕之 秋山 伸二	S101~S106
シンポジウム II	創薬と分子イメージング	藤林 靖久 杉本 芳一	SY21~SY24
	Closing Remarks		



- 平田 晃<sup>1,2</sup>、細井文仁<sup>3</sup>、上田秀一<sup>2</sup>、内藤誠二<sup>1</sup>、  
桑野信彦<sup>3</sup>、小野眞弓<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学 医学部 院医 泌尿器科  
<sup>2</sup>久留米大学 先端癌治療研究センター  
<sup>3</sup>九州大学 医学部 院医 医化学  
 ホウ素含有チューブリン重合阻害剤の合成と生物活性  
 ○中村 浩之<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>学習院大学 理学部 化学科  
<sup>2</sup>(財) 癌研究会 癌化学療法センター

## セッション5 アポトーシス

モデレーター

米原 伸 (京大・ウイルス研)  
 田沼 靖一 (東京理大・薬・生化学)

細胞増殖抑制因子TobのDNA損傷応答における役割

○鈴木 亨、山本 雅

東京大学 医科学研究所 癌細胞シグナル

VDACを介して活性酸素を生成する抗腫瘍性物質  
 フラノナフトキノン誘導体の分子機構

○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 分子細胞形態科学  
<sup>2</sup>神戸薬科大学 生命分析化学

TRAIL 活性増強物質、methylidihydroquercetin

○長谷川 寛雄<sup>1</sup>、林 正彦<sup>2</sup>、平久 治<sup>3</sup>、石橋正己<sup>4</sup>、  
 小宮山 寛機<sup>3</sup>

<sup>1</sup>長崎大院・医歯薬総合研究科・臨床検査  
<sup>2</sup>北里大・生命研  
<sup>3</sup>北里研  
<sup>4</sup>千葉大・院薬

HDAC 阻害剤は癌細胞特異的にDR5 発現を誘導し、  
 TRAILによるapoptosis誘導能を相乗的に増強する一癌の「分子標的併用療法」の試み

○中田 晋<sup>1</sup>、堀中 真野<sup>1</sup>、白石 匠<sup>1,2</sup>、酒井 敏行<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学 分子標的癌予防医学  
<sup>2</sup>京都府立医科大学 泌尿器科

Bcl-X<sub>L</sub> の機能を克服する新規物質インセドニン

○二村 友史、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

## セッション6 アポトーシス、腫瘍免疫

モデレーター

珠玖 洋 (三重大・医・2内)  
 山口 俊晴 (癌研・病・外)

HspBP1 の抗がん剤処理に応答した細胞死誘導増強の分子機構

○谷村 進、平野 愛、河野 通明

長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御

Apollon と HtrA2 相互の蛋白質分解

○内藤 幹彦<sup>1</sup>、関根 啓子<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学 分子細胞生物学研究所  
<sup>2</sup>日本化薬 創薬本部

合成 Smac 蛋白投与による悪性神経膠腫細胞のエト  
 トポシド抗腫瘍効果増強の検討

○水川 克、河村 淳史、篠山 隆司、田中 一寛、  
 甲村 英二

神戸大学大学院 医学研究科 脳神経外科学

HLA class I 再構築による腫瘍抗原の同定

○馬場 哲郎、福山 隆、永田 好香、水上 真紀子、  
 宗 哲哉、市来 嘉伸、菅谷 将一、小野 憲司、  
 浦本 秀隆、竹之山 光広、吉松 隆、小山 倫浩、  
 花桐 武志、森田 勝、杉尾 賢二、安元 公正

産業医科大学 第二外科

サブイピン 2B ペプチドによる癌ペプチドワクチン  
 療法確立をめざして

○鶴間 哲弘<sup>1</sup>、鳥越 俊彦<sup>2</sup>、秦 史壮<sup>1</sup>、古畑 智久<sup>1</sup>、  
 大村 東生<sup>1</sup>、岩山 祐司<sup>1</sup>、山口 浩司<sup>1</sup>、木村 康利<sup>1</sup>、  
 前田 豪樹<sup>1,2</sup>、桐山 賢二<sup>1,2</sup>、黒滝 武洋<sup>1</sup>、山本  
 雅明<sup>1</sup>、桂巻 正<sup>1</sup>、下澤 久美子<sup>3</sup>、佐藤 昇志<sup>2</sup>、  
 平田 公一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学 医学部 第一外科

<sup>2</sup>札幌医科大学 医学部 第一病理

<sup>3</sup>科学技術振興事業団 研究成果活用プラザ

## セッション7 癌遺伝子産物、遺伝子治療

モデレーター

小澤 敬也 (自治医大・内)  
 島田 隆 (日本医大・二生化学)

癌抑制遺伝子 DBC2 産物の機能解析

○浜口 正章

コールドスプリングハーバー研究所

進行期子宮頸癌の治療抵抗性に関するXRCC5、  
 TEGT、HIF1A、PLAU 遺伝子

○播磨 洋子、澤田 敏

関西医科大学 放射線科

超効率的機能性ペプチド導入による難治性悪性腫  
 瘍増殖抑制へのアプローチ

○近藤 英作<sup>1</sup>、田中 健大<sup>1</sup>、瀬戸 加大<sup>2</sup>、吉川 和宏<sup>3</sup>、  
 上田 龍三<sup>4</sup>

<sup>1</sup>岡山大学 医学部 病理病態学

<sup>2</sup>愛知県がんセンター 遺伝子医療研究部

<sup>3</sup>愛知医科大学 第二病理

<sup>4</sup>名古屋市立大学 医学部 臨床分子内科学

RNAi を使用したゲノムワイドのライブラリース  
 クリーニングおよび*in vivo*実験への応用に関する  
 検討

○山田 佳世子、水谷 隆之

B-Bridge International, Inc.

変異型 p53 タンパク質を標的とした分子シャペロ  
 ン研究の現状と展望

○大西 武雄

奈良医大・医・生物

## セッション8 DNA複製・修復、テロメア・ テロメラーゼ活性、細胞周期

モデレーター

阪口 薫雄 (熊本大・院医薬・免疫)  
 曾和 義広 (京府医大・公衆衛生)

RNAプライマーゼGANPの発現低下による乳癌発症

○桑原 一彦<sup>1,2</sup>、阪口 薫雄<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大学大学院医学薬学研究部免疫学分野

<sup>2</sup>科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業  
タンキラーゼ1阻害によるテロメララーゼ阻害剤の  
効果増強

○清宮 啓之<sup>1,2</sup>、鶴尾 隆<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>癌研・癌化療セ・分子生物治療研究部

<sup>2</sup>癌研・癌化療セ・基礎研究部

<sup>3</sup>東大・分生研・細胞増殖

ヒト不死化がん細胞で普遍的かつ特異的に発現変動する遺伝子の解析

○檜山 桂子、野口 琢矢、谷本 圭司、西山 正彦

広島大学 原医研 遺伝子診断・治療開発

新規抗がん剤TZT-1027の細胞周期の調節について

○明石 雄策、田村 研治、寺嶋 応顕、池田 昌人、

岡本 勇、佐藤 太郎、倉田 宝保、野上 壽二、

中川 和彦、福岡 正博

近畿大学 医学部 腫瘍内科

核酸系抗がん剤Phosmidosine/Phosmidosine-Etによる  
プロリル tRNA 合成酵素(ProRS)の阻害

○掛谷 秀昭、小野瀬 利恵、長田 裕之

理研・中央研・長田抗生物質

## セッション9 低酸素

モデレーター

西山 正彦 (広島大・原医研)

井上 正宏 (大阪成人病セ・研)

低酸素環境下における human *MLH1* 遺伝子転写制御機構

○谷本 圭司、檜山 桂子、西山 正彦

広島大・原医研・遺伝子診断治療開発

Biguanide 系化合物による UPR 抑制とグルコース  
飢餓選択的細胞毒性

○富田 章弘<sup>1</sup>、鶴尾 隆<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>癌研・癌化療セ

<sup>2</sup>東大・分生研

固形癌の低酸素環境をターゲットにした組換えエ  
ピフィズス菌製剤による腫瘍選択的治療

○藤森 実<sup>1</sup>、佐々木 貴之<sup>1</sup>、浜地 芳典<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 外科学講座

<sup>2</sup>信州大学大学院医学研究科分子腫瘍学

mTORシグナル抑制による癌細胞の低酸素耐性機構

○井上 正宏、向井 睦子

大阪府立成人病センター 研究所 生化学部

低酸素細胞で選択的に薬効を発現する還元機能性  
インドールキノン部位含有プロドラッグ

○田邊 一仁、西本 清一

京都大学 工学研究科 物質エネルギー化学

## セッション10 血管新生、転移・浸潤

モデレーター

長田 裕之 (理研)

秋山 伸一 (鹿児島大・院医歯)

NK4 による血管新生阻害の分子機構：内皮細胞 -  
細胞外マトリックス相互作用ならびに管腔形成阻  
害

○酒井 克也、松本 邦夫、中村 敏一

阪大院・医・分子組織再生

悪性胸膜中皮腫の同所移植モデル作製とVEGF/VEGF  
レセプターを標的とした分子標的治療の可能性

○矢野 聖二、中瀧 恵実子、松森 夕佳、柿内 聡司、

六車 博昭、曾根 三郎

徳島大学大学院 分子制御内科

TNF- $\alpha$  によるがん転移促進における TAK1 スト  
レス応答シグナルの役割

○櫻井 宏明<sup>1,2</sup>、小泉 桂一<sup>1</sup>、済木 育夫<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>富山医薬大 和漢薬研 病態生化学

<sup>2</sup>富山医薬大 21世紀COEプログラム

抗転移剤を指向した選択的ヘパラーゼ阻害剤の  
論理的薬剤設計

○石田 啓介<sup>1</sup>、平井 剛<sup>3</sup>、村上 孝司<sup>1</sup>、照屋 貴之<sup>2</sup>、

清水 史郎<sup>2</sup>、袖岡 幹子<sup>3</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大鵬薬品工業株式会社 創薬研究所

<sup>2</sup>理化学研究所 抗生物質研究室

<sup>3</sup>理化学研究所 有機合成化学研究室

RECKのアスパラギン297残基の糖鎖修飾はMMP-  
9分泌抑制に必要である

○高木 聡<sup>1</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>、田村 結城<sup>1,2</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>理研 中央研 長田抗生物質研究室

<sup>2</sup>埼玉大学大学院 理工学研究科

消化器癌における Wnt-inducible signaling pathway  
(WISP) 1 variant の解析

○田中 真二

東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科

## ポスター1 癌遺伝子産物、その他

モデレーター

西尾 和人 (国立がんセ・研)

Curcumin 類縁体 GO-035 における癌細胞増殖抑制  
効果増強とその作用機序に関する検討

○大堀 久詔、柴田 浩行、角道 祐一、高橋 信、

加藤 誠之、石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所

Microarray, siRNA を用いた Ras response element の  
検討

○寺本 英巳

絃仁病院 内科

Gefitinib 治療を受けた非小細胞肺癌患者の血清  
DNA における、EGFR 遺伝子変異の検討

○木村 英晴<sup>1,2</sup>、笠原 寿郎<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立がんセンター中央病院 支援施設

<sup>2</sup>金沢大学医学部附属病院呼吸器内科

○喀痰中の細胞より EGFR 遺伝子変異の有無を判  
定しえた肺腺癌の1例

○秋田 憲志

JR 東海総合病院

悪性腫瘍細胞の $\beta$ 1インテグリン活性化によるプロ  
グラム細胞死誘導

○羽原 広、深井 文雄

東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

インテグリン機能抑制性ペプチドによる悪性腫瘍細胞の抗がん剤感受性増強

○中根 由富、深井 文雄  
東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

## ポスター2 シグナル伝達系

モデレーター

佐々木康綱 (埼玉医大・臨床腫瘍)

K-samII 阻害剤によるスキルス胃癌転移の分子標的治療

○中村和憲<sup>1</sup>、八代正和<sup>1</sup>、天道正成<sup>1</sup>、三輪篤史<sup>2</sup>、澤田鉄二<sup>1</sup>、平川弘聖<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学 大学院 腫瘍外科

<sup>2</sup>キリンビール医薬探索研究所

肺がん患者におけるゲフィチニブ(イレッサ)の臨床効果とがん組織における上皮成長因子受容体(EGFR) 遺伝子の体細胞変異

○藤田健一<sup>1</sup>、安藤雄一<sup>1</sup>、後藤義也<sup>2</sup>、清水道生<sup>2</sup>、児玉圭司<sup>1</sup>、奈良林至<sup>1</sup>、宮 敏路<sup>1</sup>、長島文夫<sup>1</sup>、山本 亘<sup>1</sup>、荒木和浩<sup>1</sup>、遠藤久之<sup>1</sup>、佐々木康綱<sup>1</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学 臨床腫瘍科

<sup>2</sup>埼玉医科大学 病理学教室

15塩基欠損型EGFRのシグナル伝達経路

○坂井和子<sup>1</sup>、福本久郎<sup>1</sup>、荒尾徳三<sup>1</sup>、下山 達<sup>1</sup>、田村友秀<sup>2</sup>、西条長宏<sup>1</sup>、西尾和人<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>がんセンター中央病院内科 支援施設

<sup>2</sup>がんセンター研究所薬効試験部

小細胞肺癌株に対するSTI571とアムルピシンの併用効果

○陶山久司、井岸正、森田正人、清水英治  
鳥取大学医学部附属病院分子制御内科学

肺癌患者リンパ球を用いた、遺伝子発現解析による、ドセタキセルの薬力学的作用の証明研究

○下山 達<sup>1</sup>、山本 昇<sup>2</sup>、濱野鉄太郎<sup>1</sup>、田村友秀<sup>2</sup>、西尾和人<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>国立がんセンター中央病院 支援施設

<sup>2</sup>国立がんセンター中央病院 内科

<sup>3</sup>国立がんセンター研究所 薬効試験部

乳癌治療におけるPTENの発現とTrastuzumabの感受性および、Proteasome inhibitor (PS341)が及ぼす影響に関する検討

○藤田 武郎、土井原 博義、小笠原 豊、清水 信義  
岡山大学腫瘍胸部外科

## ポスター3 増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子、細胞周期

モデレーター

小野 眞弓 (九大・院医)

ヒストン脱アセチル化阻害剤であるトリコスタチンAは、p18 遺伝子を活性化する

○松崎 洋一郎、横田 知哉、酒井 敏行

京都府立医科大学 分子標的癌予防医学

PDGF beta receptor の転写抑制機構における p73, co-activator, HDAC1 の重要性

○浦本 秀隆<sup>1</sup>、杉尾 賢二<sup>1</sup>、水上 真紀子<sup>1</sup>、宗 哲哉<sup>1</sup>、市来 嘉伸<sup>1</sup>、菅谷 将一<sup>1</sup>、吉松 隆<sup>1</sup>、花桐 武志<sup>1</sup>、小山 倫浩<sup>2</sup>、安元 公正<sup>1</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学 第二外科

<sup>2</sup>産業医科大学 衛生学教室

前立腺癌におけるアンドロゲンレセプター機能の変化

○山崎 洋子、川田 学、増田 徹、百瀬 功、池田 大四郎

微化研・沼津

NF-κB 阻害薬 DHMEQ による ATL 化学予防の基礎的検討

○堀江良一<sup>1,3</sup>、渡辺真理子<sup>1</sup>、大杉剛生<sup>2</sup>、正田桃子<sup>3</sup>、石田尚臣<sup>3</sup>、相澤繁美<sup>3</sup>、宇都宮 與<sup>5</sup>、山口一成<sup>2</sup>、東原 正明<sup>1</sup>、梅澤 一夫<sup>4</sup>、渡邊 俊樹<sup>3</sup>

<sup>1</sup>北里大

<sup>2</sup>熊本大

<sup>3</sup>東大院

<sup>4</sup>慶應大

<sup>5</sup>今村病院分院

肝細胞癌の増殖に関与する IGF シグナルの役割と臨床的意義

○馬崎 雄二<sup>1,2</sup>、大家 真治<sup>1,2</sup>、細井 文仁<sup>1,2,3</sup>、丸山 祐一郎<sup>1,3,4</sup>、寺田 忠史<sup>2</sup>、小野 眞弓<sup>5</sup>、桑野 信彦<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>九州大学 コラボステーション II

<sup>2</sup>大鵬薬品 創薬研究所

<sup>3</sup>久留米大学 先端癌治療研究センター

<sup>4</sup>久留米大学 医学部 外科学講座

<sup>5</sup>九州大学 医学研究院 医化学講座

肝癌細胞で誘導される血管新生のイレッサ (Gefitinib) による阻害と機序

○上田 秀一<sup>1,2</sup>、馬崎 雄二<sup>1,3</sup>、桑野 信彦<sup>3,4</sup>、小野 眞弓<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学 医学研究院 医化学講座

<sup>2</sup>福岡大学 医学部 第3内科

<sup>3</sup>九州大学 コラボステーション II

<sup>4</sup>久留米大学 先端癌治療研究センター

## ポスター4 耐性因子・感受性因子 I

モデレーター

植田 和光 (京大・院農)

多剤排出ポンプMDR1の基質認識のコレステロールによる調節

○植田 和光、木岡 紀幸

京都大学農学研究科応用生命科学専攻

口腔扁平上皮癌における抗癌剤感受性・耐性因子に関するマイクロアレイ解析

○新谷 悟

愛媛大学 医学部 歯科口腔外科学講座

3'-エチルヌクレオシドに対する薬剤感受性および耐性化関連因子としてのヌクレオシドトランスポーターの意義

○遠藤 良夫<sup>1</sup>、小幡 徹<sup>2</sup>、村田 大悟<sup>2</sup>、佐々木 琢磨<sup>3</sup>

<sup>1</sup>金沢大学 がん研究所 分子標的薬剤開発セ

<sup>2</sup>金沢大学 がん研究所 化学療法部

<sup>3</sup>愛知学院大学 薬学部

15 塩基欠失型 EGFR 遺伝子変異は ZD6474 の感受性規定因子である。

- 荒尾 徳三、福本 久郎、坂井 和子、Park Sarah、武田 真幸、木村 秀晴、下山 達、端山 直樹、西尾 和人  
がんセンター中央病院・支援施設  
グルタチオンは MRP1 の C 末端の限定分解を抑制する
- 古川 龍彦<sup>1</sup>、任 暁琴<sup>1</sup>、青木 俊二<sup>2</sup>、中島 融一<sup>1</sup>、小林 資正<sup>2</sup>、秋山 伸一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大学 大学院 医歯学総合 分子腫瘍  
<sup>2</sup>大阪大 大学院 薬学研究科

## ポスター 5 耐性因子・感受性因子 II

モデレーター

矢守 隆夫 (癌研・癌化療セ)

ヒト肝癌細胞におけるインターフェロン $\alpha$ と 5-FU 併用相乗効果を制御する分子標的

- 大家 真治<sup>1</sup>、細井 文仁<sup>1,2</sup>、丸山 祐一郎<sup>2</sup>、馬崎 雄二<sup>1</sup>、小野 眞弓<sup>3</sup>、桑野 信彦<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学 コラボステーション II  
<sup>2</sup>久留米大学 先端癌治療センター  
<sup>3</sup>九州大学 医学部 大学院 医化学教室  
ヒト肝がん細胞における抗がん剤感受性関連遺伝子の検索
- 吉田 陽子、山崎 佳波、且 慎吾、矢守 隆夫 (財) 癌研 癌化学療法センター 分子薬理  
ヒトがん細胞株パネル JFCR39 を用いた抗がん剤感受性関連遺伝子の同定
- 且 慎吾、向井 由美子、矢守 隆夫  
財団法人癌研究会癌化学療法センター  
プロテアソーム阻害剤 TP-110 耐性多発性骨髄腫細胞株の樹立と耐性メカニズムの解析
- 百瀬 功、飯島 正富、池田 大四郎  
微生物化学研究セ 沼津創薬医科学研究所  
タキサン系抗癌剤 taxotere の感受性規定因子  $\alpha 1$ -acid glycoprotein に関する基礎検討
- 藤岡 弥生、増子 尋郎、松尾 憲一、寺田 忠史  
大鵬薬品工業株式会社 飯能研究センター  
ラットにおける塩酸イリノテカン体内動態に及ぼすゲフィチニブ前投与の影響
- 佐野 和美、池上 洋二  
明治薬科大学 薬物体内動態学教室

## ポスター 6 血管新生、転移・浸潤

モデレーター

野瀬 清 (昭和大・薬)

海洋生物由来腫瘍血管新生阻害物質 bastadin 類の作用機序

- 青木 俊二<sup>1</sup>、趙 碩煥<sup>1</sup>、小野 眞弓<sup>2</sup>、桑野 隆史<sup>2</sup>、桑野 信彦<sup>2</sup>、澁谷 正史<sup>3</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>九州大学大学院医学研究科  
<sup>3</sup>東京大学医科学研究所

ヒトがん細胞との接着によるマウス内皮細胞マトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子の発現誘導

- 長谷部 友紀、江川 清、野瀬 清  
昭和大・薬・微生物  
アカネ科植物由来抗腫瘍性環状ペプチド RA-VII の血管新生阻害作用の検討
- 小泉 崇行<sup>1</sup>、佐藤 靖史<sup>2</sup>、山国 徹<sup>1</sup>、大泉 康<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東北大学大学院 薬学研究科 分子生物薬学  
<sup>2</sup>東北大学 加齢医学研究所 腫瘍循環  
ハイブリッドリポソーム単独投与による神経芽腫の肝転移抑制効果
- 永見 英明<sup>1</sup>、松本 陽子<sup>1,2</sup>、吉澤 穰治<sup>3</sup>、上岡 龍一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>崇城大学 大学院 応用化学専攻  
<sup>2</sup>崇城大学 生物生命学部 応用生命科学科  
<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学 外科  
インテグリン機能調節に基づく血管新生制御
- 西坂 真悠、深井 文雄  
東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

## ポスター 7 転移・浸潤

モデレーター

済木 育夫 (富山医薬大)

- へパラナーゼによる MMP の活性化
- 清水 史郎、石田 啓介、長田 裕之  
理研 中央研 長田抗生物質研究室  
膵癌と乳癌における悪性形質獲得の分子標的としての Cap43/NDRG-1/drg-1/rit43 の発現
- 丸山 祐一郎<sup>1</sup>、細井 文仁<sup>3</sup>、馬崎 雄二<sup>3</sup>、大家 真治<sup>3</sup>、藤井 輝彦<sup>1,2</sup>、小野 眞弓<sup>3,4</sup>、木下 壽文<sup>1,2</sup>、桑野 信彦<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>久留米大学 先端癌治療研究センター  
<sup>2</sup>久留米大学医学部 外科学講座  
<sup>3</sup>九州大学 コラボステーション II  
<sup>4</sup>九州大学 院医 医化学  
遺伝子発現解析による膀胱癌新規分子標的の探索
- 川上一盛<sup>1</sup>、関 直彦<sup>2</sup>、恒吉 研吾<sup>1</sup>、立和田 得志<sup>1</sup>、中川 昌之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大学 医学部 泌尿器科  
<sup>2</sup>千葉大学大学院 機能ゲノム学講座  
v-src がん化によるピネキシン $\alpha$ の発現抑制機構
- 木岡 紀幸、植田 和光  
京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻  
同所性移植モデルにおける CX3CL1 (フラクタルカイン) による肺がんの縦隔リンパ節転移抑制効果
- 小泉 桂一、櫻井 宏明、済木 育夫  
富山医薬大学和漢研病態生化学

## ポスター 8 アポトーシス

モデレーター

河野 通明 (長崎大・薬)

骨髄異形成症候群におけるラパマイシンを用いた分子標的療法の試み

- 前田 裕弘、土方 康基、山口 晃史、上田 里美、森田 泰慶、松田 光弘、金丸 昭久

近畿大学 医学部 血液・腎臓・膠原病内科  
ミトコンドリアを標的としたニトロオキシド・温熱併用によるアポトーシスの増強

○近藤 隆

富山医科大・医・放射線基礎医学

1-(3-C-ethynyl-&beta;-D-ribo-pentofuranosyl) cytosine (ECyd, TAS-106)の抗腫瘍メカニズムの解析

○内藤 智春<sup>1</sup>、横川 達史<sup>1</sup>、金 恵淑<sup>1</sup>、松田 彰<sup>2</sup>、佐々木 琢磨<sup>3</sup>、福島 正和<sup>4</sup>、北出 幸夫<sup>5</sup>、綿矢 有佑<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岡山大学 薬学部 自然科学研究科

<sup>2</sup>北大 薬

<sup>3</sup>金沢大 がん研

<sup>4</sup>大鵬薬品

<sup>5</sup>岐阜大 工

固形癌に対するアンチセンスBcl-2 ODNsの抗癌剤効果増強と免疫修飾作用

○金 隆史<sup>1</sup>、恵美 学<sup>2</sup>、田邊 和照<sup>2</sup>、峠 哲哉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>広島大学原医研国際放射線情報センター

<sup>2</sup>広島大学原爆放射線医学研究所腫瘍外科

超音波およびリツキシマブ併用による細胞死の検討

○団野 大介<sup>1</sup>、神野 正敏<sup>1</sup>、藤本 眞一<sup>1</sup>、中村 忍<sup>1</sup>、近藤 隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学 医学部 総合医療学

<sup>2</sup>富山医科薬科大学 放射線基礎医学教室

ヒ素による survivin の発現レベル低下と ATL 細胞株 SIT のアポトーシス

○車 暁芳、古川 龍彦、原口 みさ子、秋山 伸一  
鹿児島大・院・医歯学総合・分子腫瘍

## ポスター 9 腫瘍免疫、遺伝子治療、細胞骨格

モデレーター

井本 正哉 (慶大・理工)

肺癌特異的CTLに認識される腫瘍抗原に対する改変ペプチドを用いた抗腫瘍効果の増強

○菅谷 将一、馬場 哲郎、福山 隆、水上 真紀子、宗 哲哉、市来 嘉伸、浦本 秀隆、竹之山 光広、吉松 隆、花桐 武志、杉尾 賢二、安元 公正  
産業医科大学 第2外科

植物由来のチューブリン作用天然分子の構造と活性

○小林 淳一、森田 博史

北海道大学 大学院薬学研究科

白血病患者における効率的な抗腫瘍免疫療法法の検討

○土方 康基、前田 裕弘

近畿大学 医学部 血液内科

ジーンデリバリシステムにおける siRNA 取り込み効率関連遺伝子の検討

○武田 真幸、福本 久郎、荒尾 徳三、木村 英晴、坂井 和子、Sarah Park、下山 達、端山 直樹、西尾 和人

国立がんセンター中央病院支援施設

siRNAによるオフターゲット及び非特異的応答の予測

○水谷 隆之、山田 佳世子

B-Bridge International Inc.

## ポスター 10 低酸素

モデレーター

藤森 実 (信州大・医)

低酸素指向性薬物設計：抗血管新生活性低酸素細胞放射線増感剤アゾマイシン-2-メチレン-4-シクロペンテン-1,3-ジオン誘導体

○堀 均、永澤 秀子

徳島大学工学部生物工学科

腎細胞癌における HIF- $\alpha$  を分子標的とした治療の検討

○大家 基嗣

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科

低酸素細胞を標的とする抗がん性プロドラッグ：設計、合成ならびに活性化機構

○張 周恩、西本 清一

京都大学工学部物質エネルギー化学

低酸素がん細胞のイメージング、およびターゲティング

○原田 浩<sup>1,2</sup>、近藤 科江<sup>1,3</sup>、板坂 聡<sup>1</sup>、澁谷 景子<sup>1</sup>、平岡 眞寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

<sup>2</sup>JST 京都市地域結集型共同研究事業

<sup>3</sup>21世紀 COE プログラム

パクリタキセル併用による低酸素標的薬剤 TOP3 の抗腫瘍効果増強；肺癌同所移植モデルの経時的イメージングによる抗腫瘍効果判定

○板坂 聡<sup>1</sup>、近藤 科江<sup>1,2</sup>、原田 浩<sup>1,3</sup>、澁谷 景子<sup>1</sup>、平岡 眞寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京大 医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

<sup>2</sup>21世紀 COE プログラム

<sup>3</sup>JST 京都市地域結集型共同研究事業

## ランチョンセミナー 1

モデレーター

前川 平 (京大・医・輸血・細胞治療)

提供

ノバルティスファーマ株式会社

CML 分子標的療法の新展開

○田内 哲三

東京医科大学第一内科

## ランチョンセミナー 2

モデレーター

鶴尾 隆 (東大・分生研)

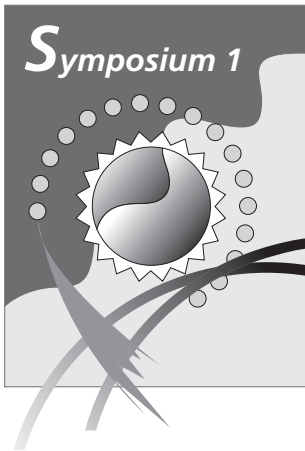
提供

中外製薬製薬株式会社

消化器癌に対する分子標的治療薬の現状と将来

○土井 俊彦

国立がんセンター東病院内視鏡部



## シンポジウム I

### 分子医薬の新たな潮流

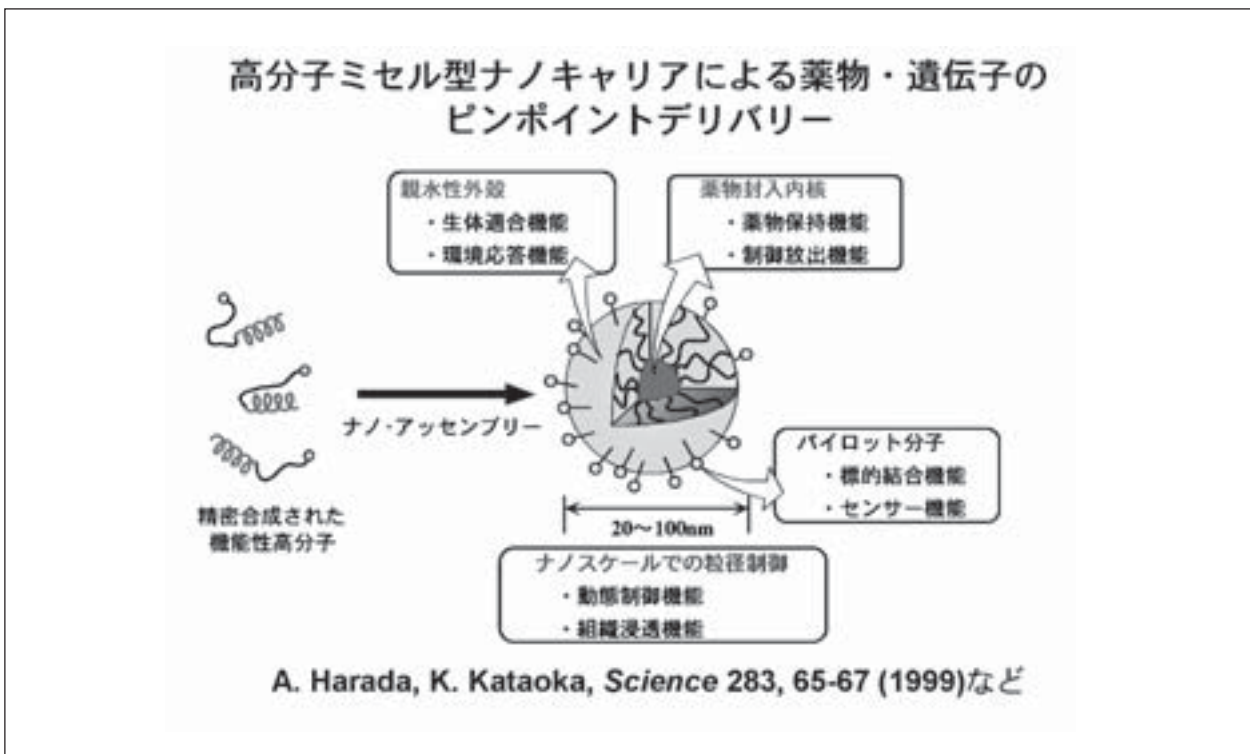
モデレーター 上田 龍三 (名市大・医・臨床分子内科)  
杉山 弘 (京大・院理)

新しい医療の開拓のためには医・工連携の重要性が指摘されているように、新しい分子標的治療法の開拓にも、医学・薬学系以外の学際領域からの、新しい技術や方法論の導入が画期的なブレークスルーをもたらす可能性がある。本シンポジウムではそのような観点から、新しい分子医薬について4人のスピーカーより、基礎的な研究から臨床試験までの現状が報告された。

まず、今西武博士(阪大・薬)から、RNAやDNAをターゲットとした核酸標的医薬として、ブリッジド核酸(BNA)類の開発について紹介があった。BNAは核酸の糖部コンフォメーションを標的核酸と相互作用しやすいようにあらかじめ固定することによって結合力と特異性を高めるといふ、画期

的なアイデアに基づいている。例えばRNA-RNA二重らせん(A型)と同じN型配座に固定したBNA類は、RNAに対して、配列特異的に結合し、優れたヌクレアーゼ耐性もっている。一方、DNAに対してはB型の糖部と同じS型配座に固定した5'-アミノBNAが配列特異的に結合し、BNAのコンセプトが正しいことが示された。siRNAについては*in vitro*の系で、すでに市販品としても利用されているが、今後、臨床での応用が期待される。

次に、湯浅健博士(秋田大学・泌尿器)より次世代の分子標的治療として期待されている、siRNAによる癌治療の可能性が紹介された。siRNAの臨床応用においては、ウイルスベクターを用いない





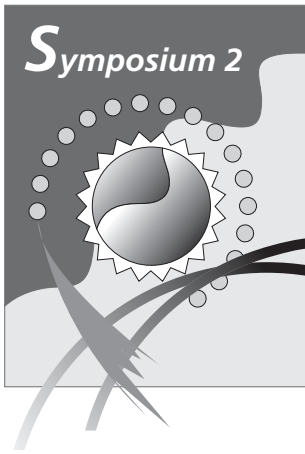
効率よい導入法が望まれている。湯浅氏らのPLK-1 遺伝子を標的とした siRNA カチオン性・リポソーム複合体は、ヒト及びマウス膀胱癌細胞株に対して、効果的に発現を抑制し、効果的にアポトーシスが誘導された。さらにヌードマウスを用いた膀胱癌正所性モデルを用いて実際に効果が示され、膀胱が特に siRNA など核酸医薬のよいターゲットになることが実証された。

3 番目として、位高啓史博士(東大・工・片岡グループ) から、高分子ミセルをナノサイズのキャリアとして用いるアプローチが紹介された(図参照)。ナノテクノロジーを利用することによって、薬物や遺伝子の体内分布を時間的・空間的に正確に制御できれば、最小限の副作用で目的を達成できる可能性がある。この様なナノキャリアシステムは、高分子の自己組織化を利用することにより達成できる。例えば、性質の異なるブロック共重合体は、タンパク質のドメイン形成と同様に、高分子ミセル構造を取ることで、生体内でも優れた構造安定性を発揮する。また、ミセルの化学構造を工夫することによって、体内の pH の違いを利用して選択性を高めることもできる。さらに特定の細胞受容体に対して結合する分子を結合させ、細胞に選択的に抗癌剤や核酸をデリバリーできる可能性も示された。

最後に平林加壽子博士(日本新薬・開発本部) より poly(I)poly(C) / カチオン性リポソーム複合体 NS-9 の抗癌作用について報告があった。通常、poly(I)poly(C) のみでは細胞への効果がみられないが、カチオン性リポソームと複合体とすることによって細胞内に効率よくとりこまれるようになり、各種癌細胞、肝癌モデルマウスにおいて強い抗腫瘍効果を示すことが確認された。また、NS-9 によって引き起こされるアポトーシスにおいて、IRF-3 の機能が重要であることも siRNA を用いて示した。安全性の高いカチオン性リポソームを用いることによって、様々な抗癌剤についてもその薬効の改善と副作用の軽減が期待できる。

本シンポジウムでは新しい分子医薬についての紹介があったが、これらの流れを臨床現場まで

もってゆくためには、多くの研究グループとの共同研究が必要であることはいうまでもない。本シンポジウムがそのようなきっかけを提供し、これらの研究が日本発の新しい治療法に発展するように今後の研究の進展を期待したい。



## シンポジウムII

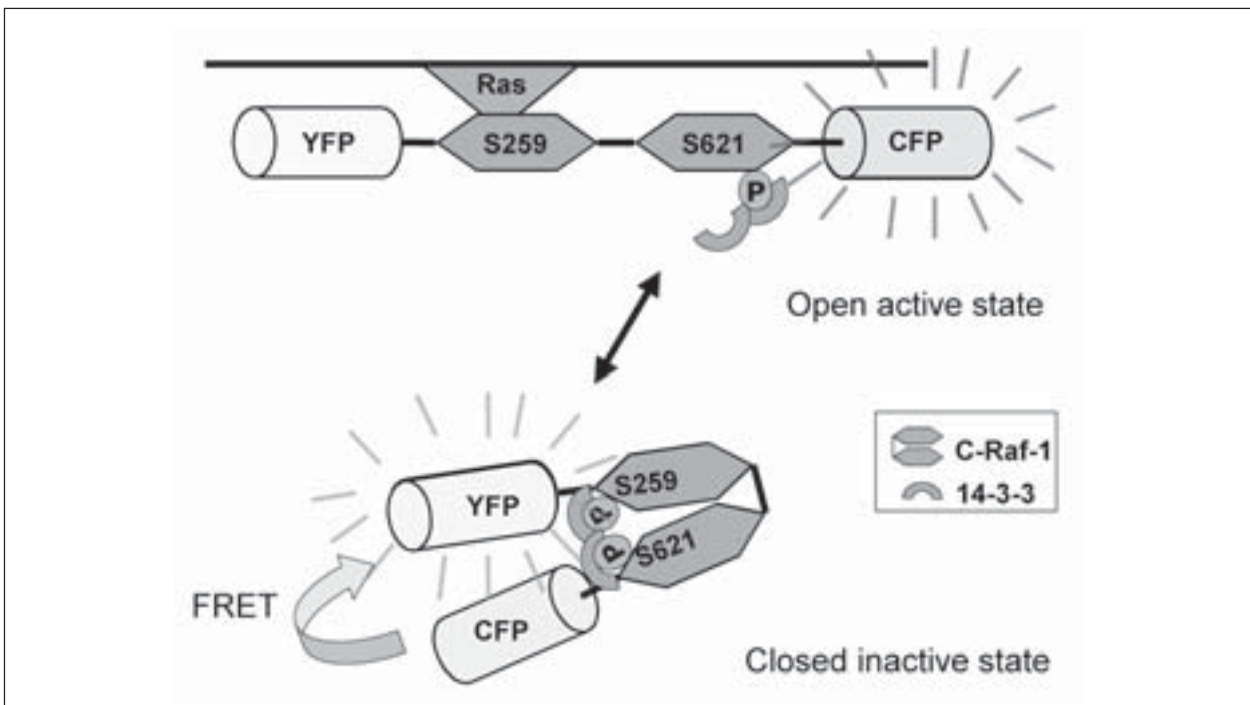
### 創薬と分子イメージング

モデレーター 藤林 靖久 (福井大・高エネルギー医学研究セ)  
 杉本 芳一 (共立薬大・化学療法)

近年、分子イメージングの研究は急速な進歩を見せている。多くの研究室において、細胞内のタンパク質や薬物のイメージング、マウスなどの体内における薬物動態のイメージングなどが行われるようになり、実際の医療現場においてもMRIやPETががんの診断と治療に広く利用されている。こうした状況の中、分子イメージングを創薬およびがん治療に利用する新しい試みが4人のシンポジストによって紹介された。

最初に、松田道行博士 (大阪大学微生物病研究所腫瘍ウイルス分野)が、「蛍光共鳴エネルギー移

動を利用した分子プローブによるがん遺伝子産物の活性測定」について発表した。近年、がん遺伝子産物を狙い打ちにした抗がん剤が次々に開発され、脚光を浴びている。一方、様々な手法により有望な分子標的は次々に同定されているものの、多様な機能を有するこれらの分子群を標的とする薬剤スクリーニング法の開発は大きく遅れがちである。このような状況下において、「全ての蛋白の活性を同一の手技で高速に測定する」という技術があれば、薬剤開発が飛躍的に進み始めるであろう事は容易に想像ができる。松田博士らは、「蛋白の活性



図の説明

癌遺伝子産物 C-Raf の構造変化を捉えるプローブ。C-Raf の両側に黄色蛍光蛋白(YFP)とシアン色蛍光蛋白(CFP)とを融合したプローブを作成した。c-Raf が細胞質にて不活性化型のときは閉じた構造(closed inactive state)をとるので、FRETにより黄色の蛍光が優勢となる。一方、細胞膜で Ras に結合すると開いた構造をとり (open active state) 活性化型となる。このとき、FRET は減少し、シアン色の蛍光が優位となる。従って、細胞の黄色とシアン色の蛍光比をとることで細胞内の Raf の活性が生きた細胞で測定できる。

変化＝蛋白の構造変化」という点に着目し、蛋白の構造変化を蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) の原理を用いて検出するプローブを作成し、それを薬剤スクリーニングに応用すべく研究を進めている。松田博士らが作成したがん遺伝子産物c-Rafの構造変化を検出するプローブを用いると、c-Rafが細胞質にて不活性化型のときはFRETによりYFPの黄色の蛍光が優位となり、c-Rafが細胞膜でRasに結合して活性化するとCFPのシアン色の蛍光が優位となる(図を参照)。これにより、生細胞を用いてc-RafがRasとの結合により活性化型に変化したことを検出できる。FRETプローブの弱点はシグナルノイズ比が低いことであったが、FACSを用いることにより多くの細胞を解析することが可能となってシグナルノイズ比が大きく改善された。これにより薬剤スクリーニングへの展望が開けてきたと考えられる。

次に、近藤科江博士(京都大学大学院医学研究科・放射線腫瘍学・画像応用治療学)が、「固形腫瘍内低酸素がん細胞のイメージングとターゲティング」について発表した。固形腫瘍内部には慢性的な低酸素状態にあるがん細胞(低酸素がん細胞)が存在する。低酸素がん細胞は、放射線や多くの抗がん剤に抵抗性で治療効果不良の主因であるばかりでなく、低酸素状態の細胞内で安定化する転写因子HIF-1の活性により誘導される様々な遺伝子が転移・浸潤などがんの悪性を引き起こす。一方、固形腫瘍内低酸素環境は、正常組織には存在しないため、腫瘍特異的な治療標的となりうる。近藤博士らは、低酸素がん細胞に効率よくデリバリーされ、低酸素がん細胞を特異的にターゲティングするタンパク製剤TOP3(TAT-ODD-Pro-caspase-3)を構築した。リアルタイムイメージングシステムを用いて低酸素がん細胞を可視化する系を確立し、確かにTOP3が低酸素がん細胞を効率よくターゲティングできていることを確認した。更に、有酸素がん細胞に有効な放射線や抗がん剤との併用治療により、抗腫瘍効果を相乗的に高めることができた。この融合タンパク質は機能ドメインを入れ替えることにより、様々な機能をもつ

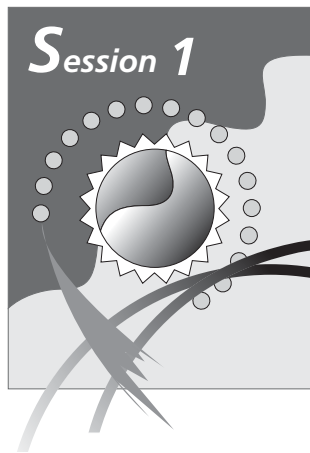
融合タンパク質を低酸素細胞にデリバリーさせることができるため、診断に応用できるイメージングプローブを構築することも可能で、今後幅広い診断・治療に応用できると期待される。

3番目のシンポジストとして、藤林靖久博士(福井大・高エネルギー医学研究セ)より、「低酸素がん選択的DDSを用いたPETイメージングと内用放射線治療」についての発表があった。がんは低酸素状態にあることが多く、放射線治療抵抗性を示し抗がん剤治療に対しても感受性を変化させることから、その有無と範囲を知ることは治療方針の決定に有用と考えられる。藤林博士らは、低酸素がん細胞が非常に還元的な環境にあることを利用し、還元的細胞内滞留を示す放射性Cu錯体の中から低酸素がん選択的集積を示すCu-diacetyl-bis'N4-methylthiosemicarbazone (Cu-ATSM)を見出した。放射性Cuには診断に適した短半減期ポジトロン核種Cu-60、Cu-61、Cu-62とβ線を放出し殺細胞能に優れるやや半減期の長いCu-64、Cu-67等があり、目的に応じて使い分けることが可能である。興味あることに、Cu-ATSMのがん内局所集積は糖代謝診断薬であるF-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)とは大きく異なっていた。Cu-ATSM高集積部位は血管がほとんどない環境の中で増殖を止めて安定化しているがん細胞からなるのに対し、FDG高集積部位は血管が豊富で活発に増殖を続け壊死にいたるがん細胞からなっていた。前者は治療抵抗性を示すことが予想され、予後に関わる診断ができると考えられる。

最後に、小林久隆博士(Molecular Imaging Program, Center for Cancer Research, NCI, NIH)より、「ナノテクノロジーを利用した高分子MRI造影剤の開発とその癌診断・治療への応用」についての発表があった。ナノテクノロジーを利用したナノサイズ薬剤分子の合成は、分子を原子単位で設計できる高い自由度が利点である。つまり、大きさ、形、電荷、水溶性など、作製する分子の性質をすべてコントロールできる。これらの因子をコントロールすることによって、「薬物を運びたい所に運ぶ」、「生体の異物認識を避ける」などという戦略

を持った薬物開発が可能である。最終産物に純粋な単一分子を用いることで、薬物の認可の過程を単純化でき、結果として開発した薬物の臨床への応用を近いものにできる。小林博士らは、上記の因子を個々に変化させたシリーズのナノサイズの合成薬剤のライブラリを作成し、それらの薬剤の体内での挙動を検討し、その生理的挙動に基づいた生体内の薬物動態の原則を研究してきた。そして、その原則に基づいたナノサイズ薬剤の生体内応用への作業仮説を作成し、その戦略に基づいて実際に開発を行ってきた。このシンポジウムでは、その具体例として、デンドリマーを用いた生体リンパ機能描出用ナノMRI造影剤兼治療薬について論じた。これらの薬剤は、標的特異性があるわけではないが、リンパ節には周囲組織の数百倍から千倍の濃度で集積した。全身投与での標的薬剤運搬が十分な成功を得ていない現状では、標的薬剤合成のプラットフォームとしての合成ナノ分子の利用は、多大な可能性を秘めた方法であろうと考えられる。

以上、今や分子イメージングは広く基礎生物学からがん治療にまで利用される、非常に魅力あるツールとなっている。今後、新しい分子プローブと新しい測定機器が開発されることにより、この分野ががん分子標的治療の基礎研究と臨床応用の両面でさらに大きな貢献をすることが期待される。



## 耐性因子・感受性因子

モデレーター 曾根 三郎(徳島大・医・3内)  
中川 和彦(近畿大・医・腫瘍内科)

### イントロダクション

臨床的な抗がん剤の多剤耐性(multidrug resistance)研究に端を発した抗がん剤感受性に関する研究は、P-glycoproteinに始まるトランスポーターの研究、グルタチオンなど解毒機構、DNA障害時の遺伝子修復機構など広範囲の研究として発展してきた。さらに近年新しいがんの治療戦略として注目されている分子標的治療法の臨床的重要性の高まりに伴い、これら分子標的治療剤に対する感受性因子や耐性機構の問題が臨床サンプルを用いたトランスレーショナル・リサーチという研究課題として重要性を増してきている。従来の抗がん剤耐性、感受性研究においても、研究成果を実際の臨床効果に反映する試みがなされてきたが、残念ながら実際の患者さんの治療方法を左右する決定的根拠とはなりえなかった。しかしながら、近年イマチニブやゲフィチニブで注目されているBCR-AblやEGFRに認められる遺伝子変異は抗がん剤の臨床的治療効果を決定的に左右する因子と考えられており、臨床家に与えるインパクトは格段に上がっている。したがって、現在の耐性因子、感受性因子の研究では、臨床的に入手可能な材料ごとに、高度にマニュアル化された測定方法を設定した上で、どの程度の精度、あるいはどのくらいの期間で結果を入手できるのかを実証する必要に迫られている。あたかも治験において臨床試験の品質管理と品質保証が求められるのと同等のレベルで、臨床検体を用いた生物学的因子の測定の実施が求められる時代に突入したといえる。このことは、臨床検体における生物学的因子の測定結果が患者の治療方針の決定に取り

込まれる時代が目前に迫っていることを意味している。また、臨床試験に参加した患者における腫瘍細胞や宿主の生物学的プロファイルとある特定の生物活性を持つ薬剤による生物応答としての臨床効果は、個人の治療方針の決定にとどまらず、次に開発されるべき新しい治療戦略の試金石となる。この意味において、分子標的治療を用いた臨床試験は、もっとも信頼性の高い治療実験系とみなされる。細胞株や動物を用いた基礎実験の価値は、次に控えるもっとも重要な治療実験系：臨床試験をどのように組み立てるべきかについてどれだけの示唆を与えるかが焦点となる。そのような観点から今回発表された4演題をまとめてみる。

### サマリー

京都府立医科大学の曾和義広先生により発表された最初の演題はHDAC阻害剤のがん細胞特異性についての演題である。HDAC阻害剤についてのKey Questionsとしては、①腫瘍選択的抗腫瘍効果のメカニズム、②もっとも重要なバイオマーカー、③主たる対象疾患、④耐性獲得は在るのか?、⑤HDACのどのisoformを選択的に阻害することが抗腫瘍活性に重要かといったことがあげられる。この発表は主に①の腫瘍選択的抗腫瘍活性のメカニズムに関する研究であり、HDAC阻害剤が正常細胞よりがん細胞においてより効率的に細胞死を誘導できるメカニズムとして、HDAC阻害剤が作用したとき正常細胞で誘導されるthioredoxinが細胞死誘導の直接的原因物質であるROSを消去してしまうため、正常組織中におけるROSの蓄積が生じないことを実験的に証明した。今後、HDAC阻

害剤を人に投与した場合の臨床材料における thioredoxin 誘導状況や組織内ROSの蓄積状況を調べることによりHDAC阻害剤の有効性を早期に予測することができるかもしれない。次の報告は、共立薬価大学、杉本芳一先生から発表されたEstrogenによるBCRP発現抑制の報告である。BCRP蛋白は塩酸イリノテカン、トポテカンなどの抗がん剤を細胞外に排出するポンプとして知られている。著者らは、種々のestrogen、flaonoid、gefitinibなどがBCRP阻害作用を示すことをこれまで示してきたが、今回の発表によりestrogenがBCRP蛋白の発現低下を誘導することを証明した。その発現低下はER $\alpha$ を介してきわめて低濃度で抑制し、tamoxifenと拮抗する。臨床的にはtamoxifenと抗がん剤の同時併用は好ましくないとする見方が一般的であるが、このような輸送蛋白発現を用いた解釈が可能となる点が注目される。産業医科大学の和泉弘人先生からは、肺癌のシスプラチン感受性に関与する2つの転写因子に関する報告があった。シスプラチンは現在も尚肺がん治療のkey drugとして最も重要な抗がん剤であり、その感受性因子の解明は現在の標準的治療による治療成績の向上を図る上で重要である。和泉らはディファレンシャルディスプレイ法を用いてシスプラチン処理で発現誘導される転写因子、ZNF143とATF4を同定し、それらとシスプラチン感受性との関係について検索した。その結果、ZNF143はシスプラチンのDNAアダクトに結合能を有することにより、またATF4はグルタチオン合成系の亢進と輸送蛋白MRP2を介してシスプラチン耐性に関与していることが示された。今後、これら新しいシスプラチン耐性因子が臨床的にどの程度重要性を持つかを臨床検体を用いて検索することが求められる。最後の演題は昭和大学、大森亨先生より発表されたMutant EGFRに関する演題である。EGFRの遺伝子変異とgefitinib感受性の研究は現在最も注目を集めるところである。それはBCR-Ablやc-kitの遺伝子変異がImatinibのCMLやGISTの臨床的感受性に直結しており、総合的な治療効果を規定していると考えられているからである。EGFR

遺伝子変異の中でもExon19に認められる15bp deletionはもっとも信頼性の高いsensitive mutationと考えられている。このdeletion mutantを作成しEGFRの分解速度を測定したところ、wild type EGFRに比較して遅延しており、ユビキチンライゲースであるc-CblとEGFR deletion mutantとの結合性の低下がその一因ではないかと推察された。著者らはgefitinib感受性を示す細胞株におけるEGFR mutantの自己リン酸化における時間的な延長を見出しており、この論文はEGFR mutationの自己リン酸化の延長の分子生物学的な原因を探求したものである。EGFR遺伝子変異が何ゆえgefitinib高感受性と導かれるのかについては、遺伝子変異による親和性の亢進が最も有力視されている。今回の発表がこの親和性亢進とは異なるメカニズムを提示しているのか、もしくは親和性亢進と関連した生物学的な働きを示しているのか今後の研究が期待される。

## まとめ

これまで薬剤感受性、薬剤耐性研究は臨床に直結する研究分野でありながら、もしくはそうであるからこそ、臨床効果との近似性を証明することの困難性から研究全体の発展が阻まれてきたように思われる。しかしながら、分子標的薬剤の登場とそれを支える分子生物学的な技術的進歩により基礎研究と臨床研究の距離は確実に近づいてきている。基礎研究者と臨床研究家の効率的な共同研究により世界のがん治療の基となる研究成果が日本から発信されることを期待させられた。



## 増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子

モデレーター 酒井 敏行 (京府医大・院・分子標的癌予防医学)  
吉田 稔 (理研・化学遺伝)

### イントロダクション

現在の抗癌剤の開発の動向として、増殖因子やホルモン・レセプターといった上位に存在する分子を標的としたものが多い。一方、多くはその下流に存在する転写調節も、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の例を見るまでもなく、臨床的意義が非常に高い。今回は、それらの分野に加えて、DNA塩基配列特異的な薬剤設計という興味深い研究発表も見られた。それらについて、以下に概説する。

### サマリー

IGFaxisとは、増殖因子のIGF、それに結合する一連のIGFBP、そのIGFBPを分解するプロテアーゼ群などを含め、その活性を制御しうる関連分子とその連携の総称である。川田ら(微生物化学研究セ)は前立腺癌と前立腺間質細胞の相互作用を共培養実験により検討し、その相互作用に影響を与える低分子の生理活性物質Phthoxazolin A (Rhx)の作用機構解析を行った。その結果、間質細胞のIGFaxisの産生がRhxによって抑制されることが明らかになった。そこで、前立腺がん-間質相互作用におけるIGF-Iの意義を検証した結果、間質細胞によって増殖が促進される癌細胞ではIGF-I応答性が高く、そのような癌細胞では間質細胞から分泌されるIGF-Iが増殖因子として働いていることが示唆された。従って、前立腺癌における間質細胞相互作用は、局所でのIGF-Iの産生とその応答が重要であり、IGFaxisが癌の分子標的となる可能性が指摘された。

最近、性ステロイドホルモンとRas-MAPKシグ

ナルカスケードとの関連が注目されている。須賀ら(九大・生体予防医学研究所)は子宮体癌、卵巣癌細胞株計8株を用いてエストロゲン受容体ER $\alpha$ とシグナル伝達の関連について解析し、うち4株について顕著なMDM2の発現上昇を認めた。これらの細胞では、MEK阻害剤によってMDM2の発現が抑えられたことから、ER $\alpha$ がMEK1を活性化し、それによってMDM2の発現上昇が引き起こされると考えられた。また、MDM2発現をsiRNAによって抑えると、細胞増殖が抑制され、細胞老化が観察されたことから、ER $\alpha$ からMDM2発現に至る過程が癌の分子標的となる可能性が提唱された。

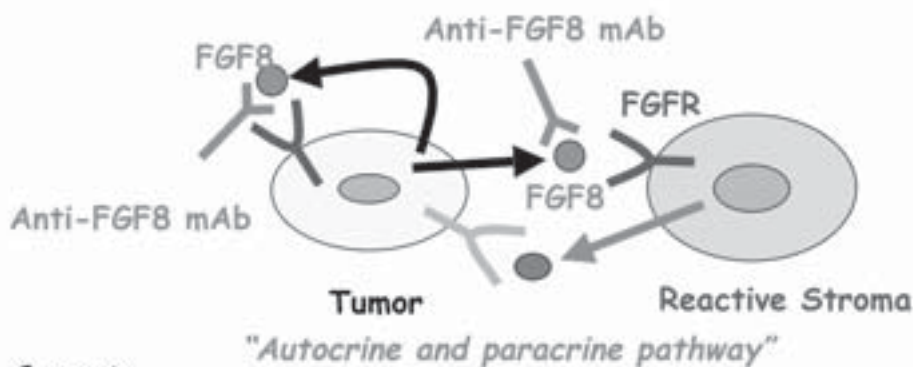
一方、設楽ら(協和発酵)は同様の性ホルモン関連癌の生成・進行に線維芽細胞増殖因子ファミリーに属するFGF8が関与する点に着目し、マウス抗FGF8モノクローナル抗体(KM1334)を用いてその諸性質と薬効について解析した。その結果、KM1334はいくつかのFGF8バリエーションの中で、癌の進行に関わるとされるFGFb, fに特異的に結合し、リガンド依存的なシグナル伝達を阻害することがわかった。実際、FGFb, fの受容体であるFGFR2IIIc、FGFR3IIIc、FGFR4とリガンドとの結合がKM1334によって阻害された。さらにKM1334はアンドロゲン依存性マウス乳癌のヌードマウス移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示し、癌細胞の増殖阻害とアポトーシスを誘導していることが明らかになった。FGF8のヒト化抗体等による抗体医薬への発展が大きく期待される。

ヒストンや非ヒストンタンパク質の脱アセチル化に関わるHDACは、癌の分子標的として近年注目を集めているが、癌化のシグナル伝達との関連はほとんど明らかになっていない。亀村ら(理研)は細胞質に局在し微小管の脱アセチル化に関与することが示されたHDAC6について解析を進め、HDAC6がエンドサイトーシスを抑制することを見出した。EGFなどの増殖因子によって活性化された受容体はエンドサイトーシスによってエンドソーム、リソソームへ輸送されて分解されることが知られている。肺癌細胞A549でHDAC6をノックダウンすると、EGF受容体のシグナル依存的なダウンレギュレーションが著しく亢進した。この細胞を継代すると、シグナル伝達を代償するために下流のMAPKが過剰発現することがわかった。HDAC6は高転移性乳癌などで高発現することも知られており、受容体のエンドサイトーシスを制御するHDAC6が新しい分子標的となる可能性が示された。

ヒストンのアセチル化の制御は、現在癌の分子標的療法におけるトピックスであるが、横山(理研)は転写因子JDP2による調節に関する報告を行った。このJDP2はAP-1ファミリーに属するDNA結合蛋白であり、転写制御だけではなく癌抑制遺伝子としての報告もある。今回、このJDB2が脱アセチル化酵素の一つであるHDAC3をAP-1部位にリクルートすることによりc-Junの転写を抑制することや、p300によるヒストンのアセチル化を選択的に抑制することを見いだした。これらの興味深い結果から、このJDP2の癌増殖制御に関する新規の戦略が今後期待される。

現在臨床で使用されている抗癌剤はDNAを標的としたものが多い。板東ら(京大・化学)らは、そのDNA配列標的アルキル化型抗癌剤の設計を試みた。その例として、ピロール-イミダゾールポリアミドを用いることにより、DNAの塩基配列特異的に反応する分子設計を種々試みた。その結果、配列特異性の違いにより、増殖阻害活性が変わる

### Deduced anti-tumor mechanism of anti-FGF8 mAb



#### Concept

-FGF8 is a member of fibroblast growth factor family and involves in autocrine and paracrine pathway of tumor growth of prostate cancer and breast cancer.

-Anti-FGF8 mAb possesses strong blocking activity *in vitro* and antitumor activity *in vivo* and therefore may be an effective therapeutic candidate for the treatment of cancers that are dependent on FGF8 signaling for growth and survival.

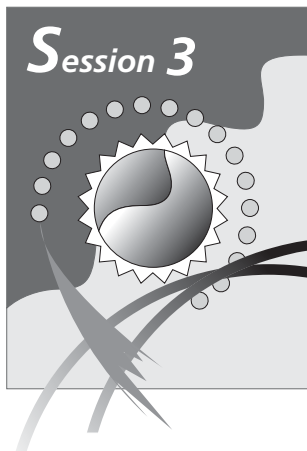




という興味深い知見を得た。このような配列特異的な薬剤設計は今後の抗癌剤開発において、重要な分野の一つになってくるであろう。

## まとめ

以上まとめると、先ず上位に位置する増殖因子に関するIGFaxis、ER $\alpha$ 、マウス抗FGF8モノクローナル抗体などに関する臨床にも将来応用しうるたいへん興味深い報告が相次いでなされた。次に、ヒストンのアセチル化に関するブラックボックスであったHDAC6が実は上位に位置すると考えられていたEGF受容体のシグナルに大きく影響を与えるという興味深い報告や、転写因子JDB2がp300によるヒストンのアセチル化を選択的に抑制するという今後の発展が期待される報告がなされた。さらにDNA塩基配列特異的な薬剤設計は、今後さらに種々の工夫を行い、チャレンジすべき新しい方向性であると考ええる。



## サイトカイン、その他

モデレーター 梅澤 一夫 (慶大・理工・応用化学)  
山本 雅 (東大・医科研・癌細胞シグナル)

サイトカイン、その他のセッションではDR5やNQO1、および細胞外マトリクスとの接着、など新しいシグナル伝達因子を用いたアポトーシスの増強やマクロファージの炎症性サイトカイン発現を抗癌剤の標的と考える試みが発表された。

呉らは抗 death receptor (DR)5 モノクローナル抗体HGS-ETR2を用いて腎癌細胞に対するアポトーシス誘導効果を検討した。腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンドはDRを介して癌細胞に特異的にアポトーシスを誘導するが、10/11例の腎癌細胞又は細胞株においてDR5の発現が認められた。HGS-ETR2はDR5の発現があった細胞でのみ抗腫瘍効果を示し、DR5の発現量とHGS-ETR2に対する感受性は強い相関を示した。さらにSCIDマウスとヌードマウス皮下移植モデルにおいても明らかにHGS-ETR2の抗腫瘍結果が観察された。

杉山らは新しいNF- $\kappa$ B阻害剤DHMEQによるマクロファージの分化誘導および活性化の抑制を調べた。腫瘍の周辺にはしばしば多くのマクロファージが存在し、tumor-associated macrophage (TAM)と呼ばれて、TAMは炎症性サイトカインやプロスタグランジンの生成で腫瘍の増殖を活性化する可能性がある。NF- $\kappa$ Bを阻害する新しいシグナル伝達阻害剤としてDHMEQが分子デザイン、合成された。DHMEQのマクロファージの分化や活性に対する阻害効果を調べたところ、DHMEQはM-CSFによるマクロファージの分化誘導を阻害することがわかった。一方、成熟したマクロファージ細胞においてはLPSに誘導される多くの

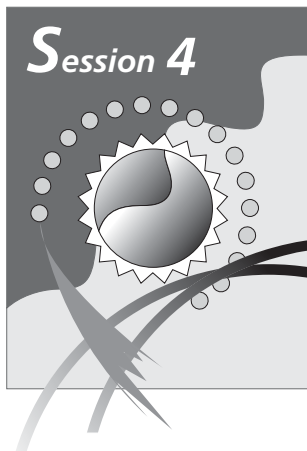
炎症性サイトカインの発現を抑制した。DHMEQはマウスに移植したヒト前立腺癌や乳癌などの増殖を強力に阻害するが、この阻害効果にはマクロファージの分化・活性阻害が関与している可能性がある。

鈴木らはアポトーシスを増強するNQO1タンパクを標的としたベータラパチオンと放射線照射の相乗作用を調べた。ベータラパチオン (beta-lap) は、NQO1タンパクが高発現している腫瘍細胞に強い殺細胞効果を示す。ヒト前立腺癌のDU145を用い、放射線照射とbeta-lapの相互作用をcolony formation assayを用いてin vitro studyで検討した。その結果 $\gamma$ 線4Gy照射から放射線照射とbeta-lapはsynergisticな効果を示した。そしてbeta-lap処理により認められたsynergisticな効果は、放射線照射によるNQO1タンパク発現のupregulationによるものと考えられた。

河野らはフィブロネクチン由来ペプチド(FNIII14)と抗癌剤を併用した急性骨髄性白血病(AML)治療の基礎研究を行なった。AML細胞は骨髄ストローマ細胞やその細胞外マトリクスと接着すると抗癌剤耐性となり、PI3キナーゼやAKTシグナルが活性化されてアポトーシスを起こしにくくなる。そのために著者はフィブロネクチンの一部の構造FNIII14を作製して使用すると、接着を阻害してアポトーシス感受性が向上することを見出している。今回はAML細胞をSCIDマウスに移植して作製したヒトAMLモデルに対して抗癌剤/FNIII14併用療法を施行したところ、抗癌剤単独で

は得られない骨髄での治癒効果が達成された。

以上のようにユニークながん分子標的が見出され、今後の臨床への応用が期待される。



## シグナル伝達系、細胞骨格

モデレーター 畠 清彦 (癌研・癌治療セ)  
渋谷 正史 (東大・医科研)

### S-41

imatinib 耐性のうち、abl-kinase-Lyn-kinase の阻害剤として、開発された薬剤の報告で、世界的にももっともホットな話題である。これまでに AMN-007、BMS の2種類も報告されているが、この薬剤も有望である。E225K の耐性には有効性が高いが、T315I には有効性が認められていない。Imatinib に比較しても 25-55、*in vivo* でも最低10倍は強力であり、耐性克服に有用であろう。期待される。

### S-42

PI3K 阻害剤(LY294002)では酵素 GSK3beta (Glycogen synthetase kinase-3beta)が下流に存在し、この酵素の基質として、MAPs/Tau(微小管結合蛋白質)が含まれている。GSK3beta の阻害をかけると、LYと微小管重合阻害剤との併用の作用が増強されるという報告である。PI3K/Akt経路を遮断するかどうかは、薬剤の感受性増強にも影響して重要である。

### S-43

胃癌における PTEN の LOH を検討したところ、17%に認められ、AKTのリン酸化に関わることが明らかとなり、pAKT 陽性例では抗癌剤耐性例が多いと言う関連が認められた。特にPTEN-LOH陽性例では pAKT78%陽性である。補助化学療法での関連の研究結果が待たれる。

### S-44

HER2発現なし、または低発現例では、gefitinib感

受性が低い、HER2陽性例では感受性が高まる。これはこのような種類というか、組み合わせのがんが臨床的にあれば興味深い。ただし今後 Trastuzumab+gefitinibの併用試験はまだ行われていないと思う。Erlotinib+trastuzumab は行われている。抗体医薬と低分子化合物の併用には今後注目されており、機序が今回のように示されると併用にはずみとなるだろう。

### S-45

Combretastatinは、微小管重合の抑制が作用機序として知られているが、これにホウ酸部位をいれた場合の新たな生物活性についての分子設計からみた報告である。



## アポトーシス

モデレーター 米原 伸 (京大・ウイルス研)  
田沼 靖一 (東京理大・薬・生化学)

近年の研究成果により、能動的細胞自死機構であるアポトーシスメカニズムの基本骨格が明らかとされつつある。さらにアポトーシス異常が、がんをはじめとする様々な病態の要因となることが明らかとなっており、アポトーシス誘導、制御にかかわる分子は新たながん治療薬開発のターゲットとして注目されている。セッション5に於いては、現在アポトーシス研究の最先端で活躍する5つのグループによる最新の研究成果が報告された。

S51「細胞増殖抑制因子TobのDNA損傷応答における役割」に於いては、細胞増殖抑制因子として知られるTobがDNA損傷を受けた細胞に於ける生と死の選択、すなわちリベアを行い生存するか、アポトーシスにより消去されるかの決定を担う中心的な分子であることが報告された。

S52「VDACを介して活性酸素を生成する抗腫瘍性物質フラノナフトキノ誘導体の分子機構」では、がん細胞選択的にアポトーシスを誘導するフラノナフトキノ誘導体、FNQ13のミトコンドリアに於ける活性酸素生成メカニズムが報告された。すなわちFNQ13は、主にミトコンドリアのpermeability transition poreを構成するVDACとcyclophilin Dを介し活性酸素生成を行うことが示された。

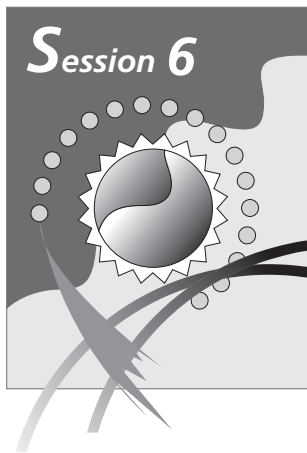
S 5 3 「T R A I L 活 性 増 強 物 質、methyldihydroquercetin」では、細胞死誘導リガンドの1つであるTRAILによるアポトーシス誘導効果を増強する新規物質の発見が報告された。*Blumea basamifera*より単離されたmethyldihydroquercetin (MDQ)はTRAILに抵抗性を示す白血病細胞株に於けるTRAIL感受性を強く増強することが見いだされた。さらにMDQはTRAIL-R2発現を活性化す

ることによりアポトーシス感受性を高めることが報告された。

S54「HDAC阻害剤は癌細胞特異的にDR5発現を誘導し、TRAILによるapoptosis誘導能を相乗的に増強する一癌の分指標的併用療法の試み」に於いては、HDAC阻害剤であるTSA、SAHA、及び酪酸が癌細胞に於けるTRAILレセプターDR5の発現を活性化し、TRAIL誘導アポトーシスを相乗的に増強することが報告された。興味深いことに、HDAC阻害剤によるDR5発現誘導は正常ヒト末梢血単核球では認められなかった。すなわち本研究の成果に基づく新規ながん治療法の開発が可能であると考えられる。

S55「Bcl-XLの機能を克服する新規物質インセドニン」では、多くのがん細胞に於いて高発現し、がんの悪性度、薬剤耐性獲得に中心的な役割を果たすBcl-XLの機能を抑制する新規物質、インドセニンの発見が報告された。現時点でインドセニンによるBcl-XL機能抑制機構の詳細は不明であるが、今後の研究による解明が期待される。

以上により発表された研究成果は、アポトーシスの基礎研究として重要な生と死の選択機構から、新規ながん治療法開発を目指した応用研究までを網羅する内容の濃いものであった。また、それぞれの発表に関し活発な討論が行われ、今後の課題、新たな可能性等についての意見交換が行われた。本セッションは、アポトーシスをターゲットとした創薬を考える上で非常に有意義なものであった。



## アポトーシス、腫瘍免疫

モデレーター 珠玖 洋 (三重大・医・2内)  
山口 俊晴 (癌研・病・外)

### イントロダクション

このセッションではアポトーシスに関するもの3題、腫瘍免疫に関するもの2題が発表された。

アポトーシスのメカニズムに関する検討や、これを利用した分子標的治療は最も精力的に研究が進められている分野であるが、密度の高い発表が行われた。

### サマリー

S61は「HspBP1の抗がん剤処理に応答した細胞死誘導増強の分子機構」のタイトルで長崎大学の谷村らにより発表された。この研究は、Hsp70の領域に結合してその機能を制御する蛋白HspBP1を過剰発現させると、抗がん剤による細胞死誘導効果が増強されるメカニズムについて検討したものである。彼らは、Hsp70がリソソームの膜透過性を抑制することで細胞生存活性を促進することに着目し、HspBP1がリソソームを介した細胞死に関与しているか検討した。HeLa細胞にHspBP1を発現させたのち、抗がん剤エトポシドを作用させることで、リソソームのCathepsin Lの動態を解析した。その結果、HspBP1を発現させた細胞ではリソソームの不安定性が起きることにより、細胞死誘導が起こる可能性が示された。

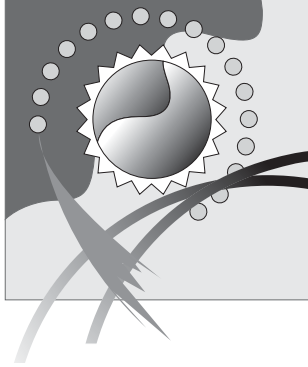
S62は「ApollonとHtrA2相互の蛋白質分解」のタイトルで東京大学分生研の内藤らにより発表された。IAPファミリーの蛋白であるApollonは、SMAC (Second mitochondria-derived activator of caspase) やCaspase 9をユビキチン化することでアポトーシスを阻害するが、このApollonとHtrA2との相互作用について検討した。その結果HtrA2は

セリンプロテアーゼ活性によりApollonを分解し細胞死を誘導する可能性のあることが示された。

S63の「合成Smac蛋白投与による悪性神経膠腫細胞のエトポシド抗腫瘍効果増強の検討」は神戸大学脳神経外科水川らの発表で、合成Smacとエトポシドの併用による分子標的治療のための基礎的検討である。

### まとめ

S61とS61アポトーシスに係わる蛋白分子に関する研究で、将来分子標的治療への応用が期待されるが、このような蛋白分子を選択的にどのように癌細胞に発現させるか、あるいはどのように選択的に癌細胞に到達させることができるかが問題となろう。DDS (Drug Delivery System) が実用化の鍵を握っているのではないか。S63も興味深い発表であったが、使用した抗がん剤が脳腫瘍治療のキイドラッグであるかという質問があったが、本研究の問題点をついたものだと思われる。



## 癌遺伝子産物・遺伝子治療

モデレーター 小澤 敬也(自治医大・内)  
島田 隆(日本医大・二生化学)

遺伝子治療は、世界中で既に1000を超える臨床プロトコルが承認されているが、その約七割は癌患者を対象としたものである。癌の遺伝子治療には、これまでに膨大な研究費を使った開発研究が行われたが、未だ確実な有効性を示すには至っていない。これまでの癌の遺伝子治療を見直し、新たな戦略をたてる必要がある。

癌の遺伝子治療に関係した最近の話題を紹介する。①増殖性ウイルスを使った癌治療：ウイルスの殺細胞効果により腫瘍細胞を攻撃しようというウイルス療法 (Oncolytic virus therapy) が癌の遺伝子治療として注目されている。ここでは、腫瘍組織でのみ特異的に増殖と細胞破壊を繰り返すように細工した組換えウイルスが使われる。アデノウイルスとヘルペスウイルスを使った方法が研究されているが、いずれの場合でも正常細胞に対する傷害性や、組換えによる野生型ウイルスの出現の可能性など安全性の面での改良が今後の課題である。②血管新生抑制遺伝子治療：腫瘍の増殖と血管新生の関係が明らかになり、血管新生を標的とした癌治療が注目されている。すでに多くの抗血管新生薬が開発され臨床試験が進められている。抗血管新生作用を持つ内在性のタンパク質或いはペプチドも数多く同定されており、これらの組換えタンパク質の直接投与だけでなく遺伝子治療も検討されている。遺伝子導入技術を利用して、これらのタンパク質を持続的に発現させることが dormant 状態を長期間維持するのに有利であると考えられている。③ウイルスベクターによる白血病の発症：X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する骨髄幹細胞遺伝子治療の劇的な治療効果が

1999年に報告された。ところが、2002年になって治療を受けた患者に白血病が発症したというショッキングなニュースが伝えられた。この原因として、レトロウイルスベクターが組み込まれたことにより、近傍の癌遺伝子 LMO2 が活性化されたことが明らかになった。これまで理論的危険性の一つとして考えられていた「挿入変異による癌遺伝子の活性化」が実際に起きてしまったのである。白血病の発症には、対象疾患の特殊性も大きく関与したと考えられているが、レトロウイルスベクターの安全性の再評価と、改良が緊急課題となっている。

さて、今回の研究会では、直接、癌の遺伝子治療に関係した演題はなかったが、癌化のメカニズムの解明に結びつく可能性のある基礎研究についての発表が行われた。これらの研究は今後、癌治療のための標的分子を絞り込むために重要な基礎データになることが期待される。

浜口らは、癌抑制遺伝子 DBC2 の細胞内機能を明らかにするために、DBC2 遺伝子発現レベルを RNAi と強制発現系を使い変化させた細胞でのマイクロアレイ解析結果を報告した。

播磨らは、子宮頸癌のマイクロアレイ解析により治療抵抗性に関与する遺伝子候補を探索している。将来的に個別化した癌治療に結びつくことが期待される。

近藤らは、機能的ペプチドを効率よく細胞内に導入できる蛋白質キャリアを開発し、腫瘍細胞にたいする増殖抑制効果を検討している。ペプチド/蛋白分子の安定性や免疫原性など、臨床応用のためには検討すべき問題があるが、独創的なア

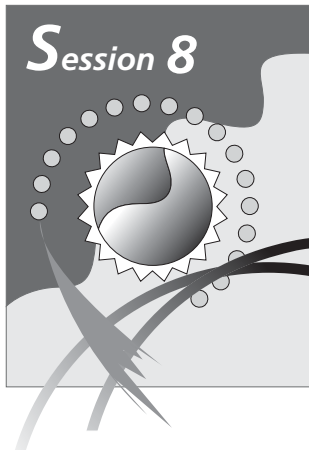
アプローチであり今後の発展が期待される。

水谷らは、RNAiに関して様々な角度から取り組んでいるが、このセッションでは特にRNAiの*in vivo*での安定性と細胞膜透過性の向上を目指した新規修飾基の検討結果について紹介した。現状では、*in situ*での投与を行っているが、全身投与を行う場合はターゲティング技術の開発も必要であり、癌治療への応用を進めるには更なる基礎研究の蓄積が望まれる。

大西らは、変異型p53タンパク質の機能を正常型に回復させる化学物質について、ユニークな研究を紹介した。分子シャペロン効果を期待した治療法で、このようなアプローチは最近活発になりつつあるとのことである。

癌に対する分子標的治療は、方法論の面からは低分子治療薬・抗体医薬・遺伝子治療に大きく分けることができるが、前二者の開発が極めて活発に行われ、臨床応用でも既に画期的な成果が上がっているのに対し、遺伝子治療によるアプローチは低迷していると言わざるを得ない。本質的に難しい治療戦略であり、既存の医薬品とは全く異なった取り組みが必要とされる遺伝子治療には製薬企業の関わり方が難しく、突破口が見いだせない状況にあるというのが実情である。製薬企業が本腰を入れて乗り出してくるようになっていくは、研究者サイドで、遺伝子操作に基づく治療法の意義と可能性を明確にしていくことが肝要である。基盤研究自体は着実に前進していることは確かであり、本当に効果が期待できる遺伝子治療ストラテジーの開発に繋げていくことがこれからの課題である。





## DNA複製・修復、 テロメア・テロメラーゼ活性、細胞周期

モデレーター 阪口 薫雄(熊本大・院医薬・免疫)  
曾和 義広(京府医大・公衆衛生)

### イントロダクション

本セッションでは、細胞の複製、分裂、細胞周期の異常などの解析からがん治療の分子標的にアプローチすることを試みる研究が発表された。内容は、DNA複製に関与する分子の解析、テロメラーゼ阻害剤、普遍的不死化遺伝子の同定、細胞周期調節型新規抗がん剤及び核酸型抗がん剤の解析など、多岐に渡るがいずれも今後の進展が期待できる研究であった。

### サマリー

抗原刺激により出現する胚中心で発現が上昇するRNAプライマーゼGANPは、トランスジェニックマウスを用いた研究によりB細胞リンパ腫発生に関与する事が本大会で報告されてきたが、今回、桑原らは(熊本大・院医薬・免疫)そのヘテロ欠損マウスでは乳癌が発生する事を報告した。染色体数の異常が認められた事からGANPのDNA複製や細胞分裂制御機構に関与する可能性が考えられ、過剰でも欠損でも細胞の癌化が生じる事から細胞の癌化におけるGANP発現量の重要性が示唆された。

テロメアの伸長が癌細胞の無限増殖の要因である事から、その伸長反応を司るテロメラーゼの阻害剤は分子標的抗癌剤の開発候補として期待されていたが、即効性の点でその効果が懸念されていた。清宮らは(癌研・癌化療セ)、テロメラーゼに負に働く因子TRF-1を不活性化する酵素、すなわちテロメラーゼ活性化酵素であるPARP酵素Tankylase 1の活性に着目し、その阻害剤を見いだした。Tankylase 1阻害剤はテロメラーゼ阻害剤の

効果を増強したことから、この酵素の阻害はテロメア伸長阻害に有効な戦略であると考えられる。

不死化規定因子は普遍的ながん治療の新たな分子標的になることが期待される。がん全体で高率に発現しているテロメラーゼは一つの候補ではあるが、生涯にわたり分裂を繰り返す正常細胞にはその活性を認め、がんの特異的な因子をターゲットにすることが望ましい。檜山ら(広島大・原医研)は種々のがん細胞で共通に発現変動する遺伝子をオリゴアレイによって探索し、昨年は共通して発現上昇する遺伝子を、本年は発現低下する遺伝子を報告した。すべてのがんで発現が低下している遺伝子は3種類あり、これらを普遍的不死化遺伝子と名付けた。遺伝子名が報告されていないので詳細は不明だが、これらの遺伝子産物がテロメラーゼ安定化因子として働く可能性も考えられる。

がん細胞は細胞周期進行に異常を認めるものが多数存在し、特に分裂期のチューブリン重合を標的とする微小管阻害薬は依然として重要な抗がん剤である。明石ら(近畿大・医)は、チューブリン重合阻害作用を有するTZT1027(TZT)の細胞周期調節に関する検討をマウス乳癌CDK1温度感受性株tsFT210により行った。その結果、TZTはG1期に対して進行阻害効果は認めないものの、G2期には強い細胞周期阻害作用を示した。今後、詳細な阻害機構の解析によって、新たな標的の有無などが明らかになるとと思われる。

核酸系抗がん剤phosmidosineはサイクリンの発現抑制を介してCDK4、CDK2などのRbキナーゼの活性化を抑制することで細胞周期をG1/S期で停

止させる。掛谷ら(理研・中央研)はphosmidosineの各種類縁化合物の構造活性相関を解析した結果、phosmidosine-Etが安定性と活性に優れていることを見出した。この化合物は*in vitro*翻訳阻害活性にはL-プロリン部分が重要であった。アミノアシル tRNA 合成酵素反応に与える影響を検討したところ、プロリル tRNA 合成酵素活性を特異的に阻害することを見出した。phosmidosine-Etはリコンビナントプロリル tRNA 合成酵素の活性も著明に抑制することから、phosmidosine/phosmidosine-Etの標的蛋白質がプロリル tRNA 合成酵素であることが強く示唆された。今後も抗がん剤の標的蛋白質を一つ一つ同定することによって、より安全に治療へ応用するという試みは極めて重要になると思われる。

## まとめ

本セッションはテーマが広いため、毎年内容も多岐に渡るが、フロアからも活発な質問がでていた。今後のがん治療の新たな標的となりうる分子が発見され、それらを標的とする薬剤の開発がますます進むことを願うものである。



## 低酸素

モデレーター 西山 正彦 (広島大・原医研)  
井上 正宏 (大阪成人病セ・研)

### イントロダクション

固形腫瘍の内部環境は不均一であり、実際の癌細胞は低酸素・低栄養などの劣悪な環境下にある。癌の治療抵抗性に低酸素領域が密接に関与していることは古くから知られており、治療上の問題点として認識されてきた。また、癌細胞は正常組織とは際立って異なる内部環境で増殖・生存することから、低酸素応答機構の解明は癌組織内の細胞のみを標的とした選択的治療法開発の手がかりともなる。近年、癌細胞の低酸素応答機構が急速に明らかにされ、低酸素を標的とした様々な治療法が提起されている。本セッションでは、低酸素下の適応機構および具体的な治療戦略についての新知見が発表された。

### サマリー

低酸素下では癌細胞の遺伝子変異が促進するとされているが、その機構は明らかにされていない。広島大学の谷本は、低酸素下でのDNA修復遺伝子hMLH1の発現抑制に注目し、hMLH1遺伝子のプロモーター活性がHepG2やMCF-7細胞で強い活性を示すこと、低酸素応答性転写抑制因子であるDEC1を共遺伝子導入すると転写活性が顕著に抑制されること、を示した。hMLH1プロモーター内のE-box類似応答配列がDEC1によるhMLH1の抑制に必須であることが示唆され、低酸素—DEC1の誘導—hMLH1の抑制という経路の存在が示された。このような低酸素によってもたらされるhMLH1発現の低下が、低酸素下での遺伝子変異の蓄積にどのように寄与するかについて、今後研究が進められるであろう。

低酸素下で癌細胞は生存することができるが、その機構については未だ不明な点が多い。実際の癌では不安定な血流のため、内部環境は低酸素と有酸素の間を動的に移動していると考えられる。大阪府立成人病センターの井上は、低酸素下で癌細胞は分裂や蛋白合成を止めて静止状態に入ることができること、その際放射線治療などのがん治療に抵抗性になること、さらに再酸素化によって癌の悪性形質である増殖・浸潤能は速やかに回復すること、有酸素条件下では癌の増殖に必須であると考えられているmTORシグナルが低酸素下では逆にその抑制が低酸素耐性に必須であること、を示した。静止状態の癌細胞が癌の進展や治療効果に及ぼす影響は古くから指摘されているものの、未知数の部分が大きい。今回静止状態の維持に関する分子機構の一つが明らかにされたことから、低酸素下で静止状態にある癌細胞を分子標的できる可能性があり興味深い。

低酸素と栄養飢餓は癌の内部環境を特徴付ける要素であり、癌細胞においても様々なストレス応答が引きこされている。癌研究会の富田は、グルコース飢餓でUPR (unfolded protein response) が惹起されること、またUPR抑制物質がグルコース飢餓下の癌細胞に選択的細胞毒性を示すという実験結果に基づいて、新たな薬剤の探索を行った。ピグアナイド系薬剤は、古い歴史を持つ経口血糖降下剤である。ブフォルミンはグルコース飢餓下でUPRレポーター活性を抑制し、小胞体分子シャペロンGRP78の発現を抑制することを示した。またグルコース飢餓時に強い細胞毒性活性を示すことを明らかにした。低酸素下でも癌細胞にUPRが惹

起されることから、UPR抑制は広く癌の内部環境を標的とした治療法として期待できる。また、既成の薬剤にUPR抑制効果が示されたことは注目に値する。

低酸素標的治療において、低酸素状態を利用した選択的治療の開発とDDS(drug delivery system)は重要な課題である。信州大学の藤森は、嫌気性菌であるビフィズス菌が癌組織の低酸素領域に選択的に取り込まれることを利用し、組み換えビフィズス菌製剤による腫瘍選択的治療を開発した。すなわち、シトシンデアミナーゼを腸内常在菌*Bifidobacterium longum*に遺伝子導入し、静脈内投与で腫瘍低酸素領域に分布させることによって、プロドラッグである5FCが腫瘍で選択的かつ有効に5FUに転換され抗腫瘍効果が得られることを示した。安全性試験の結果、カニクイザルでも免疫反応は惹起されず、当該ビフィズス菌は腸内常在菌のため免疫寛容となっている可能性があることから、全く新しい癌治療の方策としての実用化が期待される。

低酸素下では電子を反応活性種として利用する一電子還元反応が効率よく進行する。このことを利用して、京都大学の田邊は、低酸素細胞で選択的に薬効を発揮するプロドラッグを開発した。電子還元反応により除去可能な置換基としてインドールキノンを5-フルオロデオキシウリジン(5-FdUrd)に導入したプロドラッグ(IQ-FdUrd)は、有酸素条件下では薬効を示さないが、低酸素条件下で選択的に5-FdUrdを遊離し、強い細胞毒性を示すことを明らかにした。今後、低酸素領域への薬剤到達システムが開発されれば、有効な治療薬として期待できる。

## まとめ

癌と低酸素の研究は50年以上前から持ち越されたテーマであるが、最近この領域の研究は内外で目覚ましい進歩が見られる。演題でも見られるように、現実の治療法として応用される動きも活発化しつつある。そのような流れを受けて、研究会では一つのセッションとして取り上げていただいた。

今後ますますの発展が期待される場所である。



## 血管新生、転移・浸潤

モデレーター 長田 裕之 (理研)  
秋山 伸一 (鹿児島大・院医歯)

### イントロダクション

がん転移のメカニズム解析が進むにつれて、様々な分子標的の関与が明らかになってきた。本セッションでは血管新生、転移・浸潤に関与するそれぞれの分子についての詳細な解析、またそこから得られた知見を基に新しい治療法の確立や薬剤設計に取り組んでいる演題が多かった。

### サマリー

酒井ら(大阪大)は、強力な抗血管新生作用を有するNK4が、内皮細胞から分泌されている細胞外マトリックスへ関与していることを示した。このNK4による細胞外マトリックス調節が、NK4が持つ抗血管新生作用に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

悪性胸膜中皮腫(MPM)はアスベストによって誘導されるがんとして、最近注目されている。矢野ら(徳島大)は、ヒトMPM株EHMES-1とEHMES-10を用いて、VEGF/VEGFレセプターを標的とした同所移植モデル作成を成功させた。つまり、EHMES-1は皮下移植、同所移植のいずれでもSCIDマウスに腫瘍を形成しなかったが、これはEHMES-1のVEGF発現量が低いためであり、VEGFの発現量が高いEHMES-10細胞やEHMES-1細胞にVEGFを安定的に高発現させたクローン(EHMES-1/V165)細胞では同モデルで腫瘍を形成した。今後、VEGF/VEGFレセプターの腫瘍形成における役割の解析やVEGF/VEGFレセプターを分子標的とした薬剤の評価などに応用が期待される。

櫻井ら(富山医薬大)は、TNF- $\alpha$ 刺激で誘導され

るがん細胞の浸潤・遊走がJNKとp38の活性化を伴っていることを見出した。また、阻害剤を用いた検討から、この活性化はTNF- $\alpha$ で誘導されるがん細胞の遊走・浸潤に必要であり、さらに上流因子としてTAK1を同定した。TAK1の発現をsiRNAでノックダウンすると、TNF- $\alpha$ 誘導性の遊走などが抑制され、逆にTAK1とその結合タンパク質であるTAB1の強制発現でがん細胞の遊走などが促進された。これらの結果からTAK1が新しいがん分子標的となり得る可能性が示唆された。

石田ら(理研、大鵬薬品)は、がん細胞の浸潤や血管新生に関与しているヘパラーゼに対する阻害剤の探索を行い、微生物二次代謝産物よりRK-682を見出した。RK-682には他酵素に対する阻害活性もあることから、RK-682の誘導体を合成し、そのなかの4-benzyl-RK-682にヘパラーゼ選択的阻害活性を見出した。4-benzyl-RK-682は、ヒト腺維芽肉腫細胞の浸潤、遊走をヘパラーゼに対するIC50より低い濃度で強く阻害した。現在臨床試験が行われているヘパラーゼ阻害剤PI-88は強く硫酸エステル化したペンタサッカライドであり、低分子物質である4-benzyl-RK-682の治療薬としての開発が期待される。

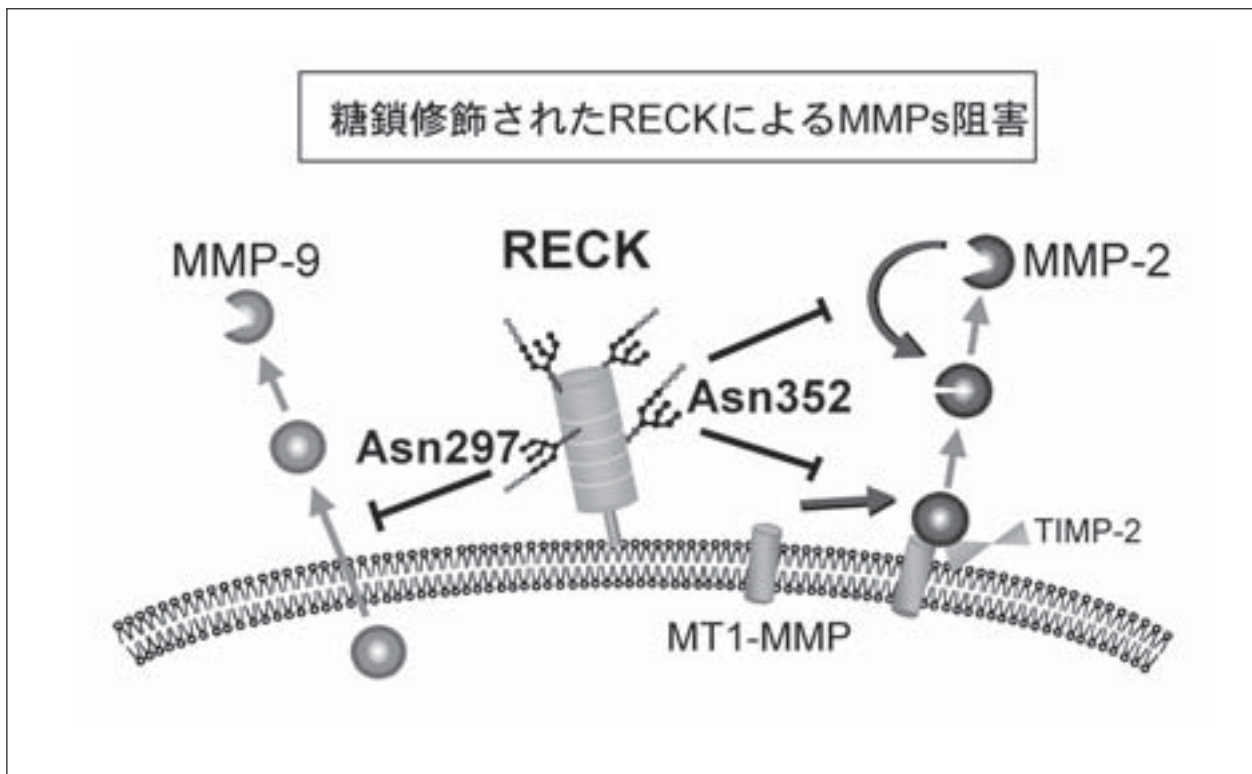
細胞膜GPIアンカー型糖タンパク質でありMMPsの調節因子であるRECKは、正常組織には広く発現しているが腫瘍由来の細胞株では発現が低下しており、腫瘍の浸潤、転移、血管新生と関係していることが報告されている。高木ら(理研)は、RECKの糖鎖修飾がRECKの機能にどのような影響を与えるかを調べた。その結果、N297における糖鎖修飾がMMP9分泌抑制に重要であること

を見出した。RECKの糖鎖が、腫瘍の血管新生にも影響を与えるか、その際Asn297における糖鎖修飾が重要か興味のあるところである。さらに、他のアスパラギン残基Asn352における糖鎖修飾もRECKによる浸潤抑制効果に重要であり、今後の解析が期待される。

田中(東京医科歯科大)は、消化器がんにおけるWntシグナル遺伝子としてWISPファミリーを解析しているが、スキルス胃がんで特異的に発現しているVWC領域を欠損したWISP1vを同定した。WISP1vは、強い細胞形質転換能、浸潤増強作用を持つ30 kDaの分泌蛋白質であり、そのメカニズムとしてp38キナーゼを介したシグナル伝達経路の活性化が示された。今後はp38の活性化に至るメカニズム解析が期待される。

### まとめ

6演題とも標的分子が異なる発表であったが、浸潤、転移、血管新生に関与する新たな因子と、それらを阻害するペプチドや薬剤についての新しい知見が報告された。これらの成果が臨床に還元され、従来の強い副作用を有する抗がん剤に変わり臨床で用いられる分子標的薬剤が早期に開発されることが望まれる。





## ポスターセッション 1

あらためて感じられ、本研究会の特徴がでたセッションであった。

### 癌遺伝子産物、その他

モデレーター

西尾 和人 (国立がんセ・研)

本セッションでは、細胞内シグナルのエレメント解析、新規小分子化合物の MOA (mode of action)、患者検体での標的因子の評価法についての発表があった。

寺本は Ras responsible element の解析を RasV12 などの small G 蛋白質の遺伝子導入による foci 数と microarray を指標に検討し、強く誘導される osteopontin に注目して解析をおこなった。Osteopontin の siRNA によるノックダウンによって、細胞の migration などを指標に osteopontin を介する Ras シグナルが明らかとなった。

大堀らはウコンの成分である curcumin の誘導体 G0-035 が癌細胞増殖抑制効果を低濃度で示すことから、G0-035 をリード化合物として、より強い増殖抑制の誘導体の選択を実施している。作用機序としては、Wnt シグナル、アポトーシス、細胞周期の G2/M 期集積作用などを検討したが、主たる作用機序は解析中である。

羽原らは細胞外マトリックス構成成分テネシン由来のペプチド FN<sub>14</sub> を合成し、その  $\beta$ 1 インテグリン-MAPキナーゼの経路を介したアポトーシス誘導メカニズムをしめした。同ペプチドはメラノーマ細胞において、細胞傷害性抗がん剤の増殖抑制を増強し、AKT-bcl-2 経路を介したメカニズムであることが示された。

木村らは、非小細胞肺癌患者の血清中の DNA 中の EGFR 遺伝子変異、秋田らは、非小細胞肺癌患者の喀痰細胞診における EGFR 変異の試みをおこなった。正常細胞の中にある腫瘍細胞の割合、細胞数、検出感度の検定の重要性が論議された。

基礎から臨床まで、一見、かけ離れた演題内容であるが、同じ土俵で論議されることの重要性が



## ポスターセッション2

---

### シグナル伝達系

---

モデレーター

佐々木康綱 (埼玉医大・臨床腫瘍)

シグナル伝達系を主題とした本セッションでは、トランスレーショナルリサーチと将来の臨床応用を前提とした基礎研究の成果が報告された。それぞれの演題のテーマが多岐にわたっていたため、重点的な討議をすることができなかったものの、それぞれの発表は興味深いものであり、会場で活発な質疑応答がなされた。本セッションでは、臨床を意識した多くの研究が報告されたが、今回のがん分子標的研究会総会全体の発表内容を概観すると、残念ながらこのような臨床を意識した報告は少数であり、より基礎的な研究が主流を占めていたように思われる。一方、臨床研究・治験の領域では、EGFRやVEGFRに代表される分子標的に対する新たな治療が一定の成果を上げ、欧米の製薬企業が中心となって世界的規模での国際共同試験が展開されている。臨床研究者の立場から今回の総会での発表内容と臨床研究の現況とを比較した場合、あまりにその内容に乖離があることを痛感せざるを得なかった。将来にわたり本研究会が発展を続けるためには、より臨床に関連した演題数を増やす努力をするとともに、基礎研究においても常に臨床との接点を念頭に置いた研究発表がなされることが期待される。このような方向性が示されない限り、より多くの臨床医・臨床研究医の本研究会への参加は期待できないのではないかと危惧している。





### ポスターセッション3

#### 増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子、細胞周期

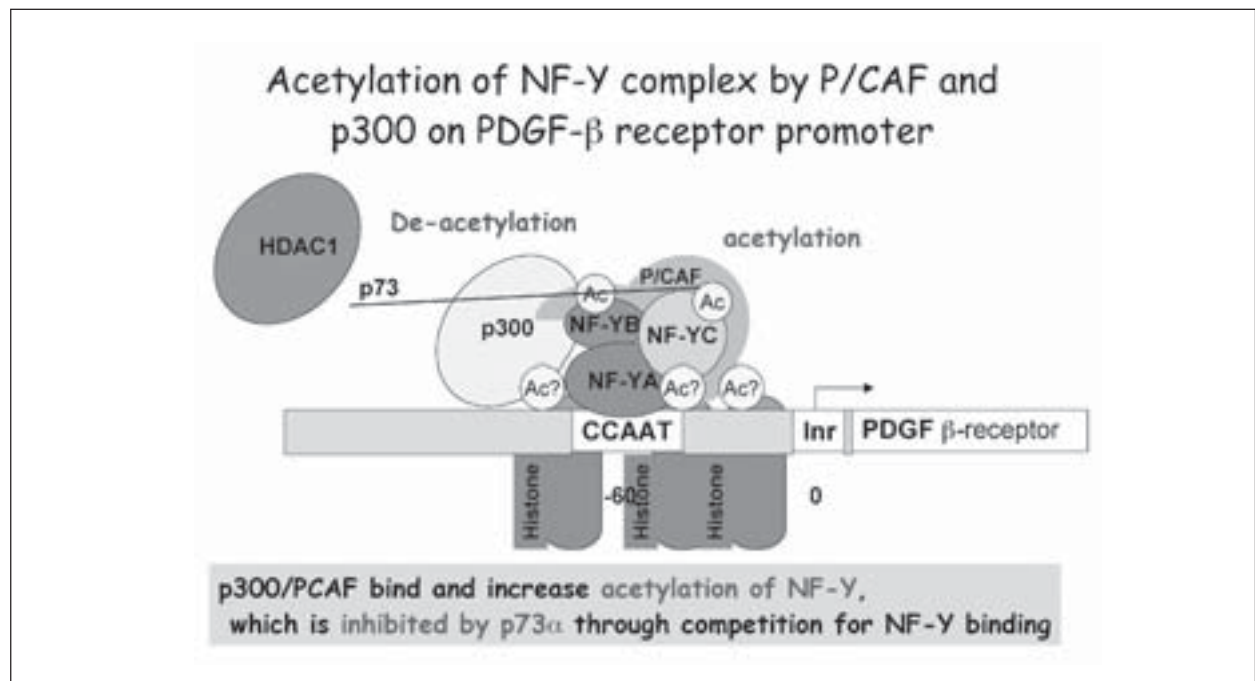
モデレーター

小野 眞弓 (九大・院・医)

私が担当した6題のポスターはHDAC阻害剤(トリコスタチン A)による INK4family 遺伝子の関与と PDGF 受容体の転写活性の関与の2題、前立腺癌のアンドロゲン受容体機能、NFκB 阻害薬における ATL の化学予防の検討、肝細胞癌における IGF シグナル、および肝細胞癌におけるイレッサの阻害効果についてであった。松崎らはHDAC阻害剤(トリコスタチン A)によるがん細胞の増殖抑制機構として p21/WAF1 の他に ILK4family の p18 と p19 遺伝子の誘導と活性化が協調して関与していることを報告した。しかしながらトリコスタチン A によるこの2つの遺伝子の作用機序は異なることや p18 の発現誘導を介したがん細胞の増殖抑制効果は p16 が欠失することにより生ずるがんの治療予防となりうる可能性を示した。

浦本らは PDGFbeta 受容体の転写活性に HDAC 阻害剤や p300 の関与を報告した。p300 の過剰発現

やトリコスタチン A 処理は PDGFbeta 受容体の CCAAT motif を介して転写活性を亢進させたが p73 過剰発現株では抑制された。このことを、p300 と p73、及び NF-YB/YC 間の分子会合の抑制と、p73 による p300 を介した NF-YC のアセチル化抑制と HDAC1 との分子会合により説明できることを証明した(図参照)。山崎らは再発前立腺癌の多くがアンドロゲン受容体 (AR) を発現していながら抗アンドロゲン剤に感受性を失ってくるいわゆるアンドロゲン非依存性の癌となることに注目し、この AR 機能の変化について検討した。正常繊維芽細胞とアンドロゲン依存性ヒト前立腺癌との共培養の条件下にて IL-1beta 存在下に単離された細胞株は抗アンドロゲン剤に対して耐性を獲得しており、核内移行する AR の量と転写活性の低下が確認された。このような抗アンドロゲン剤耐性株としての単離法とこの耐性株の AR の核内移行の低下のメカニズムは今後の課題と考えられる。堀江らは primary ATL 細胞や細胞株および HTLV-1 感染細胞で NFκB が恒常的に活性化されていることから、NFκB 阻害薬による ATL の治療と化学予防をめざして NFκB 阻害薬である DHMEQ の効果を検討した。DHMEQ は NFκBp65 の核内移行を阻害すること、この DHMEQ による NFκB 阻害には細胞の apoptosis が関与していること、HTLV-1 キャリア



PBMC中のウイルス量の減少が報告された。HTLV-1感染細胞がDHMEQの分子標的になりうる可能性を示した。馬崎らはヒト肝癌細胞株においてIGFBP-3に注目し、IGFBP-3によるIGF依存性増殖の抑制がIGF-1Rの発現程度に逆相関し、IGF誘導のIGF-1R, AKT, ERKのリン酸化はIGFBP-3により阻害されことを報告した。免疫組織染色法による肝癌患者の癌組織におけるIGFBP-3の発現低下は腫瘍サイズ、腫瘍分化度と門脈浸潤と有意に相関すること、肝癌患者の予後不良の傾向を示すことを報告した。上田らは肝癌細胞誘導の血管新生がEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるイレッサにより阻害されること、この血管新生には肝癌細胞から産生されるCXCL1やVEGFが関与していること、イレッサによる感受性規定因子としてAKTやPTENの発現レベルの関与を示した。



## ポスターセッション4

### 耐性因子・感受性因子I

モデレーター

植田 和光 (京大・院農)

本セッションでは、抗がん剤耐性、感受性に関係する分子に関して5題の発表があった。

植田らは、精製ヒトMDR1をリポソームに再構成し輸送基質によって誘導されるATP加水分解を測定することによって、MDR1と基質の相互作用を詳細に解析した。その結果、MDR1の基質認識に細胞膜中のコレステロールが重要な働きをしていることが明らかになった。この結果は、MDR1が様々な構造の抗がん剤を認識するメカニズムの解明にとって重要であるだけでなく、本研究で新たに開発された測定方法は阻害剤の開発にも利用できると思われる。

新谷は、種々の抗がん剤に対する感受性・耐性関

連候補因子を口腔癌培養細胞に対する抗がん剤感受性試験ならびにマイクロアレイ解析を用いて検索した。その結果、CSF-1, RGP5, TGFβ, RIIIなどの新規関連候補因子が見いだされた。口腔癌は、形態・機能の温存の点から外科的手術の回避が望まれる一方で、治療効果を直視できる利点を持ち、集学的治療の役割は大きい。これらの候補遺伝子からのしほり込みと検証が期待される。

遠藤らは、抗腫瘍性3'-エチニルヌクレオシド(ECydおよびEUrd)に対する耐性ヒトがん細胞において、促進拡散輸送系のヌクレオシドトランスポーターであるENT1とENT2の機能低下が生じていることを報告した。がん細胞にENT1やENT2を強制発現させると<sup>3</sup>H-Ara-Cの細胞内取り込み量が増加し、Ara-CやECydに対する感受性も亢進した。従って、ENT1とENT2は3'-エチニルヌクレオシドに対する重要な感受性および耐性化因子と考えられる。

荒尾らは、VEGFR-2/KDRチロシンキナーゼ阻害剤であるZD6474に対する感受性とEGFRの遺伝子型との相関を検討した。gefitinibに強い感受

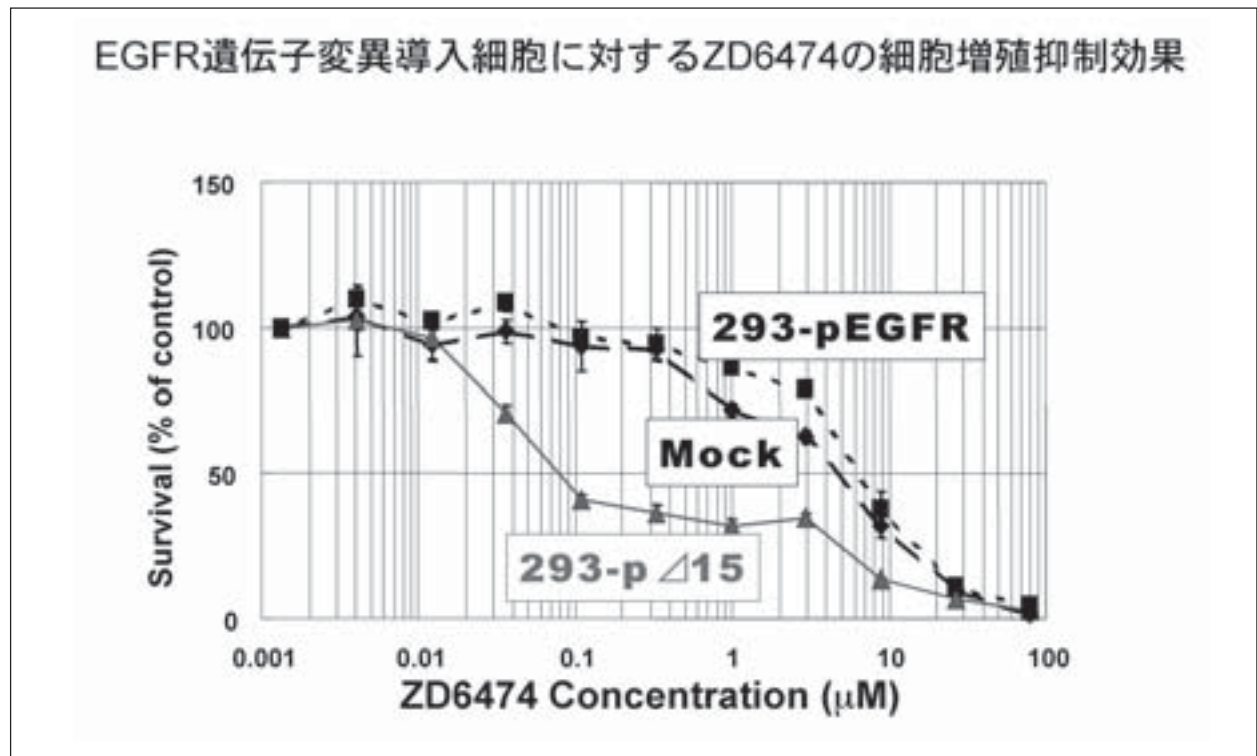


図 ZD6474 感受性と EGFR 遺伝子型  
EGFR 遺伝子変異導入株では ZD6474 に対する薬剤感受性が 100 倍亢進した。  
(国立がんセンター 西尾和人室長提供)

性を持つヒト肺癌細胞株 PC-9 で発現している EGFR と同じ 15 塩基欠失型 EGFR を HEK293 細胞に導入すると、野生型 EGFR を導入した細胞と比べて ZD6474 に対する感受性が約 100 倍増大することが明らかになった。この結果は遺伝子変異検索による同薬剤の感受性予測の可能性を示唆している。

古川らは、MDR1 とともに抗がん剤耐性に関わるトランスポーターである MRP1 の構造がグルタチオン結合によって変化するかどうかを検討した。その結果、MRP1 のトリプシン限定分解によって生成する 35kDa の C 末端ペプチド断片 C2 の量が GSH 濃度依存的に減少することを見出した。トリプシンによる切断部位は 17 番目の膜貫通領域と NBD2 の間であると予想された。グルタチオンが MRP1 の L<sub>0</sub> 部分と反応することで C 末端部分の立体構造の変化が起こり、トリプシンが作用しにくくなるためであると考えられる。

以上、これらの研究は、新規な抗がん剤耐性因子・感受性因子の発見とメカニズムの解明への道を拓くものであり、今後の進展が期待される。



## ポスターセッション5

### 耐性因子・感受性因子II

モデレーター

矢守 隆夫 (癌研・化療セ・分子薬理)

本セッションでは6題の発表があり、うち5題は既存の抗がん剤単独あるいは他の薬剤と併用した場合の種々の感受性要因についての研究、1題は、新規プロテアソーム阻害剤の耐性因子についての研究であった。

大家ら(九大)は、肝細胞がんに対しインターフェロン(IFN)- $\alpha$ と5-FUとの併用の治療成績の良い点に注目し、その分子機序を6種のヒト肝がん細胞株を用いて検討した結果、この併用で相乗効果の出る肝がん細胞株においては5-FU処理によりIFN- $\alpha$ レセプター(IFNAR1、IFNAR2)の発現が上昇することを示した。この発現上昇のメカニズムの解析、またそれがIFN- $\alpha$ と5-FUとの併用の相乗効果に実際寄与しているのかなどが課題と思われた。

吉田ら(癌研)は、12種のヒト肝がん細胞株における63種の抗がん剤への感受性と約3000種類の遺伝子発現を調べ、「個々の薬剤への感受性」対「遺伝子発現レベル」の相関を網羅的に調べることにより、抗がん剤ごとに感受性要因となる未知の遺伝子を明らかにしようとした。相関解析により感受性要因と予想された遺伝子をRNA干渉法によりサイレンスさせてその抗がん剤への感受性が変化するかを検証した。成功例として、Taxolの耐性因子としてbcl-XL遺伝子を同定した。同じ研究グループの旦ら(癌研)は、同様の相関解析をより多くのヒトがん細胞株(39種のがん細胞株パネル、JFCR-39)を用いて、より広範な遺伝子発現(約1万遺伝子)について行った。その結果、種々の抗がん剤について多数の感受性要因候補遺伝子を抽出し、RNA干渉法により検証した。その結果、興味深い例としてトポイソメラーゼI阻害剤の感受性

因子としてPLK1遺伝子、耐性因子としてSFN遺伝子を提示した。どちらの研究も感受性・耐性因子として同定した遺伝子の感受性決定における機能を明らかにすること、およびがん細胞株というモデル系で得た知見がどこまで一般化できるかを示すことなどが今後の課題といえる。

百瀬ら(微生物化学研究セ)は、新規プロテアソーム阻害剤TP-110の耐性株をヒト多発性骨髄腫細胞RPMI8226から樹立し耐性機序を解析した。耐性株ではp-糖蛋白質が発現亢進していたこと、およびVerapamilにより耐性が解除されたことから本耐性機序にはp-糖蛋白質が関与することを示した。また、耐性細胞では標的であるプロテアソーム活性が亢進していることも示した。同じ標的に作用する臨床薬bortezomibの耐性にもp-糖蛋白質が関与するのかなどに興味を持たれた。

藤岡ら(大鵬薬品)は、 $\alpha$ 1-Acid glycoprotein (AGP)がtaxotere(TXT)の効果減弱に関与するとされる機序として、AGPによるTXTの結合が関与する可能性は大だが、AGP自体が細胞内シグナルに影響する可能性もあると考えた。そこで、ヒト肺がん細胞A549の培養を用いTXTの増殖阻害へのAGPの効果を検討し、AGP添加はTXTの効果減弱を起こすことを示した。ところが、AGPをA549担がんヌードマウスへTXTと同時に投与してもTXTの動態へ何ら影響は見られなかったとした。AGPによりTXT感受性が影響されるならばその機序の解析は治療上重要なテーマと考えられるのでより突っ込んだ研究が必要と感じられた。

佐野ら(明治薬科大)は、イリノテカンを投与する際にゲフィニチブを前投与することによって、イリノテカンおよびその代謝活性化体SN38の体内動態が変化するかどうかをラットで検討した。イリノテカンおよびSN38のcarboxylate体とlactone体の血中濃度は、ゲフィニチブ前投与により明らかに変化し、変化内容はイリノテカンの投与量に依存した。このことから、ゲフィニチブ前投与によりイリノテカンの血中濃度制御を介してその効果増強などが期待できるとした。この現象は興味深い、実用性のある方法とするには、動態変化

の機序を明らかにするなど基盤研究をきちんと行う必要があると思われた。

以上、本セッションでは、抗がん剤の効果を増強するため、あるいは耐性を克服するためのあらたなアイデアや現象が提示された。いずれの研究も primitive な状況にあるが、各々のテーマについて機序の解析を進め、実用性のある治療法開発へつなげてゆくよう期待したい。



## ポスターセッション6

### 血管新生、転移・浸潤

モデレーター

野瀬 清 (昭和大・薬)

「血管新生、転移、浸潤」のセッションでは、血管新生阻害剤に関する演題が3つあった。青木(阪大)らは、海綿から分離されたbastadin類がHUVEC特異的に増殖抑制作用を示すことから、その作用機構を検討した。その結果、bastadin6はKB3-1細胞に対しては高濃度でないと効果がないのに対して、血管内皮細胞で特異的にcaspase3/7を活性化し、アポトーシス誘導を起こすことを明らかにした。小泉(東北大)らは、アカネ科植物由来の環状ペプチドRA-VIIの血管新生阻害作用について検討し、ストレスファイバー形成を阻害することにより、内皮細胞の増殖、運動を抑制する可能性を示唆した。西坂(東京理科大)らは、インテグリンシグナルを制御する細胞外マトリックス蛋白質由来ペプチドを用い、内皮細胞の増殖への影響を検討した。テネシン由来ペプチドTNIIIに血管新生抑制作用があることが明らかとなった。これらの血管新生およびがん細胞の転移を抑制する物質の候補について、*in vivo*での有効性が今後の課題である。

一方がん細胞の浸潤、転移に関し、長谷部(昭和大)らは内皮細胞にがん細胞が直接接着することにより内皮細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子発現が上昇することを見出した。がん細胞の血管への侵入に寄与する現象と考えられる。また、永見(崇城大)らは、リン脂質とミセル界面活性剤からなるハイブリッドリポソームが単独でマウス神経芽腫の肝転移を抑制することを見出した。作用メカニズムは不明であるが、有効性はリポソーム構成因子の分子種や組成に依存する。今後は、がん細胞特異性と汎用性などの検討が必要であろう。



## ポスターセッション7

### 転移・浸潤

モデレーター

済木 育夫 (富山医薬大)

清水らは、転移に重要な役割を担っているヘパラーゼを様々ながん細胞株に過剰発現させ、ヘパラーゼ依存的な浸潤能獲得機構の解析を行った。その結果、ヘパラーゼの過剰発現により MMP-2 と MMP-9 が活性化するとともに、浸潤能が亢進することを見出した。この遺伝子導入し、安定的に高発現しているクローン細胞 HT1080-HP と HT29-HP 細胞の浸潤能の亢進は、MMP 阻害剤の処理で抑制されることを示した。

丸山らは、転移抑制遺伝子としてすでに見出されている Cap43 が、膵癌、乳癌の悪性形質獲得の分子標的となる可能性を報告した。すなわち、Cap43 発現が高い培養系膵癌細胞株および乳癌細胞株は浸潤能が低い傾向を示すことを明らかにした。Cap43 低発現株に強発現させると、MMP-9 mRNA, u-PA mRNA の発現低下を伴い、浸潤能は著明に抑制された。ヌードマウスを用いた *in vivo* における腫瘍の増殖も Cap43 の強発現により抑制されることを報告した。

膀胱移行上皮癌はその腫瘍深達度から表在癌と浸潤癌に大別される。しかしながら、表在癌、浸潤癌を区別する分子マーカーの存在は無比である。川上らは、膀胱移行上皮癌臨床検体を用いた遺伝子発現解析から膀胱癌新規分子標的の探索を行った結果、112 個の遺伝子 (発現上昇 66 個、発現低下 46 個) が検出でき、深達度との相関を検討した 8 個の遺伝子が腫瘍マーカーとして有効である可能性を示した。この中には細胞周期に密接に関連した遺伝子も含まれており、膀胱癌新規分子標的となりうることが予想されるが、さらに症例数を増やした研究成果が待たれる。

木岡らは、細胞接着斑裏打ちタンパク質ビネキ

シン  $\alpha$  は NIH3T3 細胞、3Y1 細胞のいずれにおいても v-src による形質転換に伴って発現量が減少することを示した。この発現の減少は src の阻害剤や温度感受性変異株を用いた実験によって src 活性に依存していること、ビネキシン  $\alpha$  の mRNA が減少するとともに、ビネキシン  $\alpha$  タンパク質分解速度の亢進が ERK の活性化を介することも明らかにした。今後、ビネキシンの発現低下ががん形質、すなわち浸潤、運動能、接着性にどの程度関連しているかを検討する必要があると思われる。

膜結合型ケモカイン CX3CL1 (フラクタルカイン) は、CX3CL1 受容体である CX3CR1 を発現する CD8T や NK 細胞に対する遊走活性とともに、強固な接着作用も有する。小泉らは、CX3CL1 過剰発現マウス肺がん細胞株 (LLC-CX3CL1) を同所性に移植した結果、移植部位におけるがん細胞の増殖抑制ならびに縦隔リンパ節への転移を抑制することを明らかにした。その抑制効果の機序のひとつとして、遊離型 CX3CL1 によりがん部位への CD8T や NK 細胞などのキラー細胞の遊走と集積及び膜結合型 CX3CL1 によるがん細胞とキラー細胞との強固な接着を介した細胞障害性に基づく可能性を示した。

本セッションは内容が多岐にわたっておりその関連性を一つのイメージにすることは難しいが、様々な角度からの新規な試みや薬剤の開発とともに、今後、がんの予防や治療に向けていくつかのコンビネーションも考えていく必要があると思われる。





## ポスターセッション 8

### アポトーシス

モデレーター

河野 通明 (長崎大・院医菌薬)

### イントロダクション

がん細胞に対して選択的なアポトーシスを誘導することは、有効ながん化学療法に直結する上で重要である。本セッションでは、様々な薬剤によるがん細胞のアポトーシス誘導に関して、興味ある6演題の報告がなされた。

### サマリー

前田(近畿大・医)らは、多くの骨髄異形成症候群(MDS)患者においてGlutathion S-transferase theta 1 (GSTT-1)遺伝子に変異が認められること、変異型GSTT-1遺伝子とmTORの間に64%のhomologyがあること、変異型GSTT-1遺伝子を発現する細胞をRapamycinで処理すると増殖抑制、さらにアポトーシスが誘導されることを見だし、これより、変異型GSTT-1遺伝子を発現するMDS症例に対して、Rapamycinが有効な治療薬となる可能性を提示した。

近藤(富山医薬大・医)らは、U937細胞およびPC12細胞に対して、ニトロオキシド(Tempo:安定なフリーラジカル)と温熱の併用が、アポトーシスを増強することを見いだした。ここでは、Baxによるミトコンドリア外膜透過性亢進/Ca<sup>2+</sup>濃度上昇に伴うPT-pore開口、Cyt c遊離、ミトコンドリア機能障害が誘起されていることを認め、これが上記アポトーシス増強の原因である可能性を提示した。

内藤(岡山大・薬)らは、抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ、3'-Ethynylcytidine (ECyd)のアポトーシス誘導作用の分子機構に関する解析を進め、ここではRNA合成阻害(ストレス)を契機として、2,5A合成酵素系の活性化、RNase L活性化、JNK活性

化が誘起された後、ミトコンドリア系を介するアポトーシスが誘導されることを見だし、これよりRNase Lが新規抗腫瘍薬開発の標的となる可能性を提示した。

金(広島大・原医研)らは、固形癌(胃がん、乳がん等)に対する様々な抗がん剤の作用が、アンチセンス Bcl-2 (AS Bcl-2)の併用によって増強されることに関して、そこではIL-12産生増加、さらにCD80、CD83、CD86、CD27が増加することを見だし、これよりAS Bcl-2のアンチセンス効果と共に、pDC、B cellを介した免疫修飾作用が重要な役割を果たしている可能性を提示した。

団野(奈良医大)らは、超音波(US)の抗体治療に及ぼす効果を、CD20発現細胞を利用して解析している。すなわち、SU-DHL-4細胞株を抗CD20抗体/US各単独、併用処理した際のアポトーシス、生存率について比較した結果、抗CD20抗体単独処理群と比較して、US併用群では若干のアポトーシス誘導増強、さらに増殖抑制効果を認め、抗体治療における超音波処理併用の有効性を提示した。

車(鹿児島大・医)らは、抗がん剤抵抗性ATL細胞株(S1T)にヒ素を添加した際、S1T細胞の増殖抑制、さらにアポトーシスが誘導されること、ここではNF-κB(p65、p50)の核移行抑制、その結果としてSurvivinの発現が低下することを見いだした。SurvivinはATLの抗がん剤治療抵抗性因子であることより、ヒ素によるその発現抑制がアポトーシス誘導につながる可能性が提示された。

### まとめ

新規抗がん剤開発における新たな分子標的の同定、抗がん剤の効果増強など、興味深い知見が報告された。各研究がさらに発展し、その成果が実際のがん治療に応用されることを期待している。



## ポスターセッション9

### 腫瘍免疫、遺伝子治療、細胞骨格

モデレーター

井本 正哉 (慶大・理工)

本セッションでは、5題の発表があった。

菅谷 (産業医科大学) らは肺大細胞癌に対するCTLを誘導し、得られたクローンはHLA-A24拘束性にTaraのスプライシング型を認識して、さらに9merの抗原エピトープ(A904L-AG1)を同定したことを示した。また、この9merの改変ペプチドを複製したところ、この改変ペプチドはCTLの認識が増強した。さらに、A904L-AG1を認識するCTLは、改変ペプチドのテトラマーで染色されることが確認できたことを報告した。

小林(北大)らは、種々の植物からチューブリンに対する作用を有する化合物を同定した。ラン科シラン *Bletilla striata*からはチューブリン重合阻害活性を有するスチルベン関連化合物やビスベンジル関連化合物を見いだした。一方、シラネアオイ科シラネアオイ *Glaucidium palmatum*からチューブリン重合促進活性と脱重合阻害活性を有する数種のクマリン誘導体を見いだした。さらに、これらのチューブリン作用薬の構造活性相関が報告された。

土方(近畿大)らは自己白血病細胞に対する効率的な細胞障害活性の誘導方法を検討した。その結果、骨髄中白血病細胞やEBV-transformed lymphoblastoid B細胞株(LCL)と共培養することで標的細胞の細胞障害活性の上昇が見られた。そのEffector phase解析ではCD8+細胞に加えてCD4+CD25+細胞群の増加が観察された。

武田(国立がんセンター)らはsiRNA治療を見据えて、リポフェクション製剤におけるsiRNA細胞内取り込み効率に関連する遺伝子をマイクロアレーを用いて解析した。フローサイトメトリーでsiRNAの細胞内取り込み効率を測定し、高効率群、

低効率群およびコントロール群で遺伝子発現変動を解析したところ、細胞内取り込みが高効率で発現のみられた複数の候補遺伝子を同定した。この中には細胞の電化に関わる遺伝子が含まれていた。

水谷(B-Bridge International Inc)らは、目的遺伝子の発現阻害効率を最大化し、かつ非特異的遺伝子に対する影響を最小化するsiRNAの予測方法について、“B-algo”とよばれる独自のアルゴリズムとRT-PCRを用いた検討結果を報告した。また、複数の標的遺伝子のsiRNAをもちいて同時にそれらの標的遺伝子の発現を抑制させるようなsiRNAの設計方法に関する解析結果が報告された。さらに細胞内取り込み効率を高めるリバーストランスフェクションの改変方法やRT-PCRによる正確な検出方法が示された。

以上のように、本セッションでは基礎研究から治療を目指した研究まで幅広いスタンスでの研究報告がなされた。これらの研究のがん分子標的治療に向けたさらなる発展が期待される。



## ポスターセッション 10

### 低酸素

モデレーター

藤森 実 (信州大・医)

「癌と低酸素」という問題は、古くて新しいテーマである。癌腫瘍は基本的に低酸素環境にあり、この低酸素環境が放射線治療感受性を低下させていることがひとつの問題となっている。徳島大学工学部の堀らは、低酸素指向性放射線増感剤アゾマイシン-2-メチレン-4-シクロペンテン-1,3-ジオン誘導体を開発した。これは低酸素性細胞の還元活性を積極的に利用したもので、抗血管新生活性低酸素細胞の放射線増感剤である。低酸素環境を標的とした治療法として慶應義塾大学の大家は、低酸素状態で活性化される転写因子Hypoxia inducible factor (HIF) に注目し、腎細胞癌においてHIF- $\alpha$  を分子標的とした治療法を検討した。腎細胞癌では効率に HIF-1 $\alpha$  が欠失しているため HIF-2 $\alpha$  を分子標的にできる可能性を示し、これにより vascular endothelial growth factor (VEGF) の産生を制御する治療法を検討している。HIF-1 依存性に活性化するエンハンサーである VEGF プロモーター上の Hypoxia-responsive element (HRE) は、低酸素環境のモニターに利用できる可能性がある。京都大学放射線腫瘍学の前田らは、このHREと luciferase を利用して、HIF-1 依存的に luciferase を発現する細胞株を樹立。リアルタイムに HIF-1 活性をイメージングすることに成功した。この系を用いて、同じく京都大学の板坂らは、TOP3 (protein transduction domain(PTD) of HIV TAT, an oxygen-dependent degradation domain(ODD) of HIF-1, and procaspase-3. からなる融合タンパク) とパクリタクセル併用療法において、同所移植肺癌モデルにて、リアルタイムに治療効果を検討した。TOP3は、治療目的タンパクが ODD により酸素存在下では分解されることにより、低酸素細胞標的タンパクとして働

くものである。また、京都大学工学科の張らは、低酸素下で活性化される prodrug を開発。低酸素環境を標的としたがん治療の可能性を示した。

以上のように、低酸素環境は、分子標的という概念とはやや異なるが、Drug delivery system への応用という意味でも期待できる。

## 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療率への貢献度は、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

石塚 雅章 (微化研)	菅野 晴夫 (癌研)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)
尾形 悦郎 (癌研)	杉村 隆 (国立がんセンター)	豊島 聰 (医薬品機構)
加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	橋本 嘉幸 (共立薬大)
金丸龍之介 (舟田病院)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	浜岡 利之 (四天王寺国際仏教大)
北川 知行 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	村松 正實 (埼玉医大)

## 幹事

秋永 士朗 (協和発酵工業)	西條 長宏 (国立がんセンター)	中村 祐輔 (東大医科研)
秋山 伸一 (鹿児島大医)	佐々木康綱 (埼玉医大)	新津洋司郎 (札幌医大)
浅田 誠 (エーザイ)	島田 安博 (国立がんセンター)	西尾 和人 (国立がんセンター)
石岡千加史 (東北大加齢研)	杉本 芳一 (共立薬科大)	畠 清彦 (癌研)
今井 浩三 (札幌医大)	清宮 啓之 (癌研)	平岡 眞寛 (京大院医)
上田 龍三 (名市大医)	曾根 三郎 (徳島大医)	福岡 正博 (近畿大医)
上原 至雅 (国立感染症研)	田村 友秀 (国立がんセンター)	藤田 直也 (東大分生研)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	鶴尾 隆 (東大分生研)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	寺田 忠史 (大鵬薬品)	松田 彰 (北大院薬)
小野 真弓 (九大院医)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	宮園 浩平 (東大院医)
川田 学 (微化研)	富田 章弘 (癌研)	山口 俊晴 (癌研)
桑野 信彦 (久留米大)	内藤 幹彦 (東大分生研)	矢守 隆夫 (癌研)
河野 公俊 (産業医大)	中川 和彦 (近畿大医)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
小宮山寛機 (北里研)		

## 世話人

秋山 徹 (東大分生研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	西山 正彦 (広島大原医研)
浅野 茂隆 (早稲田大)	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 (京大院)	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 (東京理科大)
井本 正哉 (慶応大理工)	島田 隆 (日本医大)	伏谷 伸宏 (東大院農)
入村 達郎 (東大院薬)	清水 信義 (慶応大医)	本間 良夫 (島根大医)
植田 和光 (京大院農)	首藤 紘一 (乙卯研)	前田 浩 (バイオダイナミックス研)
及川 勉 (神奈川県立保健福祉大)	杉山 雄一 (東大院薬)	前原 喜彦 (九大院医)
大泉 康 (東北大院薬)	清木 元治 (東大医科研)	松島 綱治 (東大医)
大野 典也 (慈恵医大)	瀬戸 治男 (東農大)	宮坂 昌之 (阪大院医)
岡田 全司 (近畿中央病院)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小沢 敬也 (自治医大)	高井 義美 (阪大院医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
小俣 政男 (東大医)	田中 啓二 (都臨床研)	山添 康 (東北大院薬)
河野 通明 (長崎大薬)	谷口 維紹 (東大院医)	山本 雅 (東大医科研)
小林 淳一 (北大院薬)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	吉田 純 (名大院医)
済木 育夫 (富山医薬大)	中村 敏一 (阪大医)	吉田 稔 (理研)
酒井 敏行 (京都府立医大)	永沼 章 (東北大院薬)	綿矢 有佑 (岡山大薬)
阪口 薫雄 (熊本大医)		

# 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、東京都江東区有明 3-10-6 財団法人癌研究会癌化学療法センター  
(TEL: 03-3520-0111 内線5417 FAX: 03-3570-0484) 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：2006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：

〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6  
（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. この申込書に必要な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1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りの郵便局よりお振込下さい。
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) がん分子標的治療研究会 事務局

〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 (財) 癌研究会癌化学療法センター内

TEL: 03-3520-0111 (内線: 5417) FAX: 03-3570-0484

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1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りの郵便局よりお振込下さい。
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） がん分子標的治療研究会 事務局  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6  
（財）癌研究会癌化学療法センター内  
TEL：03-3520-0111（内線：5417） FAX：03-3570-0484

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）

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10回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ .....	3
2005年度分子標的研究奨励賞授与される .....	4
第9回がん分子標的治療研究会総会を終えて .....	8
第9回総会報告	
発表演題名一覧 .....	9
サマリー	
Symposium 1 分子医薬の新たな潮流 .....	16
Symposium 2 創薬と分子イメージング .....	18
Session 1 耐性因子、感受性因子 .....	21
Session 2 増殖因子・ホルモン・レセプター、転写因子 .....	23
Session 3 サイトカイン、その他 .....	26
Session 4 シグナル伝達系、細胞骨格 .....	28
Session 5 アポトーシス .....	29
Session 6 アポトーシス、腫瘍免疫 .....	30
Session 7 癌遺伝子産物・遺伝子治療 .....	31
Session 8 DNA複製・修復、テロメア・テロメラーゼ活性、細胞周期 .....	33
Session 9 低酸素 .....	35
Session 10 血管新生、転移・浸潤 .....	37
Poster Session 1～10 .....	39
がん分子標的治療研究会設立趣意書 .....	52
がん分子標的治療研究会 役員 .....	53
がん分子標的治療研究会 会則 .....	54
研究奨励賞募集要項 .....	56
入会申込書（個人会員・学生会員） .....	57
入会申込書（法人会員） .....	58