

がん分子標的治療研究会

Information

1. 第11回研究会総会は大阪で

2007年7月の研究会総会は、福岡正博先生のご尽力によって、大阪府・大阪国際交流センターを会場として開催されます(3頁参照)。

2. 2007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60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(2007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11回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2007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11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 (2006年9月30日現在)

顧問：15名
個人会員：699名
学生会員：118名
法人会員：24社
準法人会員：371名
海外個人会員：2名
合計 1,229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@jfc.or.jp

第11回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

第11回がん分子標的治療研究会総会

会長 福岡 正博

近畿大学医学部堺病院長

このたび第11回がん分子標的治療研究会をお世話させていただくことになりました。この研究会は、基礎医学、薬学などの研究者が多く参加され、演題も基礎的研究が多いようですが、私のような臨床医が会長を仰せつかり、光栄に思いますとともに重い責任を感じている次第です。近年、がん治療において分子標的薬の臨床応用が現実となり、今や分子標的薬でなければ、がん薬物療法にあらずの如き様相であります。そもそも分子標的薬とは、がん(細胞)の増殖・浸潤、転移、予後に関連する生物学的標的分子があり、それを標的として創られた薬剤であります。そして、*in vivo*において抗腫瘍活性を認め、その活性が標的分子の機能抑制によって起こっていることを証明する、いわゆる Proof of Principle (POP)研究が重要になります。このPOP研究は、基礎研究と臨床研究の共同作業であり、本研究会の目指す重要なテーマの一つだと思われます。そこで今総会の主テーマを“POP研究—臨床からのメッセージ”とさせていただきます。

現在、がんの有効性が認められている分子標的薬には、乳癌に対する抗 HER2 抗体の Trastuzumab (Herceptin)、B 細胞性リンパ腫に対する抗 CD20 抗体の Rituximab、非小細胞肺癌に対する EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)である Gefitinib (Iressa)、Erlotinib (Tarceva)、そして、BCR-Abl および c-Kit を標的とした Imatinib (Gleevec) が慢性骨髄性白血病と GIST に有効性が認められわが国でもすでに承認されています。さらに、抗 EGFR 抗体の Cetuximab (Erbiximab)、抗 VEGF 抗体の Bevacizumab (Avastin) が大腸癌、プロテアソーム阻害剤の Bortezomib (Velcade) が多発性骨髄腫、VEGF や PDGF など複数の分子を標的とした Soratinib や Sunitinib が腎癌に有効であることが示されています。これらのなかで、Trastuzumab、EGFR-TKI、Imatinib においては POP 研究が進んでおり、標的とする分子の過剰発現や遺伝子変異の検索によって有効性が予測できるようになっているし、EGFR-TKI や Imatinib では耐性のメカニズムまで明らかになっています。これら POP 研究はがんの個別化治療は勿論のこと、新たな治療薬の開発にもつながろうとしています。

本研究会では、POP 研究の成果を多く応募していただき、わが国における POP 研究の推進に結び付けるきっかけになることを期待しています。さらに、分子標的薬に関する臨床からの演題も多く応募していただき、臨床と基礎の共同研究のきっかけにもなるようなプログラムを企画したいと思っています。多くの研究者が参加していただき熱気のある討論を大阪で交わしていただきたく願っています。

第11回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

- テ — マ : POP 研究—臨床からのメッセージ
- 会 期 : 2007 年 7 月 5 日 (木)・6 日 (金)
- 会 場 : 大阪国際交流センター
〒 543-0001 大阪市天王寺区上本町 8-2-6
- 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 : 2007 年 2 月 28 日

2006年度研究奨励賞授与される

奨励賞選考にあたって

京都大学医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学

2006年度研究奨励賞選考委員長 平岡 真寛

本年度の研究奨励賞には8名の応募がありました。6名の選考委員の厳密な審査の結果、以下の2名の先生が選考された。

三嶋雄二氏(癌研究会癌化学療法センター):課題名 CD13/Aminopeptidase-Nの腫瘍における発現の意義、およびその阻害剤による抗腫瘍効果の機序の解析

日本で開発されたBestatinの抗腫瘍効果について、CD13/Aminopeptidase-Nに焦点を当て、アポトーシス抵抗性、転移能、血管新生に対する作用といった新しい観点から解析を進め新たな知見を得たものである。本研究はAminopeptidase阻害剤を新たな抗腫瘍薬開発に展開させる可能性を示したものとして高い評価を得た。

浦本秀隆氏(産業医科大学化学療法センター):課題名 原発性肺癌におけるDeltaNp73の機能解析及び分子標的治療の確立

呼吸器外科の臨床研究を基盤に抗癌剤耐性に関する基礎研究へに展開してきた。肺癌の化学療法に使用されるシスプラチン耐性細胞に過剰発現している Y-box-binding protein-1, CTF2 に関してプロモータ解析を通じて新たな知見を得た。またDeltaNp73の発現が独立した有意な予後因子であることを示した。原発性肺癌に関する数多くの知見を得て、多くの論文を発表していることが評価されたが、これらを分子標的治療にどのように結びつけるかが今後の課題である。

今回申請された応募者は、いずれも評価に値する研究業績を有していたが、分子標的治療にいたるまでに多くの研究が必要であり、またその視点が必ずしも明確でなかったものも散見された。今後の一層の発展を期待したい。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

がん分子標的治療研究会 研究奨励賞受賞にあたって

癌研究会癌化学療法センター

三嶋 雄二

「がん分子標的治療研究会 研究奨励賞」を受賞できましたことは私にとって大きな喜びでありご推薦いただきました矢守会長をはじめ委員会の皆様にはこの場を借りてお礼を申し上げます。

私は一昨年まで某食品会社のサラリーマンをしておりました。入社当時から、この会社で開発を行っていた癌治療に関わる製剤の承認申請、承認後は原料の調達、原体の製造管理などを担当させていただきましたが、私自身が癌の研究に取り組むことになったのは、30歳に近い年になってからということもあり、このような名誉ある賞を受賞することなど全く考えてもいませんでした。今回受賞の対象となった研究の出発点は、約7年前に自治医大の企業派遣研究生をしていた頃に遡ります。共同研究者が発見した白血病細胞にアポトーシスを誘導するペプチドを用いて、白血病細胞株に対する作用を研究していた際、前骨髄球性白血病のある細胞株だけが、このペプチドに対して全く反応をしないことを見いだしたことが始まりでした。その後、耐性の要因が細胞膜上に発現するプロテアーゼ CD13 / アミノペプチダーゼ N (CD13/APN)であることを突き止め、2002年の本学会で報告するとともに、JNCIという論文に投稿いたしました。この研究を端緒に、癌治療において、CD13/APNという分子をターゲットにすることができないかというテーマに取り組みはじめた訳ですが、幸運なことに、CD13/APNの酵素活性を阻害するbestatinという日本発の治療薬が、かなり古くから臨床に応用されていたことから、bestatinを用いて腫瘍細胞や、前述のアポトーシス誘導ペプチドの由来細胞である内皮細胞上に発現するCD13/APNの機能について研究を進めました。ちょうどこの頃、活性化した内皮細胞ではCD13/APNの発現が亢進しているという論文が米国のグループによりBloodという雑誌に報告されました。この報告は血管新生が旺盛な場所ほど、内皮細胞がCD13/APNを発現しているということを示したもので、すなわち成人においては腫瘍血管にかなり特異的にこの分子が発現することを示唆するものでした。同じ領域に一步前をいく研究者がいることについてショックを受けることになった一方で、CD13/APNが癌治療における標的分子となり得る可能性を強く示唆されたことで、私自身とても勇気づけられました。その後、内皮細胞に発現するCD13/APNは単に血管新生のマーカーというだけではなく、CD13/APNを発現する内皮細胞をアミノペプチダーゼ阻害剤で処理することで、内皮細胞の管腔形成を抑制できることを明らかにし、また、さらには、腫瘍細胞に発現するCD13/APNは腫瘍の運動能、転移能と密接に関係していることを2003年度のがん分子標的治療研究会にて報告させていただきました。

bestatinという薬剤は30年も前に発見され、臨床応用を開始して既に20年が経過しようとしていますが、この薬剤の抗腫瘍作用の機序は現在においても完全には解明されていませんでした。腫瘍や腫瘍血管に発現するCD13/APNの意義や、bestatin作用機序解明に対する私の行ってきた研究が、がん分子標的治療研究会により評価していただきましたこと光栄に思います。また近い将来、アミノペプチダーゼ阻害作用による腫瘍血管新生を抑制する作用を利用した、新規分子標的治療薬の開発への布石となれば幸甚に思います。

最後に受賞にあたり、研究を支えてくださった畠清彦先生を始め、癌研・癌化学療法センターの諸先生方、自治医大の小澤敬也教授を始めとする血液学講座の諸先生方、さらに癌研究への後押しをしていただいた森永乳業株式会社に深く感謝いたします。この経験を励みに、これからもなお一層の研究活動を続けていきたいと思えます。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞 受賞者の言葉

産業医科大学化学療法センター

浦本 秀隆

このたびは名誉あるがん分子標的治療研究会研究奨励賞を頂きまして、感激しております。臨床研修を始めた当初から胸部外科領域で日々主に、固形腫瘍の患者さんに接してきましたが、医療のベストが患者の生命予後に直結しないことも多く、現状の癌診療に疑問を抱き、研究を始めました。対象となる肺癌は悪性腫瘍の中で第1位であり、今後、更に増加の一途をたどりその死亡数は20年後には現在の2倍になると予測されています。現在行われている肺癌の治療としては外科治療、化学療法、放射線治療などがありますが、それらを組み合わせた集学的治療をもってしても治療成績は悪く、肺癌全体の5年生存率は10~20%で、I期肺癌であっても外科切除後約30%が再発し、死亡する難治性癌といえます。

Breakthroughとなる可能性のある治療は試みられているものの、その有効性については確立されたものではなく、新しい治療法の開発が急務と考えられます。近年のEGFRのTyrosine kinase inhibitorは大きなparadigm shift(変異診断→TKI選択に繋がる個別化医療)ですが、EGFR変異頻度等を考慮するとその対象は絞られるため、他の戦略が必要となります。

私は従来の臨床研究から開始し、大学院にて抗癌剤耐性に関する基礎研究に従事しました。つまり、原発性肺癌の治療に頻用されている抗癌剤のシスプラチンの耐性細胞にて過剰発現しているY-box-binding protein-1(YB-1)のプロモーター解析を通じ、p73がc-Mycと分子会合し、c-Myc/MaxのE-boxに対するDNA結合活性力を増強し、さらにその会合がc-Myc/Maxの分子会合を増強し、YB-1遺伝子発現制御をすることを報告しました。同じくシスプラチン耐性細胞において高発現しているCTF2がp53/p73が分子会合し、p21のプロモーター活性をそれぞれ、亢進/抑制する一方で、HMG1のプロモーター活性はp53によって抑制、p73によって亢進することを見い出しました。これらの事実はc-Myc、及びCTF2はp73と互いに分子会合することで各々標的遺伝子の発現に影響を与え、薬剤やX線、紫外線などでDNA損傷が起こった場合でも、転写因子および修復酵素の活性化は各々会合分子によって影響を受けること、また会合分子の存在様式により細胞応答が選択される可能性があることを示唆しています。また、腫瘍細胞においても遺伝子変異における過剰発現または形質転換能を獲得し、その増殖に関与しているPDGF(Platelet derived Growth factor)-receptorの遺伝子発現制御においてp73だけではなく、そのisoformであるΔNp73も重要であること、さらにp73のhistone acetyltransferases活性がNF- κ Bに影響し、PDGF β -receptorを制御することを明らかにしました。一方、臨床検体の解析にて、ΔNp73の発現は、原発性肺癌の独立した有意な予後因子であることや、また多段階癌発生と考えられている肺癌の分子機構を考慮すると単一の分子での制御には限界があるため、p53 familyの研究に加え、小胞体ストレス関連遺伝子やEGFRの解析も報告してきました。

かつて臨床研究と基礎研究は大きな距離があったようですが、現在の癌診療においてその溝はもはやないといってよいのではないのでしょうか。研修医のころ抱いた疑問(悪性化の相違は何が規定するのか?完全切除したのに、なぜこれほど早く転移するのか?等)の大半に未だ満足のいく回答を自分自身得ていませんが、今回、このような賞を頂き、指導者や仲間にも恵まれた事を深謝するとともに、賞の名に恥じないように今後より一層励もうと考える次第です。

第10回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第10回がん分子標的治療研究会総会

会長 矢守 隆夫

財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

がん分子標的治療研究会は、今年2006年をもって設立10周年を迎えました。それにふさわしい総会を考えると非常に重圧でもありましたが、第10回総会を、6月15日、16日の両日、東京の学術総合センターにおいて無事開催し、総演題数142題、参会者数439名を数え、幸いにも盛会のうちに終えることができました。このように盛り上げてくださった参会者の皆さま、協賛くださった皆さまにあらためまして心より御礼申し上げます。

本総会では、「創薬の新世代へ」を主題に、がん分子標的治療のこれまでの10年を総括し、あらたな10年への展望を語りたいと考えました。特別講演はNCI-FrederickのAnne Monks博士をお迎えし、細胞ベースの抗がん剤スクリーニングとインフォマティクスが融合したNCI60がいかにパワフルであるかをご講演いただきました。シンポジウムは、「新しい創薬の流れ」と題し、ケミカルバイオロジー・ケミカルゲノミクスの未来、テロメアやPI3Kを標的とする創薬、新しいトキシコゲノミクスを取り上げました。ミニシンポジウムは、「新規標的」と「新方法論」という課題を設定し、一般演題より演題を選びました。ランチョンセミナーでは、「分子標的薬10年の歩みと展望」、「抗体医薬10年の歩みと展望」、「分子標的薬耐性」、「がんのプロテオミクス」という4つのテーマを取り上げました。おのおの演者の先生にすばらしい講演をしていただいたおかげで、「創薬の新世代へ」をある程度表現できたのでは、と思います。そして、一般講演ですが、口演会場、ポスター会場ともに盛況で、熱心な討論が見られ、全体的に元気な印象が得られたのは、たいへん喜ばしいことでした。

なお、小さな試みとして、ポスターに関しては見る時間・討論時間を別枠とし、イブニングディスカッションの場も設けました。これは、異分野交流を活発化し、参会者間でのネットワーク作りにお役に立てばというねらいでした。また、本研究分野の将来を担う若手をエンカレッジするために若手限定の特別賞を設けました。賞を逃した若手も大いにがんばっていただきたいと思います。

終わりに、新たな10年の出発にあたり、本研究会が着実に発展してゆくことを祈ります。

第10回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題一覧

特別講演

モデレーター

鶴尾 隆

(財団法人癌研究会癌化学療法センター)

The NCI 60 Human Tumor Cell Line Anticancer Drug Screen: An Information-Rich Screen Complementary to Molecular-Targeted Screens

○ Anne Monks, Robert Shoemaker

SAIC-Frederick Inc. and Screening Technologies Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Frederick, Maryland, USA

シンポジウム

新しい創薬の流れ

モデレーター

上原至雅(国立感染症研究所・生物活性物質部)
矢守隆夫(財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部)

イントロダクション

○矢守隆夫

財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部
抗癌剤の分子標的の同定のためのケミカルバイオロジー

○長田 裕之

理研・抗生物質

化学療法を目指した酵母のケミカルゲノミクス

○吉田 稔

理研・化学遺伝

テロメア維持機構をターゲットとしたがん治療

○清宮 啓之¹、村松 由起子¹、佐藤 重男²、矢守隆夫³、鶴尾 隆^{4,5}

¹ 癌研・化療セ・分子生物治療研究部、² 癌研・化療セ・基礎研究部、³ 癌研・化療セ・分子薬理部、⁴ 癌研・化療セ・所長室、⁵ 東大・分生研

Cancer Cell Informatics による標的の同定法:

新規 PI3K 阻害剤 ZSTK474 の認定を例に

○矢口信一^{1,2}、山崎佳波¹、福井泰久³、矢守隆夫¹

¹ 癌研・化療セ・分子薬理部、² 全薬工業・中央研、

³ 東大院・農学生命科学・生物化学

創薬とトキシコゲノミクス

○菅野 純、相崎 健一、五十嵐 勝秀、北嶋 聡、中津 則之

国立衛研 毒性部

ミニシンポジウム 1

新規標的を求めて

モデレーター

福岡正博(近畿大学医学部第4内科)

富田章弘(財団法人癌研究会癌化学療法センターゲノム研究部)

膵癌の新規転移規定遺伝子の同定と分子標的治療の開発

○田中 真二

東京医科歯科大学 肝胆膵外科

オートタキシンはリゾホスファチジン酸受容体 LPA1 を介しグリオブラストーマ細胞の運動性を亢進する

○青木 淳賢^{1,2}、矢守 隆夫³

¹ 東京大学大学院 薬学系研究科、² さきがけ、

³ 財団法人 癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤 KRN951 の腫瘍血管新生・血管機能に対する作用

○中村 一英¹、田口 絵里¹、三浦 徹¹、久保 和生¹、澁谷 正史²、磯江 敏幸¹

¹ キリンビール株式会社 医薬探索研究所、

² 東京大学 医科学研究所 腫瘍抑制分野

ヒト癌細胞におけるアポトゾーム経路亢進とこれを標的とした癌選択的細胞死誘導:

癌分子標的としてのアシル CoA シンターゼ

○馬島 哲夫、矢守 隆夫、鶴尾 隆

財団法人 癌研究会 癌化学療法センター

第10回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 6月15日(木)

時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
9:25~9:30	開会の辞			
9:30~10:20	セッション1	癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(1)	菅根 三郎 石岡千加史	S1-1~S1-6
10:20~11:00	セッション2	癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(2)	今村 健志 藤田 直也	S2-1~S2-5
11:00~11:15	コーヒープレーク			
11:15~12:00	セッション3	細胞周期・DNA修復・感受性/耐性因子	杉本 芳一 西山 正彦	S3-1~S3-6
12:15~13:15	ランチョンセミナー1	抗体医薬10年の歩みと次世代抗体開発の展望 花井謙雄(BioWa Inc.)	上田 龍三	LS1
	ランチョンセミナー2	分子標的治療における臨床的薬耐抵抗性と そのメカニズム 西田俊朗(大阪大学大学院医学系研究科外科学)	轟 清彦	LS2
13:15~13:45	総会			
13:50~14:35	セッション4	DDS・イメージング・低酸素	内海 英雄 奥 直人	S4-1~S4-5
14:35~15:10	セッション5	アポトーシス(1)	内藤 幹彦 井本 正哉	S5-1~S5-5
15:15~16:05	特別講演	The NCI 60 Human Tumor Cell Line Anticancer Drug Screen: An Information-Rich Screen Complementary to Molecular-Targeted Screens Anne Monks and Robert Shoemaker (SAIC-Frederick Inc. and NCI, USA)	鶴尾 隆	
16:05~16:20	コーヒープレーク			
16:20~18:25	シンポジウム	新しい創薬の流れ	上原 至雅 矢守 隆夫	SY1~SY6
18:40~	懇親会			

第2日 6月16日(金)

時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
9:10~10:00	セッション6	アポトーシス(2)・転写因子・テロメラーゼ	酒井 敏行 豊田 美	S6-1~S6-6
10:00~11:00	ポスタービューイング			
11:00~12:00	セッション7	細胞運動・転移浸潤・血管新生	入村 達郎 渡木 育夫	S7-1~S7-7
12:15~13:15	ランチョンセミナー3	分子標的薬開発の10年と将来展望について 西尾和人(近畿大学医学部ゲノム生物学)	桑野 信彦	LS3
	ランチョンセミナー4	システム異常疾患としての癌の解明に向けた プロテオミクスの役割 白石哲也(ソニーコンピュータサイエンス研究所)	志和美重子	LS4
13:15~14:25	ミニシンポジウム1	新規標的を求めて	福岡 正博 富田 章弘	M1-1~M1-6
14:25~15:10	ミニシンポジウム2	新法論: DDS・miRNA・標的の同定・機能解析	上田 龍三 谷口俊一郎	M2-1~M2-4
15:15~17:00	ポスターセッション1	ポスターディスカッション シグナル伝達(1)		
	ポスターセッション2	シグナル伝達(2)		
	ポスターセッション3	HDAC・テロメラーゼ		
	ポスターセッション4	耐性因子・感受性因子		
	ポスターセッション5	転移浸潤		
	ポスターセッション6	血管新生		
	ポスターセッション7	アポトーシス(1)		
	ポスターセッション8	アポトーシス(2)・低酸素		
	ポスターセッション9	新規物質		
	ポスターセッション10	がん関連遺伝子・その他		
	ポスターセッション11	癌遺伝子産物・増殖因子		
	ポスターセッション12	効果増強・細胞周期		
17:00~	閉会式	Mixer、表彰式	向田 直史 福井 泰久 田原 宗俊 河野 公俊 清水 史郎 小野 眞弓 馬島 哲夫 新家 一男 川田 学 榎田 和光 水上 民夫 本間 良夫	P1-1~P1-7 P2-1~P2-8 P3-1~P3-6 P4-1~P4-7 P5-1~P5-8 P6-1~P6-7 P7-1~P7-7 P8-1~P8-7 P9-1~P9-6 P10-1~P10-6 P11-1~P11-7 P12-1~P12-5

小胞体ストレスにより誘導される遺伝子 NUCB1 による ATF6 の負の制御

- 築茂 由則¹、鶴尾 隆^{1,2}、富田 章弘²
 - ¹ 東京大学 分子細胞生物学研究所、² 財団法人 癌研究会 癌化学療法センター
- Aurora キナーゼの生理と病理
- 広田 亨
 - 財団法人 癌研究会 癌研究所 実験病理部

ミニシンポジウム 2

新方法論：

DDS・miRNA・標的同一・機能解析

モデレーター

上田龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学)

谷口俊一郎 (信州大学大学院医学研究科加齢適応医学系専攻分子細胞学部門分子腫瘍学分野)

固形癌の嫌気的環境を標的とした嫌気性菌ベクターによる腫瘍選択的治療

- 浜地 芳典¹、藤森 実¹、佐々木 貴之¹、日高 鮎美¹、天野 純¹、谷口 俊一郎²
 - ¹ 信州大学 医学部 第二外科、² 信州大学大学院医学研究科 分子腫瘍学

miRNA の機能解析を目指した microRNA 発現/機能阻害システムの確立

- 水谷 隆之、山田 佳世子
 - B-Bridge International, Inc.

第 10 回がん分子標的治療研究会総会ポスター

プロテオーム的手法による薬剤標的分子の同定

- 室井 誠、臼井 健郎、長田 裕之
 - 理研 抗生物質
- トランスジェニックキメラマウスによる分泌性蛋白質の迅速な新規インビボ機能解析システム
- 柿谷 誠、大島 毅、富塚 一磨
 - キリンビール(株) 医薬探索研究所

セッション 1

癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(1)

モデレーター

曾根三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野)

新規 dual Bcr-Abl/Lyn 阻害剤 NS-187 による imatinib mesylate 耐性機序克服

- 木村 晋也、芦原 英司、前川 平
 - 京都大学 医学部 輸血細胞治療部
- イマチニブメシル酸による Bcr-Abl 陽性白血病細胞のアポトーシス誘導における BH3-only 蛋白質の機能的意義
- 黒田 純也^{1,2}、木村 晋也²、芦原 英司²、前川 平²
 - ¹ 京都府立医科大学 血液病態制御学部門、² 京都大学附属病院 輸血細胞治療部

肺癌細胞株における EGFR gene alteration、シグナル伝達とゲフィチニブ感受性との関連の検討

- 岡部 崇記¹、岡本 勇¹、寺嶋 広頭¹、佐藤 太郎¹、田村 研治²、高田 實³、中川 和彦¹、福岡 正博¹
 - ¹ 近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門、² 近畿大学医学部奈良病院腫瘍内科、³ 近畿中央胸部疾患センター

ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) の変異を有する非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの第 II 相試験 (WJTOG0403)

- 田村 研治¹、岡本 勇²、菓子井 達彦³、里内 美弥子⁴、平島 智徳⁵、福岡 正博²
 - ¹ 近畿大学 医学部 奈良病院 腫瘍内科、² 近畿大学 医学部 腫瘍内科、³ 大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科、⁴ 兵庫成人病センター 呼吸器内科、⁵ 大阪府立呼吸器・アレルギーセンター 肺腫瘍科

Mutant EGFR の gefitinib 感受性増強機構

— mutant EGFR の代謝分子機構の検討 —

- 大森 亨^{1,2}、保坂 隆道²、安藤 浩一²、石田 博雄²、白井 崇生²、中嶋 賢尚²、奥田 健太郎²、廣瀬 敬²、大西 司²、堀地 直也²、西尾 和人³、西條 長宏⁵、足立 満²、黒木 登志夫⁴
 - ¹ 昭和大学 腫瘍分子生物学研究所、² 昭和大学 医学部 第一内科学教室、³ 国立がんセンター中央病院 支援施設、⁴ 岐阜大学、⁵ 国立がんセンター東病院

活性強化した新規合成 curcumin 誘導体を用いた新しいがん薬物療法の可能性

- 大堀 久詔¹、柴田 浩行²、角道 祐一¹、石岡 千加史¹
 - ¹ 東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野、² 東北大学病院腫瘍内科

セッション2

癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(2)

モデレーター

今村健志 (財団法人癌研究会癌研究所
生化学部)

藤田直也 (東京大学分子細胞生物学研究所)
アポトーシス抑制分子 FLIP による Wnt シグナル
増強の分子機構解析

○片山 量平、鶴尾 隆、内藤 幹彦

東京大学分子細胞生物学研究所

ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP₃) 結合
タンパク質 SWAP-70 と腫瘍の悪性化

○福井 泰久

東京大学 大学院 農学生命科学研究科

Focal adhesion kinase (FAK) を介する腫瘍増殖
シグナルの制御

- RNAi による腫瘍浸潤・転移抑制の可能性 -

○櫻間 一史^{1,2}、中島 元夫^{3,4}

¹岡山大学 医学部 消化器・腫瘍外科、

²重井医学研究所附属病院、

³ノバルティス ファーマ(株)筑波研究所、

⁴ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

ALK-5 キナーゼ阻害剤 A-83-01 は TGF-β による
Smad 依存性シグナルと EMT を阻害する

○今村 健志、東條 眞義、江幡 正悟、勝野 蓉子

財団法人 癌研究会 癌研究所 生化学部

前立腺間質細胞が産生する IGF-I による前立腺癌
細胞の増殖

○川田 学、増田 徹、池田 大四郎

微生物化学研究セ 沼津創薬医科学研究所

セッション3

細胞周期・DNA 修復・耐性/感受性因子

モデレーター

杉本芳一(共立薬科大学薬学部化学療法学講座)

西山正彦(広島大学原爆放射線医科学研究所)

レプトマイシン B によるサイクリン D1 発現抑制
機構の解析

○井本 正哉¹、土屋 綾子¹、吉田 稔²、田代 悦¹

¹慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科、

²理化学研究所 化学遺伝学研究室

Phenothiazine 類縁体による Eg5 阻害

○白井 健郎、長田 裕之

理研 抗生物質

GANP の機能異常と乳癌発症

○桑原 一彦^{1,2}、阪口 薫雄^{1,2}

¹熊本大学大学院医学薬学研究部免疫学分野、

²科学技術振興機構・戦略的創造推進事業

時計遺伝子 Clock 及び ATF4 転写システムと多剤耐性

○五十嵐 友紀、和泉 弘人、吉田 毅、新名 一郎、

若杉 哲郎、宮本 直哉、内海 健、河野 公俊

産業医科大学 医学部 分子生物学

Ribonucleotide reductase M1 subunit (RRM1) は膀胱癌
治療における gemcitabine 感受性に関与する

○中森 正二¹、中平 伸²、辻江 正徳²、柏崎 正樹¹、

武田 裕²、門田 守人²

¹国立病院機構 大阪医療センター、

²大阪大学 大学院 消化器外科

Rituximab 感受性の迅速評価法の確立と耐性機序の
解析

○三嶋 雄二^{1,2}、照井 康仁^{1,2}、杉村 夏彦^{1,3}、三嶋
裕子²、六代 顕子²、国吉 良子²、島 清彦^{1,2}

¹癌研 オリンパスバイオイメージングラボ、

²癌研 癌化学療法センター 臨床部、

³オリンパス株式会社

セッション4

DDS・イメージング・低酸素

モデレーター

内海英雄(九州大学大学院 薬学研究院)

奥 直人(静岡県立大学薬学部

医薬生命化学教室)

がん遺伝子 K-ras を標的としたがん分子標的治療
の試み

○奥 直人¹、木戸 智史¹、角田 優花¹、出羽 毅久²、
南後 守²、清水 広介¹、浅井 知浩¹

¹静岡県立大学大学院 薬学研究科 COE21、

²名古屋工業大学 物質工学専攻

高分子ナノミセル型薬剤・遺伝子デリバリー
システムによるがん標的治療

○西山 伸宏¹、片岡 一則²

¹東大院・医 臨床医工学部門、²東大院・工

マテリアル工学

移植癌モデルマウスにおけるレドックス同時画像
解析

○市川 和洋¹、矢守 隆夫²、鶴尾 隆³、内海 英雄¹

¹九州大学大学院 薬学研究院、

²(財)癌研究会癌化学療法センター、³東京大学

分子細胞生物学研究所

すい臓がん同所移植モデルを用いた低酸素がん細胞
のイメージングとターゲットング

○近藤 科江、板坂 聡、原田 浩、渋谷 景子、
平岡 眞寛

京大 医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

低酸素下癌細胞における DNA 修復遺伝子群の
発現変動

○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

セッション5

アポトーシス(1)

モデレーター

内藤幹彦(東京大学分子細胞生物学研究所)

井本正哉(慶應義塾大学理工学部)

cIAP1 分解誘導化合物によるアポトーシス増強

○関根 啓子^{1,2}、安部 史紀¹、西川 清広¹、鶴尾 隆^{2,3}、
内藤 幹彦²

¹日本化薬 研究開発本部 医薬研究所、

²東京大学分子細胞生物学研究所、

³財団法人 癌研究会 癌化学療法センター

TRAIL 誘導性アポトーシスにおける TAK1 の役割

○櫻井 宏明^{1,2}、小泉 桂一^{1,2}、済木 育夫¹

- ¹富山大学 和漢研 病態生化学、
²富山大学 21世紀COEプログラム
 癌の「分子標的併用療法・予防法」の開発
 ールテオリンによるDR5遺伝子の発現誘導と
 TRAIL誘導性アポトーシスの増強—
 ○堀中 真野¹、吉田 達士¹、中田 晋¹、白石 匠²、
 酒井 敏行¹
¹京都府立医大・院医・分子標的癌予防医学、
²京都府立医大・院医・泌尿器科学、
³京都府立医大・院医・分子生化学
 プロテアソーム阻害剤MG132はCHOPを介して
 DR5を誘導する—TRAILとDR5発現誘導剤併
 用による分子標的併用療法の開発—
 ○吉田 達士¹、白石 匠^{1,2}、中田 晋¹、堀中 真野¹、
 酒井 敏行¹
¹京都府立医大 院 分子標的癌予防医学、
²京都府立医大 院 泌尿器科学
 胃癌に対するプロテアソーム阻害剤PS-341の
 抗癌剤増強作用
 ○金 隆史¹、恵 美 学²、田 辺 和 照²
¹広島大学 原医研 国際放射線情報センター、
²広島大学 原医研 腫瘍外科

セッション6

アポトーシス(2)・転写因子・テロメラーゼ

- モデレーター
 酒井敏行(京都府立医科大学大学院
 医学研究科分子標的癌予防医学)
 豊田 実(札幌医科大学内科学第一講座)
 がん細胞膜をターゲットとするハイブリッド
 リポソームのアポトーシス誘導機構
 ○古水 雄志、松本 陽子、上岡 龍一
 崇城大学 大学院 応用生命科学専攻
 抗腫瘍活性物質13-deoxytedanolideの作用機序
 ○西村 慎一¹、松永 茂樹²、伏谷 伸宏²、吉田 稔¹
¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、
²東京大学大学院 農学生命科学研究科
 転写因子JDP2によるヌクレオソーム標的治療法
 開発の可能性
 ○横山 和尚
 (独)理化学研究所 BRC
 DNA配列を標的とするアルキル化ピロール
 -イミダゾールポリアミドの開発
 ○板東 俊和、杉山 弘
 京都大学 大学院理学研究科 化学専攻
 比較ゲノムによるp53標的遺伝子の探索：
 Vitamin D受容体を介した抗腫瘍効果における
 p53の役割の検討
 ○豊田 実¹、丸山 玲緒¹、佐々木 泰史²、見田 裕章²、
 鈴木 拓³、今井 浩三¹、篠村 恭久¹、時野 隆至²
¹札幌医科大学 医学部 第一内科、
²札幌医科大学 がん研究所 分子生物学、
³札幌医科大学 医学部 公衆衛生学
 テロメアG-tailを標的とした新規抗癌剤の開発
 ○田原 栄俊¹、清宮 啓之³、新家 一男²、井出 利憲¹
¹広島大学・大学院医歯薬学総合研究科、
²東京大学・分子細胞生物学研究所、
³財団法人癌研究会 癌化学療法センター

セッション7

細胞運動・転移浸潤・血管新生

- モデレーター
 入村達郎(東京大学大学院薬学系研究科)
 済木育夫(富山大学和漢医薬学総合研究所)
 メチルゲルフェリンの破骨細胞分化阻害と
 標的分子の同定
 ○川谷 誠¹、叶 直樹¹、室井 誠¹、井本 正哉²、
 長田 裕之¹
¹理研 抗生物質、
²慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科
 ヘパラーゼのCys437とCys542のジスルフィド
 結合はその活性化に必要である
 ○清水 史郎¹、室井 誠¹、高木 聡^{1,2}、Lai Ngit Shin^{1,2}、
 浅見 行弘¹、長田 裕之^{1,2}
¹理研 抗生物質、
²埼玉大学大学院 理工学研究科
 血小板凝集因子アグラスのヒト脳腫瘍における
 発現解析
 ○加藤 幸成¹、藤田 直也²、鶴尾 隆³
¹産業技術総合研究所 糖鎖工学研究センター、
²東京大学分子細胞生物学研究所 細胞増殖、
³財団法人 癌研究所癌化学療法センター
 マウス大腸癌細胞の肝転移における
 Asialoglycoprotein receptor 1 (Asgr1) の役割
 ○大橋 愛美、東 伸昭、入村 達郎
 東大院 薬 生体異物
 ヒト悪性胸膜中皮腫モデルマウスにおける癌抑制
 遺伝子MYO18B発現回復による腫瘍抑制効果
 ○生田 賢治、矢野 聖二、柿内 聡司、六車 博昭、
 曾根 三郎
 徳島大学大学院 分子制御内科学
 転移抑制遺伝子Cap43/NDRG1はヒト膵癌の血管
 新生や浸潤を制御する
 ○丸山 祐一郎^{1,2,3}、小野 眞弓^{3,4}、細井 文仁³、
 馬崎 雄二³、大家 真治³、木下 壽文^{1,2}、桑野
 信彦^{1,3}
¹久留米大学先端癌治療研究センター、
²久留米大学 外科学講座、³九州大学コロ
 ボレーションII、⁴九州大学院医 医化学
 VEGF高発現腫瘍における高分子化SN-38
 ナノ集合体NK012の抗腫瘍活性
 ○小泉 史明、松村 保広
 国立がんセンター東病院・がん治療開発部

ポスターセッション1

シグナル伝達(1)

- モデレーター
 向田直史(金沢大学がん研究所 組織分子)
 Seleniumによる乳癌細胞におけるEstrogen
 シグナル経路の障害
 ○呉 秀賢、笈 善行
 香川大学医学部泌尿器科
 Her2/neu高発現乳癌に治療効果をもつ低分子性
 抗癌剤の探索研究
 ○出水 彩、上里 新一
 関西大学 工学部 生物工学科

ERK-MAP キナーゼ経路の選択的遮断はヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の細胞死誘導効果を増強する

○尾崎 恵一、河野 通明

長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御学

RNA ヘリカーゼ rck/p54 による翻訳開始の脱制御と細胞増殖

○赤尾 幸博、中川 義仁

(財)岐阜県国際バイオ研究所

膵臓がんで過剰発現しているセリン／

スレオニン・キナーゼ、Pim-3 の、膵癌細胞株の細胞増殖過程での役割

○向田 直史

金沢大 がん研 組織分子

NF-κB 阻害薬 DHMEQ による慢性リンパ性白血病 (CLL) 治療の基礎的検討

○堀江 良一¹、渡邊 真理子¹、岡村 隆光²、平美紗子¹、泉二登志子²、宇都宮 興³、渡邊俊樹⁴、東原 正明¹、梅澤 一夫⁵

¹北里大医、²東京女子医大、³今村病院分院、

⁴東大院新領域創成科学、⁵慶應大理工

Tax Binding Peptide (TBP):

NF-κB 抑制効果を指標とした成人 T 細胞白血病の予防的治療法開発

○伊波 英克

大分大学 医学部 感染分子病態制御講座

ポスターセッション 2

シグナル伝達(2)

モデレーター

福井泰久(東京大学大学院農学生命科学研究科)

PDK1 による IKKβ のリン酸化を介した NF-κB 活性化

○田中 浩¹、藤田 直也¹、鶴尾 隆²

¹東京大学 分子細胞生物学研究所、

²財団法人癌研究会 癌化学療法センター

インテグリン活性化による悪性細胞のプログラム細胞死誘導とその分子機構

○羽原 広、加賀谷 紗織、今関 寿恵、深井 文雄

東京理科大学

AZD2171 は K-sam/FGFR2 を発現する胃癌に対し抗腫瘍効果を示す。

○武田 真幸¹、荒尾 徳三¹、横手 秀行¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、佐々木 博巳⁴、柳原 五吉⁵、田村 友秀³、西條 長宏³、西尾 和人^{1,2}

¹国立がんセンター中央病院支援施設、

²国立がんセンター研究所薬効試験部、

³国立がんセンター中央病院肺内科、

⁴国立がんセンター研究所分子腫瘍学部、

⁵国立がんセンター研究所実験動物管理室

PI3 キナーゼを分子標的とする新規抗腫瘍化合物 ZSTK474 :

(1) Cancer Cell Informatics によるターゲット予測

○山崎 佳波¹、旦 慎吾¹、矢口 信一^{1,2}、福井 泰久³、矢守 隆夫¹

¹財団法人 癌研究会 癌化学療法センター

分子薬理部、²全薬工業株式会社 中央研究所、

³東大院 農学生命科学研究科 生物化学

PI3 キナーゼを分子標的とする新規抗腫瘍化合物 ZSTK474 :

(2) PI3 キナーゼ阻害の特異性と阻害経路の解析

○小清水 一郎¹、矢口 信一^{1,2}、吉見 直¹、松野 俊行¹、渡辺 哲夫¹、矢守 隆夫²

¹全薬工業株式会社 中央研究所、²財団法人

癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部

PI3 キナーゼを分子標的とする新規抗腫瘍化合物 ZSTK474 :

(3) *in vivo* 抗がん効果とその分子メカニズム解析

○吉見 直¹、矢口 信一^{1,2}、小清水 一郎¹、松野 俊行¹、渡辺 哲夫¹、矢守 隆夫²

¹全薬工業株式会社 中央研究所、²財団法人

癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部

PI3 キナーゼ / Akt 経路遮断剤と Doxorubicin の併用による細胞死誘導増強

○藤原 雄介、高野 大樹、谷村 進、尾崎 恵一、河野 通明

長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御学

Bhd 欠失腎腫瘍における分子標的の探索:

mTOR 経路の検討

○高木 裕美子、小林 敏之、樋野 興夫

順天堂大学・医・第二病理

ポスターセッション 3

HDAC・テロメラーゼ

モデレーター

田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科細胞分子生物学研究室)

P3-1-アミノベンズアミド基を有する新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の癌細胞増殖抑制活性とその分子機構

○前田 泰司、上里 新一

関西大学 工学部 生物工学科

ヒストンデアセチラーゼ 6 選択的阻害薬の設計、合成と生物活性評価

○鈴木 孝禎¹、吉田 稔²、中川 秀彦¹、宮田 直樹¹

¹名古屋市立大学大学院 薬学研究科、

²理化学研究所

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の多剤耐性骨肉腫細胞に対する効果:

オートファジーを介する細胞死の誘導

○岡田 貴充、田仲 和宏、崎村 陸、松延 知哉、花田 麻須大、中村 幸之、李 岩、高崎 実、山本 俊策、岩本 幸英

九州大学整形外科

分子標的を目的とした NK 細胞におけるテロメラーゼ活性の誘導

○山田 修¹、川内 喜代隆²

¹東京女子医大、²東京女子医大東医療センター

キナーゼ MAPKAPK3 阻害によるテロメラーゼ活性抑制と癌細胞増殖抑制

○和田 直也、中島 弘人

第一製薬株式会社 創薬開拓研究所

キラールヘリセンによるエナンチオ選択的テロメラーゼ活性阻害

○篠原 憲一、板東 俊和、杉山 弘

京都大学大学院 理学研究科 化学専攻

ポスターセッション4 耐性因子・感受性因子

モデレーター

河野公俊(産業医科大学医学部分子生物学)
骨髄腫から産生される Wnt3 は、自らに働いて RhoA シグナルを活性化し、結果として CAM-DR を惹起する

○千葉大樹^{1,2}、小船雅義^{1,2}、河野豊¹、瀧本理修¹、松永卓也¹、加藤淳二¹、濱田洋文²、新津洋司郎¹

¹札幌医科大学 内科学第四講座、

²札幌医科大学 分子医学研究部門

ABC トランスポーターの発現制御機構の解明

○片山和浩¹、杉本芳一^{1,2}

¹共立薬大・化学療法学講座、

²癌研・癌治療セ・遺伝子治療

造腫瘍性ヒト前立腺癌 LNCaP-CR における

angiogenin 産生のメカニズム

○荒川正行、川田学、池田大四郎

微化研・沼津

プロテアソーム阻害剤 TP-110 に対する耐性前立腺癌細胞株の樹立と耐性機序の解析

○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

ラットにおける経口イリノテカンの体内動態に及ぼすゲフィチニブ前投与の影響

—胆汁排泄・臓器内濃度

○佐野和美、池上洋二

明治薬科大学

転写因子 ZNF143 と p73 の会合及びシスプラチン耐性

○若杉哲郎、和泉弘人、五十嵐友紀、宮本直哉、内海健、河野公俊

産業医科大学 医学部 分子生物学

セファランチンによる抗癌剤のアポトーシス増強作用とそのメカニズム

○車暁芳¹、池田龍二^{1,2}、山口辰哉²、牛山美奈²、武田泰生²、柴山良彦²、古川龍彦¹、原口みさこ¹、秋山伸一¹、山田勝士²

¹鹿児島大・院・医歯学総合・分子腫瘍、

²鹿児島大学病院 薬剤部

ポスターセッション5 転移浸潤

モデレーター

清水史郎(理化学研究所中央研究所長田抗生物質研究室)

NF-κB 阻害剤 (-)-DHMEQ による乳癌細胞の VEGF と MMP の発現抑制

○北嶋徳明、梅澤一夫

慶大・理工・応用化学

アクチン結合タンパク質であるカルポニン h1 による抗腫瘍効果の検討

○竹岡みち子、田口綾子、谷口俊一郎

信州大学 大学院 医学研究科 分子腫瘍学
遠隔転移を認めた子宮頸癌と小細胞肺癌における血液中腫瘍細胞発現

○播磨洋子、澤田敏

関西医科大学放射線科

Follistatin の肺癌遠隔転移に及ぼす影響とそのメカニズムの解析

○荻野広和、矢野聖二、柿内聡司、生田賢治、六車博昭、曾根三郎

徳島大学大学院 HBS 研究部分子制御内科学

ヘパラーゼの C 末端側にある保存された疎水性領域は活性化に必要である

○Lai Ngit Shin^{1,2}、清水史郎¹、長田裕之^{1,2}

¹理研 抗生物質、

²埼玉大学大学院 理工学研究科

免疫賦活型 CpG オリゴヌクレオチド複合体を用いた腹膜播種性癌転移抑制

○梅山夕香里、西川元也、山下富義、橋田充

京都大学 大学院薬学研究科

Iejimalide A, B の作用機構解析

○風見紗弥香^{1,2}、室井誠¹、川谷誠¹、久保田高明³、白井健郎¹、小林淳一³、長田裕之¹

¹理研 抗生物質、²埼玉大学大学院 理工学研究科、

³北海道大学大学院 薬学研究科

がん転移に関わる新規標的分子 Junctional Adhesion Molecule-C (JAM-C) の機構解析

○石田悠記、布施千秋、疋田智也、清水広介、浅井知浩、奥直人

静岡県立大学大学院 薬学研究科 COE21

ポスターセッション6 血管新生

モデレーター

小野真弓(九州大学大学院医学研究院
医化学分野)

海綿由来イソマラバリカン型トリテルペンの HU-VEC 選択的増殖抑制効果

○青木俊二、真川万実、小林資正

大阪大学 大学院薬学研究科

炎症性応答性の癌進展と血管新生におけるマクロファージの関与

○木村祐介¹、中尾新太郎²、上田秀一²、フォトバティアバス¹、丸山祐一郎¹、馬崎雄二³、細井文仁³、高森信三¹、白水和雄¹、桑野信彦^{1,3}、小野真弓²

¹久留米大学 先端癌治療研究センター、

²九州大学 院医 医化学、

³九州大学 コラボレーション II

末梢血単核球を用いた VEGF/VEGFR シグナルの遺伝子発現解析

○下山達^{1,2,3}、山本昇¹、河石真²、深井順也²、加藤晃史²、坂井和子²、武田真幸²、木村英晴²、荒尾徳三²、横手秀行²、山田康秀¹、田村友秀¹、西尾和人²

¹国立がんセンター中央病院 内科、

²国立がんセンター中央病院計画病棟支援施設、

³東京都立がん・感染症センター駒込病院

NK4 による血管内皮細胞と細胞外マトリックス相互作用の阻害

○酒井克也、松本邦夫、中村敏一

阪大院 医 分子組織再生

海洋生物由来の低分子血管新生阻害剤

○中尾 洋一

東京大学 大学院農学生命科学研究科
カボジ肉腫ウイルスの遺伝子LANAによるVEGF
レセプター発現の増強

○村上 裕子、深澤 秀輔

国立感染症研究所 生物活性物質部
新規血管新生抑制剤 epoxyquinol B の作用機序に
関する研究

○神山 洋^{1,2}、掛谷 秀昭¹、長田 裕之^{1,2}

¹ 理研 抗生物質、

² 埼玉大学大学院 理工学研究科

ポスターセッション7

アポトーシス(1)

モデレーター

馬島哲夫(財団法人癌研究会癌化学療法
センター基礎研究部)

VDAC1 siRNA を用いたフラノナフトキノン誘導
体の作用機序の検討

○島村 英理子¹、平井 圭一¹、島田 ひろき¹、
小山 淳子²

¹ 金沢医科大学 医学部 分子細胞形態科学、

² 神戸薬科大学 分析化学

In vitro アポトーシス再構成系による新規低分子
Bcl-2 阻害剤の探索

○高橋 基夫¹、清水 寿通¹、西鳥羽 剛²、片岡 之郎¹

¹ キリンビール(株) 医薬探索研究所、

² キリンビール(株) 医薬開発本部

PKC 活性化剤 Indolactam 誘導体による DR5 発現
誘導作用

○加藤 正徳¹、鈴木 賢司¹、杉本 芳一²、寺田
忠史¹、吉田 達士³、酒井 敏行³

¹ 大鵬薬品工業株式会社 飯能研究センター、

² 大鵬薬品工業株式会社 徳島研究センター、

³ 京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

TRAILレセプター誘導作用をもつセスキテルペン
二量体型ショウガ科植物成分

○大槻 崇¹、石橋 正己¹、矢守 隆夫²、林 正彦³、
小宮山 寛機³

¹ 千葉大院薬、²(財)癌研究会癌化学療法センター、

³ 北里研究所

癌の「分子標的併用療法」―ツニカマイシンによる
TRAIL 誘導性アポトーシスの増強―

○白石 匠^{1,2}、吉田 達士¹、中田 晋¹、堀中 真野¹、
酒井 敏行¹

¹ 京都府立医大・院・分子標的癌予防医学、

² 京都府立医大・院・泌尿器科学

TRAIL 感受性増強物質、Cycloanthranilylproline

○長谷川 寛雄¹、小宮山 寛機²、石橋 正己³、
林 正彦²、砂塚 敏明²

¹ 長崎大学大学院医歯薬総合研究科、² 北里研究所、

³ 千葉大学 大学院 薬学研究科

RNA 合成阻害剤 3'-Ethynylcytidine(ECyd)のRNase
L 活性化を介したアポトーシス誘導機構 -RNase L
の分子標的因子としての可能性 -

○内藤 智春¹、横川 達史¹、金 恵淑¹、在原 康隆¹、
赤坂 亜希子¹、松田 彰²、佐々木 琢磨³、福島
正和⁴、北出 幸夫⁵、綿矢 有佑¹

¹ 岡山大学大学院 自然科学研究科、² 北海道大学
大学院 薬学研究科、³ 金沢大学がん研究所、

⁴ 大鵬薬品工業株式会社 徳島研究センター、

⁵ 岐阜大学工学部生命工学科

ポスターセッション8

アポトーシス(2)、低酸素

モデレーター

新家一男(東京大学分子細胞生物学研究所)

Bcl-2 siRNAと新規カチオンリポソーム複合体
の抗腫瘍作用

○佐藤 洋平

日本新薬株式会社 創薬研究所

ポリ酸を用いた抗腫瘍作用におけるアポトーシスと
オートファジーの誘導

○緒方 亜弥¹、柳衛 宏宣²、久智行²、山瀬 利博¹、
江里口 正純²

¹ 東京工業大学 資源化学研究所、² 東京大学

先端科学技術研究センター

アポトーシス誘導複合脂質膜の乳がんに対する
抑制効果

○市原 英明、永見 英明、松本 陽子、上岡 龍一

崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

焼酎蒸留粕成分のアポトーシス誘導によるがん
細胞増殖抑制

○田上 修、古水 雄志、後藤 浩一、上岡 龍一

崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

PARPの活性化による低酸素下の癌細胞死の誘導

○向井 睦子、井上 正宏

大阪府立成人病センター 研究所 生化学

低酸素で誘導されるアポトーシスの2-デオキシ-
D-リボースによる抑制機構

○池田 龍二¹、車 暁芳²、牛山 美奈¹、山口 辰哉¹、
柴山 良彦¹、武田 泰生¹、古川 龍彦²、山本 雅達²、
山田 勝士¹、秋山 伸一²

¹ 鹿児島大学病院 薬剤部、² 鹿児島大学大学院

分子腫瘍学

新規GRP78転写抑制物質 prunastatinに関する研究

○梅田 幸子¹、新家 一男^{1,2}、千々和 修平¹

¹ 東大分生研、² 産総研 生物情報解析センター

ポスターセッション9

新規物質

モデレーター

川田 学(財団法人微生物化学研究会・微生
物化学研究センター 沼津創薬医学研究所)

Bcl-X_Lの機能を克服する新規物質インセドニンの
作用機序解析

○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

放線菌由来細胞毒性物質・ブラシリカルジン類の
構造と活性

○小林 淳一、久保田 高明

北海道大学 大学院薬学研究科

タンパク質のSUMO化を阻害する新規化合物の探索

- 福田 勲¹、伊藤 昭博¹、木村 賢一²、吉田 稔¹
¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、
²岩手大・農・農業生命科学・食品健康科学
抗腫瘍活性バンレイシ科アセトゲニン類の全合成
と抗腫瘍活性評価
- 小島 直人¹、矢守 隆夫²
¹大阪大学大学院薬学研究科、²(財)癌研究会
癌化学療法センター
ブラジル原産マメ科植物 *Ateleia glazioviana* より
単離された新規イソフラボン誘導体 *glaziovianin A*
の構造と細胞毒性活性
- 横須賀 章人¹、矢守 隆夫²、三卷 祥浩¹
¹東京薬科大学 薬学部 漢方資源応用学教室、
²(財)癌研究会 癌化学療法センター
- EGFR チロシンキナーゼ阻害を指向したホウ酸
キナゾリン化合物の合成を生物活性
- 中村 浩之¹、上原 至雅²、渋谷 正史³
¹学習院大学 理学部 化学科、
²国立感染症研究所、³東京大学医科学研究所

ポスターセッション 10 がん関連遺伝子・その他

モデレーター

植田和光

(京都大学大学院農学研究科応用生命科学)

アミノ酸トランスポーター LAT1 を用いたがんの
悪性度診断法の開発

- 坂田 武^{1,2}、フェルダス ゴラム^{1,2}、金井 好克³、
岡安 勲²、遠藤 仁^{1,3}

¹株式会社 富士バイオメディックス、

²北里大学 医学部 病理学教室、

³杏林大学 医学部 薬理学教室

肺扁平上皮癌で発現が亢進している新規 RNA
ヘリカーゼ、DDX39

- 杉浦 健之

第一製薬株式会社 創薬開拓研

胃癌細胞の一部は幹細胞マーカー「CD133」を発現
している

- 荒尾 徳三¹、山田 康秀²、河石 真¹、加藤 晃史¹、
深井 順也¹、坂井 和子¹、武田 真幸¹、木村 英晴¹、
下山 達¹、横手 秀行¹、西尾 和人¹

¹国立がんセンター中央病院 支援施設、

²国立がんセンター中央病院 内科

造血細胞移植後の腫瘍抗原特異的 CTL の解析

- 森田 百合子、平家 勇司、高上 洋一

国立がんセンター中央病院

IgG1 以外の抗体分子のエフェクター機能に対する
Fコース除去の効果

- 丹羽 倫平¹、秋永 士朗²、設楽 研也¹

¹協和発酵工業(株) 医薬研究センター、

²協和発酵工業(株) 国際開発部

超音波の分子的治療応用の可能性

- 近藤 隆

富山大学 医学部 放射線基礎医学

ポスターセッション 11 癌遺伝子産物・増殖因子

モデレーター

水上民夫 (長浜バイオ大学・

バイオサイエンス学部)

Gefinitib(IRESSA) による CDK inhibitor p27 誘導
機構の解明

- 片寄 友、小野川 徹、林 洋毅、海野 倫明
東北大学 肝胆膵外科

EGFR/HER2 阻害薬 MP-412 は Erlotinib/Gefitinib
両剤に耐性の EGFR 変異を有するヒト肺癌細胞に
対する *in vivo* 抗腫瘍活性を示す

- 藤井 明啓、鈴木 毅、中村 秀男

三菱ウェルファーマ(株) 創薬第4研究所

胸水中 DNA を用いた EGFR 遺伝子変異の検出

- 木村 英晴¹、藤原 豊²、曾根 崇¹、笠原 寿郎¹、
田村 友秀²、西尾 和人³

¹金沢大学医学部附属病院呼吸器内科、

²国立がんセンター中央病院内科、

³国立がんセンター中央病院支援施設

4 型胃癌における TGFβ-R(transforming growth
factorβ-receptor) 阻害剤 A-77 と S-1 との併用効果

- 川尻 成美¹、八代 正和¹、宮園 浩平²、平川 弘聖¹

¹大阪市立大学大学院 腫瘍外科、

²東京大学大学院医学系研究科病因病理学

炎症性サイトカインによるアンドロゲンレセプター
機能の変化

- 山崎 洋子、川田 学、百瀬 功、池田 大四郎
微化研・沼津

消化管間質腫瘍 (GIST) における E7080 の KIT
シグナル阻害に基づく抗腫瘍効果について

- 山本 裕之¹、渡辺 達夫²、鶴岡 明彦¹、若林
利明¹、浅田 誠¹

¹エーザイ株式会社 創薬第二研究所、

²エーザイ株式会社 臨床開発センター

悪性グリオーマにおける EphA4 レセプターの発現
と機能解析

- 深井 順也¹、深井 順也^{1,2}、横手 秀行^{1,2}、山中
龍也³、荒尾 徳三¹、西尾 和人¹

¹国立がんセンター中央病院 11 階支援施設、

²和歌山県立医科大学 脳神経外科、

³新潟大学脳研究所 脳神経外科

ポスターセッション 12 効果増強・細胞周期

モデレーター

本間良夫 (島根大学医学部生命科学講座)

核移行型 PTEN の遺伝子導入による殺細胞効果の
増強

- 横手 秀行、荒尾 徳三、武田 真幸、西尾 和人

国立がんセンター研究所 薬効試験部

アノイキス誘導療法に関する基礎的研究

ーインテグリン不活性化ペプチドによる腫瘍細胞
の抗がん剤感受性増強ー

- 中根 由富、村岡 正裕、佃 次郎、深井 文雄

東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

α -tubulin および aurora-A の細胞内動態に及ぼす
インダノシンの作用

○岡 茂範^{1,2}、杉本 憲治²

¹長瀬産業(株)・研究開発センター、

²大阪府立大学大学院・生命環境科学

微小管作用薬 TZT-1027 の薬力学的作用遺伝子の
同定

○加藤 晃史¹、下山 達^{1,2}、夏目 紹隆³、西尾 和人^{1,4}

¹国立がんセンター中央病院 支援施設、

²東京都立駒込病院、³あすか製薬(株)、

⁴国立がんセンター研究所 薬効試験部

分化誘導剤 cotylenin A と rapamycin によるヒト
乳癌細胞の増殖抑制と cyclin G2 発現誘導

○粕壁 隆¹、角 純子¹、本間 良夫²

¹埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所、

²島根大学 医学部

システム異常疾患としての癌の解明に向けた
プロテオミクスの役割

○白石 哲也

ソニーコンピュータサイエンス研究所

ランチョンセミナー 1

モデレーター

上田龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究
科臨床分子内科学)

共催:

協和発酵工業株式会社

抗体医薬 10 年の歩みと次世代抗体開発の展望

○花井 陳雄

BioWa Inc.

ランチョンセミナー 2

モデレーター

島 清彦 (財団法人癌研究会有明病院・
癌化学療法センター臨床部)

共催:

ノバルティスファーマ株式会社

分子標的治療薬における臨床的薬剤抵抗性と
そのメカニズム

○西田 俊朗

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座

ランチョンセミナー 3

モデレーター

桑野信彦 (久留米大学先端癌治療研究
センター)

共催:

大鵬薬品工業株式会社

分子標的薬開発の 10 年と将来展望について

○西尾 和人

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

ランチョンセミナー 4

モデレーター

志和美重子 (サイファージェン・
バイオシステムズ株式会社横浜研究所)

共催:

サイファージェン・バイオシステムズ
株式会社



特別口演

The NCI 60 Human Tumor Cell Line Anticancer Drug Screen: An information-Rich Screen Complementary to Molecular-Targeted Screens

モデレーター 鶴尾 隆 (癌研・化療セ)

演者 Anne Monks (National Cancer Institute)

NCIでは1959年より国家プロジェクトとして大規模に抗がん剤スクリーニングを行っている。スクリーニングの方法としては、古くはL1210, P388などのマウス白血病がもちいられてきたが、1980年代後半にNCI-60 (60種ヒトがん細胞パネル) が樹立され、最近ではNCI-60といくつかの分子標的スクリーニングが相補的に実施されている。また、癌研化療センターにおける抗がん剤スクリーニングはNCIとの連携により実施されてきた歴史がある。Monks博士の口演では、NCIの抗がん剤スクリーニングについての発表がなされた。

従来までの化合物指向スクリーニングが、1986年以降になると、病気指向のスクリーニングとかわってきた。NCIでは、抗がん剤スクリーニングの1つとして60系統の癌細胞からなるCell Lineパネルを使用する手法を発展させてきた。NCIの60 Cell Lineパネルは白血病、非小細胞肺癌、大腸癌、脳腫瘍、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、前立腺癌、乳癌の9種60系統の癌細胞からなる。このNCI-60をモデルに、日本人に多い胃がんのCell lineを加えて再編したものが癌研のJFCR-39 Cell Lineパネルである。

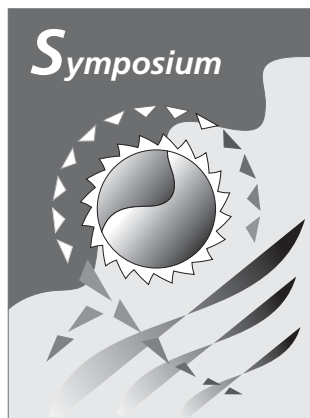
NCI-60を用いたスクリーニング方法の1つとして、COMPARE解析がある。これは、各Cell Lineの薬剤感受性として、GI50, TGI, LC50をとり、それぞれの細胞の感受性をヒストグラムデータにし、Finger Printとしてデータを蓄積し、この蓄積されたデータと、既知の薬剤のFinger Printデータとを比較することで、抗腫瘍活性を示す新規薬剤の標的分子の情報が取得できるというものである。NCIでは活性未知化合物に対して、まず3Cell Line

での前検討後、60 Cell Lineパネルを用いて、薬剤感受性試験を行い、化合物を絞る。その後、*in vivo*での試験 (*Xenograft* モデル、Hollow Fiber Testing など) がなされる。このNCI-60を用いた各化合物のFinger Print, *in vivo*のデータ、さらには60 Cell Lineのアレイデータなどは統合され、NCIのDTP web サイトにおいて蓄積されている。(http://dtp.nci.nih.gov 参照)

後半では、NCI-60をもとにして得られてきた数多くのサクセスストーリーが紹介された。HalichondrinB がCDK インヒビターであることが同定され、その誘導体のE7389で臨床試験がPhase IIまで進められていることや、SalicylilalamideA, PS341, Bortezomib, Anthrax Lethal Factor (炭素菌致死因子) などの標的分子、MDR-1の標的化合物など、多くの新しい知見がNCI-60から明らかにされてきた。

まとめ

1980年代後半からNCI-60 Cell Line Panelと多くのスクリーニング系が樹立され、膨大な量の情報が蓄積されてきた。これを用いることで、抗がん剤をはじめとする様々な化合物の標的分子を*in silico*に同定し、解析していくことが可能になる。NCI-60により数多くの分子標的薬剤のSeedsが生み出されており、癌の分子標的治療研究において、非常に有用なツールの宝庫であるといえる。



シンポジウム

新しい創薬の流れ

モデレーター 矢守 隆夫 (癌研・化療セ・分子薬理)
上原 至雅 (国立感染症研)

はじめに

本シンポジウムは、上原(感染研)と私がオーガナイザーとなり、「新しい創薬の流れ」と題して、図1の通り5題の講演を組んだ。

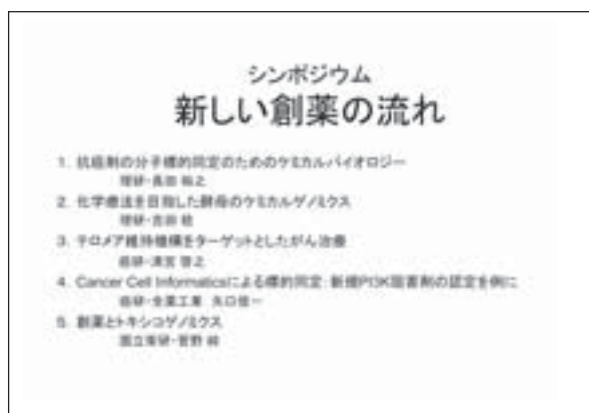


図1

講演に先立ちイントロダクション担当の私は、アカデミアにおける抗がん剤創薬への取り組みとして、自分が班長を務める化学療法基盤情報支援班(科研費・がん特定領域研究による)の活動を紹介した。この班は、図2に示すとおり、がん化学療法における基盤情報を収集・整理し、その情報を提供することにより、基礎研究から生じたシードがトランスレーショナルリサーチなどの応用に発展するよう研究支援をおこなうことがその使命である。実際には、分子標的阻害物質の探索・評価、標準阻害剤キットの提供などを行っている。創薬をめざす方々にぜひこの班を活用してほしいという思いでこの支援組織の紹介をした。また、本日のシンポジウムはこの班の関係者を中心に構成した。いずれも創薬を真剣に考えておられるので、おのおのの観点から新しい創薬の流れを紹介して下さるものと考えた。

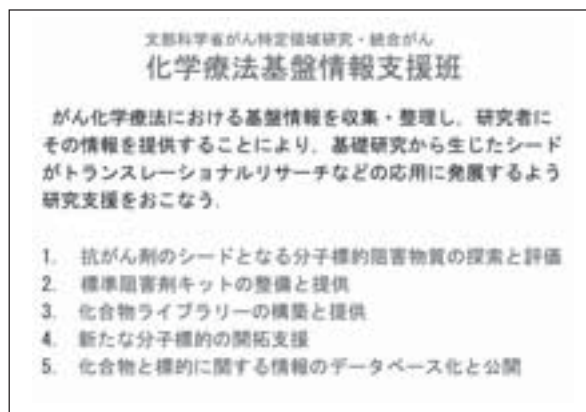


図2

内容紹介

一番目の演者、長田(理研)は、「抗がん剤の分子標的の同定のためのケミカルバイオロジー」について講演した。ケミカルバイオロジーとは、有機化学の観点から生命現象の解明を目指す研究、すなわち低分子阻害剤をバイオプローブとして生物機能を解析するものであり、分子標的治療研究にパラダイムシフトをもたらすことが期待される。ここでは彼らが実践中の二つのアプローチを紹介した。一つは、2次元電気泳動法を用いた差異解析である。出芽酵母に様々な薬剤を処理し、その蛋白質を2次元電気泳動で網羅的に分析した。薬剤ごとにその処理前後で、移動度や発現量が変動する蛋白質をデータベース化し、クラスター解析すると薬剤によってはクラス分類が可能であった。2次元電気泳動パターンを比較参照することにより標的未知の化合物の標的を同定しうる。図3はその例である。もう一つは、化合物アレイを用いた結合蛋白質の解析である。長田らは、特定の蛋白質と相互作用する低分子リガンドを見出すために、基盤状に多種多様な構造を有する化合物を固定する新しい化合物アレイ技術を開発した。約2000種類の化合物を1枚の基盤に結合したアレイで、

FK506とラパマイシンとの結合など特異的相互作用を検出できることを確認した。この系は、化合物への結合蛋白質の同定、逆に蛋白質への結合化合物の同定と双方向へ利用できたいへん有用と期待される。

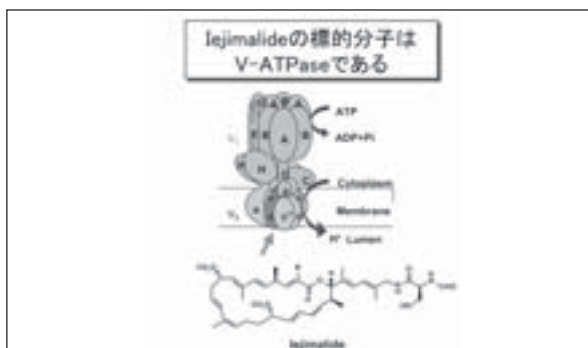


図3

二番目の演者、吉田(理研)は、「化学療法を目指した酵母のケミカルゲノミクス」について講演した。ケミカルゲノミクスの理念は、「ケミカルバイオロジーの概念を拡張し、「原理的には全ての遺伝子産物に対する小分子リガンドの取得が可能」という考えに基づきゲノム規模で組織的、系統的に化合物を見出し、生命現象を解明するためのツールとしていく、というものである。そこからは、直接創薬につながる化合物が出てくることも期待されている(図4)。吉田らは、分裂酵母を動物細胞のモデルとして、そのゲノムにコードされるORFを全てクローン化し(ORFeome)、それらの発現(Localizome)や電気泳動上の位置(Mobilitome)を網羅的に解析した。これらの情報や発現クローンライブラリーを用いた新しいケミカルゲノミクス戦略について解説した。膨大な仕事により構築された驚異的システムといえる。今後の活用が期待される。

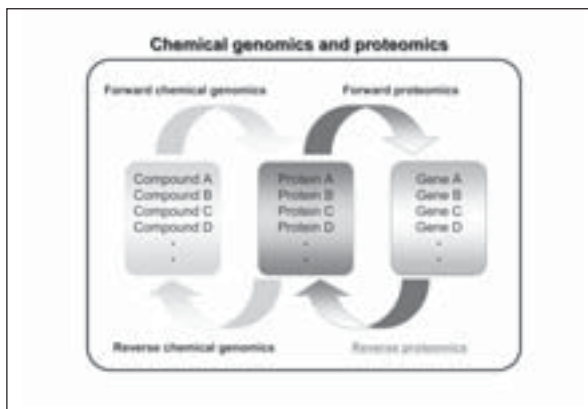


図4

三番目の演者、清宮(癌研)は、「テロメア維持機構をターゲットとしたがん治療」について講演した。清宮らは、*in vitro*のテロメラゼ活性測定系をベースに、ケミカルアプローチや*in silico*アプローチを駆使して、様々な阻害剤を同定・開発することに成功した(図5)。そして、ポリ(ADP-リボシル)化酵素(PARP)の一種タンキラーゼ1がテロメラゼ阻害剤の耐性因子として機能すること、タンキラーゼ1を阻害するPARP阻害剤がテロメラゼ阻害剤の効果を増強することなどを示した。一方、長い時間をかけてテロメアを短縮させ、がん細胞に老化・細胞死をもたらすことが従来テロメラゼ阻害剤の抗がん作用機序と考えられていたが、最近テロメラゼ阻害剤が速やかな増殖阻害作用をもつのではないかとという新たなパラダイムが生じつつある。清宮らは、実際テロメラゼ阻害剤MST-312が速やかな増殖阻害作用を持つこと、その効果はテロメア長が短いがん細胞でより強いことを見出した。テロメラゼ阻害剤は、治療対象を適切に選んで処方すれば有効であり、新たな治療戦略を提供しうる、とした。テロメア長が感受性診断のバイオマーカーになればおもしろい。

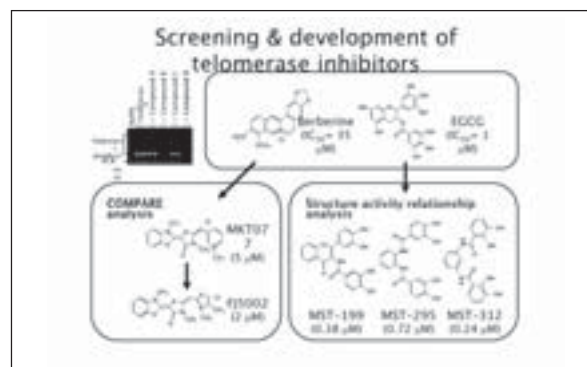


図5

四番目の演者、矢口(癌研)は、「Cancer Cell Informaticsによる標的同定法」について講演した。癌研・癌化学療法センターの矢守らは、NCIの抗がん剤探索系NCI 60の理論をもとに、39株のヒトがん細胞株(JFCR39)とデータベースを確立し、これをCancer Cell Informatics (CCI)と名付けた(図6)。Target-basedの抗がん剤探索とは対照的に、「化合物が先にありき」という場合、その標的同定は容易ではない。その場合に新規化合物の分子標的を予測しうるのがCCIである。JFCR39に対する既知の標準化合物(種々の抗がん剤、阻害剤など)の増殖阻害プロフィ

ル (フィンガープリント) をデータベース化し、これと新規化合物のフィンガープリントを見比べることによってその標的を予測する。矢口は、新規抗がん物質 ZSTK474 の分子標的の同定をその成功例として示した。ZSTK474 はがん細胞増殖阻害活性で選別されたが標的不明であったが、CCIによってその標的は PI3K であるという予測が得られた。そこで、PI3K 阻害実験を行って、ZSTK474 が実際に PI3K を阻害するかを調べた結果、PI3 阻害作用が証明された。PI3K は、増殖、生存などのシグナル伝達の上流にあり、がん治療の有力な標的とされているが、これを標的とする薬剤は未開発である。よって、ZSTK474 は PI3K 標的薬剤の開発候補化合物となった。この事例より、CCI は化合物の標的を同定する強力なツールである、とした。今後、標準化合物のフィンガープリントデータを充実させれば、CCI はさらにパワフルになるだろう。

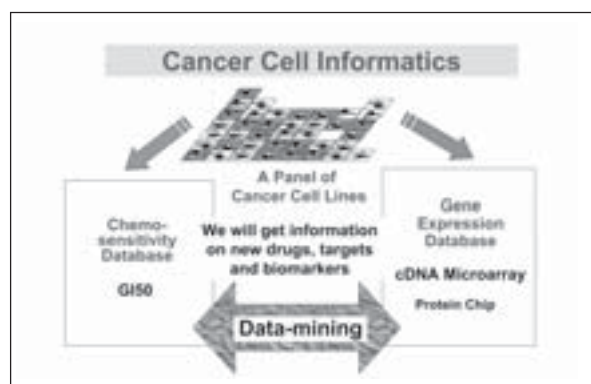


図 6

最終演者の菅野 (衛研) は、「創薬とトキシコゲノミクス」というタイトルで講演した。菅野らは、マウス肝を標的として約90化合物を投与し、各々について48時間以内に起こる遺伝子発現変動を Percellome という彼らの開発した新手法によって網羅的に解析しデータを蓄積した。そのねらいは、形質発現の前段階における生体内シグナル伝達経路を描出することにあった。Percellome 手法により、遺伝子発現変動の3次元可視化データ (Millefeuille data) が得られた。すなわち、遺伝子発現強度を z 軸、時間経過を x 軸、用量を y 軸にとることにより、遺伝子発現変動を3次元的に波打つ面として観察することを可能にした (図7)。これで、化合物の惹起する生体内シグナル伝達過程がイメージしやすくなった。菅野は、これらの蓄積データを何とかしてインフォーマティクスに

組み込み、化学物質が誘発する種々の生物反応の分子メカニズム解析の基盤とすることが今後の課題と考えている。ファーマコゲノミクスとトキシコゲノミクスは、究極的には1枚のコインの裏表の関係にあるとの認識に立ち、本研究が、安全性評価のみならず創薬の初期段階から有効活用される可能性も想定している。さらに種々の研究テーマに基づく戦略的 "omics" 研究と連携できるようにデータベース公開体勢を含めた共同研究基盤の整備を進めている、とした。これからの連携研究の成果が期待される。

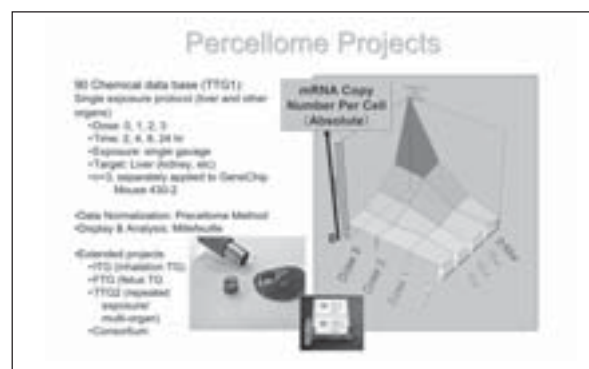


図 7

おわりに

ケミカルバイオロジー、ケミカルゲノミクスは、創薬にまちがいに大きく大きなインパクトを与えるものと予感させられた。Cancer cell Informatics は細胞ベースで見つかった化合物の分子標的の同定にきわめて有力である。テロメラーゼ阻害剤に新たな作用機序が認められてきたことはそれ自体興味深い、低分子化合物が細胞内で誘発する影響はマルチであることをよく示している。Percellome によるトキシコゲノミクスは、化学物質が誘発する種々の生物反応を先入観なく見せてくれるものといえる。すべて終えてみたところで、本シンポジウムは、化合物の観点から生命現象をとらえ創薬をめざす、すなわちケミカルバイオロジーから創薬へというコンセプトが全演題に共通してあったと感じた。また、データ蓄積とその活用、すなわちインフォーマティクスは、これからの創薬にますます重要度を増すものということも再認識させられた。本シンポジウムで、何らかの「新しい創薬への流れ」を感知していただけたとすればオーガナイザーとして幸いである。



ミニシンポジウムI

新規標的を求めて

モデレーター 福岡 正博 (近畿大・医)
富田 章弘 (癌研・化療セ)

グリベックなどの分子標的薬剤の成功は、癌には選択的な分子標的があり、それを制御する薬剤の開発が極めて有望なアプローチであることを示している。そして現在、標的や薬剤の探索が世界中で精力的に行われている。実際、癌細胞の増殖異常のみならず、浸潤・転移、血管新生、アポトーシスの異常、細胞分裂の制御機構の異常、さらには特有の微小環境やそれに対する細胞の適応応答など、多くの癌で見られる実に様々な特徴に対して研究が展開されている。本ミニシンポジウム「新規標的を求めて」においても、様々な視点から興味深い報告がなされた。

田中らは、「膵癌の新規転移規定遺伝子の同定と分子標的治療の開発」においてシグナル分子Grb7について発表した。Grb7はFAKによりリン酸化され、細胞浸潤を促進した。膵癌臨床検体ではGrb7が高発現し、転移との有意な相関を認めた。Grb7ノックダウンにより、膵癌細胞浸潤能の抑制を認めた。Grb7標的ペプチドはGrb7リン酸化を阻害し、膵癌細胞浸潤を抑制した。さらに膵癌播種モデルにおいて、Grb7標的ペプチドによる播種転移の抑制を確認した。以上から、癌転移規定分子Grb7の分子標的ペプチドが、膵癌の新しい治療法となる可能性が示された。

青木らは、「オートタキシンはリゾホスファチジン酸受容体LPA1を介しグリオブラストーマ細胞の運動性を亢進する」について発表した。オートタキシンは、血清中のリゾホスファチジン酸(LPA)産生酵素リゾホスホリパーゼDと同一であ

る。LPAは血清中の主要な増殖因子であり、増殖や細胞運動の促進活性を有する。運動性促進についてはLPA1受容体が関与すること、オートタキシンやLPA1のグリオブラストーマで高発現していること、LPA1受容体アンタゴニストが細胞運動性を阻害することなどが示された。

中村らは、「VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤KRN951の腫瘍血管新生・血管機能に対する作用」について発表した。KRN951は新規のキノリンウレア化合物で、VEGFRチロシンキナーゼを強力かつ選択的に阻害する。KRN951は血管内皮細胞のVEGFシグナリングを遮断し血管新生を阻害し、各種の動物モデルにおいて経口投与で優れた腫瘍増殖抑制作用を示した。KRN951の投与によって、腫瘍の血管透過性が抑制され、この血管透過性抑制作用は腫瘍増殖抑制作用と非常に良く相関した。KRN951は現在、臨床第1相試験が進行中である。

馬島らは、「ヒト癌細胞におけるアポトゾーム経路亢進とこれを標的とした癌選択的細胞死誘導」について発表した。アポトーシス関連因子の発現、活性の網羅的解析を行い、多くのヒト癌細胞とくにp53変異癌細胞で、アポトーシス実行を担うアポトゾーム活性が亢進していることを見出した。そして、アポトゾーム活性依存的な細胞死誘導について検討し、脂質代謝酵素アシルCoAシンターゼ(ACS)がアポトゾーム経路の抑制因子であること、またACS阻害剤がp53変異癌に選択的細胞死を誘導することを見出した。

築茂らは、「小胞体ストレスにより誘導される遺伝子NUCB1によるATF6の負の制御」について発表した。最近、固形癌内部の微小環境である低グルコースや低酸素状態での癌細胞の生存に、小胞体ストレス応答のUPR (Unfolded Protein Response) が重要であることが明らかとされ始めている。今回小胞体ストレスにより発現誘導されるNUCB1が、小胞体膜結合型の転写因子ATF6の活性化を抑制することが示された。NUCB1はUPRの制御に関わる因子であり、新たな分子標的としての可能性を秘めている。

広田は、「Aurora キナーゼの生理と病理」について発表した。分裂期キナーゼは細胞分裂を制御する主要な酵素で、その阻害薬は細胞分裂期を標的とした抗腫瘍薬となり得る。最近の研究で、分裂期キナーゼのAuroraは、染色体の形成から分離までを制御する普遍的な酵素であることが明らかになってきた。また、Auroraはその調節異常が細胞の悪性化と関連していることが示唆され、とくに形質変換能をもつAurora-Aは多くの癌で過剰発現や機能亢進が認められている。Aurora キナーゼは、その病理的な機能については不明な点もあるが、分子標的として期待され実際阻害剤の開発研究も進んでいる。

以上のように、癌選択的な有望な標的の同定、それを制御する薬剤の開発研究が進みつつあるように思われる。こうした基礎的な知見が、速やかに臨床応用へと結び付いていくことを期待したい。



ミニシンポジウムII

新方法論：DDS・miRNA・標的特定・機能解析

モデレーター 上田龍三(名市大・院・医・臨床分子内科)
谷口俊一郎(信州大・院・医・加齢適応・分子細胞・分子腫瘍)

本ミニシンポジウムはDDS、miRNA、標的特定そして機能解析についての新方法論関係が一般演題からそれぞれ一題ずつ取り上げられ発表された。

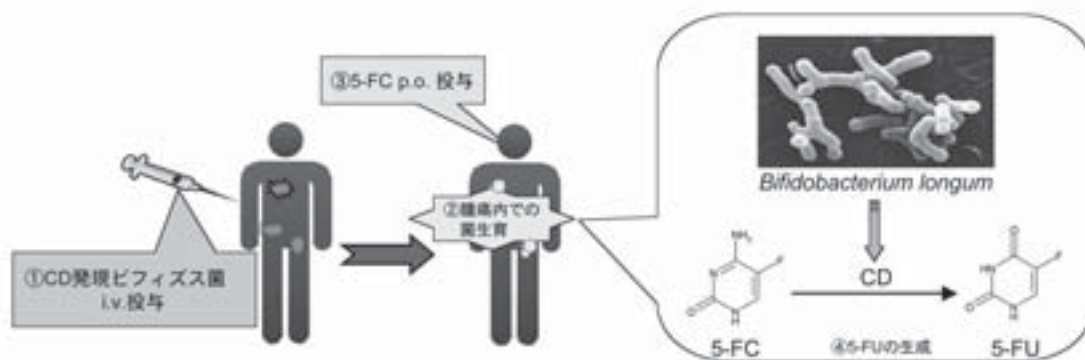
1) DDS：「固形癌の嫌気的環境を標的とした嫌気性菌ベクターによる腫瘍選択的治療」信州大学グループ

固形がんが嫌気的環境を有する故に放射線治療に対して抵抗性を示すという事実は広く知られている。その組織特異性に着目し、非病原性菌 *Bifidobacterium longum* (bl) を固形がん組織への特異的運び屋とした。今回浜地らは、この菌に cystein diaminase を組み込み担がん動物に静注して腫瘍のみに局在させ、経口投与された5FC(5FUの前駆体で毒性がない)を腫瘍のみで5FUに変換させることを試みた。その結果、腫瘍特異的に5FUを産生

させること、免疫不全ヌードマウスに移植したヒト乳癌の生育を抑制することに成功した。安全性については、犬、カンクイザルなどの大動物で顕著な毒性がないこと、また、モルモット、サルで、抗体産生が低くアナフィラキシーショックが誘導されないこと、を観察した。哺乳類では生後すぐにblが主たるフローラであることから免疫寛容が生じている可能性が推察された。また、5FCから5FUへの変換率が従来より10倍くらい強いCD変異体作製に成功しており、更なる抗腫瘍効果とともに安全性の面で改良が期待される。「もの」よりは「状態」を標的にした点、その為に微生物を用いた点がユニークであり、低毒性、低抗原性の事実は驚くべきであるが、安全性についてはさらに詳細な検討が必要である。

BEST-CD 療法概略

BEST-CD: Bifidobacterium Selective Targeting - Cytosine Deaminase



2) miRNA : 「miRNA の機能解析を目指した microRNA 発現／機能阻害システムの確立」 B-Bridge International Inc. グループ

miRNAは種々の生物学的プロセスに関与が示唆されている。これまで哺乳動物や植物等において数百の miRNA が同定または推定されており、miRNA標的遺伝子予測も行われている。幾つかの miRNA においては腫瘍疾患において重要な役割を担うことが報告されている。従って、がん形質に関わるmiRNAの検出、標的遺伝子の同定、作用機序の解明等のがん標的治療のためにも重要である。水谷らは、miRNA の機能解析およびmiRNAの研究ツールとしての応用を目的として、miRNA 検出・発現システムなどの構築を行っている。彼らが開発したmiRCURY システムではプローブ配列と1塩基異なる miRNA のシグナル強度が100% マッチの miRNA に比べて90%程度低下し、特異的なmiRNA検出を可能にした。さらに、細胞内導入効率の改善や、より内在性miRNAに近い核内発現システムを構築している。その発現システムはFIV, HIVをもとにした技術である。FIV・HIV構造タンパク質を発現する pPACK パッケージングプラスミドと、パッケージング、導入、染色体DNAへの配列の挿入に必要な遺伝情報を持ったpFIV・HIV発現ベクターをパッケージング細胞株に同時導入すると、パッケージングセルは発現ベクターを複製し、偽ウイルス粒子の中に閉じ込める。偽ウイルス粒子を、目的細胞に感染させるとウイルス発現ベクターはゲノム配列に組み込まれ、目的miRNA配列を発現する。ただし、安全のためウイルス粒子の複製は出来ない仕組みになっている。このようなmiRNAの研究は、がんの分子標的解析と治療法開発等へ多様な応用が期待される。

3)標的同定「プロテオーム的手法による薬剤標的分子の同定」 理研・抗生物質グループ :

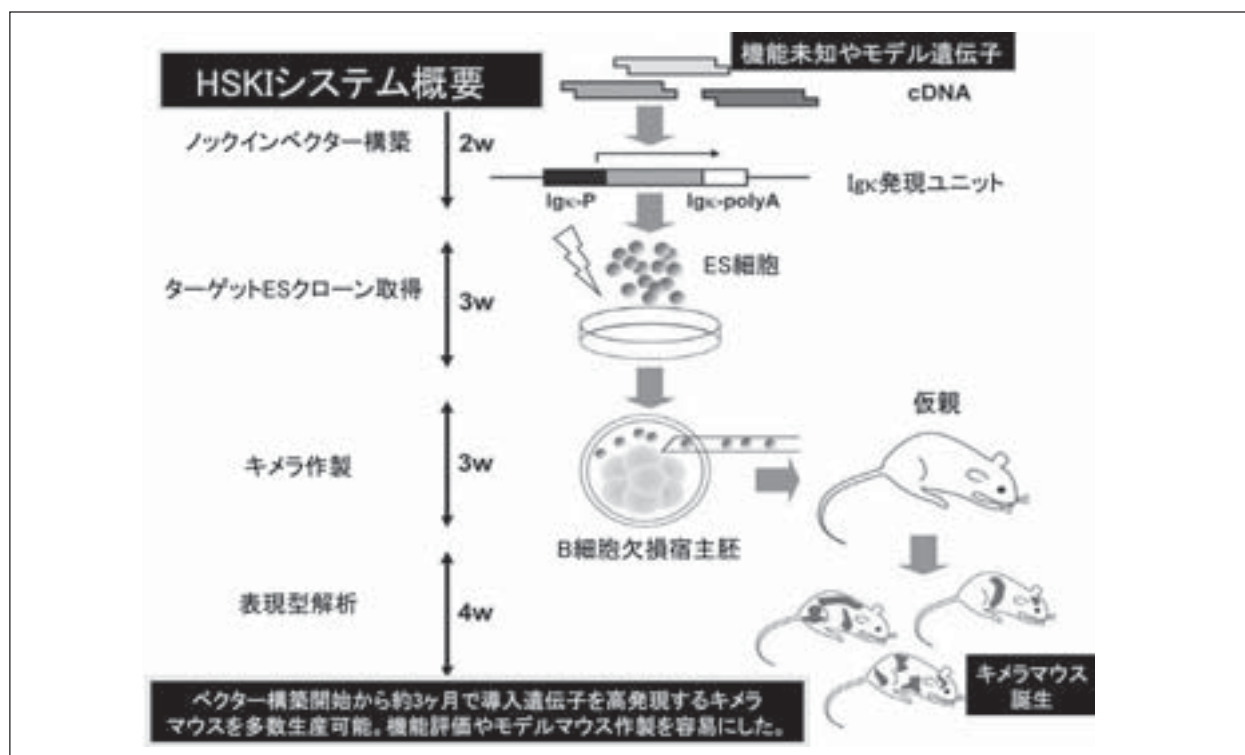
化合物を細胞に作用させた場合、化合物に応じて蛋白質修飾や発現量の変動することが考えられる。室井らはプロテオミックスを用いることによって、蛋白質の発現量や修飾に及ぼす作用を指標に化合物の分類が可能であろうと考えた。作用

標的が既知の化合物について蛋白質修飾、量変動をデータベース化し、新規化合物作用による蛋白質修飾、量変動を比較することによって、作用標的の迅速な予測システム構築を目指した。薬剤高感受性酵母に化合物を添加し、2時間培養を行った後、菌体から蛋白質を抽出し、蛍光標識2次元ディファレンスゲル電気泳動解析システムによって、蛋白質の変動を調べた。HSP90阻害剤、糖蛋白質糖鎖合成阻害剤、v-ATP阻害剤について各2薬剤、及び他2薬剤、計8薬剤について比較を行ったところ、それぞれの薬剤で特異的な蛋白質の変動が認められた。各スポットの対照に対する相違をもとに分類を試み、酵母蛋白質の変動を指標に薬剤の作用を分類することが可能であると示唆した。薬剤の作用による蛋白質変動パターンから分子標的を推論するための簡便法であり、今後のデータベース構築が期待される。

機能解析:「トランスジェニックキメラマウスによる 分泌性蛋白質の迅速な新規インビボ機能解析」 キリンビール(株)医薬探索研グループ

分泌性蛋白質の迅速な生体内機能解析システムの構築を目的とし、目的遺伝子をB細胞で発現するノックイン(KI)キメラマウスを作出した。柿谷らは、免疫グロブリンκ鎖プロモータ下流に目的遺伝子(EPO, TPO)が挿入されたマウスES細胞を75%という高率の相同組み換え率で得た。ES細胞を受精卵(B細胞欠損株)に挿入し仮親に戻すことによって、目的遺伝子を発現するKIキメラマウスを作出し、赤血球、血小板、およびEPO, TPO濃度を測定した。KIベクター構築開始から約2ヶ月後という短期間で、目的蛋白質を発現するマウス個体を多数同時に作出することに成功した。また、得られたKIマウスはそのキメラ率に関わらず、全個体はほぼ同じ血中濃度を示し、免疫グロブリンと同様ほぼ8週齢で最高値に達した。目的遺伝子産物の発現程度がキメラ率に依存しないのはB細胞欠損株受精卵を用いたため、B細胞が全て挿入ES細胞に由来するからと考えられる。また、血中濃度の増加に伴い、EPO導入マウスでは赤血球、TPO導入マウスでは血小板の顕著な増加が観察さ

れた。従来のトランスジェニックマウスを作出法に比べ数十倍の効率で目的遺伝子を発現するマウスの新規作出方法は分泌蛋白質の迅速な *in vivo* 評価に極めて有効と考えられる。本システムは高用量化学療法時に用いるサイトカインなど制がん剤の副作用を抑え治療効果を亢進する分泌蛋白質の機能評価に有用と期待される。





癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(1)

モデレーター 曾根 三郎(徳島大・院・医)
石岡千加史(東北大・加齢研)

イントロダクション

がん薬物療法開発は化学療法剤の時代から分子標的薬剤の時代へと進展し、本邦においても2000年以來複数のがん分子標的薬剤が承認され、さらに複数の臨床試験が進行中である。新規化合物の導入に加え、既承認薬の耐性克服、感受性増強ならびに分子マーカーによる感受性予測は重要な課題である。本セッションでは、新規化合物2演題、メシル酸イマチニブ1演題、ゲフィチニブ関連演題3演題からなり、感受性・耐性の問題や標的分子・経路の探索について報告された。

サマリー

京都大学の木村らは、メシル酸イマチニブ耐性 Bcr-Abl 高発現白血病細胞株、変異 Bcr-Abl 導入細胞株に対する新規化合物 INNO-406 (NS-187) の効果を *in vitro* (細胞増殖抑制) と *in vivo* (マウス移植腫瘍モデルの生存) で調べ T315I 以外の変異について有効性を示した。なお、INNO-406 は海外でメシル酸イマチニブ耐性 Ph1 陽性白血病を対象にした臨床第 I 相試験が開始されている。臨床の場での有用性が近い将来明らかにされるものと期待される。

京都府立医大の黒田らは、メシル酸イマチニブによる CML 細胞のアポトーシス誘導機構について BH3 only タンパク質の意義について検討し、Bim の発現レベルとアポトーシス誘導の程度の間連を明らかにした。また、メシル酸イマチニブによるアポトーシス誘導に他の BH3 only タンパク質 (Bad など) が協調的に作用すること、BH3 mimetics の化合物 ABT737 が Bcr-Abl 陽性細胞のメシル

酸イマチニブ感受性を亢進することを明らかにした。メシル酸イマチニブのアポトーシス誘導機構を小分子化合物でモジュレートすることによる感受性増強として、今後の発展が期待できる。

近畿大学の岡部らは、肺癌細胞株17株におけるゲフィチニブ感受性と EGFR 遺伝子変異、遺伝子増幅、発現量、リン酸化 (Y845, Y1068, Y1173)、下流シグナル (AKT, ERK, SHC) 変化を系統的に調べ、遺伝子変異と遺伝子増幅の相関性、変異、高発現と感受性の相関性を明らかにした。また、リン酸化、下流シグナル変化は変異の種類によって部分的に異なることを示した。このことは EGFR 遺伝子変異と発癌機構ならびにゲフィチニブ感受性機序を考える上で非常に興味深い。

近畿大学の田村らは、EGFR 変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの臨床第 II 相試験 (WJTOG0403 研究) を他施設共同研究で実施し、その結果を報告した。パラフィン包埋組織の肺癌細胞から EGFR を増幅し DNA シークエンス法で特定エクソン (18, 19, 21) の遺伝子変異を検索し変異陽性例にゲフィチニブ 250mg/day 単独を連日投与するもので、全登録症例 28 例で奏効率 (プライマリー・エンドポイント) は 75%、Grade 3/4 毒性は GOT/GPT 上昇の 15% 以外は全て 10% 以下の発現頻度であった。この結果、EGFR 変異は予想どおりゲフィチニブ感受性を予測する分子マーカーであることが確認された。近い将来、EGFR 変異がゲフィチニブによる生存期間延長を予測する分子マーカーとなりうるかについて検証する臨床第 III 相試験が計画されている。

昭和大学の森らは、野生型または変異型 (15

アミノ酸欠失) EGFR 発現 293 細胞を用いた系で、TNF α 処理後、野生型 EGFR に結合する c-Cbl 量の時間依存的増加が変異型 EGFR では抑制されていることを示し、更に c-Cbl のリン酸化 (Y700, Y731, Y774) が野生型と変異型 EGFR では異なる (変異型は Y731, Y774 をリン酸化できない) ことを示した。このことから、変異型 EGFR における c-Cbl 結合減少は c-Cbl リン酸化状態の違いによることが示唆された。変異型 EGFR のゲフィチニブ感受性機序を解明する上で興味深い。

東北大学の堀らは、curcumin 誘導体の系統的合成によりヒト腫瘍細胞株での活性増強した新規合成 curcumin 誘導体を複数報告し、各種ヒト腫瘍細胞株での増殖抑制効果、細胞周期への影響、アポトーシス誘導能を curcumin との間で比較検討した。また、増殖抑制効果が強い一部の化合物について β -catenin や Ki-ras の分解活性を有すること示した。さらに家族性大腸腺腫症モデルマウスでこの中の新規化合物 GO-Y030 が生存期間延長を示すことを明らかにした。これら新規合成 curcumin 誘導体の標的分子の解明が待たれる。

まとめ

分子標的薬剤の感受性や耐性が標的分子や標的経路にどのような機序で関わるか検討することは、より有効な薬剤開発のために今後も重要である。新しい標的分子の探索と新規化合物による抗がん活性探索は大きなブレイクスルーのためには欠かせないが、その一方で既知の標的分子の遺伝子変異によって生じる耐性の克服、感受性を増強する方法の開発や分子マーカーによる効果予測を臨床の場に導入する開発研究は同様に重要な課題であると考えられる。今後、この分野の研究が TR として進展し本邦独自の治療法が開発されることを期待したい。



癌遺伝子産物・増殖因子・シグナル伝達(2)

モデレーター 今村 健志 (癌研・癌研究所 生化学部)
藤田 直也 (癌研・化療セ 基礎研究部)

イントロダクション

本セッションでは、生存促進・増殖・転移といった癌に特徴的な5つの異なる分子の基礎的な解析と、それぞれの分子に対するRNAiや阻害剤の効果についての報告がなされた。これら分子が分子標的治療薬開発の際の標的となりうるかについて議論がなされた。

サマリー

癌研・化療センターの片山らは、アポトーシス抑制FLIPに関する新規機能に関して報告した。FLIPはFasを介したシグナルを抑制する分子として同定されていたが、最近ではFLIP-Lがβカテニンの蓄積とWntシグナルの増強を引き起こすことが明らかとなっている。片山らは、FLIP-LによるWntシグナル活性化にはFLIP-Lの核内移行が関わっていることを示した。FLIP-Lは細胞質タンパク質と考えられていたが、細胞分画実験と免疫染色法によりFLIP-Lは核と細胞質両方に局在していることを示していた。さらに、FLIP-LのC末端に核移行シグナル類似配列が存在することを見出し、この部位を変異させると核への局在が起らなくなるだけでなくWntシグナル増強効果も失われることも明らかにしていた。よってFLIP-Lがアポトーシス抑制機能だけでなくWntシグナル増強効果により癌細胞の生存・増殖に寄与する可能性が示唆され、FLIPは分子標的として興味深い分子であることが示唆された。東大院・農学生命科学研究科の福井は、PI3Kの反応生成物であるPIP₃に結合するSWAP-70について報告した。SWAP-70ノックアウトマウスより樹立したSWAP-70(-/-)MEFに、

v-src遺伝子を導入すると形態的にトランスフォームすること、さらにv-srcとSWAP-70両者を遺伝子導入するとv-src単独以上に軟寒天培地中でのコロニー形成能が増大するようになることを示しただけでなく、ヌードマウスにおける造腫瘍性も増大することを示していた。近年PI3Kと癌化との関連がクローズアップされているが、PI3Kを介した腫瘍悪化にはSWAP-70が関与していることが示唆され、さらなる解析が期待された。岡大・医の櫻間らは、接着斑に局在するFAKの腫瘍浸潤・転移における役割を報告した。FAKは様々な培養癌細胞株だけでなく臨床サンプルにおける腫瘍部において過剰発現していることをまず示し、FAKの発現をsiRNAで抑制するとFAKの下流にあたるERK/MAPKシグナルを抑制するだけでなく、浸潤能の抑制が見られることを報告していた。FAKを標的にした治療法開発により、癌の増殖や転移を制御できる可能性が示された。TGF-βは癌の増殖を抑制する一方で、EMTを促進し癌転移の成立に関わっている。癌研の今村らは、TGF-βシグナル阻害剤が癌転移に対する分子標的治療薬として使用できる可能性を探る目的で、TGF-βのType-1レセプターであるALK-5の阻害剤スクリーニングを行なった。スクリーニングの結果より、今村らはA-77-01とA-83-01といった2種の化合物を見いだした。A-77-01はリリーの化合物と同一であったが、A-83-01は新規化合物であった。A-83-01は阻害剤としてよく用いられるSB-431542より5-10倍強い活性を持つこと、TGF-βによる増殖抑制効果・Smadのリン酸化促進・EMT促進効果を阻害することを明らかにした。今後、A-83-01は癌転移の分

子標的治療薬として開発されることが期待される。微化研・沼津の川田らは、前立腺癌と前立腺間質細胞(PrSC)の相互作用に関して解析し、前立腺癌と前立腺間質細胞を共培養した際に前立腺癌の増殖が促進されること、この増殖促進にPrSCより分泌されるIGF-Iが関わっていることを報告した。siRNAを用いたPrSCのIGF-I遺伝子ノックダウンにより前立腺癌の増殖が抑制されることを証明するとともに、がん特化療基盤情報支援班が提供する「標準阻害剤キット」を用いた網羅的な解析でもIGF-Iレセプター阻害剤であるAG1024のみがPrSCによる増殖促進作用を抑制することを証明していた。IGF-Iは前立腺癌のリスクファクターとして知られていることから、IGF-Iが分子標的薬剤開発の際の分子標的となりうることが示唆された。また、がん特化療基盤情報支援班が提供する「標準阻害剤キット」の有用性が示されていた。

まとめ

本セッションでは、分子標的治療薬開発に際して今後標的となりうる分子の基礎的な解析とその阻害薬候補の発表がなされていた。これら分子が本当に標的となりうるかについて、マウスを用いた*in vivo*の実験結果などが待たれるが、どれも魅力的な分子標的であり今後の展開が期待される。



細胞周期・DNA修復・耐性/感受性因子

モデレーター 杉本 芳一 (共立薬科大学薬学部 化学療法学講座)
西山 正彦 (広島大学原爆放射線医科学研究所)

イントロダクション

分子標的治療薬の開発研究はいわば第一期黄金時代を迎え、がん実践医療に大きな変化をもたらしつつある。しかしながら、“がん特異的に作用する”薬剤の開発には到っておらず、理想の実現に向けさらなる開発研究が推し進められている。細胞周期の制御因子・DNA修復関連因子は、がんの発生・進展にも関わることから、これを対象として創薬標的の策定研究が活発に行われてきた。また、なぜ既存の治療が効かないか、現在制御困難な因子を明らかにすることも新規薬剤開発にとってきわめて重要であり、耐性/感受性因子の解明研究も積極的に進められてきた。本セッションでは、新規癌治療薬の開発を視野に、これらを対象とした機能解析、新規関連因子の同定、および具体的な治療戦略について新知見が発表された。

サマリー

核外移行阻害剤レプトマイシン B (LMB)は NIH3T3細胞のG1期進行を阻害する。しかしながら、そのメカニズムの詳細には不明な点が多い。慶應義塾大学の井本らは、LMBがサイクリンD1の発現を抑制することを見出し、矢守班のSCADS inhibitor kit Iからの検索とサイクリンD1の転写因子AP-1に注目した実証実験から、LMBはPP2Aの核外移行を阻害し持続的な脱リン酸化を誘導することで、c-junの転写因子機能の消失、サイクリンD1の転写阻害をひき起こすことを示した。LMBの次なる展開の礎となりうる成果といえよう。

理研の白井らは、細胞分裂期に機能する微小管モーター蛋白質であるEg5に注目し、その新たな

阻害剤として phanthiazine 類縁体 1-phenethylamino-3-phenothiazin-10-yl- propan-2-olを見出し、同類縁体が大腸菌発現 GST-Eg5のATPase活性を微小管存在下に強く阻害することを報告した。phanthiazine類縁体がM期阻害活性を有し、その阻害機構をも示唆したことは細胞周期阻害剤の研究にさらなる進歩をもたらすものと評価された。

熊本大学の桑原らは、そのB細胞における過剰発現がホジキン様リンパ腫の発症と関わるGANPがDNA修復に関連する可能性を示唆し、乳がんにおけるその発現・機能異常について検討した。昨年のC57BL/6背景GANPヘテロ欠損マウスにおける乳がん発症についての報告に続いての研究報告で、乳がんとホジキン様リンパ腫の発症メカニズムの相違を示唆した点は大変興味深く、さらなる研究の展開が期待される。

耐性/感受性因子に関しての3報告もいずれも新規性に富むものであった。産業医科大学の五十嵐らは、CDDPの耐性/感受性に深く関わる転写因子ATF4の発現調節にE-box結合転写因子Clockが重要な役割を果たしていることをはじめて示した。また、ATF4はγGCSやGSTpi、さらには薬剤排泄ポンプであるBCRPやMRP2の発現調節に関与しており、概日リズムを制御するClockが多因子複雑系である薬剤耐性機構において鍵を握る重要因子であることも示唆した。今後の耐性研究、特にその複雑な多因子ネットワークの解明研究を大きく進める可能性を秘めた新知見といえ、さらなる検討が強く望まれる。

中森らは、膵がんの第一選択薬であるGemcitabine (GEM)の耐性因子を求めた。その獲得耐性細胞

株を樹立し、ribonucleotide reductase M1 sub unit (RRM1)を新規耐性因子としてはじめて同定するとともに、*in vitro*における機能解析によりその重要性を示した。また、ヒト新鮮摘出標本における臨床効果との関連性解析も行い、RRM1が獲得耐性のみではなく自然耐性にも深く関わることを示した。膵がんは代表的な化学療法抵抗性腫瘍であり、示された知見は今後の膵がん治療の開発に貢献しうるものと思われる。

癌研の三嶋らは、共焦点レーザー走査型顕微鏡によるヒト化抗CD20抗体 (Rituximab)によるCDC反応性評価システムを構築、CDC感受性とCD20抗原の発現量とが関連し、同抗体治療不応例ではCD20抗原発現量が低下や同遺伝子C末端側細胞内ドメインの欠失変異などが認められることを報告した。B細胞性リンパ腫の治療に一石を投じる成果と考えられた。

まとめ

本総会の主題は「創薬の新時代へ」であり、そこには、より有望な創薬標的の探索のみではなく、矢守会長の既に開発された分子標的薬剤の確実な有用性評価や次世代型の併用療法の開発への熱い思いが込められている。その実現には機能的ネットワークの解明が不可欠である。本セッションの演題はいずれもそうした視点に立って進められてきた研究と思われ、しかもきわめて新規性に富む内容であった。さらに歩を進め、各々の研究が一刻も早く具体的な臨床戦略の構築段階に到達することを願っている。



DDS・イメージング・低酸素

モデレーター 内海 英雄 (九大・院・薬)
奥 直人 (静岡県立大)

本セッションはDDS・イメージング・低酸素をキーワードとして5演題がエントリーした。抗体医薬などは分子標的製剤そのものがDDS製剤であり、また細胞内の分子標的を狙う核酸医薬などではDDSが重要となる。DDSは同時にイメージングにも応用できる。低酸素は固形がんの特徴でもあり、特に膵がんなどの難治がんでは低酸素を巧みに利用した治療法が有効と考えられる。また低酸素はVEGFの誘導など腫瘍血管新生にも関与しており、この血管新生が分子標的として注目されていることから、研究の重要性は高い。

最初の演題は「がん遺伝子K-rasを標的としたがん分子標的治療の試み」である。膵がんではRasの変異が90%と高く、特にK-ras遺伝子の12番目のコドンが高頻度に点変異している。RNAiを用いた変異型K-rasの発現抑制による膵がん治療の可能性を検討した。まず点変異が知られているヒト膵がん細胞 Suit-2 を用いて、野生型または変異型K-rasを認識するsiRNAを構築してLipofectamine2000によりsiRNAを細胞に導入し、RNAi効果を検討した。その結果、野生型siRNA、変異型siRNAはともにSuit-2細胞におけるK-rasの発現を抑制し、変異型は野生型に比べて、Rasの下流にあるERK1/2のリン酸化をより強く抑制した。また変異型siRNAはSuit-2細胞の増殖を有意に抑制した。実際の治療にはLipofectamine2000は用いることが困難であるため、発表者らが独自に開発したポリエチレンイミンを修飾したリポソーム(ポリカチオンリポソーム、PCL)で同様な実験を行った。PCLは毒性が低く、インビボで応用可能である。PCLにより変異型siRNAを導入したSuit-2細胞

は増殖が抑制され、アポトーシスが誘導された。以上よりK-ras標的化siRNAはK-rasが変異した膵がん細胞において、K-rasタンパク質発現およびその下流シグナルであるMAPK経路を抑制し、アポトーシスを誘導する可能性が示唆された。またインビボに应用可能なPCLによるsiRNA導入の有効性が示された。核酸医薬品の実用化にはインビボで応用可能なベクターの開発は重要であると感じた。

次の演題は「高分子ナノミセル型薬剤・遺伝子デリバリーシステムによるがん標的治療」である。がん分子標的治療の実現のためには、DDSの開発は必要不可欠であると考えられる。演者らは、性質の異なる2種類の高分子が連結したブロック共重合体を用いた高分子ナノミセルを基盤としたDDSの開発を行っている。実際にドキソルビシン、パクリタキセル、シスプラチンを内包した高分子ナノミセルは、臨床試験中である。今回は、このような高分子ナノミセルに、環境に応答した薬物放出能や標的認識能などの種々のスマート機能を付与したインテリジェントDDSについて報告した。ナノキャリアはがん細胞にエンドサイトーシスで取り込まれるため、エンドソームからのエスケープ機能の付与が以前から多く試みられてきた。ここではエンドソームの低pH下で薬剤を分離放出するタイプのDDSの開発を行っている。特に低pH下での放出により蛍光を発する薬剤を利用して、このシステムが有効であることを示している。さらに膵がん、胃がんモデルにおいてこのシステムの有効性を示した。質疑のなかで、膵がんではEPR効果(脆弱な新生血管を漏出してナノキャリ

アががん組織に集積する効果で、現在欧米で市販されているリポソーム製剤は、この効果を利用している)が乏しいのでは無いかとの質問が出た。これに対し、膵がんでも高分子ナノミセルが有効に働く原因として、「高分子ナノキャリアのコアは10nm程度であり、周りのPEGは変形できるので、腫瘍内部まで高分子ナノキャリアは到達するため」との考えを述べられた。興味のもたれるところである。

第三の演題は「移植癌モデルマウスにおけるレドックス同時画像解析」というタイトルで物理化学的手法を駆使したレドックスイメージングについて発表された。がん細胞は、正常細胞と異なるレドックス状態を有し、そのことががんの進展に関与する可能性が示唆されている。演者らは近年開発された OMRI (Overhauser enhanced MRI) / ニトロキシルプローブ法を用いたレドックスイメージングを報告した。この方法は造影剤 (ニトロキシラジカル) が酸化還元酵素等との反応により常磁性を失うことを利用したレドックス画像化法である。さらに本研究では¹⁴Nで標識した血管滞留性造影剤 carboxy-PROXYL および¹⁵Nで標識した血管滞留性造影剤 carbamoyl-PROXYL の2種の組織分布の異なる造影剤を用い、同一個体がん部位のレドックス同時画像解析を行った。結腸由来がん細胞NL-17移植マウスに、両薬剤を尾静脈内投与し、がん部位の電子スピン共鳴計測および OMRI 画像撮像を行った。マウスがん部位において、carbamoyl-PROXYL の代謝速度は顕著に亢進した。また同一個体がん部の OMRI 画像では、組織微移行性 carbamoyl-PROXYL においてのみ造影剤代謝速度亢進が認められ、血管滞留性 carboxy-PROXYL では亢進が見られなかったことからがんレドックス状態の変化は、がん組織部位でのみ生じていることを示唆した。新しい測定手法であり、今後の発展が期待される。

第四の演題は「すい臓がん同所移植モデルを用いた低酸素がん細胞のイメージングとターゲティング」である。腫瘍内低酸素環境は、腫瘍特異的治療標的である。低酸素環境にあるがん細胞は、放

射線や抗がん剤に抵抗性で治療不良の主因であるばかりでなく、低酸素環境下で安定化する転写因子 HIF-1 の活性が、がんの悪性化に深く関わっている。演者らは、先に HIF-1 依存性プロモーターの下流にルシフェラーゼを繋いだ 5HRE-Luci を用いて、移植腫瘍内の低酸素がん細胞で発現するルシフェラーゼ活性を観察することにより、同一マウス腫瘍内 HIF-1 活性を経時的にモニタリングするシステムを報告した。今回はこのシステムを用いて低酸素特異的抗がんタンパク製剤 POP33 の抗がん効果を、膵がん細胞 Suit-2 同所移植モデルで検証した。このシステムで、腹膜播腫を伴うすい臓がんの進行をモニタリングし、HIF-1 活性が、がんの進行過程を反映していることが示唆された。インビボ光イメージング画像は、インパクトがあった。腹膜播腫が認められた状態では、腹腔内が異常な低酸素であることを酸素分圧の実測により確認している。このモデルへの POP33 の投与は、これらのがんの進行を濃度依存的に有意に抑制した。この結果は、低酸素領域が比較的多いとされる難治性がんの有効な治療薬や治療法をスクリーニングする上で、このイメージングシステムが有用であることを示すと同時に低酸素がんを標的にした治療が、膵がんにも効果があることを示している、としている。しかしながら本研究では腹膜播腫がんが進行したために低酸素状態となっており、実際の環境因子による低酸素状態の膵がんへの応用が期待される。

最後の演題は「低酸素下癌細胞における DNA 修復遺伝子群の発現変動」である。DNA 修復能の失活は腫瘍増殖や治療抵抗性を引き起こすことが明らかとなっている。最近、低酸素刺激によりある種の DNA 修復遺伝子発現が低下することが示唆された。演者らは、低酸素環境下における DNA 修復遺伝子群の発現変動について、HIF-1 機能およびその標的遺伝子群の発現変動と共に検討した結果を報告した。まず口腔がん細胞 6 株を低酸素下で培養し、HIF-1 α の発現、real-time RT-PCR による既知低酸素応答遺伝子発現誘導や HRE-Luciferase による HIF-1 活性化能を比較した。その結

果、低酸素刺激により全ての細胞株でHIF-1 α の誘導が認められたが、最も誘導能の高かったHSC2細胞を以下の実験に用いている。オリゴアレイにて網羅的遺伝子発現解析を行い、多くの発現変動する遺伝子群を見いだした。特に、ミスマッチ修復3遺伝子、塩基除去修復5遺伝子、相同組換修復9遺伝子やヌクレオチド除去修復5遺伝子の発現低下が観察されたとしている。種々のタンパク質の発現解析から、低酸素がHIF-1を誘導しHREの下流のDEC1/2を誘導し、このDEC1/2がMLH-1等のタンパク質発現を抑制する。MLH-1は遺伝子修復に関与するため、MLH-1の低下が遺伝子修復を抑え、がん化を亢進しているという一連のスキームを提唱した。ストーリー性の高い発表であった。

分子標的薬剤の開発には、標的分子や薬剤の選択・開発も重要であるが、スクリーニング法やDDSなど、分子標的薬剤の開発にとっての技術的基盤を提供するものも重要であり、本セッションの成果が生かされることを期待する。



アポトーシス(1)

モデレーター 井本 正哉 (慶応大・理工)
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IAP, TRAIL, NFκBシグナルに関連した標的分子を制御する機構について興味深い研究成果が発表された。

発表内容サマリー

IAP(Inhibitor of Apoptosis Protein) は、アポトーシスを阻害する一群のタンパク質ファミリーで、様々な癌で過剰に発現していることが報告されている。たとえばcIAP1は食道がん、子宮頸癌、肺がんなどで遺伝子増幅している症例が報告されており、cIAP1の発現量はエトポシド、シスプラチンなどの抗がん剤耐性と相関すること、一方cIAP1の遺伝子破壊マウスには目立った異常は認められないことから、cIAP1は癌の新しい分子標的として期待される。関根(日本化薬)らは、cIAP1がベスタチンメチルエステル (ME-BS) によって細胞内で分解促進され、ME-BSが様々な刺激によるアポトーシスを増強することを発表した。ME-BSはcIAP1のBIR3ドメインと相互作用し、cIAP1のRINGドメインに依存して自己ユビキチン化を誘導することを示した。ユビキチン化されたcIAP1はプロテアソームにより分解され、cIAP1の減少とアポトーシス感受性の増強が引き起こされた。

細胞死誘導因子TRAILは、がん細胞に選択的にアポトーシスを誘導することが報告されており現在世界的に注目されている。櫻井(富山大)らは、TRAIL刺激により上流キナーゼのTAK1が活性化し、引き続いてNFκB, JNK, p38シグナルを活性化

し、細胞死を抑制することを報告した。TAK1を阻害またはロックダウンすることによりアポトーシスが增強されることから、TAK1を標的としたTRAIL活性増強の可能性を示した。

堀中(京都府立医大)らは、TRAIL受容体DR5の発現が、シソ、セロリ、ピーマン、人参などに多く含まれる植物フラボノイドの一種ルテオリンにより顕著に上昇すること、ルテオリンとTRAILを併用することによりアポトーシスが增強されることを報告した。ルテオリンとTRAILによるアポトーシス増強はヒト正常末梢血単核球では認められず、がん細胞に特異的であった。同じく京都府立医大の吉田らは、プロテアソーム阻害剤MG132がCHOPの発現を上昇させること、CHOPがDR5遺伝子のプロモーターに存在するCHOP結合配列に作用してDR5の発現を転写レベルで活性化することを示した。京都府立医大のグループからは、DR5発現を制御する因子が多数報告されており、TRAILとの併用による分子標的併用療法のアイデアが紹介された。

NFκBシグナルは、その阻害因子IκBがユビキチンプロテアソームシステムにより分解されることにより活性化し、細胞死を抑制する。金(広島大)らは、胃がん細胞株MKN45移植マウスの*in vivo*モデルにおいてプロテアソーム阻害剤PS-341 (Bortezomib) が実際にNFκBシグナルを阻害し抗がん剤の効果増強を示すことを報告した。

まとめ

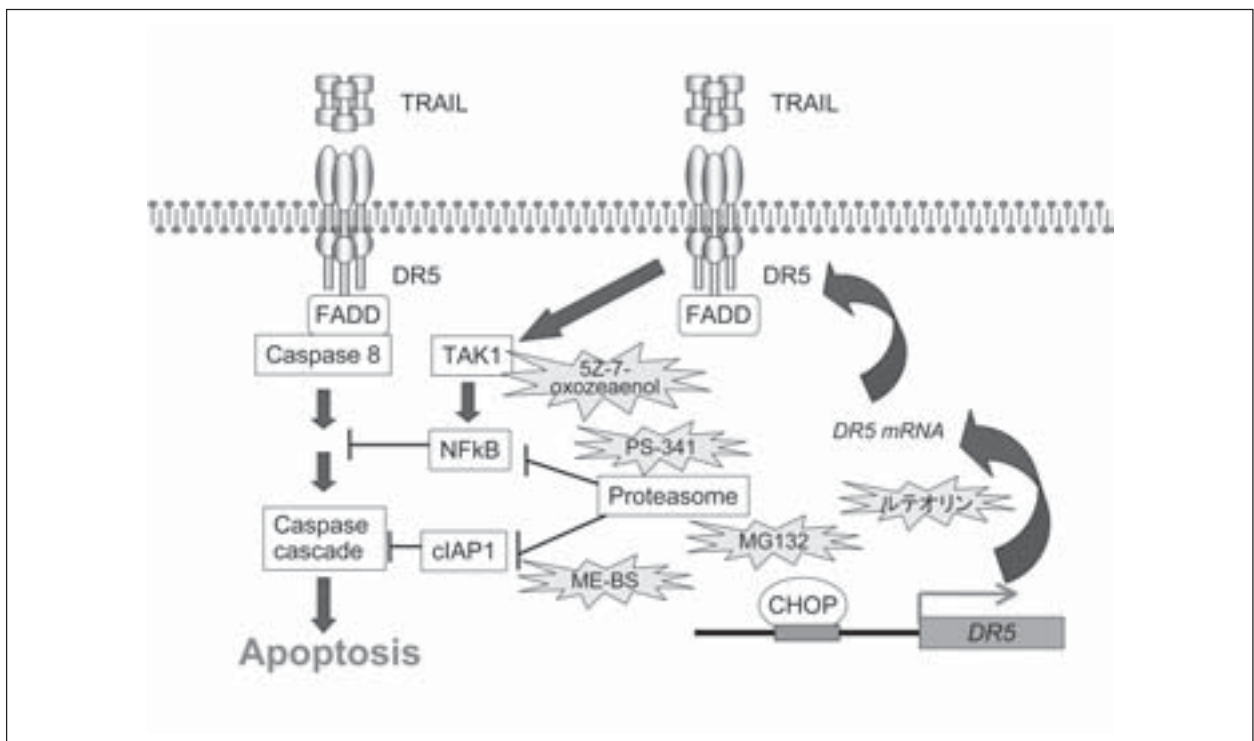
本セッションでは大きく分けてアポトーシス阻害タンパク質cIAPとデスレセプターDR5に関わ

る分子群に関する興味深い発表がなされた。カスパーゼ経路は有望ながんの分子標的であることから、直接カスパーゼを阻害する薬剤以外に、カスパーゼ活性の制御因子もがん治療の標的となる。IAPはそのような分子標的の一つであり、これまでにIAPのBIR3ドメインに直接結合してIAP機能を阻害するペプチド薬や、BIR2に作用するペプチド、さらにはIAPを阻害する小分子化合物の探索や開発が行われている。関根らはメチルベスタチンがcIAP1に直接作用してcIAP1の分解を促進するというメカニズムを報告し、IAPを標的とした治療薬開発の新しいアプローチを示した。

一方、TRAILやTRAIL受容体経路はがん治療の分子標的としてはかなりプロミシングであると考えられている。しかし、この経路の更なる解析が新しいがん治療薬開発を進めていく上で重要である。堀中や吉田らはTRAIL受容体DR5の発現上昇を誘導する薬剤について報告し、その薬剤とTRAIL刺激の併用によるがん治療へのアプローチを示した。また、DR5の発現がCHOPで制御されていることから、小胞体ストレスとDR5の発現に関連がある可能性を示した。

TRAIL受容体の下流にはNFκBが存在し、TRAIL刺激によるアポトーシスを抑制的に制御し

ていると考えられている。金らはプロテアソーム阻害剤によるNFκBの活性化阻害が抗がん剤の効果増強を誘導することを *in vivo* モデルで示した。また櫻井らはTRAIL下流で活性化し、NFκBなどの活性を制御するTAK1ががん治療の重要な分子標的であることを示すなど、TRAIL/TRAIL受容体経路を制御する分子を標的とした薬剤の開発が今後ますます進展することを予感させた。





アポトーシス(2)・転写因子・テロメラーゼ

モデレーター 酒井 敏行(京都府立医大・保健・予防医学)
豊田 実(札幌医大・医・がん研・分子生物)

はじめに

悪性腫瘍は現在においても、全身に転移、浸潤している場合には、単一の薬剤で完治させることは容易ではなく、今後も困難であることが予測される。したがって、分子標的薬の開発が待たれる訳であるが、単一の標的薬のみで完治させることはやはり容易ではないであろう。

今回のセッションにおいては、今後の新規標的・新規戦略につながる可能性のある種々の報告がなされた。それらの仔細は後に述べるが、がん細胞膜や DNA 配列、あるいはリボソームやヌクレオソーム、さらにはテロメア G-tail を標的とするユニークな戦略以外に、ビタミンDの分子標的に対する p53 の関与など、興味深い演題があついだ。以下にその各発表の概略を述べる。

ハイブリッドリポソームは腫瘍特異的に蓄積して、抗腫瘍効果を示すがその分子機構は不明であった。崇城大学の古水らは、ハイブリッドリポソームの膜流動性と抗腫瘍活性との関連について解析を行い、ハイブリッドリポソームの流動性が高いほど、腫瘍細胞膜における蓄積量が増加し、高い抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。

理化学研究所の西村らは、海綿 *Mycale* sp. より単離されたマクロライド化合物である、13-deoxydanolidide (13-DT) が抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。13-DT の抗腫瘍効果は、リボトキックストレスを誘導し、ストレス応答性MAPキナーゼを活性化することで、抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。13-DT はリボトキックストレスの分子機構を明らかにするための有用なツールであると考えられた。

AP1ファミリー転写因子JDP2は、配列特異的にヌクレオソームをリモデリングし、近傍ヒストンのH3とH4のK8とK16のp300によるアセチル化を抑制する。理化学研究所の横山らは、JDP2ノックアウトマウスを用いた解析により、JDP2が標的遺伝子であるC/EBP delta遺伝子のプロモーター領域に結合することにより、HDAC3をリクルートして遺伝子発現を抑制していることを明らかにした。JDP2のクロマチン抑制活性は、がん治療の分子標的として重要と考えられた。

京都大学の坂東らは、アルキル化ピロール-イミダゾールポリアミドの配列認識能や反応効率に優れた分子設計を試みている。アルキル化ピロール-イミダゾールポリアミドをポリアミド固相合成法により合成することに成功し、ヒト培養がん細胞に高い抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。将来的に、がんにおける遺伝子変異特異的に結合する分子の設計が可能になれば、従来の抗癌剤の作用を増強し、副作用を軽減出来ると考えられる。

ビタミンDは抗腫瘍効果を示すことが示され、がんの分子標的の一つとして注目されている。札幌医科大学の豊田らは、ヒトおよびマウスで保存されている p53 標的配列をインシリコで網羅的に解析し、ビタミンD受容体遺伝子のイントロン1に存在する p53 標的配列が種を超えて保存されていることを明らかにした。ビタミンD受容体遺伝子の発現は p53 により誘導され、siRNA でビタミンD受容体遺伝子をノックダウンすることにより、p53の標的遺伝子である、IGFBP3の遺伝子発現が抑制された。以上の結果から、p53はビタミンD受容体の発現誘導を介して、ビタミンDの抗腫

瘍効果を增強していることが示唆された。

テロメアは分子標的として重要と考えられるが、テロメラーゼの阻害によるテロメア延長阻害では、抗腫瘍効果が表れるのに時間が要するなどの欠点があった。広島大学の田原らは、テロメア G-tail DNA 配列に相補的なオリゴを用いた、G-tail telomere HPA 法により、テロメア G-tail 長を測定することに成功した。テロメア G-tail の短縮を引き起こす化合物は癌細胞にアポトーシスを誘導することが可能であり、G-tail を標的とした新規抗癌剤スクリーニングが可能となった。

おわりに

最初に述べたように、今後のがんの分子標的療法は、多くの場合は単一遺伝子病でない以上、複数の分子を標的とした分子標的併用療法が必要とされることが予想される。その意味からも本セッションにおいて、極めて興味深い分子標的療法の可能性が多岐にわたり示されたことは、非常に有意義であったと考える。



細胞運動・転移浸潤・血管新生

モデレーター 入村 達郎（東大・院・薬・生体異物）
 済木 育夫（富山大・和漢医薬・病態生化）

川谷らは、メチルゲルフェリンが、RANKLあるいは骨芽細胞との共存培養によって誘導される骨髄マクロファージから破骨細胞への分化を抑制し、象牙質切片上にできる吸収窩の形成を濃度依存的に阻害することを報告した。その機序として、細胞内でグリオキサラーゼIを標的とし直接結合することにより、その酵素活性を阻害することが明らかとなった。

清水らは、ヘパラーゼをMALDI-TOF質量分析法により解析した結果、複数の分子内ジスルフィド結合が存在すること、Cys437またはCys542をSerに置換すると活性型酵素が産生されないことを明らかにした。ヘパラーゼのジスルフィド結合は、この酵素の活性化に必須であるらしく、がん浸潤や血管新生を抑えるための新たな分子標的になる可能性を示唆した。

アグラス（ポドプラニン）は、特異的リンパ管マーカーとして有用であるが、加藤らは、免疫組織染色により、頭蓋内Germ Cell Tumor (GCTs) では、germinoma 40/41 症例 (98%) において特異的にアグラスの発現が見られることを報告した。星細胞腫では、gradeIIで0/30症例 (0%)、gradeIIIで11/43 症例 (25.6%)、gradeIVで54/115 症例 (47%) に発現が見られ、ヒト脳腫瘍において、アグラスが組織型特異的あるいは悪性度と相関して発現する診断マーカー、さらに分子標的として使用できる可能性を示唆した。

大橋らは、Asialoglycoprotein receptor(Asgr)が消化器癌の実験的肝転移性を規定する分子の1つであることを証明する目的で、Asgr1欠損型マウスにおける大腸癌の挙動を検討した。その結果、

Asgr1欠損型マウスは同腹野生型マウスに比べて肝臓重量が有意に低く($p < 0.01$)、Asgrが肝特異的な転移に重要であることが遺伝子欠損マウスを用いた実験モデルで初めて明らかにされた。また肝転移結節形成頻度は、生理食塩水投与群で60%なのに対しD-Gal投与群で9%で、D-Gal投与が大腸癌の治療に応用できる可能性も示した。

生田らは、新規癌抑制遺伝子MYO18Bの悪性胸膜中皮腫における役割を明らかにするため、MYO18B発現回復による腫瘍増殖抑制効果を検討した。遺伝子導入株の足場非依存性増殖能および運動能が有意に抑制された。遺伝子導入細胞株を胸腔内接種したマウスにおいて、胸水産生量、腫瘍重量ともに親株およびMock株より低く、また、遺伝子導入株はTUNEL陽性の細胞が有意に多く、アポトーシスを起こしやすい事を明らかにした。MYO18B遺伝子発現回復は悪性胸膜中皮腫に対する有効な治療法になり得る。

丸山らは、ヒト腫瘍細胞株に転移抑制遺伝子Cap43/NDRG1を強制発現させることにより、増殖速度に影響は認めないが、ヌードマウス皮下移植系における腫瘍増殖速度が低下すること、マウス背部皮下法における新生血管数が減少すること、VEGFとIL-8の産生、およびmRNA発現レベルの低下することを認めた。臨床検体を用いた実験では、Cap43/NDRG1の発現と腫瘍内血管密度の逆相関の関係がある($p = 0.0001$)ことを明らかにした。

小泉らは、不溶性のSN-38(CPT-11の活性本体)を高分子化しし、ナノサイズの粒子を形成させたNK012が、肺癌、大腸癌細胞株などを用いた*in vitro*感受性試験において、CPT-11の100倍から

1000 倍の強い抗腫瘍活性を示すことを報告した。*in vivo*の検討では小細胞肺癌株SBC-3をマウスに移植後、体積が 1500mm³ に達してから NK012、CPT-11を投与した。NK012はCPT-11に比較し、強い抗腫瘍効果を認め、体重減少としての毒性は同等であった。同細胞のVEGF 発現細胞で同様の実験を行った結果、さらに強い抗腫瘍効果を認めた。

以上のように、がんの進行や、癌細胞と宿主との相互作用に関わる新たに発見された分子が、マーカーや治療薬の標的として有用である可能性が示された。



ポスターセッション 1

シグナル伝達(1)

モデレーター

向田 直史 (金沢大・がん研・細胞分子構築)

ポスターセッション1は、シグナル伝達をテーマとして7つの演題が発表予定であったが、1題が取り消され、6つの演題が発表された。出水ら(関西大学・工)は、ヒト化モノクローナル抗体 Herceptin との結合に際して、Her2/Neu の保有する C 末端部分のシステンが重要な役割を果たしていることに着目し、この部分を阻害する含硫性低分子物質を合成した。しかし、合成した低分子物質は、含まれている脂質成分によって、Her2/Neu に対してというよりは、細胞質内の p38・Akt を直接的に抑制するという、当初の予想とは異なる作用を示した。尾崎ら(長崎大・医歯薬)は、ヒト大腸癌細胞株において ERK/MAP キナーゼを阻害することによって活性酸素が生成され、その結果、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の細胞死誘導作用を著明に増強することを報告した。今後、同様の作用が大腸癌細胞株さらには他の種類の癌全般において認められるかについての検討が望まれる。赤尾ら(岐阜・国際バイオ研)は、翻訳の脱制御作用を保有している RNA ヘリカーゼ rck/p54 が、正常細胞に比べて種々の癌細胞株で発現が高度に亢進していて、癌細胞の増殖にも密接に関与している可能性を報告した。向田ら(金沢大・がん研)は、ヒト正常膵臓組織では発現が認められないセリン/スレオニン・キナーゼ Pim-3 の発現が、膵癌細胞で亢進していて、好アポトーシス分子 Bad の 112 番目のセリン残基をリン酸化し、不活化することによって、膵癌細胞のアポトーシスを抑制する可能性を報告した。堀江ら(北里大・医)は、慢性リンパ性白血病患者由来の細胞において、恒常的のみならず、CD40 を介した刺激を受けることに

よって、NF- κ B が活性化していることを報告した。さらに、NF- κ B 成分の核内移行を抑制する DHMEQ が、NF- κ B の活性化を抑制するとともに、慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシスも誘導することから、DHMEQ の慢性リンパ性白血病治療への応用の可能性を示唆する報告を行った。伊波ら(大分大・医)は、成人 T 細胞白血病細胞ウイルスの Tax と Tax 結合タンパク (TBP) との結合を検討し、Tax のもつ NF- κ B 活性化作用を抑制できる TBP の領域を同定した。さらに、これらの領域には、Tax の発現量に影響を与えるものと与えないものがあり、これらの領域に相当するペプチドが Tax の機能を調整することによって、Tax を介した悪性化を抑制できる可能性も示唆した。



ポスターセッション2

シグナル伝達(2)

モデレーター

福井 泰久 (東大・院・農)

本セッションは8演題からなり、基礎研究に重点をおいたもの、実用化をふまえた応用研究と考えられるものなどバラエティーに富んだものとなった。

田中らによる「PDK1によるIKK β のリン酸化を介したNF- κ Bの活性化」ではPDK1によるNF- κ Bのリン酸化、活性化を検出した。PDK1がAkt経路のみならず、NF- κ Bを通して、直接転写にかかわっている可能性が示され、Akt、NF- κ Bの両方ががんに関連していることなどから考えて、PDK1はがんの分子標的として有望であることが示された。羽原らによる「インテグリン活性による悪性細胞のプログラム細胞死誘導とその分子機構」ではTNIIIによる β 1インテグリンの活性化に際して、一般的にはRas/MAPK経路が活性化される場合が多いが、腫瘍細胞では逆に不活化される場合があり、これはRas/MAPK経路のダウンレギュレーションではないかと考えられた。武田らの「AZD2171はK-sam/FGFR2を発現する胃癌に対し抗腫瘍効果を示す」ではVEGF受容体を阻害するとされるAZD2171がやや高濃度ながらK-sam/FGFR2を阻害し、K-sam/FGFR2が原因と考えられる胃癌に抗腫瘍効果があることを示した。続く3題は矢守らのグループによるホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)の阻害剤ZSTK474の抗腫瘍効果についてであった。第1報では標的不明抗癌物質ZSTK474の作用機序をヒトがん細胞株39種に対する増殖阻害プロファイルをもとに検討し、この薬剤がPI3Kを阻害することをつきとめた。続く第2報ではその特異性について調べた。ZSTK474はPI3K以外の139種のキナーゼに対して

ほとんど阻害活性を示さなかった。第3報ではZSTK474の*in vivo*における抗癌効果を詳細に検討した。ZSTK474は経口投与で効果を発揮し、ヌードマウスの体重にそれほど影響をあたえることなく、移植されたヒト腫瘍細胞の増殖を抑制した。このとき、PI3Kが阻害されていることも確認された。これらのことからZSTK474の今後の発展の期待が高まった。藤原らの「PI3キナーゼ/Akt経路遮断剤とDoxorubicinの併用による細胞死誘導増強」では細胞死とセラミド濃度の上昇に深い関係が見出され、演者らはその重要性を示唆した。高木らの「*Bhd*欠失腎腫瘍における分子標的の探索:mTOR経路の検討」では*Bhd*欠失腎腫瘍におけるmTOR経路の関与を調べ、これまでに調べられてきた*Tsc2*欠失腎腫瘍と異なり、mTORは積極的には関与していないことを明らかにした。

以上のようにそれぞれががん治療の標的を踏まえた発表がなされ、積極的な討論が行われた。



ポスターセッション3

HDAC・テロメラーゼ

モデレーター

田原 栄俊 (広島大・院・医歯薬学総合)

本セッションでは、HDACに関する演題が3題、テロメラーゼに関する演題が3題であった。

前田ら(関西大学)は、ヒストンタンパク質のリジン残基のアセチル化を阻害する新規HDAC阻害剤をバクテリア由来HDAC様タンパク質(HDLP)並びにヒト由来HDAC8のX線結晶回折データを基に、新規HDAC阻害剤を設計した。その中でも、2-アミノベンズアミド型HDAC阻害剤(K-197, K-198)は、SAHA、MS-275と同等か低い線維芽細胞毒性を示し、且つヒト血漿中で、MS-275に勝るとも劣らない高い安定性を示すことを明らかにした。この阻害剤は、強いがん細胞増殖抑制活性を示すことも明らかにしており、がん細胞に対する選択性も高く*in vivo*での抗腫瘍効果と正常細胞への影響など今後楽しみである。HDAC阻害剤が示すがん細胞への選択的効果のメカニズムも臨床応用する上で重要な課題である。

鈴木ら(名古屋市立大学大学院)は、数あるHDACファミリーのアイソフォームの中で、HDAC6が、 α チューブリンを基質とする特異な性質に着目して、以前彼らが見いだしたチオール系HDAC阻害剤よりリード化合物として創製した。このリード化合物は、 α チューブリン選択的なヒストンのアセチル化を示すところが明らかにされた。この阻害剤のがん細胞や正常細胞への影響や*in vivo*での効果が今後の課題であろう。このような、アイソフォームに選択的な阻害剤の開発は、特異性を上げるためにも重要であり他のサブタイプの阻害剤の開発が期待される。

岡田ら(九州大学)は、近年注目されているHDAC阻害剤の一つSAHA (Suberoylanilide hydrox-

amic acid) が、P-gp, MRP1等を強発現する多剤耐性細胞株に対しても有効であることを示している。おもしろいことに、この場合の細胞死は、アポトーシスではなくオートファジーを介した細胞死による効果であることである。このオートファジーによる細胞死には、PI3キナーゼ経路が関わっているようであるが、今後より詳細な機序が明らかにされれば、多剤耐性がんへの二次的な抗癌剤治療として重要になる可能性もある。

山田ら(東京女子医大)は、難治性であるNK腫瘍のテロメラーゼ活性化機構に着目して、新しい分子標的を検索している。IL-2依存性を示すNK92細胞は、IL-2依存的なテロメラーゼ活性誘導を示す。hTERTの転写レベルの活性化にPI3キナーゼが重要であること、hTERTタンパク質複合体にHsp90, mTOR, S6K, AKTなどが含まれていることから、これらが新しい分子標的になる可能性を示している。今後、阻害剤やsiRNAなどによる特異的ノックダウンによる細胞増殖への影響などを検討し、創薬への可能性を期待したい。

和田ら(第一製薬)は、がん細胞におけるテロメラーゼの触媒サブユニットhTERTの発現亢進に着目し、TERTと相互作用するタンパク質を*in silico*解析によりTERTとMAPKAPK3キナーゼの結合を見いだしている。その相互作用は、hTERTのリン酸化を亢進しテロメラーゼ活性の誘導につながっている。Dominant negative MAPKAPK3によりテロメアの短縮が見られることからMAPKAPK3の阻害剤が間接的にテロメラーゼの阻害剤として働く可能性がある。今後、その特異性、MAPKAPK3を阻害したときの他の遺伝子やタンパク質の機能への影響やがん細胞の死滅がテロメア長の短縮依存性かどうかなどの成果が期待される。

篠原ら(京都大学)は、これまでのようなテロメラーゼをターゲットにしたテロメラーゼ活性阻害剤ではなく、テロメアDNA、特にテロメア一本鎖DNAのGカルテット構造を安定化が、効率よく癌細胞を死滅させることに着目した阻害剤の開発を試みている。彼らは、Gカルテット構造の特殊な構造に着目して、7つの芳香環を持つヘリセンが

テロメアGカルテットの平面構造に入り込みGカルテット構造を非常に強力に安定化させることを明らかにした。興味あることに、左巻きの鏡像異性体はGカルテット安定可能があるが、右巻きのヘリセンはその活性が全くない。これらの結果は、今後Gカルテットをターゲットにした抗癌剤をデザインする上で重要な知見になるものと思われる。今後、*in vivo*での効果、テロメア長や3'突出の一本鎖テロメアDNAの長さおよび抗腫瘍効果への期待が持たれる。



ポスターセッション4

耐性因子・感受性因子

モデレーター

河野 公俊 (産業医大・分子生物)

ポスターセッション4の最初の発表は、細胞接着依存性の薬剤耐性機構を骨髄腫細胞株を用いて解析した演題であった。札幌医科大学の千葉らは、Wntが細胞増殖や細胞接着を制御することに着目した。中でもWnt3の発現量と間質細胞への接着性は相関し、このインテグリン β 1を介した薬剤耐性にWnt3/RhoA経路の関与を明らかにした。共立薬大の片山は、内在性P糖蛋白発現細胞と強制発現細胞を用いて、P糖蛋白の発現が種々のシグナル伝達にかかわるプロテインキナーゼの阻害剤処理により発現が低下することを見出した。転写後の制御機構の存在が示唆されている。P糖蛋白の機能阻害ではなく、発現レベル低下による耐性克服の可能性を示した。微化研の荒川らは、前立腺癌細胞LNCaPとそのIL-1 β 耐性亜株を用いて亜株の造腫瘍性に関与し発現亢進しているアンジオゲニン産生の機序を発表した。IL-6依存性のアンジオゲニン産生は、親株ではIL-18とIFN- γ で抑制されるが、亜株では抑制されないことを見出した。新規プロテアソーム阻害剤TP-110に対する耐性前立腺癌細胞株の解析が微化研の百瀬らにより報告された。耐性株はプロテアソームの大きな質的量的変化を伴わなかったものの既存のプロテアソーム阻害剤に交差耐性を示した。明治薬大の佐野は、前総会の報告を検証するゲフィチニブ前投与の経口イリノテカンのラット体内動態に及ぼす影響を詳細に報告した。ゲフィチニブ前投与は各臓器におけるCPT-11とSN-38のバイオアベイラビリティをあげ消失速度を低下させることを示した。シスプラチン感受性を規定する転写因子としてZNF143が産業医大の若杉らにより報告された。

p73と分子会合し損傷DNA結合を増強することを示した。鹿大の池田らは抗がん剤によるアポトーシスがセファランチンにより増強されることを見出し、その機序として、細胞内オルガネラの酸性化抑制が関与することを報告した。

全体の印象として、今後の解析が楽しい演題が多かった。特に印象的な演題は佐野らによる報告であった。ゲフィチニブ前投与の経口イリノテカンのラット体内動態に及ぼす影響を検討した発表は説得力があった。分子生物学的研究が先行する本研究会のなかで、分子標的を見据えた薬物動態研究の重要性を改めて認識させられた。



ポスターセッション5

転移浸潤

モデレーター

清水 史郎 (理研・抗生物質)

本セッションでは、新たな薬剤の抗転移効果に関する演題と新しい分子標的の機能解析・探索に関する8題の発表があった。前日からの掲示と、当日のポスター・ビューイングの時間が充分であったため、ポスターディスカッションは大盛況だった。

北嶋ら(慶応大・理工)はNF- κ B阻害剤である(-)-DHMEQがヒト乳がん細胞でVEGF-CおよびMMP-9の発現を抑制したことを発表した。このことから(-)-DHMEQが乳がんなどのリンパ管転移を抑制しうる可能性が示された。竹岡ら(信州大・医)は浸潤・増殖抑制因子で、アクチン結合タンパク質であるカルポニンh1の様々な変異体を作製し、遊走能、足場非依存増殖、およびMMP活性化などに与える影響を検討した。その結果、カルポニンh1のCNRs部位が遊走や増殖の抑制に重要であることが示唆された。播磨ら(関西医大)は子宮頸がんや小細胞肺がんを対象に末梢血液中の腫瘍細胞数と腫瘍径との相関を検討した結果、小細胞肺がんでは腫瘍径が小さくても末梢血液中の腫瘍細胞数が多く、全身転移が起きやすいことを示した。今後は、どのような分子が末梢血液中の腫瘍細胞数増加に関与しているか、検討が期待された。荻野ら(徳島大・医)は小細胞肺がんでは骨転移特異的に発現が増加していたFollistatinについての検討を行った。過剰発現細胞を樹立した結果、予想に反しFollistatin過剰発現細胞では骨転移などが抑制されていた。このことから、Follistatinはがん転移抑制活性を有しており、将来、診断や予後マーカーとしても期待された。なお、本発表は今回の特別賞受賞演題であった。Laiら(理研・抗生物質)は

ヘパラーゼのC末端側に存在する疎水性領域の役割について検討した。ヘパラーゼのC末端を欠損した変異体はヘパラーゼ活性が完全に失われていただけでなく、ゴルジ体への細胞内輸送や細胞外への分泌、さらにヘパラーゼ誘導性の細胞遊走能亢進も阻害されていた。このことから、ヘパラーゼの活性化におけるC末端側の疎水性領域の重要性が示唆された。梅山ら(京都大・薬)はCpGオリゴヌクレオチド複合体を用いて、免疫担当細胞を活性化しがん細胞の腹膜播種抑制に有効であることを示した。風見ら(理研・抗生物質)は抗腫瘍活性を示すiejimalide類の分子標的がV-ATPaseであることを、プロテオミクス的手法を駆使して同定した。酵母を用いた詳細な検討の結果、既存のV-ATPase阻害剤であるbafilomycin Aの耐性株で、iejimalide類も薬剤感受性が低下した。このことからiejimalide類はV-ATPase阻害剤であり、その作用点はbafilomycin Aと同一か近傍であることが示唆された。V-ATPaseのがん分子標的としての可能性も併せて示唆された。石田ら(静岡県大・薬)はタイトジャンクション構成分子JAM-Cの強制発現により、がん細胞の接着、遊走、および浸潤が亢進することを発表した。さらに、JAM-Cのノックダウンにより、内在性のJAM-Cが浸潤などに深く関与していることも示された。また、実験的転移モデルでは、JAM-C過剰発現でマウスの生存日数が低下していた。このことからJAM-Cが新たながん分子標的となりうることを示唆された。

以上より、本セッションは様々な分子標的が提示され、それらの分子を阻害または活性化することで、がん転移が抑制されうることを示した。今後は、それぞれの分子標的の相互関係などが解析され、分子標的治療薬への応用を期待したい。



ポスターセッション6

血管新生

モデレーター

小野 真弓 (九大・院・医・医化学)

青木 (阪大) らはインドネシア産海綿 *Rhabdastrella globostellata* より、血管内皮細胞選択的増殖抑制物質として、globostellatic acid X methyl ester類とその類縁体を単離し、それらの化学構造を決定した。主活性成分 13E,17E-globostellatic acid X methyl esterは、種々のがん細胞と比較してHUVECに対して約80~250倍の選択的増殖抑制活性を示す(血管内皮細胞選択的apoptosis誘導)と共に、血管新生因子の刺激によって誘導されるHUVECの遊走および管腔形成阻害を示した。

木村(久大、九大)らは癌の進展における癌間質の炎症性応答の重要性をマウス角膜法やIL-1 β 発現癌細胞(LLC/IL-1 β)担癌マウス系で検討した。IL-1 β はマウス角膜法で血管新生を誘導し、角膜組織での免疫染色でマクロファージ(M ϕ)の浸潤を確認した。LLC/IL-1 β 担癌マウス系では、癌増殖の促進、M ϕ の浸潤、及び血管新生の亢進を観察した。M ϕ を標的にする目的でリポソーム化したビスフォスフォネートであるCl₂MDP-LIP投与はLLC/IL-1 β 誘導の癌増大、M ϕ の浸潤及び血管新生を抑制した。

下山(国がんセ)らは血管新生阻害剤の臨床開発での薬力学的効果の指標となるバイオマーカーの必要性を問い、VEGF/VEGFRシグナル阻害剤のサロゲートとしてVEGFRを発現している末梢血単核球を用いた遺伝子発現解析の有効性を示した。VEGFR TK阻害剤の治療前後での末梢血単核球の遺伝子発現を検討した結果、薬剤濃度依存的に増加と減少を示す35遺伝子を選択した。今後の研究が期待される。

松本(阪大)らはこれまでHGFアンタゴニスト

活性をもつNK4が血管新生阻害作用も有する2機能性分子であることや、がんの浸潤、転移、増殖を阻害することを報告している。本会では血管新生阻害の分子機構の一つとしてNK4による接着斑の形成阻害、フィブロネクチンやラミニンのマトリックス構築阻害を示すことにより血管内皮細胞と細胞外基質の相互作用の制御をしている可能性を示した。

中尾(東大)らは海洋無脊椎動物から抗がん剤の開発の一つとして血管新生阻害剤探索を行っている。マウスES細胞を用いた*in vitro*血管構築系を駆使していることに特徴がある。HDAK阻害やMMP-2阻害を示すものが単離されたているが今後の研究に期待する。特に海綿由来の化合物はVEGFR1チロシンキナーゼ阻害を示し、マウス角膜法での血管新生阻害と腫瘍増殖阻害を示した。

村上(国感染症セ)らはヒトカポジ肉腫の遺伝子であるLatency-associated nuclear antigen (LANA)は病変部に強く発現し、P53やRbと結合するがん原遺伝子であることを報告した。このLANAに結合する宿主分子を探索することにより、Daxxを同定した。レポーターアッセイやヒト内皮細胞でのLANA強制発現の実験よりカポジ肉腫組織において、LANAはDaxxと結合してEts-1から引き離すことによってVEGFレセプター発現を増強することが示唆された。

神山(理研)らはヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の遊走を抑制する新規天然化合物epoxyquinol Bを単離した。epoxyquinol B (3-30 μ m)は濃度依存的に3次元培養法の管腔形成を抑制し、VEGF誘導のVEGFR2のチロシンリン酸化亢進を抑制し下流のシグナルPLC γ , ERK1/2, FAKの活性化を抑制した。



ポスターセッション7

アポトーシス(1)

モデレーター

馬島 哲夫 (癌研・化療セ・分子生物治療)

発表内容サマリー

島村ら(金沢医大)は、フラノナフトキノン誘導体(FNQ)が、癌細胞においてミトコンドリアでの活性酸素生成を起こしてアポトーシスをおこすことや、これにミトコンドリア膜蛋白質VDACが必要であることを示した。高橋ら(キリンビール)は、癌でBcl-2が高発現していることに着目し、単離ミトコンドリアを用いてBcl2/Bcl-XL阻害化合物のスクリーニング系を構築した。これを用いて新規低分子Bcl2/Bcl-XL阻害化合物Ki1133719(Ki)を見出した。Kiは、白血病HL60細胞に選択的な細胞毒性を示すことから有力な抗癌剤候補と考えられた。一方、TRAILは、腫瘍特異的にアポトーシスを誘導する薬剤として期待されている。加藤ら(大鵬薬品)は、TRAILの受容体であるDR5を誘導し癌選択性を有する抗癌剤開発を目的として、DR5遺伝子プロモーター活性化化合物のスクリーニングを行い、Indolactam誘導体を同定した。同化合物は癌化に関わるPKCの活性化剤であることや、同化合物によるTRAILによる細胞死増強があまり強くないなどの点はあるが、少なくとも細胞内シグナル分析に有用な低分子プローブと考えられた。大概ら(千葉大院薬)は、ショウガ科植物Curcuma parvifloraより新規炭素骨格をもつセスキテルペン二量体成分parviflorene類を単離した。この主成分parvifloreneA,Fは、ヒト癌細胞パネルに対して新規の選択性で細胞毒性を示した。さらにマイクロアレイ解析により、parvifloreneFは、TRAILの受容体であるTRAIL-R2を強く発現誘導することがわかった。白石ら(京都府立医大)は、ホルモン非依存性前立腺癌細胞株PC-3において、

小胞体ストレス誘導剤(tunicamycinやbrefeldin A)が、DR5の発現誘導を介して、TRAIL誘導性アポトーシスを効果的に増強することを示した。ホルモン非依存性前立腺癌に対しては現在、有効な治療法がないことから、TRAILと小胞体ストレス誘導剤の併用療法が新たな治療法の1つとなる可能性が示唆された。さらに長谷川ら(長崎大学院医歯薬総合研究科)は、TRAIL抵抗性を示す成人T細胞白血病細胞株KOBを用いて、Myxomycete *Fuligo candida*の培養物より単離されたCycloanthranilylproline(FC5)が、TRAIL感受性を強く増強することを見出した。FC5は、TRAIL受容体や種々のアポトーシス制御因子の発現には影響しないが、COX-2の誘導を起こした。FC5によるTRAILの効果増強機構の解明については今後の課題である。最後に、内藤ら(岡山大学院自然科学研究科)は、新規RNA合成阻害剤3'-ethynylcytidine(Ecyd)のアポトーシス誘導機構を報告した。Ecydは、癌選択的に活性化型に変換されることから、癌に選択毒性をもつ化合物として注目されている。今回、EcydによるRNaseLの活性化が、JNK活性化やミトコンドリア依存的アポトーシス誘導に必要であることを示し、RNA合成阻害後のRNaseLの活性化を介する抗腫瘍メカニズムの重要性を示唆した。

まとめ

本セッションでは、癌細胞におけるアポトーシス抵抗性克服や選択的アポトーシス誘導、増強を目的とした新しい化合物やその作用機序について報告され、活発な討論がなされた。これらの化合物については、*in vivo*における腫瘍退縮効果や臨床試験など、臨床応用にむけた今後の展開が期待される。



ポスターセッション 8

アポトーシス (2)、低酸素

モデレーター

新家 一男 (東大・分生研)

Bcl-2 siRNAと新規カチオニックリポソーム複合体の抗腫瘍作用

日本新薬株式会社、佐藤 洋平

ポリ酸を用いた抗癌作用におけるアポトーシスとオートファジーの誘導

東京工業大学、緒方 亜弥

アポトーシス誘導複合脂質膜の乳がんに対する抑制効果

崇城大学、市原 英明

焼酎蒸留粕成分のアポトーシス誘導によるがん細胞増殖抑制

崇城大学、田上 修

PARPの活性化による低酸素下の癌細胞死の誘導

大阪府立成人病センター、向井 睦子

低酸素で誘導されるアポトーシスの2-デオキシ-D-リボースによる抑制機構

鹿児島大学、池田 龍二

新規GRP78転写抑制物質prunostatinに関する研究

東大分生研、梅田 幸子

本セッションでは、siRNA、ポリ酸(ポリオキソメタレート)、リン脂質および見せる界面活性剤からなる複合脂質膜によるアポトーシス誘導、焼酎蒸留粕成分の殺細胞効果、および低酸素・低栄養に対する固形癌の適応、およびその特殊環境下で作用する化合物に関する7つの発表が行われた。siRNAはBcl-2に対するsiRNAであるが、新規カチオニックリポソームLIC-101を用いた抗腫瘍効果を検討したものであり、1 mg/kgのiv投与で転移性肝癌モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を発現

し、カチオニックリポソームLIC-101の臨床応用での可能性を示唆した。また、リポソームそのものが選択的に癌細胞へ取り込まれ、殺細胞活性を示すことが知られている。今回発表されたジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)からなるリポソームは、*in vitro*および*in vivo*で抗腫瘍活性を発現するが、リポソームとしての安定性を増加させるため、ある一定の長さを持ったポリオキシエチレンドデシルエーテルとのハイブリッドミセルを調製した結果、副作用を示すことなく、乳癌細胞MDA-MB-453を用いた担癌マウスモデルにおいて10 mg/kgで優れた抗腫瘍効果を示した。ポリ酸に関しては、タングステンやモリブデンを含有する金属-酸素錯体であるが、オートファジーにより癌細胞へ取り込まれ殺細胞効果を発現した。また、焼酎蒸留粕成分のエタノール不溶画分については、糖タンパク質と思われる成分が各種癌細胞に対して殺細胞効果を示した。

血管新生の乏しい固形癌細胞は、低酸素・低栄養ストレスに対する耐性を獲得していると共に、様々な薬剤に対しても耐性を示すが、このような特殊環境下で有効な作用する抗癌剤の開発分子標的を示す発表が行われた。一つは、腫瘍細胞が低ATP条件下で生存することに着目し、ATPレベルを減少させることにより、このような特殊な癌に対し抗腫瘍効果が観察されるか検討した。シスプラチンなどのアルキル化剤は、固形癌に有効であることが知られているが、アルキル化剤MNNGによるDNA損傷に伴いポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)が活性化されることによりATPレベルが減少すること、またMNNGによる殺細胞効果は、PARPに対するshRNAで抑制されることが報告された。チミジンホスホリラーゼは血管新生に必須な酵素であるが、その酵素活性によって産生される分解産物である2-デオキシ-D-リボースが低酸素で誘導されるアポトーシスを抑制する作用を有するという発表である。本分解産物は低酸素によって誘導されるp38の活性化を抑制する作用を示し、チミジンホスホリラーゼが固形癌治療薬開発の興味ある分子標的であることを示した。

また、固形癌は低酸素のみでなく、同時に低栄養条件にあるが、特にエネルギー産生を解糖系に依存する癌細胞ではグルコース飢餓に対して耐性を獲得しなければならず、その耐性メカニズムとして分子シャペロンGRP78の発現亢進が報告されている。新規化合物 *prunustatin* は、グルコース飢餓下で誘導されるGRP78を特異的に抑制することによって、特殊環境下で細胞毒性を発現することが発表された。



ポスターセッション9

新規物質

モデレーター

川田 学 (微化研・沼津)

天然および合成から見いだされた新規構造、新規活性物質について6つの演題が発表された。

二村ら(慶大)はBcl-XLの機能を克服する化合物として放線菌由来新規24員環マクロラクタム系化合物インセドニンの作用機構を解析した。その結果、インセドニンはBcl-XLの機能を抑制し、制がん剤との併用により細胞内ATP量の低下、AIFの放出を介して、細胞死を誘導することが示唆された。

小林ら(北大)は、放線菌培養液から3環性テルペノイド骨格に2個の糖とアミノ酸が結合したユニークな化学構造を有するブラシリカルジン類を見だし、新たに分離したブラシリカルジン類およびブラシリカルジンAの各種誘導体のマウス混合リンパ球アッセイによる免疫抑制活性と癌細胞の増殖抑制活性を調べた。その結果、ブラシリカルジンAと同等またはそれ以上の活性を示す化合物が得られた。

福田ら(理研)は、タンパク質のSUMO化を阻害する物質のユニークな探索系を開発し、植物抽出物に阻害活性を見いだした。*In vitro*のSUMO化阻害活性を追求した結果、イチョウの主要成分であるギンコール酸がSUMO化阻害剤であることが示された。

小島ら(阪大)は、バンレイシ科植物から単離されたアセトゲニン類が天然からは微量しか得られないことから、合成化学的にこの問題にアプローチし、天然型および立体異性体の合成にも成功した。それら化合物のがん細胞パネルでの活性を比較した結果、天然型と非天然型ではスペクトルが異なることが示された。

横須賀ら(東京薬科大)は、ブラジル原産マメ科植物の葉の抽出液から、HL-60への細胞毒性を指標に活性物質の精製を行い、新規イソフラボンglaziovianin Aを単離した。他に単離したイソフラボン類よりもglaziovianin Aの活性は最も強く、がん細胞パネルの結果から作用機構としてチューブリン重合阻害が示唆された。

中村ら(学習院大)は、IressaやTarcevaに共通に見られるキナゾリン骨格に注目し、ホウ酸基を化学合成的に導入することで、EGFRおよびVEGFRに選択的なチロシンキナーゼ阻害剤の創製を検討した。その結果、ホウ酸基の導入位置によってEGFRとVEGFRに対する選択性が変化することを見だし、強力なVEGFR選択的チロシンキナーゼ阻害剤の合成に成功した。

以上どの化合物も今後の発展が期待されるものばかりであり、次回には動物実験などさらに高次なモデルでの抗腫瘍活性の結果が発表されることを切に希望します。



ポスターセッション 10

がん関連遺伝子・その他

モデレーター

植田 和光 (京大・院農)

本セッションでは、主に腫瘍マーカーに関して6題の発表があった。

坂田らは、各種がん由来の培養細胞において中性アミノ酸輸送システム LAT1 が高発現していることを定量 PCR によって明らかにした。さらに、大腸癌患者標本について免疫染色をスコア化した結果、Ki-67(MIB-1) ラベルインデックスとは相関せず、LAT1 が新しい癌マーカーであることがわかった。患者の5年生存率において低スコア群と高スコア群の間に有意差が認められ、LAT1 が悪性度診断マーカーとして有望であると考えられる。

杉浦は、肺扁平上皮癌で発現が亢進している遺伝子として新規 RNA ヘリカーゼ DDX39 を同定した。さらに、この遺伝子産物が実際に RNA ヘリカーゼ活性を有し、癌細胞増殖を促進することを証明した。DDX39は、新たな制癌剤標的候補と考えることができる。

荒尾らは、胃癌・大腸癌の細胞株および臨床検体において幹細胞マーカー CD133/prominin-1 が発現していることを初めて明らかにした。癌細胞ではその転写産物は AC133-2 type variant form が優位であること、CD133発現は細胞増殖および薬剤感受性に関連しないこと、CD133発現抑制により分化に関連する遺伝子の発現亢進、stemness に関連する遺伝子の発現低下が観察されることを示した。

同種造血幹細胞移植療法は、強力な免疫療法である。その治療効果にリンパ球が関与していることは臨床的に明らかであるが、その詳細はわかっていない。森田らは、移植後の免疫解析を行い、WT1 に対する抗原特異的 T リンパ球が、臨床的に

みた腫瘍増殖抑制効果と関連していることを明らかとした。同種造血幹細胞移植と WT1 腫瘍ワクチンの併用療法が有効であると期待される。

ヒト IgG1 の N-結合型糖鎖からフコースを除去すると、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) が増強する。丹羽らは、IgG1 以外の IgG サブクラスあるいは分子量の小さい改変抗体 (一本鎖 Fv-Fc 融合蛋白) においても、フコース除去によって ADCC 活性が顕著に増強される事を見出し、強い ADCC 活性を有する新しい抗体医薬のバラエティーを生み出せることを示した。

近藤は、超音波の生物作用を検討し、アポトーシスの誘導、遺伝子発現の変化を明らかにした。さらに、超音波による遺伝子あるいは高分子物質の細胞内導入も可能であることもわかった。超音波画像診断は臨床の各分野で幅広く利用されているが、超音波とこれに応答する遺伝子と微小気泡を組み合わせることにより、画像診断のみならず、分子標的治療に応用できる可能性があることを示した。



ポスターセッション 11

癌遺伝子産物・増殖因子

モデレーター

水上 民夫 (長浜バイオ大)

本セッションでは、7題の発表があった。

片寄ら (東北大学) は、胆管癌細胞株を用いて、Gefinitib (IRESSA) 投与群と非投与群を比較し、Gefinitib は胆管癌細胞株では Jab 1 蛋白発現低下により p27 蛋白を安定化させ、p27 の発現を増強してアポトーシスを誘導することを報告した。

藤井ら (三菱ウエルファーマ) は、Gefinitib と Erlotinib 両剤に耐性を示す EGFR 変異を有するヒト肺癌細胞に対し、EGFR/HER2 阻害薬 MP-412 が腫瘍の増殖を抑制することを明らかにし、このタイプの肺癌の治療に有用である可能性を示唆した。

木村ら (金沢大学) らは、非小細胞肺癌患者の胸水細胞成分と上清成分を用い、DNA を抽出し、ダイレクトシーケンス法と高感度アッセイ法を用いて、EGFR 遺伝子変異を検出した。また、Gefinitib 投与症例ではその効果と遺伝子変異の関連を検討した。上清成分を用い、高感度アッセイ法を用いると遺伝子変異検出が多いことを明らかにし、遺伝子変異と Gefinitib の効果に関連性を認めた。

川尻ら (大阪市立大学) は、4 型胃癌モデルマウスを用いて、TGFβ-R 阻害剤 (A-77) と S-1 の併用効果を検討し、S-1 投与群、A-77 投与群、A-77/S-1 併用群では胃腫瘍サイズが有意に抑制され、A-77/S-1 併用群ではリンパ節転移が抑制されることを明らかにした。A-77 は 4 型癌の進展を抑制し、抗癌剤の感受性を増強することが示唆された。

山崎ら (微化研) は、前立腺癌細胞株 LNCaP と間質細胞の共培養系から 1L-1β と 1L-6 に耐性を示す亜株 LNCaP-CR を樹立し、その AR を解析した。また、同じ共培養系から幾つかの亜株を樹立し、AR の機能変化について解析した。

山本ら (エーザイ) は、GIST 細胞株を用いて、E7080 の薬理効果を検討し、E7080 は GIST 細胞株の増殖を阻害するだけでなく、KIT のチロシンリン酸化、ERK と Akt の活性化を阻害することを明らかにした。E7080 は KIT リン酸化を阻害し、抗腫瘍効果を発揮したことから、GIST の治療効果が期待され、バイオマーカーとして s-KIT の可能性が示唆された。

深井 (国立がんセンター中央病院) らは、マイクロアレイを用いて悪性グリオーマ腫瘍サンプルの発現解析を行い、EphA4 は FGF レセプターと相互作用し、FGF レセプターの活性化を介して悪性グリオーマの悪性化に寄与することを明らかにした。悪性グリオーマの新しい分子標的として、本情報伝達経路の重要性が示唆するものであり、興味深い。

以上のように、本セッションでは、EGFR, HER2, KIT などの癌遺伝子をターゲットとする分子標的薬剤の抗癌作用機構の解析やファーマコゲノミクス マーカーの検証、診断法など、注目すべき報告がなされた他、新たな分子標的を求める基礎的な試みも報告された。今後、後者の基礎的研究が、新規分子標的抗癌剤探索系の構築、探索の実施へと発展することを期待したい。



ポスターセッション 12

効果増強・細胞周期

モデレーター

本間 良夫 (島根大・医)

本セッションでは、効果増強・細胞周期に関する5題の発表があった。

横手らは、がん抑制遺伝子 PTEN の核内における機能に着目し、その抗がん活性を検討した。核移行型の PTEN が野生型の PTEN より増殖抑制効果が強かった。核内における PTEN の役割と増殖抑制・アポトーシス誘導との関係の解明が待たれる。

中根らは、フィブロネクチン由来の機能性ペプチド断片 FNIII14 が $\beta 1$ インテグリンの不活性化を誘導することから、がん細胞を細胞外マトリックスから脱着させることを利用してがん治療の効率をあげる試みを検討した。高転移性乳癌細胞 4T1 を移植したマウスの肺・脾・肝転移を FNIII14 は抗癌剤との併用で著しく抑制した。抗癌剤単独に比べ、この併用療法は明らかに有効であったことから、FNIII14 の治療薬としての有用性を示唆した。

岡らは、細胞分裂を生きた状態で可視化し、細胞分裂に効果を示す薬剤の作用を詳細に解析しようと試みた。核クロマチン・核膜周縁とともに、aurora-A または α -tubulin を蛍光タンパク質で可視化できる細胞を作成した。微小管重合阻害剤であるインダノシンの効果を、これらの細胞で解析した。細胞分裂を可視化して観察できるこれらの細胞は、各種薬剤の細胞分裂に対する効果を動的に解析する良いシステムとして期待される。

加藤らは、微小管重合阻害作用を有する dolastatin の新規誘導体 TZT-1027 の作用を既存の微小管作用薬の作用との差を明らかにするため、遺伝子発現への効果を比較検討した。肺癌細胞株 PC-14 に、微小管作用抗癌剤7種類を IC50 の濃度で処理

し、マイクロアレイ (600 遺伝子) を用いて遺伝子発現解析を行った。その結果、それぞれの薬剤に応じた遺伝子発現の差異が観察され、特異的薬力学作用の解析に有用であることを示した。

粕壁らは、白血病分化誘導剤が固形腫瘍にも応用範囲を拡げられるか否かを乳癌細胞で検討した。ヒト乳癌細胞株 MCF-7 に各種白血病分化誘導剤を単独および併用で処理して細胞増殖への効果を検討した。その結果、cotylenin A と rapamycin を併用して処理すると著しく相乗効果を示し、細胞増殖を抑制した。その効果は cytotoxic というより cytostatic であった。この併用効果の作用機序を解明する目的で、cDNA マイクロアレイ解析を行った。Cyclin G2 遺伝子発現が早期から顕著に誘導されることと、Cyclin G2 に対する siRNA の処理により cotylenin A+rapamycin 処理による細胞増殖抑制効果が阻害されたことから、この遺伝子発現の関与が示唆された。

本セッションでは、抗がん作用を増強するための新しいアイデアや現象を提示された。これらの研究が臨床応用される段階まで発展することを期待したい。

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

幹事

秋永 士朗 (協和発酵工業)	秋山 伸一 (鹿児島大医)	浅田 誠 (エーザイ)
石岡千加史 (東北大加齢研)	今井 浩三 (札幌医大)	今村 健志 (癌研)
上田 龍三 (名市大医)	上原 至雅 (国立感染症研)	梅澤 一夫 (慶応大理工)
長田 裕之 (理研)	小野 真弓 (九大院医)	川田 学 (微化研)
桑野 信彦 (久留米大)	河野 公俊 (産業医大)	小宮山寛機 (北里研)
西條 長宏 (国立がんセンター東病院)	佐々木康綱 (埼玉医大)	島田 安博 (国立がんセンター)
杉本 芳一 (共立薬科大)	清宮 啓之 (癌研)	曾根 三郎 (徳島大医)
田村 友秀 (国立がんセンター)	鶴尾 隆 (癌研)	寺田 忠史 (大鵬薬品)
戸井 雅和 (都立駒込病院)	富田 章弘 (癌研)	内藤 幹彦 (東大分生研)
中川 和彦 (近畿大医)	中村 祐輔 (東大医科研)	中森 正二 (大阪医療センター)
新津洋司郎 (札幌医大)	西尾 和人 (近畿大医)	畠 清彦 (癌研)
平岡 眞寛 (京大院医)	福岡 正博 (近畿大医)	藤田 直也 (癌研)
藤原 康弘 (国立がんセンター)	松田 彰 (北大院薬)	宮園 浩平 (東大院医)
山口 俊晴 (癌研)	矢守 隆夫 (癌研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)

世話人

秋山 徹 (東大分生研)	浅野 茂隆 (早稲田大)	安藤 俊夫 (創価大)
石川 冬木 (京大院)	井出 利憲 (広島大医)	井本 正哉 (慶応大理工)
入村 達郎 (東大院薬)	植田 和光 (京大院農)	及川 勉 (神奈川県立保健福祉大)
大泉 康 (東北大院薬)	大野 典也 (慈恵医大)	岡田 全司 (近畿中央病院)
小澤 敬也 (自治医大)	小俣 政男 (東大医)	河野 通明 (長崎大薬)
小林 淳一 (北大院薬)	済木 育夫 (富山医薬大)	酒井 敏行 (京都府立医大)
阪口 薫雄 (熊本大医)	佐々木琢磨 (愛知学院大薬)	佐藤 昇志 (札幌医大)
佐藤 靖史 (東北大加齢研)	珠玖 洋 (三重大医)	渋谷 正史 (東大医科研)
島田 隆 (日本医大)	清水 信義 (慶応大医)	首藤 紘一 (乙卯研)
杉山 雄一 (東大院薬)	清木 元治 (東大医科研)	瀬戸 治男 (東農大)
瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	高井 義美 (阪大院医)	田中 啓二 (都臨床研)
谷口 維紹 (東大院医)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	中村 敏一 (阪大医)
永沼 章 (東北大院薬)	西山 正彦 (広島大原医研)	橋本 祐一 (東大分生研)
花岡 文雄 (阪大院)	浜田 洋文 (札幌医大)	早川 洋一 (東京理科大)
伏谷 伸宏 (北大院)	本間 良夫 (島根大医)	前田 浩 (バイオダイナミクス研)
前原 喜彦 (九大院医)	松島 綱治 (東大医)	宮坂 昌之 (阪大院医)
宮崎 香 (横浜市大木原研)	八木田秀雄 (順天堂大医)	山添 康 (東北大院薬)
山本 雅 (東大医科研)	吉田 純 (名大院医)	吉田 稔 (理研)
綿矢 有佑 (岡山大薬)		

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。
5. 年会費を滞納したため自動退会となった会員が再入会する場合は、滞納した2年分の会費も合わせて納めることとする。但し、留学等、正当な理由がある場合は会費を免除する。

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：2007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。

