

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会は徳島で

第13回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2009年6月に曾根三郎先生のご尽力によって、ホテルクレメント徳島を会場として開催されます（3頁参照）。

2. 2009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：当学会会員（2009年4月1日現在で40歳未満）

応募条件：当学会学術集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学会理事または評議員の推薦

応募書類：11月に第13回日本がん分子標的治療学会学術集会演題募集要項と共に発送

応募締切：2009年2月28日

3. ホームページをご利用下さい

当学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13回日本がん分子標的治療学会学術集会募集要項、奨励賞募集要項などをお送りいたします。

会員状況（2008年9月2日現在）

顧問： 14名

個人会員： 742名

学生会員： 136名

法人会員： 21社

準法人会員： 337名

海外個人会員： 1名

合計 1,251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13回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ

第13回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 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
呼吸器・膠原病内科学分野

第13回日本がん分子標的治療学会学術集会を2009年6月25日（木）、26日（金）の2日間にわたりホテルクレメント徳島にて開催いたします。

今年のメインテーマは「がん分子標的治療とバイオマーカーの点と点を結ぶ展開」とさせていただきます。

がん分子標的薬の探索、開発、臨床に関する研究会は、欧米での取り組みよりも数年早く、1997年に鶴尾 隆先生の呼びかけでスタートしました。本研究会は、産学官の連携にて基礎研究から臨床への橋渡し研究、トランスレーショナルリサーチの情報発信の場として大きな役割を果たしてきた経緯があります。また、若手研究者の貢献度が極めて高いのも本研究会の大きな特色と云えます。12年間にわたる研究会としての活動成果をもとに、2009年度から学会組織へと大きく脱皮していくことは欧米でのがん分子標的薬開発の大きな流れを考えると、時宜を得たものと思われます。このような記念すべき時期に会長として学術集会のお世話をさせて頂ける事を大変光栄に思っております。本学会の継続発展を目指した企画を会員の方々と一緒に進めて行きたいと考えております。

疾患別による死亡原因の第一位は悪性腫瘍であり、進行がん患者の生存期間延長は長い間にわたり抗がん剤の開発に大きく依存してきました。しかし、1990年代から2000年代に入って、がんの増殖進展、転移に関わる重要な分子や遺伝子が次々と明らかになり、がん克服は無差別攻撃的な抗がん剤治療から、ピンポイント攻撃である分子標的治療の時代へと大きく転換しています。臨床開発戦略も、Proof of Principle (POP)からProof of Target (POT), Proof of Efficacy (POE)へと標的分子を軸にがん制御治療へと発展しています。2000年代以後にFDAによるがん分子標的薬の承認はすでに20を超えており、毎年目を見張る勢いで臨床開発が進んでおります。特に、進歩の著しい分子標的薬の基礎と臨床のトピックスを複数取り上げ、Year in Reviewという形で紹介して頂くセッションを設けたいと考えております。

2000年に入ってヒトゲノム解明も終了し、現在の分子生物学的テクノロジーを用いれば、がん薬物療法の効果予測を行うためのマーカー開発は決して不可能ではないと思われます。2006年度に米国FDAは、Drug-Diagnostics Co-Development構想を提案しました。これは、製薬企業にがん薬物療法薬の開発だけでなく、開発当初からその有効性を予測するマーカーの開発も同時に行う事を求めるものであり、がん治療効果が期待できる患者を予めマーカーにて選択し治療することはがん患者にとって大きな朗報と思わ

第13回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項

テ — マ： がん分子標的治療とバイオマーカーの点と点を結ぶ展開
会 期： 2009年6月25日（木）・26日（金）
会 場： ホテルクレメント徳島
〒770-0831 徳島市寺島本町西1-61（JR徳島駅直結）
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： 2009年2月28日

れます。進行がんであるが故に有害事象は当然我慢すべきであるとされ、少数の人にしか治療効果のベネフィットが与えられていないがん薬物療法の現状を大きく変えるきっかけになると期待されます。近年、臨床腫瘍学関係の欧米雑誌やカンファレンスなどの内容を見ると実に多くのマーカー開発に関する発表が増加しており、バイオマーカー研究の比重がますます大きくなって来ております。今回、バイオマーカーの最新情報をもとに討議する場を設けたいと考えております。

さて、新薬開発と言えば、日本は欧米との競争力に比べて明らかに弱く、遅れを取っていると云わざるを得ません。しかし、この数年の現象として、日本の製薬企業からの新規分子標的薬の開発意欲が活発化し、前臨床から臨床へと開発が強化されつつあることは喜ばしい動向と云えます。また、従来、がんに関心のなかった製薬企業も参入を表明し、がん医薬品の開発研究心が大きく高まっております。会員の、会員による、会員のための学会として、魅力的なテーマを設定し、ワークショップ、シンポジウムを企画して行きたいと考えております。

本学会は、産学連携を軸に新規分子標的薬の開発に繋がるシーズの探索から前臨床への展開、前臨床から臨床への応用、臨床での実用化という点において企業、基礎医学・薬学、臨床医学のそれぞれから最新情報が発表され、活発な議論がされる場として大きな役割を担っております。第13回学術集會も会員の方々の英知を結集し、あらたな展開につながる場とすべく努力を致したいと考えておりますのでよろしく願いいたします。

2008年度研究奨励賞授与される

奨励賞を選考して

近畿大学医学部堺病院

2008年度研究奨励賞選考委員長 福岡 正博

平成20年度のがん分子標的治療研究奨励賞には6件の応募があった。5名の選考委員が慎重に審査した結果、京都大学大学院医学研究科の原田 浩氏の研究：「治療標的としての低酸素誘導性因子-1 (HIF-1) の利用～HIF1活性のイメージングとHIF1陽性細胞のターゲティング」と共立薬科大学（慶応義塾大学薬学部）の野口耕司氏の研究「ウイルス関連がんに対するがん化学療法開発のための分子標的研究」が高い評価を受け選考された。原田氏の研究は、HIF-1の活性化が血管新生を誘導し、がん細胞の増殖、転移、浸潤を促進することやがん細胞の抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性に関連していることから、HIF-1陽性細胞を標的とした治療法の開発、およびHIF-1標的治療の評価を目的とした腫瘍内HIF-1活性の光イメージングの創造を目的としたものである。HIF-1標的治療としては、HIF-1依存的に自殺遺伝子を発現するベクターを構築しHIF-1陽性細胞を標的とした遺伝子治療を開発し、さらに、HIF-1陽性細胞のアポトーシスを誘導するタンパク質製剤の創生に成功している。本研究は、HIF-1というがん細胞の増殖に関連する重要な分子を標的とした治療、分子イメージングに関するもので、抗がん剤治療や放射線治療の分野で臨床的にも大変期待される研究であり業績も多くあることが高く評価された。野口氏の研究は、ヒトの発ガンに関連するウイルスとしてEpstein-Barrウイルス (EBV) やカポジ肉腫関連ウイルス (KSHV) に関連する標的分子機構を解明し、それを抑制することによってがん化を抑制することを目指した研究である。EBVに関しては、ウイルス由来分子のEBNA1とウイルスDNA上の複製開始点 OriPの結合を阻害する化合物を開発しEBVの活性を抑制することに成功している。また、KSHVに関しては、KSHVの潜伏感染時に発現しているLANA1、v-cyclin、vFLIPなどの分子が抗がん剤の感受性に関連していることを見出し、それを標的とした薬剤の開発につなげようとしている。本研究は、ウイルス関連がんの分子標的治療の開発に結びつくものとして大いに期待される。この2つの研究は、すでに多くの業績が残されており、ともに将来性に富んだ研究として高く評価された。今回、選考にもれた研究についても優れたものばかりで今後の展開が期待される。



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」を受賞して

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

原田 浩

この度は、栄誉ある「がん分子標的治療研究会・研究奨励賞」を受賞させて頂きまして、誠にありがとうございました。会長の梅澤一夫先生をはじめ、研究会会員の諸先生方に心よりお礼申し上げます。本稿の準備にあたり「内容は自由である」との有難いご指示を頂戴致しましたので、私がかん低酸素研究を始めた経緯などを、私を導いて下さった方々との出会いを交えてご紹介させて頂きたいと思っております。

私が「がん低酸素研究」の世界に入りましたのは、民間の研究所に所属してすぐ、上司であった馬島敏郎リーダーから「固形がんの内部に存在する低酸素領域を可視化せよ」とのミッションを頂いたのがきっかけです。入社したての新人に「研究手法は自分で考え、研究場所も自分で探みなさい」と、可能な限りの自由を与えて下さいました。この課題へのアプローチを模索する過程で、京都大学の柴田徹先生（現：近畿大学）と現在のポストである平岡眞寛教授の論文を目にしました。それは“低酸素環境下で低酸素誘導因子-1（HIF-1）依存的にルシフェラーゼを発現するレポーター遺伝子”に関するものでした。私は学生時代に名古屋大学の饗場弘二教授のもと、転写の活性化メカニズムを研究しておりましたので、その研究内容に強く惹かれると同時に、私のミッションに不可欠であると感じました。そんな折、とある学会で平岡教授をお見かけし、「はじめまして！先生の研究室で研究をさせて下さい」と直談判いたしました（まさに若気の至り）。平岡教授はそんな無礼者を快く受け入れて下さり、晴れて平岡研究室での低酸素研究をスタートするに至りました。

低酸素環境にある細胞は、ヘテロ2量体の転写因子HIF-1を活性化して環境への応答を図ります。酸素存在下でHIF-1の α サブユニット（HIF-1 α ）は速やかに分解されますが、逆に低酸素環境下では安定化し、HIF-1 β と協調してエンハンサー配列HREに結合し、様々な遺伝子の転写を活性化します。私は「HRE」と「HIF-1 α の安定性制御を司るアミノ酸配列（ODD）」とを組み合わせることによって、低酸素環境下で1万倍以上もの光タンパク質を発現するレポーター遺伝子を構築致しました。そして数年前より“実験小動物を対象とした光イメージング”の機運が高まって来たことを追い風に、腫瘍内の低酸素環境をHIF-1活性としてイメージングすることに成功しました。この様なイメージング研究と平行して、低酸素環境を腫瘍特異的な治療標的（分子標的ならぬ“環境標的”）として捉え、これをターゲティングする研究も進めて参りました。イメージング研究で確立したHIF-1依存性の遺伝子発現系を応用して、低酸素環境で治療用の自殺遺伝子を発現するウイルスベクターを創出しました。また、低酸素がん細胞のアポトーシスを誘導する新しいタイプの融合タンパク質製剤を創出することができました。両治療法の有効性を確認する際に、上述の「低酸素イメージング法」を利用し、効率良く研究を進めることができました。今後これらの研究をさらに発展させ、来年度以降のがん分子標的治療学会にて報告したいと考えております。

最後になりましたが、本研究は上述の先生方のみならず、京都大学の近藤科江特定教授や板坂聡先生をはじめ、多くの先生方のご指導の下で行われたものです。この場をお借りし厚く御礼申し上げます。この度の受賞を励みに、今後のがんの克服を目指して微力ながら尽力して参りたいと考えております。分子標的治療研究会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒宜しく願い申し上げます。

原田 浩 (はらだ ひろし)

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 講師 (科学技術振興)

H 8年3月	名古屋大学理学部分子生物学科 卒業
H10年3月	名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 博士課程前期 修了
H10年4月～15年2月	ポーラ化成工業株式会社 医薬品研究所 研究員
(H11年10月～13年9月)	京都大学大学院医学研究科 腫瘍放射線科学 研究生)
H14年6月	名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 博士号 (理学) 取得
H15年3月～20年3月	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 助手 (科学技術振興) (H19年4月より助教 (科学技術振興))
H20年4月～現在	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 講師 (科学技術振興)



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」を受賞して

慶應義塾大学薬学部

野口 耕司

この度は、栄誉ある「がん分子標的治療研究会研究奨励賞」を受賞させて頂きましたことを心より御礼申し上げます。第12回がん分子標的治療研究会総会会長の梅澤一夫先生をはじめ研究会の諸先生方のご厚情に深く感謝致します。

ここで私の短い研究歴を紹介しますと、学生時代に抗がん剤耐性の基礎研究に触れてがん研究に興味を持ち、学位取得後は国立がんセンター研究所でプロのがん研究の世界を知り、のちに国立感染症研究所では、抗がん剤創薬に向けた基礎研究のほかに門外漢だったカピヤウイルスなどの感染症研究の世界を垣間見てきました。NIHではがん関連ウイルスであるEpstein-Barr ウイルス(HHV-4/EBV)のDNA複製に関わる基礎研究を行いました。そこでがんウイルスの特徴などを勉強しているうちに、ウイルス関連の悪性新生物に対しては薬学的な化学療法研究、特にウイルス学的基礎研究の情報をがんの分子標的創薬研究に展開することが少ないと感じるようになりました。現在は、今年度に共立薬科大学が慶應義塾大学と合併してリスタートした慶應義塾大学薬学部でがん化学療法の研究を積極的に展開されています。杉本芳一教授の研究室に属して、ウイルス関連がんに対するがん化学療法開発のための分子標的研究を行っております。このように私は、ひとつの場所でしっかり腰を据えて長く深く研究を行うことができた訳ではありませんが、折々に異なる専門分野の先生方に触発され、多様な観点からがん化学療法の基礎研究を考えてきたつもりであります。

現在の研究テーマでは、Epstein-Barr ウイルス(HHV-4/EBV)やカポシ肉腫の関連ウイルス(HHV-8/KSHV)などのウイルス関連がんにおける分子標的的研究、特に発がんとの関連が指摘され、潜伏感染時に持続発現するウイルス分子(EBNA1、LANA、k-cyclin、vFLIPなど)と抗がん剤感受性との関係、その分子薬理機構を明らかにすることを目的として研究を行っています。また、EBVやKSHVのエピソームプラスミドゲノムの安定複製維持機構を抑制すればウイルスゲノムそのものの排除につながり、最終的に感染細胞の悪性化が抑制できると期待されます。このようなウイルスゲノム安定維持機構にも着目して抗ウイルス作用のある化合物の探索研究にも力を入れていきたいと考えております。

このように、私は学位取得後12年経て、ウイルス感染細胞の悪性化と抗がん剤感受性の分子機構、またウイルスゲノム複製維持機構を守備範囲として新しい分子標的の研究を行っていますが、がん分子標的治療研究会が平成8年に発足してからも今年で12年が過ぎました。第1回目の総会は、渋谷の日本薬学会会長井記念館で行われましたが、この時はまだまだ学生気分が抜けない感じで後ろから拝聴していました。この12年間にがんのバイオサイエンスはますます進展して、新しい技術が開発され、次々と新しい分子標的薬が上市され、がん治療薬の研究にも明るい未来が期待されております。しかしながら未だ抗がん剤で治療できるがんは限られています。今や三人に一人ががんを患うようになっており、一個人、患者、その家族の立場でがんに向き合うことになるのは避けられないと思われれます。その時に自分に何

ができるのか、研究者として自分は何をやってきたのか、これから何を研究していくのか。薬学研究者としてがん分子標的治療研究を目指すにあたり常に自問自答していく所存であります。来年からは学会へ移行するとのことですが、これからもこの会のますますの発展に貢献できるよう精進していくつもりであります。最後に、これまで未熟な私を直接ご指導いただいた先生方には改めて感謝申し上げますとともに、本会の諸先生方におかれましては今後ともご指導ご鞭撻のほど何とぞ宜しくお願い申し上げます。

野口 耕司 (のぐち こうじ)

慶應義塾大学薬学部 准教授

平成3年3月	東京大学薬学部薬学科 卒業
平成7年4月～平成8年4月	日本学術振興会・特別研究員
平成8年3月	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了・博士(薬学)
平成8年5月～平成12年3月	国立がんセンター研究所・研究員
平成12年4月～平成14年3月	国立感染症研究所・研究員
平成14年4月～平成19年3月	同上・主任研究官
平成16年6月～平成18年5月	National Institute of Health・Visiting Scientist
平成16年6月～平成18年5月	The National Research Council・The National Academies Senior Research Associate
平成19年4月～平成20年3月	共立薬科大学・准教授
平成19年4月～現在	東京大学薬学部・非常勤講師
平成20年4月～現在	慶應義塾大学薬学部・准教授

第12回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第12回がん分子標的治療研究会総会

会長 梅 澤 一 夫

慶應義塾大学理工学部応用化学科

第12回がん分子標的治療研究会総会は2008年6月26日（木）、27日（金）に東京の学術総合センターで開催されました。おかげをもちまして大変多くの方にご参加いただき、演題も多く、口演発表もポスター発表も盛況のうちに終わりました。

今回のテーマは「がん分子標的治療に関して、化学から生物へ、生物から臨床へ」です。「化学から生物へ」においてはケミストリーがあって、初めて有用物質を要領よく探索・創製することができます。分子生物学中心の生物学に化学が取り入れられるのは素晴らしいことで、特に、新しいがん治療の発展には不可欠だと思います。第12回研究会では、公募演題にメディシナルケミストリーを追加し、幸い口演もポスターも多くの興味深い演題がありました。「化学から生物へ」のシンポジウムでは化学合成研究室からの演題と生物学・薬剤開発の研究室からの演題があり、それらが有機的によくつながっていたように思います。「生物から臨床へ」のシンポジウムでは主に臨床研究室の先生が、最新の抗がん剤使用の進歩や問題点をあげられ、大変参考になりました。また、開発中の抗がん剤が動物や細胞で示す臨床研究室ならではの活性も多く紹介されました。

第12回研究会は多くの方にお世話および援助していただいて深く感謝申し上げます。近い将来、ぜひこの研究会からmade in Japanの分子標的治療が出て欲しいと思います。そのために化学—生物—臨床がつながって少しでも確率が上がってくればと願っています。

第13回日本がん分子標的治療学会学術総会は、曾根三郎会長のもと、2009年6月25日（木）、26日（金）に徳島で開催されます。会員の皆様には一層のご支援をお願い致します。

第12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

幹細胞とがん幹細胞の比較

モデレーター

梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部応用化学科)

幹細胞とがん幹細胞の比較

○須田 年生

慶應義塾大学 医学部 発生・分化生物学

シンポジウム1

がん分子標的治療研究の進展—化学から生物へ

モデレーター

長田 裕之 (理化学研究所)

大和 隆志 (エーザイ (株) 創薬第二研究所)

がん分子標的のケミカルバイオロジー

○長田 裕之

理研・基幹研究所・ケミカルバイオロジー領域

ホウ素を基軸とした創薬アプローチ

○中村 浩之

学習院大学理学部化学科

標的タンパクを選択的に光分解する光感受性分子の創製と応用

○戸嶋 一敦

慶應義塾大学・理工学部・応用化学科

細胞内の分子過程を見る分子プローブ

○佐藤 守俊

東京大学大学院総合文化研究科

薬剤標的分子同定へのオミクス技術の活用

○大和 隆志

エーザイ (株)・創薬第二研究所

KRN951、選択的pan-VEGF受容体キナーゼ阻害

剤

○磯江 敏幸、久保 和生

キリンファーマ 研究本部

シンポジウム2

がん分子標的治療：治療適正化と新たな治療標的

モデレーター

戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科外科学講座 乳腺外科学)

畠 清彦 ((財) 癌研究会癌化学療法センター 臨床部)

次世代型抗体医薬として期待される高ADCCポテリジェント抗体

○設楽 研也

治療の適正化と新たな治療標的：どう選択するか？効果予測といつまで治療するのか？

○畠 清彦

難治性リンパ系悪性腫瘍におけるNF- κ Bシグナル伝達への阻害剤の応用

○堀江 良一

移植免疫抑制法から見たがん分子標的治療

○藤堂 省

標的治療薬臨床開発の動向

○田村 友秀

乳癌における分子標的治療の動向

○戸井 雅和

第12回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 6月26日 (木)

発表時間	セッション記号	セッション名	モデレーター	演題番号
9:25~9:30	挨拶			
9:30~10:40	セッション1	癌遺伝子産物・サイトカイン	上原 至雅、木村 晋也	S1-1~7
10:40~11:15	セッション2	血管新生・転移	森野 信彦、曾根 三部	S2-1~4
11:15~12:00	特別講演	幹細胞とがん幹細胞の比較	梅澤 一夫	
12:00~13:00	幹事会			
12:10~12:55	ランチョンセミナー1	佐谷 秀行	渡邊 俊樹	LS1
13:00~13:30	総会			
13:30~15:30	シンポジウム1	がん分子標的治療研究の進展—化学から生物へ	長田 裕之、大和 隆志	SY1-1~6
15:30~16:30	セッション3	メディシナルケミストリー	大塚 雅巳、佐谷 秀行	S3-1~6
16:30~17:30	セッション4	転写因子・細胞周期	秋山 伸一、酒井 敏行	S4-1~6
17:30~18:10	セッション5	アポトーシス	新津 洋司郎、平岡 真寛	S5-1~5
	懇親会			

第2日 6月27日 (金)

発表時間	セッション記号	セッション名	モデレーター	演題番号
9:10~10:20	セッション6	耐性・感受性因子	植田 和光、富田 卓弘	S6-1~7
10:20~12:20	シンポジウム2	がん分子標的治療：治療適正化と新たな治療標的	戸井 雅和、畠 清彦	SY2-1~6
12:30~13:15	ランチョンセミナー2	西尾 和人	鹿廣 莊太郎	LS2
	ランチョンセミナー3	永井 和夫	須貝 威	LS3
13:30~15:30	ポスターセッション1	癌遺伝子産物・サイトカイン	秋永 士朗、井本 正哉	P1-1~13
	ポスターセッション2	新規標的・新規物質	西尾 和人、吉田 穂	P2-1~13
	ポスターセッション3	耐性・感受性因子	杉本 芳一	P3-1~9
	ポスターセッション4	転写因子	河野 公俊、清宮 啓之	P4-1~14
	ポスターセッション5	転移・浸潤	清水 史郎	P5-1~5
	ポスターセッション6	アポトーシス	内藤 幹彦、藤田 直也	P6-1~11
	ポスターセッション7	メディシナルケミストリー	橋 和夫、掛谷 秀昭	P7-1~14
	ポスターセッション8	腫瘍免疫	河上 裕	P8-1~8
	ポスターセッション9	血管新生・低酸素	小野 真弓、川田 学	P9-1~12
15:30~16:45	セッション7	新規標的・新規物質	西條 長宏、矢守 隆夫	S7-1~8
16:45~17:00	閉会式 (特別賞の発表と賞品の贈呈)			

セッション1 癌遺伝子産物・サイトカイン

モデレーター

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部微生物薬品創薬学講座)

木村 晋也 (京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部)

大腸癌におけるmicroRNA-143, -145の発現低下と発がんへの関与

○赤尾 幸博

(財) 岐阜県国際バイオ研究所

新規ABL阻害剤INNO-406の開発状況

○木村 晋也、芦原 英司、前川 平

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

Leucinstatinによる癌-間質相互作用を介した前立腺癌の増殖抑制

○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

腫瘍壊死因子(TNF)阻害剤の、炎症関連大腸がんに対する治療効果

○向田 直史

金沢大・がん研究所・分子生体応答

MIP-1alphaによる骨髄間質細胞および骨芽細胞におけるRANKL発現促進効果を介した骨破壊機序の解明

○西之坊 実里¹、椿 正寛¹、磯野 藍¹、磯崎 美沙子¹、尾垣 光彦²、松岡 寛³、山添 譲³、谷森 佳弘³、木寺 康裕³、西田 升三¹

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²東大阪市立総合病院、³近畿大学医学部奈良病院、⁴近畿大学医学部付属病院

新規ビスフォスフォネートYM529でのRasゲラニルゲラニル化阻害を介したMIP-1alpha分泌阻害効果

○西田 升三¹、椿 正寛¹、西之坊 実里¹、尾垣 光彦²、磯崎 美沙子¹、磯野 藍¹、松岡 寛³、山添 譲⁴、谷森 佳弘⁴、木寺 康裕⁴

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²東大阪市立総合病院、³近畿大学医学部奈良病院、⁴近畿大学医学部付属病院

ATL発症と自然免疫シグナル系とのもう一つの交差ポイント: Tax1bp1

○伊波 英克¹、ペロポネーゼ ジャンマリ²、エダ ヴァリ ヴェンカト²、ジャンクアン-ティ²

¹大分大学医学部感染分子病態制御講座、²国立アレルギー感染症研究所

セッション2 血管新生・転移

モデレーター

桑野 信彦 (九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点)

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)

Docetaxel, Paclitaxelの血管内皮前駆細胞への作用と血管新生阻害効果の検討

○牟田 真理子^{1,2,3}、崔 吉道²、佐治 重衡³、有賀 智之³、黒井 克昌³、西村 友宏²、戸井 雅和⁴、中島 恵美²

¹帝京平成大学 健康メディカル 健康栄養、²慶應義塾大学 薬学部 薬剤学、³東京都立駒込病院 乳腺外科、⁴京都大・院・医学研究科 外科学 乳腺外科

グルコース飢餓誘発性小胞体ストレス応答はミトコンドリアを介する

○芳賀 直実、齋藤 さかえ、鶴尾 隆、冨田 章弘

(財) 癌研究会 癌化学療法センター

トヨカマイシンによるXBP1活性化阻害機構の解析

○田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学・理工学部・生命情報学科

ヘパラーゼ結合タンパク質の探索と活性化機構の解析

○清水 史郎¹、Lai Ngit Shin^{1,2}、室井 誠¹、長田 裕之^{1,2}

¹理研 抗生物質、²埼玉大学大学院

セッション3 メディシナルケミストリー

モデレーター

大塚 雅巳 (熊本大学薬学部)

佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門)

分子シャペロンHsp90を標的とした小分子シクロ

第12回がん分子標的治療研究会ポスター

**がん分子標的治療に関して
化学から生物へ、生物から臨床へ**
第12回がん分子標的治療研究会総会

2008年 **6月26日(木)・27日(金)** 学術総合センター

特別講演 Moderator 梅澤 一夫 (慶應義塾大学)
幹細胞とがん幹細胞の比較 須田 年生 (慶應義塾大学)

シンポジウム Moderator
がん分子標的治療研究の進展 長田 裕之 (理化学研究所)
—化学から生物へ 大和 隆志 (エーザイ)
がん分子標的治療: 戸井 雅和 (京都大学)
治療適正化と新たな治療標的 島 清彦 (癌研究会)

一般口演セッション Moderator
癌遺伝子産物・サイトカイン 上原 至雅 (岩手医科大学)、木村 晋也 (京都大学)
血管新生・転移 桑野 信彦 (九州大学)、曾根 三郎 (徳島大学)
メタボリックシンドローム 大塚 雅巳 (熊本大学)、佐谷 秀行 (慶應義塾大学)
転写因子・細胞周期 秋山 伸一 (東北大学)、酒井 毅行 (京都府立医科大学)
アポトーシス 藤澤 洋一郎 (北里医科大学)、平岡 真貴 (京都大学)
創傷・感受性因子 植田 和光 (京都大学)、高田 康弘 (京都府立医科大学)
新規標的・新規物質 西藤 長彦 (癌研究会)、矢野 隆夫 (癌研究会)

ポスターセッション Moderator
癌遺伝子産物・サイトカイン 秋永 士郎 (昭和薬科大学)、井本 正哉 (慶應義塾大学)
新規標的・新規物質 西尾 和人 (近畿大学)、西田 稔 (理化学研究所)
創傷・感受性因子 杉本 芳一 (慶應義塾大学)
転写因子 河野 公俊 (慶應義塾大学)、清宮 啓之 (癌研究会)
転移・浸透 清水 史郎 (理化学研究所)
アポトーシス 内藤 祥徳 (東京大学)、藤田 直也 (癌研究会)
メタボリックシンドローム 橋 和夫 (慶應義塾大学)、佐谷 秀行 (京都大学)
腫瘍免疫 河上 裕 (慶應義塾大学)
血管新生・転移 小野 真弓 (九州大学)、川田 学 (微生物化学研究所)

ランチョンセミナー
■参加費
会員 5,000円
非会員 10,000円
学生 3,000円
※懇親会費は別途参加費に含まれません。

会長 梅澤 一夫
慶應義塾大学理工学部応用化学科
〒223-0061 横浜市港北区日吉3-14-1
TEL: FAX: 045-566-1817
E-mail: jamtttc@comai.ac.jp

ファン型アデノシン誘導体の創製研究

○村中 一大、市川 聡、松田 彰

北海道大学大学院 薬学研究院

NF- κ B活性化阻害剤、(-)-DHMEQの合成研究

○須貝 威¹、梅澤 一夫²

¹慶應義塾大学 薬学部、²慶應義塾大学 理工学部

(-)-DHMEQの標的分子との結合様式の解明

○小澤 郁子^{1,2}、梅澤 一夫^{1,2}

¹株式会社 シグナル・クリエーション、²慶應義塾大学理工学部 応用化学科

がんに関わる生体反応を標的としたDNA切断分子の合成研究

○岡本 良成、松本 正裕、藤田 美歌子、大塚 雅巳

熊本大学 大学院医学薬学研究部

ユビキチン-プロテアソームシステムを阻害するleucettamol A とその誘導体の活性について

○塚本 佐知子

金沢大学 大学院 自然科学研究科

エストロゲンレセプターを標的としたデコイ核酸によるヒト乳癌細胞増殖制御

○山吉 麻子¹、加藤 聖子²、和氣 徳夫³、村上 章¹

¹京都工芸繊維大学大学院 生体分子工学部門、²九州大学 生体防御医学研究所、³九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学

セッション4

転写因子・細胞周期

モデレーター

秋山 伸一 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍学分野)

酒井 敏行 (京都府立医科大学 分子標的癌予防医学)

がんのバイオマーカーとしてのY-ボックス結合蛋白-1 (YB-1) の核内局在

○桑野 信彦^{1,2}、馬崎 雄二^{2,3}、河原 明彦¹、鹿毛 政義¹、西尾 和人⁴、和泉 弘人⁵、河野 公俊⁵、小野 眞弓³

¹久大・先端癌治療研セ、²九大・先端融合医療レドックスナビ、³九大・院薬・創薬腫瘍、⁴近大・医・ゲノム、⁵産医大・医・分子生物

膀胱癌における新規NF- κ B阻害剤を用いたCPT-11の抗癌治療の増強

○菊地 栄次¹、堀口 裕³、宮嶋 哲¹、中島 淳¹、梅澤 一夫²、中川 健¹、大家 基嗣¹

¹慶應義塾大学 医学部 泌尿器科、²慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、³東京医科大学 医学部 泌尿器科

DNA損傷応答におけるNFBD1/MDC1によるPlk1の制御機構

○安藤 清宏、尾崎 俊文、中川原 章

千葉県がんセンター研究所 生化学

新規PI3キナーゼ阻害剤ZSTK474によるG1アレスト誘導

○且 慎吾¹、向井 由美子¹、矢口 信一^{1,2}、矢

守 隆夫¹

¹癌研・癌化療セ・分子薬理、²全薬工業・中央研究所

CDK阻害因子p15^{INK4b}誘導化合物の探索と新規MEK阻害剤としての同定

○曾和 義広¹、山口 尚之²、吉田 孝行³、掛札 れいな²、高木 浩一¹、小山 真¹、与五沢 真吾¹、矢守 隆夫⁴、酒井 敏行¹

¹京都府立医科大学 院 分子標的癌予防医学、²日本たばこ産業 医薬総合研究所、³日本たばこ産業 医薬探索研究所、⁴癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部

GANP分子発現低下による姉妹染色分体接着異常とその発癌における役割

○桑原 一彦、阪口 薫雄

熊本大学 大学院医学薬学研究部 免疫学

セッション5

アポトーシス

モデレーター

新津 洋司郎 (札幌医科大学第四内科)

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)

Plk1によるp73のリン酸化を介した制癌剤による新たな細胞死誘導の阻害機構

○尾崎 俊文、小井田 奈美、山本 英輝、上條 岳彦、中川原 章

千葉県がんセンター 研究所 生化学研究部

脂肪酸代謝酵素アシルCoAシンターゼ5による脳腫瘍細胞の生存促進と遺伝子発現解析による分子機序の検討

○馬島 哲夫¹、鶴尾 隆²、清宮 啓之¹

¹癌研 化療セ 分子生物治療、²癌研 化療セ 所長室

Cotylenin Aおよびその関連化合物ISIR-005の抗腫瘍作用における14-3-3タンパクの役割

○秋元 美穂、本間 良夫

島根大学 医学部 生命科学講座

成人T細胞性白血病細胞株KUT-1およびMT-2におけるデグエリンの殺細胞効果に関する検討

○伊藤 薫樹、小宅 達郎、石田 陽治

岩手医科大学 医学部 血液腫瘍内科

腎臓がんに対するカチオン性脂質含有ハイブリットリポソームの制がん効果

○梅林 雅代、市原 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

セッション6

耐性・感受性因子

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)

富田 章弘 ((財) 癌研究会癌化学療法センターゲノム研究部)

CDK阻害剤による5-FU感受性増強効果に関する検討

- 高木 浩一、曾和 義広、酒井 敏行
京都府立医科大学・院・分子標的癌予防医学
新規TRAIL受容体結合タンパク質PRMT5による
NF- κ Bの活性化を介したTRAIL誘導性細胞死の
制御
- 藤田 直也、鶴尾 隆
(財) 癌研究会 癌化学療法センター
胃癌幹細胞様SP細胞の抗癌剤耐性とc-Met阻害剤
の関与
- 西居 孝文、八代 正和、野田 諭、田中 浩明、
平川 弘聖
大阪市立大学大学院腫瘍外科
可逆的gefitinib耐性非小細胞肺癌株におけるMET
とEGFR蛋白質の発現調節
- 鹿目 知子¹、楠本 壮二郎²、安藤 浩一²、山
岡 利光²、廣瀬 敬²、門福 強樹¹、足立 満²、
大森 亨¹
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
耐性克服薬による腸管腫瘍の化学予防戦略
- 和田 守正
長崎国際大学
カボシ肉腫関連ウイルスの分子標的に関する研
究
- 野口 耕司¹、片山 和浩¹、杉本 芳一^{1,2}
¹共立薬科大学 薬学部 化学療法学講座、²癌
研究会 癌化学療法センター 遺伝子治療
ADCCアッセイシステムの確立とADCC抵抗性因
子の探索
- 三嶋 雄二^{1,2}、照井 康仁^{1,2,3}、杉村 夏彦^{1,2}、國
吉 良子^{1,2}、谷山 顕子^{1,2}、坂尻 さくら^{1,3}、松阪
諭^{1,3}、畠 清彦^{1,3}
¹癌研 癌化学療法センター 臨床部、²癌研
オリンパスバイオイメーシングラボ、³癌研有
明病院 化学療法科

セッション7

新規標的・新規物質

モデレーター

西條 長宏 (国立がんセンター東病院)
矢守 隆夫 ((財) 癌研究会癌化学療法セン
ター分子薬理部)

GUT-70、並びに、誘導体BNS-22のプロテオミク
スを用いた作用標的解析

- 室井 誠¹、風見 紗弥香^{1,2}、高山 浩^{1,2}、川谷
誠¹、木村 晋也³、前川 平³、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、³京都大学 医学部附属病院 輸血細胞
治療部

抗腫瘍活性物質GUT-70の作用機構解析

- 川谷 誠¹、高山 浩^{1,2}、室井 誠¹、木村 晋
也³、前川 平³、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、³京都大学 医学部附属病院 輸血細胞
治療部

テロメアを標的とするピロール-イミダゾールポ
リアミド

- 篠原 憲一、蓑島 維文、板東 俊和、杉山 弘
京都大学 大学院 理学研究科 化学専攻

Glaziovianin Aの微小管機能阻害作用

- 臼井 健郎^{1,2}、風見 紗弥香^{2,3}、神山 洋^{2,3}、長
田 裕之^{2,3}

¹筑波大学大学院 生命環境科学研究科、²独立
行政法人理化学研究所 抗生物質研究室、³埼
玉大学大学院 理工学研究科

薬剤耐性腫瘍細胞株に対するNF- κ B阻害剤の抗
腫瘍効果の検討

- 梅野 富輝¹、佐々木 栄貴¹、渡邊 真理子¹、東
原 正明¹、鶴尾 隆²、渡邊 俊樹³、梅澤 一夫⁴、
堀江 良一¹

¹北里大学医学部血液内科、²癌研究会癌化学療
法センター、³東大院新領域創成科学研究科、
⁴慶應義塾大学理工学部応用化学科

NF- κ B阻害剤DHMEQを用いたエイズリンパ腫治
療の基礎研究

- 三宅 在子¹、石田 尚臣¹、Dewan MD.
Zahidunnabi²、山本 直樹³、梅澤 一夫⁴、堀江 良
一^{1,5}、渡邊 俊樹¹

¹東京大学大学院 新領域 病態医療科学分野、
²東京医科歯科大学大学院 ウイルス制御学、
³国立感染症研究所 エイズ研究センター、
⁴慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、
⁵北里大
学 医学部 第4内科

UPR阻害剤Versipelostatinによる4E-BP1活性化と
GRP78発現抑制

- 松尾 純一^{1,2}、築茂 由則¹、新家 一男³、鶴尾
隆¹、渡邊 俊樹²、富田 章弘¹

¹(財) 癌研究会 癌化学療法センター、²東京
大学大学院 新領域創成科学研究科、³(独)
産業技術総合研究所

ペプチドデリバリーシステムを応用した多重的
癌抑制遺伝子機能回復による悪性腫瘍増殖抑制
へのアプローチ

- 近藤 英作¹、吉川 和宏²、上田 龍三³

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理、²愛
知医科大学先端医学医療研究拠点、³名古屋大
学大学院腫瘍・免疫内科学

ポスターセッション1

癌遺伝子産物・サイトカイン

モデレーター

秋永 士朗 (協和発酵工業株式会社医薬研
究開発本部臨床開発第一部)
井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部生命情
報学科)

HTLV-1 Taxによる恒常的TAK1活性化

- 櫻井 宏明、小泉 桂一、済木 育夫

富山大・和漢研・病態生化学

新規癌関連遺伝子FOXQ1は細胞周期制御因子
p21^{waf1/Cip1}を制御する

- 金田 裕靖¹、荒尾 徳三¹、田中 薫¹、前川 麻
里¹、松本 和子¹、工藤 可苗¹、藤田 至彦¹、山
田 康秀³、岡本 勇²、中川 和彦²、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学講座、²近畿

大学 医学部 腫瘍内科、³国立がんセンター中央病院 消化器内科
 胃癌高発現遺伝子IMP-3の機能解析
 ○田中 薫^{1,2,3,4}、荒尾 徳三¹、前川 麻里¹、松本 和子¹、工藤 可苗¹、金田 裕靖¹、藤田 至彦¹、柳原 五吉²、山田 康秀³、岡本 勇⁴、中川 和彦⁴、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、²国立がんセンター研究所、³国立がんセンター中央病院 消化器内科、⁴近畿大学 医学部 内科学教室腫瘍内科部門
 ヒト胃がんにおける転移抑制因子Cap43/NDRG1とEGFRファミリー発現の相関と臨床的意義
 ○河原 明彦^{1,2}、中嶋 一貴^{1,3}、細井 文仁^{2,3}、小野 眞弓^{2,3}、桑野 信彦^{2,4}、鹿毛 政義^{1,2}
¹久留米大学病院病理部、²久留米大学先端癌治療センター、³九州大学院薬創薬腫瘍、⁴九州大学先端融合医療レドックスナビ
 消化管癌におけるDICKKOPF遺伝子のエピジェネティックな不活化
 ○鈴木 拓¹、豊田 実^{1,2}、時野 隆至²、今井 浩三³、篠村 恭久¹
¹札幌医科大学 医学部 第1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
 アレンの特異な反応性を利用した非可逆的EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の開発
 ○田中 優子¹、潘 鉉承²、中村 浩之³
¹学習院大学 理学部 化学科、²学習院大学 理学部 化学科、³学習院大学 理学部 化学科
E7050 : c-MetおよびVEGFR-2チロシンキナーゼを阻害する新規低分子化合物
 ○尾葉石 浩、中川 学之、山口 温美、遠山 治、松嶋 知広、高橋 恵子、船坂 勢津雄、白鳥 修司、浅田 誠
 エーザイ (株) 筑波研究所 創薬第二研究所
E7050 : 新規経口有効c-MetおよびVEGFR-2チロシンキナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果と腹膜播種モデルにおける延命効果
 ○中川 学之、尾葉石 浩、山口 温美、遠山 治、松嶋 知広、高橋 恵子、船坂 勢津雄、白鳥 修司、浅田 誠
 エーザイ (株) 筑波研究所 創薬第二研究所
 新規クルクミン類縁体における抗腫瘍効果について
 ○工藤 千枝子^{1,2}、山越 博幸³、佐藤 温子²、大堀 久詔^{1,2}、角道 祐一^{1,2}、石岡 千加史^{1,2}、岩淵 好治³、柴田 浩行^{1,2}
¹東北大学 大学病院、²東北大学加齢医学研究所、³東北大学大学院薬学研究科
 新規NO阻害剤によるマクロファージ活性の抑制
 ○橘 みゆき¹、鈴木 絵里子¹、石川 裕一²、西山 繁²、梅澤 一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²慶應義塾大学 理工学部 化学科
 内分泌療法耐性前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体シグナル制御因子評価系の構築

○岡部 幸子¹、馬島 哲夫¹、鶴尾 隆²、清宮 啓之¹
¹癌研 化療セ 分子生物治療、²癌研 化療セ 所長室
 15塩基欠失型EGFRに対するマイクロアレイ発現解析
 ○前川 麻里¹、荒尾 徳三¹、松本 和子¹、金田 裕靖¹、田中 薫¹、工藤 可苗¹、藤田 至彦¹、伊藤 文昭²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²摂南大学薬学部生化学教室
 がんの診断および治療に関与する点突然変異の超迅速・全自動検出法開発
 ○田中 瑠璃子¹、黒田 純也²、木村 晋也²、芦原 英司¹、前川 平¹
¹京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部、²京都府立医科大学内科学血液・腫瘍内科部門

ポスターセッション2 新規標的・新規物質

モデレーター
 西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室)
 吉田 稔 (理化学研究所吉田化学遺伝学研究室)
 リコンビナントIgM抗ガングリオシドGM3抗体
 ○東 由美子、土屋 政幸、岡部 尚文
 中外製薬株式会社 創薬研究第二部
 エネルギー代謝阻害剤による栄養飢餓選択的細胞毒性
 ○百瀬 功、立田 大輔、池田 大四郎
 微生物化学研究セ 沼津創薬医学科学研究所
 新規PI3K阻害剤ZSTK474の特異性
 ○孔 徳新¹、矢口 信一^{1,2}、矢守 隆夫¹
¹ (財) 癌研究会癌化療センター分子薬理部、²全薬工業 (株) 中央研究所
 Belactosin Aの細胞内プロテアソームへの結合動態解析
 ○木下 和拓¹、西村 千佳¹、池田 俊一²、長谷川 慎¹、水上 民夫¹
¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス研究科、²協和発酵工業 (株) バイオフロンティア
 シアル酸誘導体NMSO3のHIV増殖に対する作用機構
 ○中村 真理子
 東京慈恵会医科大学 ウイルス学講座
 糖鎖解析によるTrastuzumab治療効果予測
 ○松本 和子¹、荒尾 徳三¹、前川 麻里¹、田中 薫¹、金田 裕靖¹、工藤 可苗¹、藤田 至彦¹、小泉 史明²、清水 千佳子³、田村 研治³、藤原 康弘³、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²国立がんセンター中央病院 支援施設、³国立がんセンター中央病院 内科
 Vorinostatの膵臓癌に対する抗腫瘍効果
 ○熊谷 隆志
 青梅市立総合病院 血液内科

膜蛋白質Dlk1の血液悪性腫瘍における高発現と正常造血における役割

○坂尻 さくら、照井 康仁、畠 清彦
癌研 癌化学療法センター 臨床部
腫瘍代替サンプルを用いた腫瘍由来変異遺伝子
検出方法の確立、使用検体の検討
○木村 英晴、笠原 寿郎、酒井 麻夫、丹保 裕一、
片山 伸幸、藤村 政樹

金沢大学医学部附属病院 呼吸器内科
高解像度BAC array CGH 解析により抽出された
胃癌の予後に関連するゲノム異常領域

○富岡 伸元¹、齋藤 総一郎²、多田 光宏³、高
橋 典彦¹、片岡 昭彦¹、中西 一彰¹、高橋 将人¹、
尾崎 倫孝¹、平野 隆²、藤堂 省¹

¹北海道大学 医学部 一般外科・消化器外科、
²産総研・セルエンジニアリング、³北海道大学
遺制研・癌関連遺伝子

プロテオーム解析による肝細胞癌の早期再発マ
ーカーの探索

○横尾 英樹¹、近藤 格²、中西 一彰¹、神山 俊
哉¹、尾崎 倫孝¹、藤堂 省¹、廣橋 説雄²

¹北海道大学医学部 消化器外科一般外科、²国
立がんセ・プロテオームバイオインフォ

Hedgehogシグナル制御による骨肉腫の腫瘍増殖
抑制効果と細胞周期との関連

○廣津 匡隆、瀬戸口 啓夫
鹿児島大学大学院整形外科

Inhibition of NF- κ B by DHMEQ in primary effusion
lymphoma destroys cancer cells without induction of
viral replication

○Nazanin Dabaghmanesh¹、三宅 在子¹、片野 晴
隆²、佐多 徹太郎²、梅澤 一夫³、堀江 良一⁴、
渡邊 俊樹¹

¹東京大学大学院 新領域 病態医療科学分野、
²国立感染症研究所 感染病理部、³慶応義塾大
学 理工学部 応用化学科、⁴北里大学 医学
部 第4内科

ポスターセッション3

耐性・感受性因子

モデレーター

杉本 芳一（慶應義塾大学薬学部化学療法
学講座）

進行大腸癌に対する化学療法—特にbevacizumab
のバイオマーカー

○松阪 諭、水沼 信之、照井 康仁、三嶋 雄二、
高場 準二、六代 顕子、国吉 良子、畠 清彦
癌研究会 癌化学療法センター 臨床部

各種癌細胞株における抗癌剤とNF κ B阻害剤
DHMEQの併用効果の検討

○中西 一彰¹、喜納 政哉¹、三野 和宏¹、神山 直
也¹、工藤 岳秋¹、濱口 純¹、横尾 英樹¹、高
橋 将人¹、神山 俊哉¹、藤堂 省¹、梅澤 一夫²

¹北海道大学医学部 消化器外科・一般外科、
²慶應義塾大学理工学部応用化学科

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—前投与時間

の検討

○佐野 和美、佐竹 九里香、池上 洋二

明治薬科大学薬物体内動態学

大腸がん臨床検体におけるABCトランスポー
ターmRNA発現の検討

○佐竹 九里香¹、池上 洋二¹、佐野 和美¹、山
根 祥晃²、石川 智久³

¹明治薬科大学 薬物体内動態学教室、²米子医
療センター 外科、³東京工業大学大学院 生
命理工学研究科

発現クローニングによるシスプラチン耐性因子
の探索

○鈴木 俊宏¹、岡部 光規²、兎川 忠靖¹、櫻庭
均¹

¹明治薬科大学 分析化学教室、²東北大学病院
胃腸外科

腫瘍細胞株MIAPaCa-2由来Gemcitabine耐性細胞
の解析

○古川 龍彦¹、池田 龍二²、小松 正治³、秋山 伸
一¹

¹鹿児島大院 医歯学総合研究科 分子腫瘍学、
²鹿児島大学 医学部歯学部附属病院 薬剤部、

³鹿児島大院 医歯学総合研究科 環境医学

プロテオミクスによるPI3キナーゼ阻害剤感受性
因子の探索

○明石 哲行¹、矢口 信一²、矢守 隆夫¹

¹癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部、
²全業工業株式会社 薬理研究部

膀胱がんにおけるTLX3遺伝子のメチル化異常と
シスプラチン耐性の相関について

○多田 靖弘、横溝 晃、内藤 誠二

九州大学医学研究院 泌尿器科

進行期子宮頸癌の放射線治療効果予測因子とし
てのバイオマーカー

○播磨 洋子

関西医科大学放射線科

ポスターセッション4

転写因子

モデレーター

河野 公俊（産業医科大学医学部分子生物
学教室）

清宮 啓之（（財）癌研究会癌化学療法セン
ター分子生物治療研究部）

ヒト肺癌におけるY-ボックス結合タンパク1(YB-
1)による増殖因子受容体発現の制御とバイオマ
ーカーとしての臨床的意義

○榎原 正樹^{1,2}、馬崎 雄二^{3,4}、河原 明彦⁵、中
嶋 一貴^{2,5}、細井 文仁^{2,3,4}、鹿毛 政義⁵、白水 和
雄¹、桑野 信彦^{2,4}、小野 眞弓^{3,4}

¹九大・医・外科、²九大・先端癌研究セ、³九
大・院薬・創薬腫瘍、⁴九大・レドックスナビ、
⁵九大・医・病院病理

乳癌におけるY-ボックス結合蛋白1(YB-1)による
増殖因子とホルモン受容体遺伝子の発現制御

○馬崎 雄二^{1,2}、中嶋 一貴³、榎原 正樹^{1,2}、河
原 明彦³、鹿毛 政義³、小野 眞弓^{1,2}、西尾 和

人⁴、和泉弘人⁵、河野公俊⁵、桑野信彦²
¹九大・院薬・創薬腫瘍、²九大・レドックスナビ研究拠点、³九大・医・病院病理、⁴近大・医・ゲノム生物学、⁵産医大・医・分子生物

Twistによるp53及びYB-1制御を介した細胞増殖と薬剤感受性
○塩田真己^{1,2}、和泉弘人¹、宮本直哉¹、柏木英志^{1,2}、木谷昭彦¹、平野元¹、高橋麻由¹、益淵大輔^{1,2}、横溝晃²、内藤誠二²、河野公俊¹
¹産業医科大学 分子生物学、²九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学

Tip60は時計遺伝子Clockにより制御され、シスプラチン耐性に関与する
○宮本直哉、和泉弘人、塩田真己、木谷昭彦、柏木英志、平野元、高橋麻由、河野公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学

Ets転写因子とHMGB1との会合によるPRDX1/5の発現制御
○木谷昭彦^{1,2}、和泉弘人¹、塩田真己¹、柏木英志¹、宮本直哉¹、高橋麻由¹、平野元¹、益淵大輔¹、田中恒夫²、河野公俊¹
¹産業医科大学 医学部 分子生物学、²島根大学 医学部 消化器・総合外科

Evi-1によるヒストンメチル化修飾異常を介した白血病発症機構
○合山進、黒川峰夫
東京大学医学部付属病院 血液・腫瘍内科
肝癌再発規定分子の解析に基づく新規分子標的の同定

○田中真二
東京医科歯科大学 肝胆臓・総合外科
白血病細胞の分化とテロメラーゼの調節機構

○尾崎幸次¹、川内喜代隆²、山田修³
¹東京女子医科大学 IREIIMS、²東京女子医科大学 東医療センター 内科、³東京女子医科大学 血液内科

V-ATPase阻害剤によるテロメラーゼhTERTの転写抑制による抗がん効果
○小島安由里、嶋本顕、田原栄俊
広島大学大学院医歯薬学総合研究科
タキサン類、エポシロンの紡錘体極形成における中心体分離への影響のマルチカラーイメージング解析

○坂牛真司¹、岡茂範^{1,2}、杉本憲治¹
¹大阪府立大学大学院・生命環境、²長瀬産業(株)・研究開発センター
ナフトキノン化合物JJを用いたCyclin D1発現量低下機構の解析

○岡田良子¹、田代悦¹、斉藤毅²、西山繁²、井本正哉¹
¹慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科、²慶應義塾大学 理工学部 化学科

NF-κB阻害剤(-)-DHMEQの標的分子の解明
○山本瑞生¹、竹入雅敏¹、堀江良一²、梅澤一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²北里大学 医学部 血液内科

non-canonical NF-κB構成因子と(-)-DHMEQの結

合解析
○竹入雅敏¹、山本瑞生¹、堀江良一²、梅澤一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²北里大学 医学部 血液内科

(-)-DHMEQによるhistamine産生とC/EBPβ阻害の機構
○二宮陽子、鈴木絵里子、梅澤一夫
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

ポスターセッション5 転移・浸潤

モデレーター
清水史郎((独)理化学研究所長田抗生物質研究室)

Cortactinのアセチル化は細胞の運動性を制御する
○伊藤昭博¹、吉田稔^{1,2}
¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、²科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業
がん転移抑制タンパクCap43/NDRG1のヒト臍癌細胞内発現の局在様式と構造-機能の解析

○中嶋一貴^{1,2,3}、細井文仁^{1,3,4}、河原明彦²、村上雄一^{3,4}、和泉弘人⁵、河野公俊⁵、鹿毛政義^{1,2}、桑野信彦^{1,4}、小野真弓^{3,4}
¹九大・先端癌治療研セ、²九大・病院病理、³九大・院薬・創薬腫瘍、⁴九大・先端融合レドックスナビ研究拠点、⁵産医大・医・分子生物

PKC阻害剤によるERK1/2活性低下を介した悪性黒色腫細胞株B16BL6細胞の肺転移抑制効果
○椿正寛¹、西之坊実里¹、磯野藍¹、磯崎美沙子¹、尾垣光彦²、荘子夏緒里²、中村春行²、谷森佳弘³、木寺康裕³、西田升三¹
¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²東大阪市立総合病院、³近畿大学医学部付属病院
卵巣癌細胞におけるNF-κBの役割と(-)-DHMEQによる抑制

○宮西那実¹、桑原佳子²、阪埜浩司²、梅澤一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²慶應義塾大学 医学部 産婦人科学教室
乳癌細胞の浸潤におけるNF-κBとCXCR4の関与

○鈴木由紀乃、宮西那実、梅澤一夫
慶應義塾大学理工学部応用化学科

ポスターセッション6 アポトーシス

モデレーター
内藤幹彦(東京大学分子細胞生物学研究所)
藤田直也((財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部)

成人T細胞白血病(ATL)細胞に対するp53-MDM2結合阻害剤の効果
○長谷川寛雄
長崎大学大学院医歯薬総合研究科

V-ATPase阻害剤によるBcl-xL抗アポトーシス作

用の克服

○笹澤 有紀子、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
イノスタマイシンによるTRAIL感受性増強機構の解析

○牧野 雅史、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科
dipyridamoleによるp53変異型腫瘍細胞株に対するTRAIL感受性増強効果に関する検討

○Goda Ahmed^{1,2}、吉田 達士¹、堀中 真野¹、安田 考志^{1,3}、白石 匠^{1,3}、酒井 敏行¹
¹京都府立医科大学 院 分子標的癌予防医学、
²Dept. Pharmacol. Toxicol., Tanta Univ.、³京都府立医科大学 院 泌尿器科学

新規ヒト化抗DR5抗体CS-1008による、腫瘍細胞へのアポトーシス誘導活性

○藤原 康策¹、市川 公久²
¹第一三共(株) 生物医学第4研究所、²第一三共(株) 創薬基盤研究所

熱帯植物由来のデスレセプター誘導作用をもつ天然物

○大槻 崇¹、菊地 博之¹、酒井 敏行²、石橋 正己¹
¹千葉大院・薬、²京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

5-Fluoro-2'-deoxyuridineが誘導する細胞死のオミクス解析

○佐藤 聡、平本 晃子、金 惠淑、綿矢 有佑
岡山大学 薬学部
プロテアソーム阻害剤の胃癌細胞に対する抗腫瘍効果

○山村 真弘¹、平井 敏弘²
¹川崎医科大学 臨床腫瘍科、²川崎医科大学 消化器外科

インテグリン $\alpha 2$ 発現抑制作用を介したEGFR減少に基づくE7820とゲフィチニブおよびセツキシマブとの併用抗腫瘍効果

○仙波 太郎、伊藤 憲、杉 直子、上仲 俊光、浅田 誠、船橋 泰博
エーザイ(株) 創薬第二研究所

頭頸部扁平上皮癌において抗腫瘍効果を示すマイクロRNAの探索

○塚田 旬^{1,2}、高橋 豊²、関 直彦¹
¹千葉大学医学研究院機能ゲノム学、²千葉大学医学研究院がん分子免疫治療学

カルシウムイオン(Ca²⁺)の*in vitro*での制がん効果
○巽 一喜、古水 雄志、松本 陽子
崇城大学生物生命学部応用生命科学科

ポスターセッション7

メディシナルケミストリー

モデレーター

橋 和夫(東京大学理学系研究科)
掛谷 秀昭(京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻)

テロメスタチンをリードとしたテロメラーゼ阻害活性を有する新規DNAインターカレーターの

合成と生物活性評価

○長澤 和夫、寺 正行、石塚 大倫、飯田 圭介
東京農工大学 大学院

抗菌活性 Kinamycin 類の合成研究:(±)-Methylkinamycin Cの全合成

○熊本 卓哉
千葉大学大学院 薬学研究院
クロイソカイメン由来新規化合物halichonine B、C及び既知化合物halichlorineの生物活性

○大野 修、山田 薫、上村 大輔
名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻
含窒素複素環を導入したバンレイシ科アセトゲニン類の合成と癌細胞増殖抑制効果

○小島 直人¹、矢守 隆夫²
¹大阪大学 大学院 薬学研究科、²財団法人癌研究会 癌化学療法センター

沖縄産海綿より単離した新規テルペノイドキノンの構造と活性

○小林 淳一、久保田 高明
北海道大学 大学院薬学研究院
新規連結分子ロタキサンの抗腫瘍活性

○藤田 至彦¹、小野 信文²、高田 十志和³、ラジャシュリー パトラ¹、デベラスコ マルコ¹、荒尾 徳三¹、横手 秀行¹、松本 和子¹、前川 麻里¹、田中 薫¹、金田 裕靖¹、工藤 可苗¹、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学、²福岡大学 薬学部 医薬品情報学、³東京工業大学 理工学部 有機高分子物質

フラレン誘導体による標的タンパク選択的光分解

○酒井 聡史、谷本 周穂、松村 秀一、戸嶋 一敦
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
ポルフィリン系化合物による標的タンパク選択的光分解

○谷本 周穂、松村 秀一、戸嶋 一敦
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
ホウ酸基を導入したBelactosin誘導体によるプロテアソーム阻害作用

○上田 記子、潘 鉉承、中村 浩之
学習院大学 理学部 化学科
特徴的な部分構造を有する新規天然有機小分子の単離、構造、活性

○山下 まり
東北大学 大学院農学研究科
細胞膜をターゲットとした新しい制がんメカニズム

○中田 小百合、古水 雄志、松本 陽子、上岡 龍一
崇城大学生物生命学部応用生命科学科

NF- κ B阻害剤9-methylstreptimidone誘導体の合成とその活性評価

○石川 裕一¹、松井 知野²、小島 りか¹、梅澤 一夫²、西山 繁¹
¹慶應義塾大学 理工学部 化学科、²慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

(±)-parasitenoneの合成とNF- κ B阻害活性
○斉藤 毅¹、高杉 亜里沙²、小島 りか¹、石川 裕

一¹、梅澤 一夫²、西山 繁¹

¹慶應義塾大学 理工学部 化学科、²慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

NF- κ B阻害剤DHMEQのepoxyquinol構造を有するparasitenoneの生物活性

○高杉 亜里紗¹、斉藤 毅²、西山 繁²、梅澤 一夫¹

¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²慶應義塾大学 理工学部 化学科

ポスターセッション8

腫瘍免疫

モデレーター

河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究部細胞情報研究部門)

肺癌におけるHM1.24抗原 (CD317) 発現と抗HM1.24抗体による抗腫瘍効果の検討

○西岡 安彦¹、尾崎 修治^{2,3}、埴淵 昌毅¹、松本 俊夫²、曾根 三郎¹

¹徳島大学大学院分子制御内科学分野、²徳島大学大学院生体情報内科学分野、³徳島大学病院 輸血部

IgG1/IgG3アイソタイプキメラ抗体による増強された細胞傷害活性

○丹羽 倫平¹、夏目 暁人¹、秋永 士朗²、設楽 研也³、佐藤 光男¹

¹協和発酵 医薬研究センター 抗体研究所、²協和発酵 臨床開発部、³協和発酵 抗体事業室

前立腺癌の治療抵抗性の検討

○本間 重紀、藤堂 省
北海道大学 消化器外科・一般外科

NF- κ B阻害剤(-)-DHMEQによるマスト細胞の活性化抑制

○鈴木 絵里子、梅澤 一夫
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

エイズ関連リンパ腫細胞の表現型解析とNF- κ B阻害剤(-)-DHMEQによる抑制

○神林 佑輔¹、鈴木 絵里子¹、渡邊 俊樹²、堀江 良一³、梅澤 一夫¹

¹慶應義塾大学理工学研究科基礎理工学専攻、²東京大学メディカルゲノム専攻、³北里大学医学部血液内科学

植物由来ピンカアルカロイド・コノフィリンの抗炎症作用

○近藤 雄一朗、岩佐 俊、鈴木 絵里子、梅澤 一夫
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

β -catenin siRNAによる骨髄腫増殖抑制効果

○芦原 英司¹、河田 英里^{1,2}、黒田 純也³、木村 晋也¹、前川 平¹

¹京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部、²京都第二赤十字病院 血液内科、³京都府立医科大学 血液・腫瘍内科

特定遺伝子を標的とした機能性ピロール-イミダゾールポリアミドの開発

○蓑島 維文、板東 俊和、篠原 憲一、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9

血管新生・低酸素

モデレーター

小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座)

川田 学 ((財)微生物化学研究会 微生物化学研究センター 沼津創薬医科学研究)

卵巣明細胞腺癌におけるmTOR-HIF-1経路を標的とした新たな卵巣癌治療の可能性

○宮澤 昌樹¹、藤田 麻里子^{1,3}、平澤 猛²、梶原博¹、平林 健一¹、村上 優²、小路 直³、三上 幹男²、浅沼 秀樹⁴、山口 陽子⁴、安田 政実³、長村 義之¹

¹東海大学 医学部 基盤診療学系病理診断学、²東海大学 医学部 専門診療学系産婦人科学、³埼玉医科大学国際医療センター 病理診断科、⁴東海大学 工学部 生命化学科、⁵東海大学 医学部 外科学系泌尿器科学

HIF-1-DEC経路によるDNA修復遺伝子発現制御

○谷本 圭司¹、江口 英孝²、西山 正彦²、檜山 桂子¹

¹広島大 原医研 遺伝子診断・治療開発、²埼玉医科大・国際医療センター

前立腺癌におけるAngiotensinII 1型受容体を分子標的とした治療の試み

○小坂 威雄、宮嶋 哲、菊地 栄次、中島 淳、大家 基嗣

慶應義塾大学医学部泌尿器科教室

トリエリキシンおよびその類縁体のXBP1阻害活性および抗腫瘍活性の評価

○河村 達郎、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

慢性骨髄性白血病細胞の低酸素環境適応におけるGlyoxalase-1の重要性

○武内 美紀¹、黒田 純也²、木村 晋也¹、芦原 英司¹、川谷 誠³、長田 裕之³、鶴尾 隆⁴、梅澤 一夫⁵、前川 平¹

¹京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部、²京都府立医科大学 血液・腫瘍内科、³理化学研究所 長田抗生物質研究室、⁴癌研究会癌化学療法センター、⁵慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

ヒト膵癌のNDRG1/Cap43による血管新生の制御機序

○細井 文仁^{1,2}、和泉 弘人³、河原 明彦¹、中嶋 一貴^{1,2}、渡 公佑²、西尾 和人⁴、木下 壽文⁵、鹿毛 政義¹、河野 公俊³、桑野 信彦¹、小野 眞弓²

¹久大・先端癌治療研セ、²九大・院薬・創薬腫瘍科学、³産医大・医・分子生物、⁴近大・医・ゲノム生物、⁵久大・医・外科

VEGFR2阻害剤に対する耐性株とCEC及びCEPの検討

○工藤 可苗¹、荒尾 徳三¹、松本 和子¹、金田 裕靖¹、田中 薫¹、前川 麻里¹、藤田 至彦¹、

工藤 正俊²、西尾 和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²近畿大学
医学部消化器内科学教室

膀胱癌におけるVEGFR2発現と術後再発・転移と
の関連の検討

○野澤 昌弘

近畿大学 医学部 泌尿器科

低酸素応答性オートファジーにおけるJNKの役割

○小林 大貴、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

海綿由来の血管新生阻害物質をシースとする活
性リード化合物の合成

○古徳 直之¹、荒井 雅吉¹、青木 俊二²、小林 資
正¹

¹大阪大学 大学院 薬学研究科、²兵庫医療大
学 薬学部

海綿由来新規ステロイドアルカロイドcortistatin
類の血管新生阻害作用と構造活性相関

○荒井 雅吉¹、古徳 直之¹、青木 俊二²、小林 資
正¹

¹大阪大学大学院 薬学研究科、²兵庫医療大学
薬学部

Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) 活性化阻害能を
有するホウ素化合物の開発

○清水 一希、潘 鉉承、中村 浩之

学習院大学 理学部 化学科

ランチョンセミナー1

モデレーター

渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成
科学研究科病態医療科学分野）

共催：株式会社シグナル・クリエーション

癌の浸潤・転移抑制創薬への新しいアプローチ

○佐谷 秀行（慶應義塾大学医学部先端医科学研究
所遺伝制御研究部門）

ランチョンセミナー2

モデレーター

貞廣 莊太郎（東海大学医学部外科学系基
盤診療学消化器外科）

共催：中外製薬株式会社

血管新生阻害剤研究アップデート

○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3

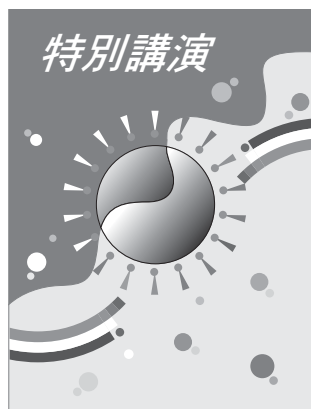
モデレーター

須貝 威（慶應義塾大学薬学部）

共催：株式会社ニムラ・ジェネティック・ソリ
ューションズ

生理活性物質の標的分子と作用特異性の発現

○永井 和夫（中部大学応用生物学部）



特別講演

幹細胞とがん幹細胞の比較

モデレーター 梅澤 一夫 (慶應大・理工・応用化学科)

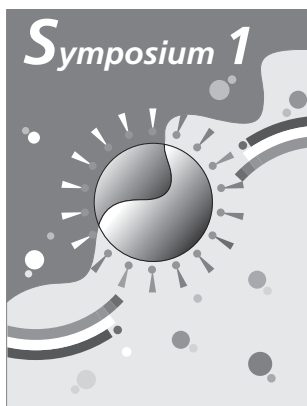
演者 須田 年生 (慶應大・医・発生・分化生物学)

現在のがん研究の中で最も興味深いトピックのひとつはがん幹細胞 (cancer stem cell) である。再生医療の幹細胞は連日のようにmediaをにぎわしている。この幹細胞のconceptががん研究に取り入れられたら大変魅力的である。そのようなことから第12回がん分子標的治療研究会の特別講演を幹細胞研究の第一人者、須田年生先生にお願いした。非常にstimulatingな内容と活発な討論があった。

特別講演要旨からの抜粋を以下に記述する。成体における造血は骨髄で営まれる。10種類もの血液細胞の元になる造血幹細胞は、再び幹細胞を産み出す能力をもつという点において、使い切りの前駆細胞と区別される。幹細胞は自律的にその生存が維持されているのではなく、幹細胞をとりまく環境 (ニッチ) が大きな役割を担っている。骨髄におけるニッチ細胞は、骨髄細胞、血管内皮細胞、さらには幹細胞以外の前駆細胞を含む造血細胞からなると考えられる。近年、造血細胞は、骨梁表面の骨芽細胞や血管周囲の細胞に接着して存在することが明らかとなった。我々は、成体骨髄において、はじめて静止期が現れること、Tie2受容体陽性の造血幹細胞が、骨内表面上に骨芽細胞に接して存在することを見いだした。骨芽細胞からTie2受容体の結合因子であるアンジオポエチンが産成され、N-カドヘリンの発現を介して細胞接着を促し、幹細胞を静止期にとどめている。幹細胞は、骨芽細胞ニッチから離脱して増殖 (活性化) し、細胞回転が続くと、やがて枯渇して、老化する。また、幹細胞が静止期を失うということは、白

血病化の第一段階になりうると考えられ、本講演では、幹細胞が静止期にある意味について考察する。

固形がん幹細胞においても、それらを静止期に抑えるニッチ、さらには活性化させるニッチの存在もあり得る。このようなニッチの機能を活性化または抑制することで新しい分子標的治療が可能になると感じた。



シンポジウム1

がん分子標的治療研究の進展—化学から生物へ

モデレーター 長田 裕之（理研）

大和 隆志（エーザイ・創薬第二研）

長田（理研）は、がん分子標的におけるケミカルバイオロジー研究について、特に骨転移に関わる破骨細胞を標的とした化合物の標的分子同定に関する研究を紹介した。破骨細胞にアポトーシスを誘導するイエジマライドAは、2D-DIGEを利用したプロテオミクスによる薬剤標的解析により、その標的分子が破骨細胞の骨吸収や生存に必須なV-ATPaseであることを示した。また、破骨細胞分化阻害剤として見出したメチルゲルフェリンについては、独自の光親和性低分子アフィニティービーズを採用し、機能性結合タンパク質としてグリオキサラーゼIを同定した。さらにX線結晶構造解析により、メチルゲルフェリンのグリオキサラーゼIに対する結合様式を分子レベルで明らかにした。本講演により、ケミカルバイオロジーが創薬研究をますます加速するものと期待された。

中村（学習院大学理学部）は、ホウ素を基軸とした創薬研究について講演した。中村らは、ホウ素のもつユニークな特性を医薬に応用できればこれまでとは異なる薬効を示す分子の設計が可能になるのではないかと考えた。例えば、薬剤にホウ素を導入することにより、標的タンパク質と水素結合だけでなく共有結合による相互作用も期待できること、また他の有機金属と異なり有機ホウ素化合物は安定で毒性も非常に低いなどの利点が挙げられる。本講演では、ホウ素がもつ3つの特徴（共有結合性相互作用、立体的相互作用、中性子捕捉反応）を利用した有機ホウ素化合物の設計、合成及び生物活性について紹介され、今後のホウ素を利用した医薬素

材の臨床応用が大いに期待された。

戸嶋（慶應義塾大学理工学部）は、標的タンパク質を選択的に光分解する光感受性分子の創製について講演した。戸嶋らは、ある種の低分子化合物が特定の光照射下で標的タンパク質を光分解することを発見し、そのような化合物群の探索と標的タンパク質に対する選択性を付与するための分子デザインを行った。2-フェニルキノリンとエストラジオールのハイブリッド分子やポルフィリン誘導体はエストロゲンレセプター- α を、またフラレンと糖のハイブリッド分子はHIV-1をそれぞれ標的選択的に光分解することを示した。さらに、この効果は細胞レベルにおいても確認された。このような標的タンパク質を選択的に光分解する人工生体機能分子の創製は、がん分子標的治療に新たなストラテジーを提示するものである。

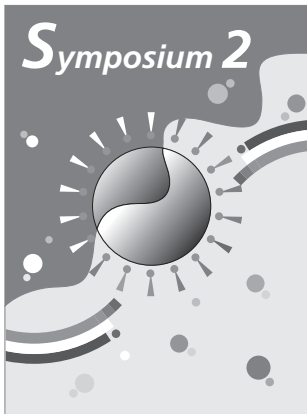
佐藤（東京大学大学院総合文化研究科）は、細胞内の生体分子あるいは生化学反応の時間的かつ空間的な動態を生きたままの細胞において検出、解析する新しい手法について講演した。これまで佐藤らは、検出対象となる生体分子や生化学反応を認識して蛍光あるいは発光のシグナル変化を与える機能性分子プローブを創製してきた。本講演では特に、種々の脂質セカンドメッセンジャーやタンパク質リン酸化など、細胞内シグナル伝達において鍵となる分子ならびに反応を可視化計測する蛍光プローブについてその有用性が示された。生体分子相互作用のダイナミクスを明らかにすることは、生命現象や病態の理解にとって必須の課題であり、今後、

本研究の成果が生細胞内の動的分子システムの解析に幅広く活用されることが期待された。

大和（エーザイ創薬第二研究所）は、トランスクリプトミクス（DNAマイクロアレイ解析）と定量的プロテオミクスの技術を創薬の現場で活用する研究について講演した。大和らは、様々な抗腫瘍性低分子化合物が癌細胞に及ぼす遺伝子変化のパターンをDNAマイクロアレイ法で解析し、化学構造が異なっても同一の標的分子や作用メカニズムを有する化合物間では類似の転写プロファイルを与えることを、HDAC阻害剤やスルホンアミド誘導体抗がん剤などの事例を示しながら説明した。さらに、薬剤処理とその標的分子のsiRNAによるノックダウンとを細胞における転写プロファイルの点で比較し、相関性を検証するアプローチについても、具体例（V-ATPase阻害剤の事例）を挙げながら紹介した。定量的プロテオミクスの応用に関しては、種々のプロテインキナーゼ阻害剤の結合タンパク質を同時かつ網羅的に調べる方法論が提示された。これらの研究手法は、薬剤標的分子やそれと連結するバイオマーカーの同定に应用が可能であると考えられた。

磯江（キリンファーマ研究本部）は、選択的pan-VEGF受容体キナーゼ阻害剤KRN951に関して前臨床ならびに臨床第一相の試験結果を講演した。磯江らは、腫瘍血管新生阻害剤の分子標的としてVEGF/VEGFRシステムに着目し、VEGFRに対する強力かつ高選択的なリン酸化阻害活性と経口有効性を指標に数千の化合物の合成とスクリーニングを行った。その結果、VEGFR1, 2, 3のリン酸化をnMオーダーの低濃度で阻害し、*in vivo*の血管新生モデルや担がんモデルで著効を示す化合物としてKRN951を見出した。40例の固形がん患者が登録された臨床第一相試験において、KRN951は4週間投薬、2週間休薬のスケジュールで一日一回経口投与され、最終的に1.5 mgが第二相試験での推奨用量と決定された。最も高頻度の有害事象として、用量依存的な血圧上昇が観察されたことに加えて、9例の

腎臓がん患者において2例のpartial response (PR)と残り7例全例におけるstable disease (SD)が認められた。以上の結果は、作用メカニズムベースでKRN951の臨床有用性を強く支持するものであり、近い将来、本化合物が日本発の新規がん分子標的薬として承認されることが期待された。



シンポジウム2


癌分子標的治療：治療適正化と新たな治療標的

モデレーター 戸井 雅和（京大・院・医 外科学講座 乳腺外科）
 島 清彦（癌研 化療セ 臨床部）

設楽研也博士らは、抗体の糖鎖に存在する「フコース」を無くすことで、抗体の重要な抗腫瘍メカニズムである抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）を100倍以上増強できることを見出した。フコース含量の低い抗体（ポテリジェント抗体）のADCC増強メカニズム、抗腫瘍活性の増強効果、製造技術などとともに、ポテリジェント抗体の臨床試験の進捗について報告した。ポテリジェント抗体は次世代型の抗体医薬として期待される。

(設楽研也博士)

POTELLIGENT Technology



What ?

- Enhances ADCC by 100 fold with reduced fucose
- Increases binding to Fc receptors

How ?

- Established proprietary CHO host cell line producing Fucose(-) antibodies

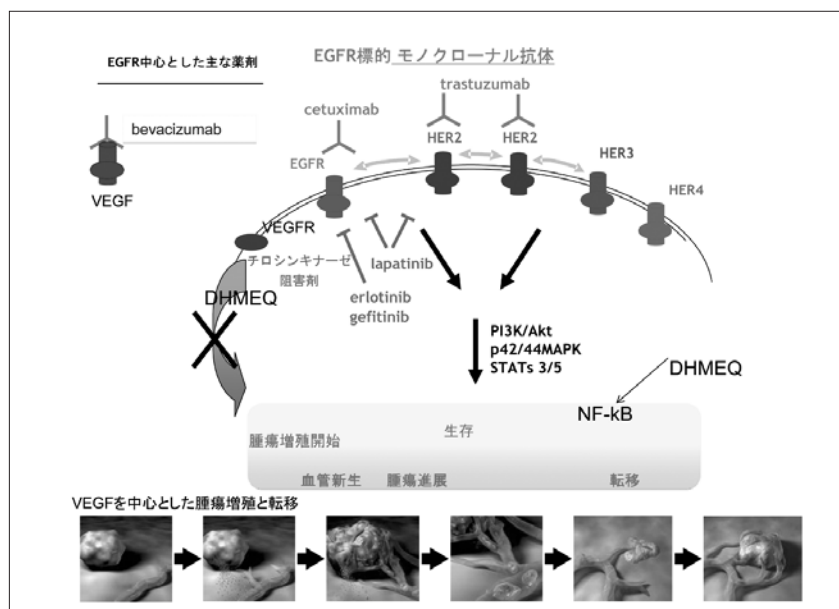
Why ?

- Overcomes the polymorphism "resistant" to ADCC
- Improves ADCC effects on low-antigen cells
- Improves efficacy and potency in vivo
- No immunogenicity

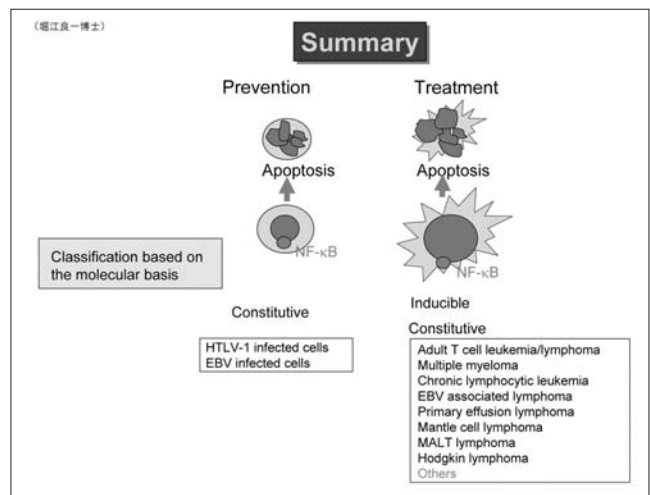
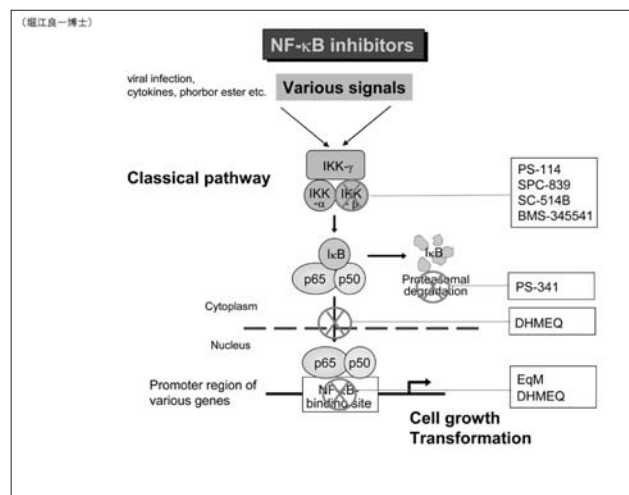
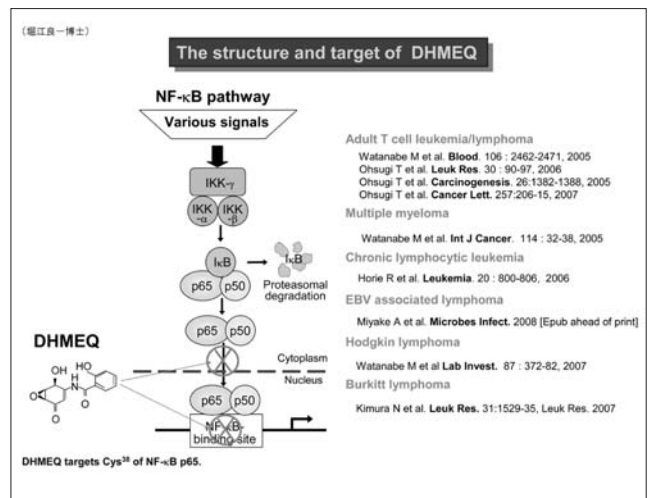
Increase the Chances of Successful Drug Development

島清彦博士は、分子標的治療薬の効果予測がどこまで可能か、治療の継続期間に関する考察、また有害事象の予測、分子標的治療にける根幹的な問題について、極めて興味深い報告を行った。慢性骨髄性白血病、Ph1陽性急性リンパ球性白血病、悪性リンパ腫に関する最新の知見をふまえて洞察に富むものであった。

さらに、大腸癌、腎臓癌などの固形癌における展開にも論及があり、疾患種を超えた新しい考え方が紹介された。

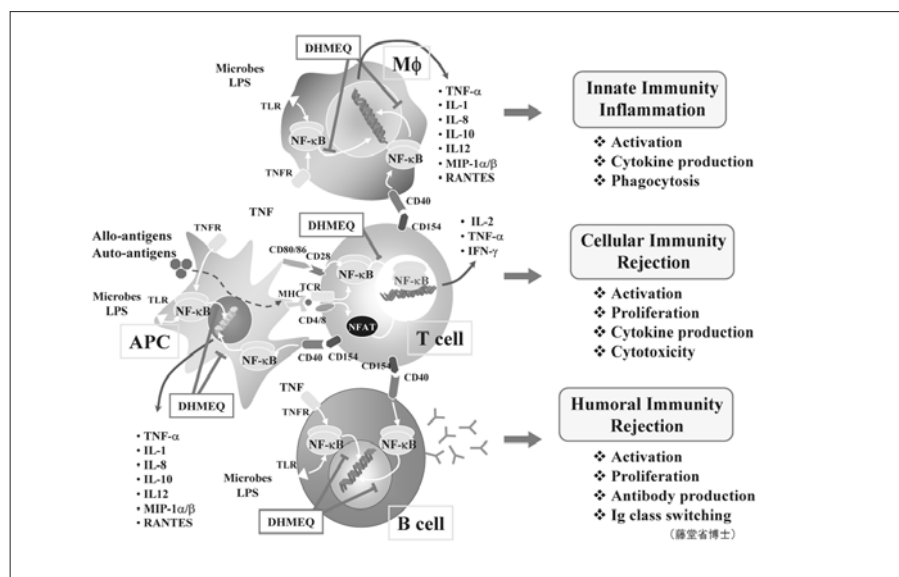


堀江良一博士はNF- κ Bの重要性とNF- κ Bの制御に関する戦略、最新のデータが紹介された。恒常的NF- κ Bの活性化を伴う腫瘍と細胞障害性薬剤などにより惹起される誘導性NF- κ Bの誘導等、腫瘍特性に応じたNF- κ Bの阻害に関する治療戦略が提示された。リンパ系悪性腫瘍に対するNF- κ B阻害剤DHMEQを用いた基礎的治療データが示され、熱心な議論が行われた。種々の悪性腫瘍に対する治療標的としてのNF- κ Bの重要性が改めてクローズアップされた。



藤堂省博士からは移植免疫抑制療法から見た癌分子標的治療について興味深い報告が行われた。移植免疫における免疫抑制剤の開発と役割を腫瘍免疫の観点を交えながら概説され、分子標的治療の今後の展望に関する考察が行われた。

中でもNF- κ Bは移植免疫、腫瘍制御の共通の分子標的で、関連のシグナルをどのように抑制、調節するかについて示唆に富む講演、討議が行われた(図)。



田村友秀博士からは最近の分子標的治療薬の臨床開発、特にPhase I, phase II試験を中心にした概説が行われた。2008年のASCOの発表演題を含む興味深いもので、標的あるいは標的群毎に最新の成績が紹介された。血管新生阻害剤、多キナーゼ阻害剤、MET阻害剤、IGFR阻害剤、PARP阻害剤については特に詳細な考察が行われた。今後のわが国の臨床試験に関する幾つかの提言もあり、示唆に富むものであった。

戸井雅和博士からは乳癌における分子標的治療の動向が紹介された。抗HER2療法の進展、血管新生阻害剤の導入、ビスフォスフォネートの可能性、また腫瘍の分子プロファイルに基づいた臨床開発コンセプトに関する発表であった。

trastuzumabの耐性機序とlapatinibの個別化戦略、抗VEGF抗体に関しては化学療法耐性との関連性、ER陰性HER2陰性乳癌に対する今後の展望などに関する考察が行われた。

New Agents -ASCO 08-

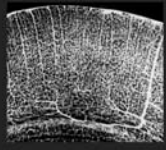
Developmental therapeutics oral session

Agent	Target & character
GDC-0449	Smoothened (Hedgehog)
RTA-402	NF- κ B/pSTAT3
LY2181308	Survivin ASO
MK-0646	IGF-1R mAb
NGR-hTNF	CD13-TNF α
XL-184	VEGFR2, RET, MET
CT-322	VEGFR2, Adenectin
CVX-045	Endothelial cell, TSP-1 mCovx-body
Alvespimycin (17-DMAG)	Hsp90
BIB021	Hsp90
MDX-1106 (ONO-4538)	PD-1 mAb

(田村友秀博士)

Resistance mechanism to trastuzumab

- HER2 low expressor
- MUC4
- Hetero-dimerization
- Variant HER2 proteins
- PTEN/PI3K
- Anatomical resistance
- Immune dysfunction



(戸井雅和博士)

Anti-IGF(Insulin-like growth factor)1R Agents

mAb	CP751,871 IgG2	Phase III
	IMC-A12 IgG1	Phase I/II
	AVE1642	Phase I
	MK0646 IgG1	Phase I
	AMG479 IgG1	Phase I
	RO4858696	Phase I
	19D12	preclinical
TKI	Insm-18	Phase I
	AEW541	preclinical
	BMS536924, 554417	preclinical
	Compound1	preclinical
	EXEL-2280	preclinical

(田村友秀博士) (ASCO 07)

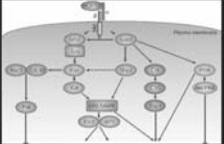
New agents

HER2+	Trastuzumab Pertuzumab T-DM1 HSP90 Inhibitors	Lapatinib Gefitinib Neratinib
ER+	Bevacitumab VEGF trap	Sunitinib Sorafenib Pazopanib
	Anti-IGFR Mab	RAD001 PI3K In. SRC In.
	SERMs Sulfatase In.	MET In. NFKB In. PARP In (BRCA mt)
	Bisphosphonate	

(戸井雅和博士)

MET 阻害剤

- 多くのがんで、mutation, amplification, overexpression, autocrine loop
- 甲状腺、肺、胃、肝、卵巣、膵、乳、黒色腫
- papillary RCC, gefitinib耐性 NSCLC



AMG-102	HGF mAb	II
OA-505	c-MET mAb	I?
ARQ-197	selective, non-APT competitive	I
SGX-523	selective	I
JNJ-38877605	selective	I
XL-880	VEGFR, PDGFR, cKit, Flt-3, Tie-2, RET	II
XL-184	VEGFR, cKit, Flt-3, Tie-2, RET	II
PF-02341066	ALK, Tie2, RON, Axl	I
MGC0265	VEGFR, Tie2, RON	I
MK2461	Tie2, RON	I
MP-470	PDGFR, cKit	I

(田村友秀博士)



癌遺伝子産物・サイトカイン

モデレーター 木村 晋也 (京大・医・輸血細胞治療)
上原 至雅 (岩手医大・薬・微生物薬品創薬)

研究会が開催された朝一番のセッションであったが、疾患との関連が深い分子を標的とした演題が並び、多くの研究者によって活発な議論がなされた。本セッションでは、癌細胞を直接的に攻撃する治療法のみならず、癌細胞の微小環境を標的とした研究も報告された。

S1-1: 岐阜県国際バイオ研究所の赤尾らは、細胞株のみならず大腸癌症例でも microRNA-143 および microRNA-145 が低発現であること、これら microRNA が anti-oncomir であることを発表した。多くの microRNA が報告されているが、機能については不明なものが多く、本研究の成果が大腸癌のバイオマーカーや RNA 医薬へ応用されることが期待される。

S1-2: 京都大学の木村らは、日本新薬と共同開発した新規 ABL 阻害剤 INNO-406 の欧米での臨床第 I 相試験の結果について発表した。ABL 阻害剤 イマチニブは BCR-ABL 陽性白血病の治療を劇的に改善したが、耐性が問題となってきた。そこでイマチニブ耐性克服を目的に INNO-406 は開発された。臨床第 I 相試験によって、INNO-406 は安全性が確認され、また一部の症例ではイマチニブのみならず、既に欧米ではイマチニブ耐性例に承認されているダサチニブに対しても耐性を示した症例でも効果を示し、今後の臨床第 II 相試験が待たれる。

S1-3: 微生物化学研究センターの川田らは、ヒト前立腺癌細胞株と前立腺間質細胞の共培養実験系をスクリーニングに用い、カビ培養液から抗腫瘍活性を有する leucinostatin (A, B) および atpenin (A4, A5, B) を同定した。さらに leucinos-

tatin が間質細胞の IGF-1 の発現阻害を介して、前立腺癌の増殖を阻害することを明らかにした。本研究は、従来の癌細胞を直接阻害する薬剤とは異なり、その微小環境への攻撃も癌治療に有効であり得ることを示した。今後、このように癌の微小環境構成成分と癌細胞の共培養系を用いて、新たな抗腫瘍剤を探索していく必要性を強く感じた。

S1-4: 金沢大学の向田らは、TNF レセプター p55 欠損マウスでは AOM/DSS 処理をしても、炎症性細胞浸潤が軽微であり大腸腫瘍発生数が減少することを見出した。さらに骨髄キメラマウスを用いた実験で骨髄が TNF レセプター p55 欠損マウス由来の場合、大腸腫瘍発生数が減少したことから、骨髄由来細胞が TNF- α に反応して COX-2 を発現することが大腸腫瘍発生に重要であると発表した。そして TNF- α 阻害剤 Etanercept がマウスモデルの大腸腫瘍の発生を阻害することも明らかにした。TNF- α 阻害剤は、関節リウマチなどではすでに臨床で用いられており、本研究の成果は比較的早期にトランスレーショナル・リサーチに結びつくと考えられる。

S1-5: 近畿大学の磯野らは、MIP-1 α 添加により骨髄間質細胞および骨芽細胞において、ERK1/2 および Akt の活性化、ついで RANKL の発現が増加することを報告した。さらに破骨前駆細胞との共培養下において MIP-1 α 添加により破骨細胞への分化が促進されることも明らかにした。以上より、多発性骨髄腫における骨破壊抑制のために MIP-1 α のシグナル伝達経路が標的となりえることが示唆された。

S1-6：同じく近畿大学の椿らはS1-5の研究をさらに発展させ、ビスホスホネートYM529が骨髄腫細胞からのMIP-1 α の分泌阻害作用を有すること報告した。ビスホスホネートは、破骨細胞阻害による骨粗しょう症治療薬として開発されてきたが、最近その抗腫瘍作用も注目されており、本研究はビスホスホネートの新たな一面を明らかにしたものであり興味深かった。

S1-7：成人T細胞性白血病(ATL)は、ほとんど有効な治療法のない難治性の白血病であり、その病態形成にTaxは必須である。大分大学の伊波らは、新規Tax結合性宿主蛋白質の一つであるTax1bp1がNEMO(IKK)より上流でNF- κ B活性化

シグナルを制御し、特に自然免疫系で重要な働きを担うTRAF6の活性制御に関わることを、Tax1bp1ノックアウトマウスを用い明らかにした(図1)。本研究からATLの新たな治療法が生み出されることが期待される。

本セッションで標的とされた分子はそれぞれ異なり、また基礎的研究から臨床試験の結果まで幅広い内容であった。このように多岐に渡る発表がなされ、本研究会のテーマである「化学から生物へ、生物から臨床へ」を凝縮したような有意義なセッションであった。それぞれの研究が新たなステップに進み、本研究会発の新規分子標的薬が開発されることが望まれる。

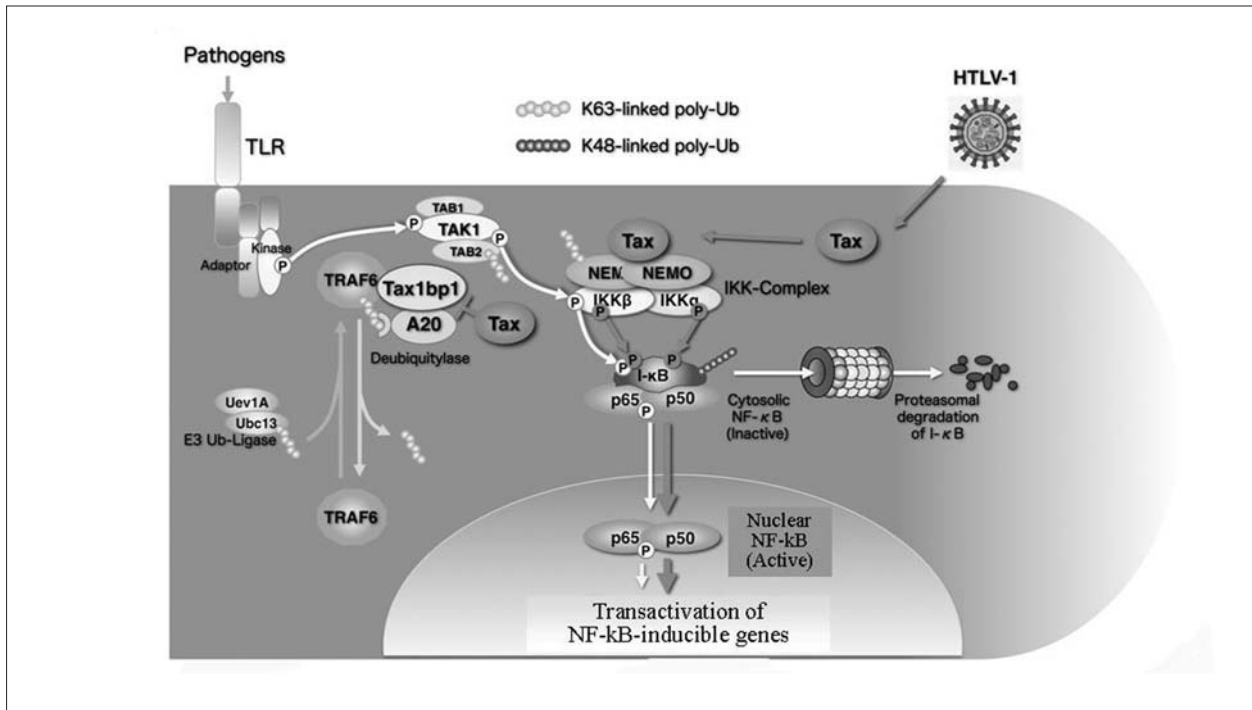


図1



血管新生・転移

モデレーター 桑野 信彦 (久留米大・先端癌治療研セ、
九大・先端融合医療レド・ナビ)
曾根 三郎 (徳島大・院ヘルスバイオサイエンス
分子制御内科)

“血管新生・転移”は本研究会がスタートして
からこの12年間毎回注目を集めているトピック
スである。マトリックスメタロプロテアーゼ
(MMPs)や血管新生促進因子(VEGF, FGF, CXCL
ケモカインなど)や接着因子などの標的分子の
中から、VEGFに対する抗体医薬品Bevacizumab
が、そしてVEGFR, PDGFR, EGFRその他の複数チ
ロシンキナーゼを阻害するMultiple target阻害剤
の登場がこの研究分野を魅力的かつ活性化させ
ている。がん血管新生の多様な機序を基盤にし
た創薬アプローチ、血管内皮前駆細胞に対する
抗がん剤効果ならびにがん間質を含む臓器微小
環境因子の応答などもまたがんの血管新生や転
移のメカニズムを解明していく上で大切な研究
課題である。本セッションでは関連する4つの発
表が行われた。

【S2-1】 牟田真理子他 “Docetaxel, Paclitaxelの
血管内皮前駆細胞への作用と血管新生阻害効果
の検討”：血管内皮前駆細胞(EPC)に対する抗がん
剤の効果は注目を集めている分野である。本
研究では低濃度のDocetaxel, Paclitaxelの前駆細胞
に対する生物活性の検討を行った結果、EPCの遊
走を阻害しがん血管新生を阻害するのではない
かという可能性を示唆した。すなわち、腫瘍増
殖を阻害しない濃度Docetaxel(2mg/kg), Paclitaxel
(6mg/kg)をラットEPC投与の担癌ラット群に投与
すると、治療薬投与なしに比べ腫瘍体積が減少
した(図1)。この結果はDocetaxelやPaclitaxelは
細胞毒性の少ない低濃度で腫瘍増殖時に骨髄か
ら動員される血管内皮前駆細胞の遊走を直接阻
害し、腫瘍内の血管形成の阻害に寄与している
ことを示唆している。

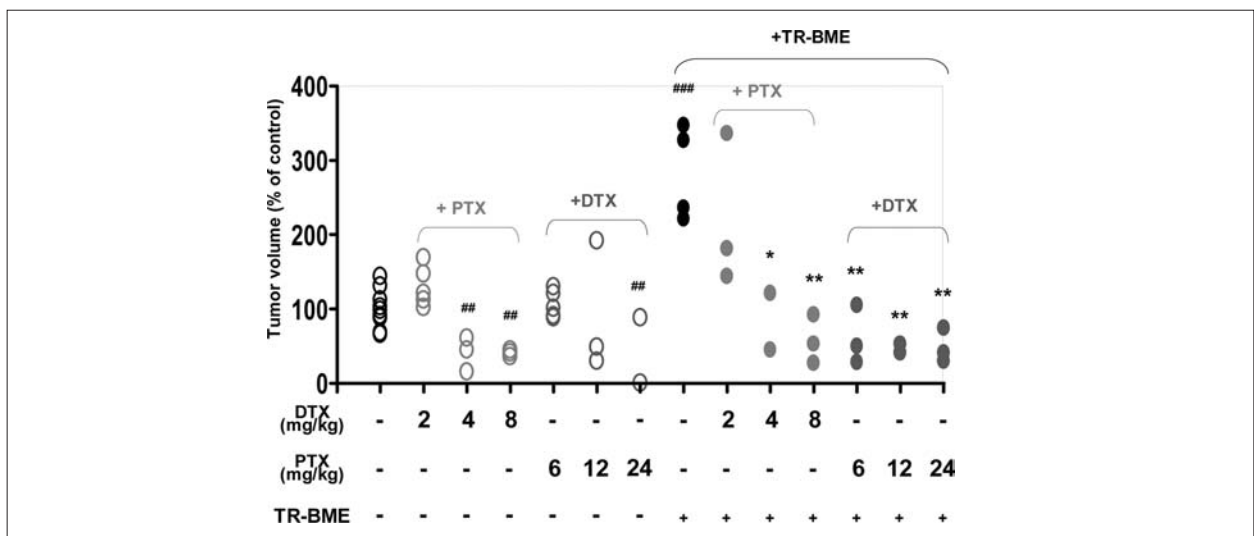


図1 Docetaxel(DTX), Paclitaxel(PTX)とラットEPC(TR-BME)投与による腫瘍増大への効果

【S2-2】芳賀直実他“グルコース飢餓誘発性小胞体ストレス応答はミトコンドリアを介する”：腫瘍組織内部においてがん細胞はグルコース飢餓などのストレス環境に曝され、小胞体に不完全な蛋白質を蓄積させ、がん細胞は小胞体ストレス応答（UPR）を起こしていることを発表した。図2において、ストレス環境下におけるがん細胞のUPR関連遺伝子の発現変化を、マイクロアレイを用いて解析した結果、クラスター1と2は各々UPRが起きていないサンプルと起きているサンプルを示している（A）。呼吸鎖が正常に機能しないミトコンドリアDNAの欠損と呼吸鎖阻害剤処理の2条件下に検討した結果、呼吸鎖が機能しない状態ではグルコース飢餓ストレスに

対してUPRが起こせないことを示した（B）。すなわちミトコンドリアは、グルコース飢餓環境下のがん細胞のUPRに関与している可能性を示唆した（C）。

【S2-3】田代悦他“トヨカマイシンによるXBP1活性化阻害機構の解析”：低酸素・低栄養下にある固形がんはERストレス状態にあり、その生存のためにERストレスを緩和するシステムを獲得している。すなわち、ERストレスセンサーIRE1 α が転写因子XBP1を活性化することでERストレスが緩和し、細胞死が抑制されていると考えられる（図3）。本研究ではXBP1の活性化を阻害する薬剤は新しい制がん剤シーズとなるこ

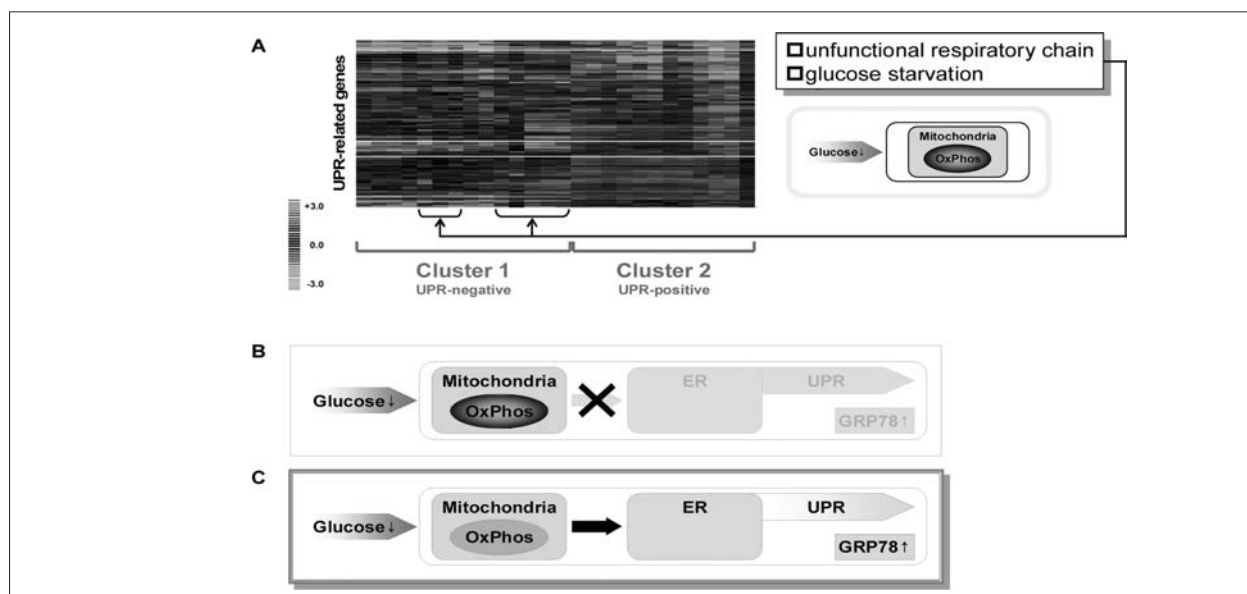


図2 グルコース飢餓誘発小胞体ストレス応答はミトコンドリアを介する

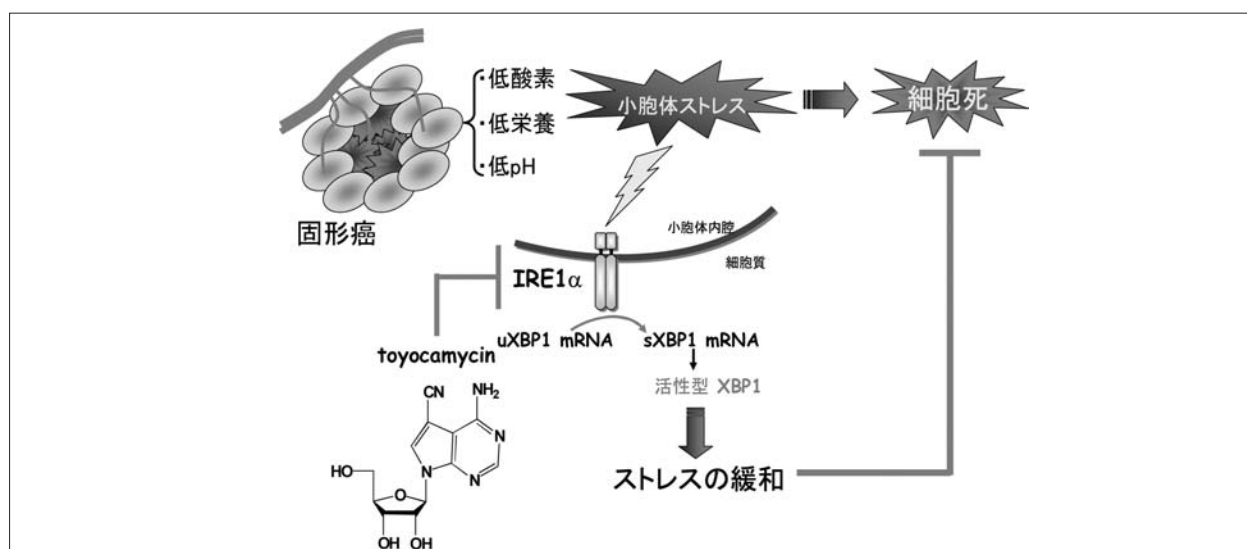


図3 固形がんの低酸素・低栄養条件下のERストレスとトヨカマイシンの効果

とを期待し、微生物培養液からXBP1活性化阻害剤を探索した結果、RNA合成阻害剤トヨカマイシンを単離した。トヨカマイシンは、ERストレスによるIRE1 α の活性化を抑制して、XBP1の活性化を阻害し、さらに2デオキシグルコースやツニカマイシンでERストレス状態にした細胞にトヨカマイシンを添加すると細胞死を誘導することを見出した。すなわち、XBP1が固形がんに対する新しい分子標的になりうる可能性を提示した(図3)。

【S2-4】 清水史郎他 “ヘパラーゼ結合タンパク質の探索と活性化機構の解析”：多くの固形腫瘍で過剰発現し、がん細胞の転移や血管新生に重要な役割を担っているヘパラーゼ(図4)について、詳細な細胞遊走能亢進機構を解明するためヘパラーゼ結合分子の取得を目的に検

討を行った。培養上清からヘパラーゼを精製する時に、共精製されてくる分子をMALDI-TOF質量分析法により解析した結果、MMP-1を含む複数のタンパク質の同定に成功した。さらに、ヘパラーゼと結合することでMMP-1が安定化されることを示した。ヘパラーゼ誘導性の細胞遊走能亢進がMMP阻害剤により抑制され、MMP-1を発現していない細胞にヘパラーゼを過剰発現させても、細胞遊走能は亢進しなかった。ヘパラーゼ誘導性のがん細胞の遊走能亢進にMMP-1が深く関与することが示唆された。

以上、血管新生・転移セッションにて発表された4つの研究結果は各々が互いに直接関連してはいないが独自性のある重要なアプローチであり、今後、がんの創薬研究へと展開することを期待したい。

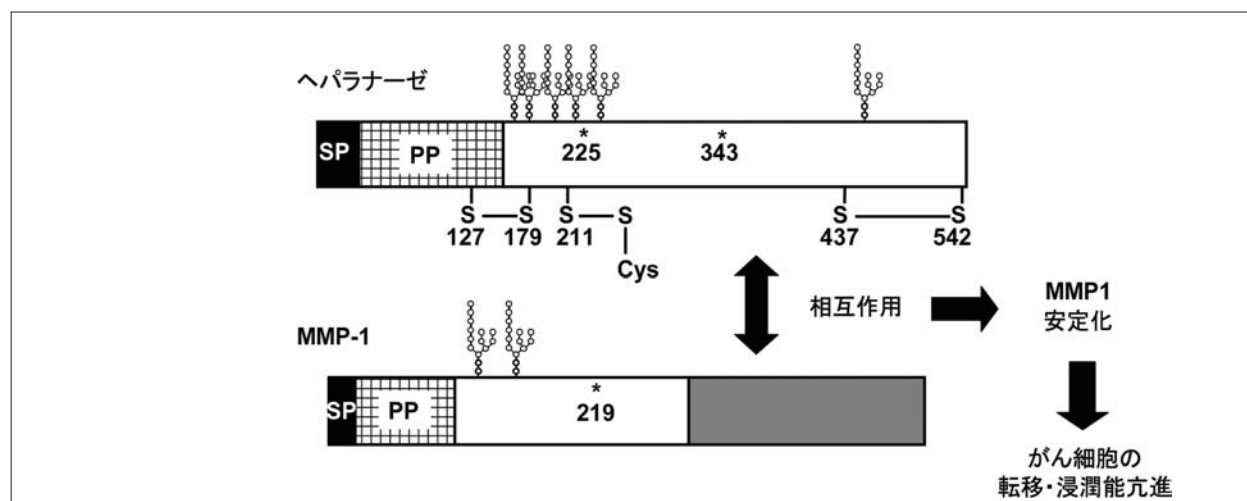


図4 ヘパラーゼとMMP-1の構造と相互作用



メディシナルケミストリー

モデレーター 大塚 雅巳 (熊本大・院薬)
佐谷 秀行 (慶応大・医・先端医科学研・遺伝子制御)

イントロダクション

メディシナルケミストリーは創薬をめざした研究領域である。本セッションでは、がん分子標的に作用する物質の合成・探索や作用機序に関する有機化学を基盤とした活発な研究の成果が報告された。

発表内容のサマリー

村中ら (北海道大) は分子シャペロンHsp-90に結合し、これを二量化させる人工化合物の設計と合成について発表した。Hsp-90は細胞周期や細胞増殖に関与する情報伝達蛋白質を基質とすることから、これを阻害することにより複数のがん関連タンパク質の機能抑制につながると期待される。村中らはHsp-90のN末端に結合する化合物PU3を2分子、適切な長さのリンカーを介して連結した人工化合物を合成した。合成した化合物はヒト乳がん細胞に対してPU3より格段に強い細胞毒性を示し、Her2の濃度依存的な分解を引き起こした。抗がん剤としての今後の発展が期待される。

(-)-DHMEQはepoxyquinomycinの構造を基に、ヒドロキシメチル基を除去するという卓抜な分子設計で梅澤らにより合成された人工化合物である。(-)-DHMEQは抗炎症作用やアポトーシス誘導作用を示し、がんに関連する転写因子NF- κ Bを阻害することで近年注目を集めている。

須貝、梅澤 (慶応義塾大) は(-)-DHMEQを光学活性体として効率的に合成するため、酵素を用いる方法を検討した。DHMEQには(+)-体と(-)-

体の2つの光学異性体があるが、生物活性を示すのは(-)-DHMEQである。ラセミ体のDHMEQの2つの水酸基をヘキサノイル化した化合物をPseudomonas cepacia由来のリパーゼで加水分解したところ、リパーゼはDHMEQの(+)-体と(-)-体を区別して加水分解し、望みとする活性型の(-)-DHMEQが>99.9%eeという完璧な光学純度で得られた。この方法は、光学活性(-)-DHMEQの有力な生産方法となると期待される。

小澤 (株式会社 シグナル・クリエーション)、梅澤 (慶應義塾大) は(-)-DHMEQとNF- κ Bとの結合メカニズムを分子レベルで明らかにした。NF- κ Bはp50とp65のヘテロダイマーであり、(-)-DHMEQはNF- κ Bのp65に非可逆的に結合することがこれまでの研究で明らかになっている。本研究では、(-)-DHMEQとp65に含まれるアミノ酸残基との結合のモデル実験を行い、p65の特定のアミノ酸残基が(-)-DHMEQのエポキシドの α 位に位置選択的に結合し、エポキシ環を開環し共有結合を形成することを明らかにした。本発表は(-)-DHMEQの作用機序を理解するために極めて重要な知見を与えるものと考えられる。

岡本ら (熊本大) はヒスチジンとピリジンからなる金属キレート化合物に適切なリンカーを介してオリゴペプチドを連結した化合物の合成を行った。本金属キレート化合物は鉄と結合して酸素を活性化することがこれまでの研究から明らかになっている。本発表では金属キレート部分にクロロリンカーを連結した化合物の合成と、リンカー末端のクロロ基へのシステインのチオール基との反応が報告された。この化合物

に種々のDNA結合タンパク質を連結しうることから、がんに関わる生体反応を標的としたDNA切断が可能と考えられる。

プロテアソーム阻害剤Velcadeが難治性多発性骨髄腫の治療薬として開発され、また海洋微生物由来のsalinosporamide Aの臨床試験が行われており、プロテアソーム阻害剤はがん治療薬として期待されている。塚本ら（金沢大）は、ユビキチン-プロテアソームを阻害する化合物について興味ある研究を報告した。塚本らはE2酵素Ubc13を阻害する化合物は抗がん剤のリードになり得ると考え、Ubc13-Uev1A複合体形成を阻害する化合物の探索を行った。インドネシアで採集した海綿の抽出物にUbc13-Uev1A複合体形成阻害活性を認め、以前抗菌物質として報告されていたleucattamol Aを得た。本化合物とその誘導体の検討は、新抗がん剤として興味をもたれる。

山吉（京都工繊大大学院）、加藤（九州大）、和氣（九州大）、村上（京都工繊大大学院）は光照射により末端を架橋したデコイ核酸（Clip-Decoy）の開発と、乳がん治療への有効性を報告した。エストロゲンレセプター結合配列を含むオリゴDNAをもとにClip-Decoyを合成し、ホルモン17- β -estradiol存在下、非存在下でヒト乳がん細胞に対する増殖抑制効果を検討した。その結果、17- β -estradiol存在下、Clip-Decoyは配列選択的、濃度依存的に乳がん細胞の増殖を顕著に抑制した。本方法は乳がんに対する新しい分子標的治療法として興味をもたれる。

まとめ

本セッションではNF- κ B 阻害剤(-)-DHMEQの効率的化学合成法、作用機序の分子レベルでの解明、さらにHsp90、ユビキチン-プロテアソームシステムの新規阻害剤の創製、探索、エストロゲンレセプターを標的としたデコイ核酸、新規DNA切断分子の創製が報告され、がん分子標的治療法の開発をめざし、メディシナルケミストリー領域で活発な研究が行われていることが示された。



転写因子・細胞周期

モデレーター 酒井 敏行（京府医大・分子標的癌予防）
秋山 伸一（鹿児島大・院医歯・分子腫瘍）

イントロダクション

発癌の原因は上位に突然変異などの質的異常が存在しても、最終的にはその下流遺伝子群の発現異常が最も本質的であるという考え方があり、その原因と結果をつなぐ経路の解明は極めて重要な研究課題である。その点において、この転写因子・細胞周期というセッションは、分子標的を検討する上においても、最も重要な分野の一つであると考えても過言ではない。今回も、意欲に満ちた興味深い発表があいついだので、ここに簡単に紹介したい。

サマリー

S4-1

桑野博士らは、MDR1/ABCB1、MVP/LRP、PCNAなど薬剤耐性に関わる遺伝子群の発現制御にYB-1が関与することに着目し、研究を続けてきた。その結果、たいへん興味深いことに、癌細胞増殖やホルモン応答に関与するEGFRファミリー、CXCR4、ER α/β などの遺伝子発現調節に関与している可能性が示された。この事実は、本転写因子が、薬剤抵抗だけでなく、細胞増殖などの発癌経路も調節しうる分子標的としての価値を示唆している。

S4-2

菊地博士らは、新規NF- κ B阻害剤のDHMEQがCPT-11による膀胱癌による殺細胞効果を増強させるか否か検討した。その結果、*in vitro*、*in vivo*の両方において、増殖抑制効果が見られた。*in vivo*においてはアポトーシスの増強などが観察され、DHMEQがCPT-11との併用において臨床的に

も使用しうる可能性を示した。このような併用の可能性を示す研究は今後の臨床応用時に重要な参考となることが期待される。

S4-3

安藤博士らは、DNA損傷応答時に、NFBD1がPlk1を安定化させること、及び、HeLa細胞においてNFBD1の発現抑制は細胞周期停止を引き起こすことを明らかにした。これらのことから、NFBD1はDNA損傷応答時だけでなく、細胞増殖の制御にも密接に関わっている可能性が示された。この事実は今後、これらの分子が適切な標的分子として検討されるべき可能性を示唆している。

S4-4

旦博士らは、新しく開発したZSTK474がPIキナーゼ阻害活性を有し、PC-3、A549などの癌細胞でG1アレストによる増殖抑制を起こしアポトーシスは起こさなかったことから、ZSTK474によるG1アレストの作用機構を調べた。

その結果、ZSTK474はAkt・GSK-3の脱リン酸化、核内Cyclin D1の発現低下とCDK2の不活性化を引き起こすことを明らかにした。ZSTK474はこれらの因子を介して癌細胞の増殖を抑制しているものと考えられる。

これまで知られているPI3K阻害剤より阻害効果が強く抗腫瘍効果も高いということで、抗癌剤としての開発が期待される。

S4-5

曾和博士らは、CDK阻害因子であるp15の発現を誘導する化合物をスクリーニングし、その結果、JTP-70902を見いだし、その癌細胞増殖抑制

効果を*in vitro*と*in vivo*で確認した。更に、アフィニティクロマトグラフ法より、この化合物が結合する標的分子がMEK1/2であることを見だし、そのMEK1/2に対する活性阻害能を確認した。

この化合物の抗癌剤としての開発が期待されるだけでなく、遺伝子発現調節による抗癌剤探索の有用性を示唆するものである。

S4-6

Germinal center-associated nuclear protein (GANP) はDNAプライマーゼ活性を有し、末梢リンパ組織の胚中心で発現が亢進している。

桑原博士らはGANPの発現が低下することにより起こる腫瘍化の分子機構をGANPのRNAiを導入したHeLa細胞を用いて調べ以下の結果を得ている。

RNAiでGANPをノックダウンすると

1. 分裂期の著明な集積がおこる。
2. 分裂期細胞の大部分が分裂前中期で停止し、染色体整列が高度に乱れ、姉妹染色体分体の解離が高度に見られた。
3. コヒーシンサブユニットの一つであるhRad21のセントロメアにおける発現は、GANPノックダウン細胞で消失していた。

これらの結果から、GANPの発現低下がコヒーシン複合体の異常をきたし細胞分裂が阻害されると考えている。

GANPの発現低下によりhRad21が消失するメカニズムや過度の組換えの起こることが乳癌の発症と関係しているのかなど興味深い問題が残されている。

まとめ

このセッションでは、癌治療の標的分子として有望な転写因子や細胞周期に関与する因子、癌抑制遺伝子の機能について報告され、日本で開発されている分子標的薬剤の抗腫瘍効果や作用の分子機序が発表された。多方面で精力的に研究が行われており、臨床応用される分子標的薬剤の出現が待たれる。



アポトーシス

モデレーター 新津洋司郎（札幌医大・第四内科）
平岡 真寛（京大・医・放射線腫瘍・画像応用治療）

イントロダクション

遺伝子変異やエピジェネティックなDNA修飾を原因としてアポトーシス経路が破綻し、がん細胞が化学療法や放射線治療に抵抗性を示すことが知られている。これは“制がん”という観点から見ると、克服すべき障壁である。本セッションでは、がん細胞がアポトーシスを回避する新たなメカニズムの解明、がん細胞のアポトーシスを誘導する新たな標的の同定、がん細胞のアポトーシスを誘導する治療の試みに関し、5つの演題が報告された。

サマリー

S5-1では、各種がん組織で高発現しているPlk1ががん細胞の死を抑制する機序に関して、p73のリン酸化を介した機構が報告された。これまでの研究で、Plk1の発現をノックダウンすることによって細胞死を誘導することができることが分かっていたが、その分子機構は不明であった。今回千葉県がんセンターの尾崎らは、Plk1がp73のN末端近傍領域に結合し、Thr₂₇をリン酸化することによってその転写活性を負に制御し、結果的にアポトーシスを抑制する機構を示した。したがって、Plk1はがん細胞のアポトーシス耐性を克服する新たな分子標的となり得る。がん細胞のアポトーシスを誘導する各種の抗がん剤、および放射線治療との併用効果も期待できそうである。

S5-2では、長鎖脂肪酸をアシルCoAに変換するアシルCoAシンターゼのアイソザイムACSL5が、脳腫瘍内のアシドーシス環境下において細

胞死を抑制していることが報告された。これまでACSL5ががん細胞の生存を増強する機序は不明であった。癌研の馬島らはcDNAマイクロアレイを用い、ACSL5ががんの増殖や悪性化に関わる幾つかの分子の発現制御に関与していることを見出した。またACSL5依存的に誘導される増殖因子ミッドカインが、アシドーシス下でのがん細胞の生存に重要であることを明らかにした。これらの研究によって、ACSL5とその制御下にある因子が、脳腫瘍細胞の生存と悪性化を抑える有効な治療標的となり得ることが示唆された。

S5-3では、造血器腫瘍細胞等に対する治療効果を持つフシコクシン型ジテルペン配糖体（CotyleninおよびISIR-005）の標的分子と作用機序が報告された。島根大学の秋元らは、Soft Agarを用いたコロニー形成試験法により、ISIR-005がヒト非小細胞肺癌細胞株A549の足場非依存性増殖を抑制することを見出した。この時、ISIR-005が14-3-3zeta遺伝子の発現を抑制するとともに、核内での14-3-3zetaタンパク質の蓄積を阻害し、A549細胞のアノイキス（細胞接着不全によるアポトーシス）を誘導している可能性が示された。

S5-4で岩手医科大学の伊藤らは、肺がんの発症予防効果を有するデクエリンの成人T細胞性白血病細胞株に対する殺細胞効果とその作用機序を検討した。48時間のデクエリン処理によってがん細胞の増殖が有意に抑制され、またアポトーシスによる細胞死が著明に誘導されたことが報告された。また、この時、細胞内のSTAT3、STAT5のリン酸化が抑制されるとともに、

Survivinの発現量が低下し、さらにCaspase3、PARPが活性化したことが報告された。今後、デクエリン処理がSTAT3、STAT5、Survivin、Caspase3、PARPに及ぼす影響と、細胞増殖の抑制やアポトーシスとの因果関係を解析することにより、デクエリンの作用機序を明確にすることが期待される。

S5-5で崇城大学の梅林らは、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(HL)に、さらにカチオン性脂質を含有させ、その効果を検討した。カチオン性脂質含有HLはヒト腎臓がん由来細胞株OS-RC-2のアポトーシスを誘導したが、正常組織に対してはまったく殺細胞効果を示さなかったことが報告された。また同HLを担癌マウスに尾静脈注射することによって延命効果を得られたことが報告された。さらに、正常マウスを対象とした2週間の反復投与安全性試験で、高い安全性を示したことが報告された。今後、同HLががん細胞のアポトーシスを誘導するメカニズム、およびがん細胞に対して高い標的特異性を発揮する理由を明確にする必要がある。

まとめ

本セッションの前半2題では、新たな標的分子としてPIK1およびACSL5が提案された。これらの研究が基盤研究にとどまらず、実際に分子標的薬剤の探索研究に発展し、がん細胞のアポトーシス抵抗性を克服するブレイクスルーとなることが望まれる。本セッションの後半3題においては、SIR-005、デクエリン、およびカチオン性脂質含有HLが、がん細胞のアポトーシスを誘導しうることが報告された。しかしながら薬剤がアポトーシスを誘導する機序が不明瞭で、現象論にとどまった演題も見られた点が残念である。標的分子に対する薬剤の作用、その後のアポトーシス誘導までの因果関係を明らかにすることが望まれる。本セッションで報告のあった5演題ともに、来年度のがん分子標的治療学会にて進捗が報告されることが望まれる。



耐性・感受性因子

モデレーター 植田 和光（京大・物質-細胞統合システム拠点）

富田 章弘（癌研・癌化療セ・ゲノム）

イントロダクション

薬剤の耐性・感受性因子に関する研究は、抗がん剤による治療成績の向上や分子標的薬剤の効果的な使用のために非常に有用である。本セッションでは、耐性・感受性因子をテーマとして、分子標的薬による従来の抗がん剤の効果増強、細胞死の新規制御因子、がん幹細胞様細胞の薬剤耐性、分子標的薬剤の耐性機構、トランスポーター阻害剤の化学予防への展開、薬剤感受性におけるウイルス性因子の役割、抗体医薬の感受性・抵抗性といった、バラエティーに富んだ7演題の発表があった

サマリー

高木ら（京都府立医科大学・院・分子標的癌予防医学）は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤による5-FU感受性増強効果に関して検討した。大腸がん細胞株DLD1に対しCDK阻害剤SU9516は、5-FU標的分子のthymidylate synthase（TS）を減少させ5-FU代謝体のFdUrdへの感受性を増強すること、このCDK阻害剤の作用にはRBの発現量が重要であることを示した。CDK阻害剤はそれ自体の抗腫瘍作用のみならず5-FUの効果増強作用が期待できること、またRBの発現量がそのマーカーとなる可能性が示唆された。

藤田ら（癌研・癌化学療法センター）は、Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand（TRAIL）受容体に対する新規結合タンパク質を探索し、protein arginine methyltransferase 5（PRMT5）の同定に成功した。そして、PRMT5はNF- κ B経路を活性化することで、がん細胞の

TRAIL耐性に寄与していることを示した。TRAILによる治療法開発に有用な情報となることが期待された。

西居ら（大阪市立大学大学院腫瘍外科）は、Hoechst33342にて同定されるSide Population（SP）細胞分画の特性について、胃がん細胞株OCUM-2Mを用いSP細胞含有率の高い細胞集団を濃縮し（OCUM-2M/SP）、抗がん剤耐性の観点から検討した。その結果、OCUM-2M/SPは特にirinotecanの活性化体SN38に対して耐性を示すこと、またc-Met阻害剤のSU11274の併用によりSN38耐性が減弱することを示した。SN38の耐性機序の解析やc-Metの関与についての今後の解析が期待された。

鹿目ら（昭和大学・腫瘍生物学研究所）は、ヒト非小細胞肺癌株PC-9、そのゲフィチニブ耐性株、ならびにrevertant株を用い、EGFR阻害剤の獲得耐性機構について検討した。その結果、耐性株ではEGFRの発現低下や下流シグナルの解離とともにMetの発現亢進が見られること、Metの発現抑制によってゲフィチニブ感受性が回復することが示された。Metを標的としたゲフィチニブ耐性の克服研究につながることを期待された。

和田ら（長崎国際大学）は、多剤耐性因子P-gp阻害薬による腸管腫瘍の化学予防の可能性を検討した。腫瘍形成モデルとしてApcminマウスを用い、P-gpも同時に欠損させた場合とさせない場合でP-gp阻害薬ベラパミル投与の影響を調べたところ、P-gpの存在に依存してベラパミルが腫瘍形成抑制作用を示すことが明らかになった。P-gp阻

害を標的とした化学予防の方向性が期待された。

野口ら（慶應義塾大学・薬学部）は、カポシ肉腫関連ウイルス（KSHV/HHV-8）のウイルス遺伝子を発現させた遺伝子導入細胞を樹立し抗がん剤感受性を検討した。その結果、潜伏感染時に発現するLANA1とv-cyclinをそれぞれ単独、あるいは共発現させた遺伝子導入HEK293細胞は、いくつかの抗がん剤に対し高感受性を示すことが明らかにされた。KSHV感染細胞に対する選択性の高い分子標的治療研究への展開が期待された。

三嶋ら（癌研・癌化学療法センター）は、抗体医薬治療の評価のための、ADCC評価法の確立とADCC活性に影響を与える因子の検索を行った。Fc γ 受容体IIIaを安定発現するヒトNK白血病由来不死化細胞株を樹立し、エフェクター細胞として利用可能であることが示された。またrituximab誘導ADCC活性について検討し、Fc γ 受容体IIIa遺伝子のSNPによる違いなどを明らかにした。今回確立されたADCC評価系は、今後の抗体医薬研究や治療法開発への応用が期待でき、大変興味深い。

まとめ

以上のように、本セッションでは大変幅広い領域にわたる発表がなされた。分子標的治療研究が、様々ながんの異常を利用しようと様々な角度から検討されている証左であろう。今回発表されたこれらの耐性・感受性因子に着目した研究は、既存の治療法を有効活用するのに有用であるばかりではなく、より有効で安全な治療法・治療薬の開発につながることも期待される大変興味深いものであると思われた。



新規標的・新規物質

モデレーター 西條 長宏 (国立がんセンター・東)
矢守 隆夫 (癌研・癌化療セ・分子薬理)

分子標的治療研究会の演題で大半を占めるのはシーズの検索に関する演題である。本セッションはがん治療の新しい標的を探索する演題で構成されている。

理研の発表はプロテオミクス解析を用い新しい化合物の分子標的の予測を行い実際推定される標的に対する効果を分析している。BNS-22はTopo II阻害剤と同じプロファイルを示した。GUT-20はHSP90阻害剤及びプロテアソーム阻害剤と同じクラスターに分類された。GUT-20は *in vitro* でプロテアソーム活性を阻害しなかったが、Ubiquitin 1を直接結合しこれを標的としていると示唆された。篠原らは2本鎖DNAのマイナーグループへ配列特異的に結合するピロール-イミダゾールポリアミドへDNAアルキル化剤をハイブリッドさせた小分子を用いがん細胞に特異的に高発現するテロメラーゼ抑制によりテロメア長を短くする試みについての発表を行った。従来の cytotoxic drug の効果に選択性をもたらす方法として注目される。白井らはGlaziovianin A (AG1) の作用機序を分析し単なるチューブリン重合阻害剤とは異なる阻害機構を示すことを認めている。すなわち、AG1は微小管ダイナミズムに影響を及ぼすことによって紡錘体の多極化や染色体の局在異常をおこすことが示された。また、この薬剤は *in vivo* においてもヌードマウス移植を行ったU87ヒトグリオーマに対する増殖抑制を示し微小管ダイナミズムががん治療の標的であることが示された。NF- κ Bは細胞増殖や抗アポトーシス活性を誘導する転写因子でがんの増殖や進展に関わっていると考えられがん治療の標的と見

なされている。またNF- κ Bは薬剤耐性と関連をもつと示されている。梅野らはNF- κ B阻害剤としてDHMEQの肺がん及び胃がんのCPT-11耐性株に対する抗腫瘍効果を検討した。母細胞がDHMEQに耐性を示したがCPT-11耐性株は逆に感受性を示した。すなわちCPT-11耐性細胞は母細胞と異なり恒常的NF- κ B活性化に依存した細胞増殖をすると考えられた。三宅らはEBV感染リンパ腫細胞 (LCL) に対するNK- κ B阻害剤DHMEQの効果を検討した。DHMEQ投与によってLCLのNF- κ B活性の阻害、細胞増殖能の低下、アポトーシス誘導を認めた。更に *in vivo* でDHMEQ投与によってLCL移植マウスでの腫瘍形成の抑制が見られた。すなわちNF- κ B活性がEBV陽性B細胞リンパ腫の細胞増殖抑制およびEBV感染、PBMCの不活化抑制を目指す上での分子標的となることおよびDHMEQが分子標的治療薬として有望と示された。腫瘍組織では低酸素、低グルコース状態などの特殊な微小環境があると示されている。がん細胞はこの環境に適応するためunfolded protein response (UPR) を示し生き延びる。従ってUPRを抑制する物質は分子標的治療薬の candidate となると示唆される。Vesipelostatatin (VST) は微小環境特異的にグルコース飢餓による小胞体分子シャペロン (GRP78) の発現亢進を抑制し細胞死を誘導するため抗がん剤としての効果が期待されている。松尾らはVSTによるUPR抑制作用には4E-BP1 (翻訳開始抑制因子) の活性化が寄与することを報告した。すなわちがん治療の新しい分子標的が同定された。ヒトがんではがん遺伝子、がん抑制遺伝子

に含む多重的遺伝子異常がその発生に関与していると示されている。近藤らは同時多重的に腫瘍及びがんの進展に関わるキー遺伝子を同時に抑制することを目指してきた。今回はP161NK4、P14ARF、P21CIP1機能を復元するペプチドを用いるとともにこれを同時に腫瘍細胞に導入する超効率的プロテインデリバリーシステムを用いグリオーマを中心とした腫瘍細胞株に対する *in vitro*、*in vivo* 抗腫瘍効果を検討した。腫瘍細胞に対する選択毒性を示しうることが証明されるとともに単独遺伝子標的治療に比べ効果は相乗的であることが示された。

このセッションでは新しい分子標的の同定とそれに対し特異的修飾を示す化合物の検討、更により効率の良い標的抑制方法の導入に関する報告がなされた。いずれも分子標的治療の基本を証明する研究であり今後に期待がかけられている。これらの試みの中から臨床に应用可能なものが1日も早く得られることを願いたい。



ポスターセッション1

癌遺伝子産物・サイトカイン

モデレーター

秋永 士朗 (協発発酵・臨床開発)

井本 正哉 (慶応大・理工・生命情報)

本セッションでは、がん治療の新たな分子標的の探索、新規抗がん剤の創薬、既存分子標的薬剤の改良および新たな作用点の探索などといった視点で幅広い発表があった。

HTLV-1由来のがん遺伝子産物Taxは成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症に重要な役割を果たすが、その機能は不明な点が多い。富山大の櫻井らは、Tax発現ATLL細胞株においてのみ、TGF- β -activated kinase 1(TAK1)がリン酸化されていることを見出し、TAK阻害剤を用いた解析結果を発表した。TAK阻害剤のATLL治療薬としての可能性検証が期待される。

近大の西尾らのグループは大腸がんおよび胃がんの臨床検体を用いて、網羅的な新規がん遺伝子の探索を行い、前者では金田らがForkhead box Q1(FOXQ1)と呼ばれる転写因子の著明な発現亢進を、後者では田中らがIMP-3(insulin-like growth factor-2mRNA-binding protein 3)遺伝子のがん選択的な発現を見出した。FOXQ1については細胞周期阻害タンパク質p21の制御に関与することが明らかとなり、IMP-3では過剰発現による増殖亢進作用が確認された。今後、両遺伝子が消化器がんの新たな分子標的となり得るかについて、研究が進むものと期待される。

久留米大学の河原らは、胃がん臨床検体における転移抑制因子Cap43/NDRGタンパクとEGFRファミリー等との共発現解析を実施し、Cap43/NDRGタンパクが肝転移に関与し、更にHER2発現と有意に相関することを見出した。HER2は胃がんの分子標的として注目されてお

り、今後Cap43/NDRGタンパクが胃がんの新たなバイオマーカーとなるか否かについての検証が待たれる。

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるgefitinibおよびerlotinibは再発非小細胞肺癌治療の標準薬として認知されているが、その効果は一過性であり、耐性の獲得が大きな問題となっている。学習院大の田中らは、先行薬剤の欠点克服を目的として、非可逆的なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤創製について検討し、合成された誘導体がgefitinibおよびerlotinibとは異なり、不可逆的な阻害作用を有することを見出した。今後、耐性株での検討が待たれる。

HGF受容体であるc-METチロシンキナーゼは、がんの新規分子標的薬剤として注目されており、XL-880、ARQ 197、SGX523、MGCD265、PF-04217903、JNJ-38877605など多くのc-METチロシンキナーゼ阻害剤が臨床試験に進んでいる。エーザイ(株)の尾葉石らは、c-METとKDRを同時に阻害する新規チロシンキナーゼ阻害剤E7050の創薬について報告した。同薬剤はc-METのリン酸化が亢進した胃がん細胞株に対して強い増殖阻害作用を示し、動物モデルにおいて経口投与で強い抗がん活性を示すことを示した。同じくエーザイ(株)の中川らは、E7050の抗腫瘍効果を検討した結果、c-met遺伝子増幅を有するヒトがん細胞株の皮下移植モデルに対して顕著な腫瘍縮小効果を示した。さらに演者らが確立したMKN45腹膜播種モデルに対しても、E7050は明確な抗腫瘍効果と延命効果を示した。これらのことから、c-MetおよびVEGFR-2チロシンキナーゼ阻害剤E7050はヒト胃がんの病態で大きな問題である腹膜播種を伴う胃がんの有効ながん分子標的治療薬となる可能性を示した。

クルクミンは抗腫瘍活性を示す植物成分であるが、臨床応用のためにはより強力なクルクミン誘導体の開発が必要である。東北大の工藤らはこれまでもクルクミン誘導体の合成を行ってきたが、今回は更なるクルクミンの誘導体の合成を行い、GO-Y078などの抗腫瘍活性が高い

新たな誘導体の合成に成功したことを報告した。毒性における *in silico* 解析結果と併せて、マウスモデルでの *in vivo* 評価結果が期待される。

マクロファージの過剰な活性化は炎症性メディエーターの過剰な発現を引き起こし、その結果、慢性炎症だけでなく腫瘍の増殖につながると考えられる。慶応大の橋らはストレプトミドン誘導体 YI-0 が LPS により誘導される iNOS の発現を抑制することで NO 産生を抑制することを見いだし、YI-0 が新規 NO 阻害剤であることを報告した。さらに YI-0 は COX-2 の発現も抑制した。今後の動物実験モデルでの薬効評価が期待される。

前立腺がんに対して内分泌療法を継続して行っていると耐性がんが出現する。内分泌療法耐性な前立腺がんの増殖には依然としてアンドロゲン受容体シグナルが関与していることからアンドロゲン受容体シグナルを標的とした治療薬の開発が期待される。癌研の岡部らは文科省がん特定領域研究・化学療法基盤情報支援班が作製したケミカルライブラリー（標準阻害剤キット）を用いて内分泌療法耐性な前立腺がんや LNCaP 細胞で DHT が誘導するアンドロゲン受容体シグナルを抑制する化合物をスクリーニングした。その結果、数種類の化合物が目的の活性を有することを見いだしたことを報告した。今後これら化合物の作用機構を解析することで内分泌療法耐性な前立腺がん治療の新しい分子標的の提案が期待される。

EGFR のシグナル伝達において 15塩基欠失型 EGFR が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の感受性に関与し、またキナーゼドメイン直後からの C 末端領域はアダプタータンパク質の結合など EGFR シグナリングに重要だと考えられてきた。そこで、近畿大の前川らはこの 15塩基欠失型 EGFR の機能と C 末端領域の機能を明らかにするためにこの両領域の様々な変異 EGFR を強制発現させた細胞株でマイクロアレイによる遺伝子解析を行い、薬剤感受性に相関する転写因子などが特定できたことを報告した。今後この転写因子などの解析が進むことが期待される。

慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD) 症例には JAK2 の突然変異 (JAK2V617F) が発見され、診断に重要となってきた。これまではこの変異の検出にはダイレクトシーケンス (DS) 法が用いられてきたが感度が低いという欠点があった。京大の田中らはグアニン消光性プローブを応用した JAK2V617F 検出の方法 (QP) の開発に取り組んだ。その結果、QP 法は DS 法と比較して、簡便・短時間・高感度で JAK2V617F を検出できたことを報告し、今後 CMPD 診断での利用が期待できるだけでなく、さらに他疾患への応用できる可能性が示された。

以上のようにこのセッションではがんに関わる遺伝子機能の解析や発現制御の解析が進められ、また遺伝子機能を阻害する低分子化合物の開発および診断に関する研究成果が報告された。今後これらの研究を積極的に継続することから新たながん治療戦略が生み出されることが期待される。



ポスターセッション2

新規標的・新規物質

モデレーター

西尾 和人 (近畿大・医・ゲノム生物)

吉田 稔 (理研・吉田化学遺伝研)

本セッションでは、新規標的・新規物質に関して13題の発表があった。東らはCHO細胞を用いて末期のメラノーマ患者に対して抗腫瘍効果を示す抗GM3ガングリオシド抗体 (L612) を発現させ、6量体 (CA19) と5量体 (CJ45) のIgM抗体を調製し、ヒトおよびマウスのメラノーマ細胞に対する補体依存的な細胞障害作用と移植モデルでの抗腫瘍活性を調べたところ、6量体CA19が5量体に比べ、高い細胞障害活性と有意な延命効果を示すことを明らかにした。百瀬らは固形がん内部の環境である低酸素・低栄養状態で特異的に細胞毒性を示す化合物を得るため、膵臓がん細胞PANC-1を用いて栄養飢餓選択的細胞毒性物質を探索したところ、4種類のミトコンドリアのエネルギー代謝酵素に対する阻害剤をそれぞれ見出した。エネルギー代謝は飢餓状態のがん細胞の生存に重要であると考えられる。孔らは、抗腫瘍活性を示すPI3K阻害剤ZSTK474の酵素阻害選択性を調べたところ、クラスIのPI3Kである α 、 β 、 γ に対してはIC50値4.6~49 nMという低濃度で阻害するのに対して、PI3K関連酵素であるmTORには全く阻害活性が見られず、DNA-PKに対しても非常に弱い阻害活性しか示さなかったことから、ZSTK474は特異性の高いPI3K阻害剤であることが判明した。木下らはサイクリンA過剰発現による出芽酵母の致死効果を抑制する物質として発見されたプロテアソーム阻害剤belactocin Aについて、細胞透過性を高めた上で蛍光標識した類縁体を合成し、これをプローブとして解析したところ、細胞内でのプ

ロテアソームの動態変化を観察した。プロテアソーム阻害剤の効果を観察する有用なプローブになると思われる。中村はシアル酸の合成誘導体であるNMSO3の抗HIV活性を検討し、CD4のD1ドメイン依存的にgp120と競合的に作用してHIVの進入を阻害することを見出した。松本らはTrastuzumabの治療効果と抗体の糖鎖修飾関連酵素 α 1,6-フコシルトランスフェラーゼ (FUT8) とフコシダーゼ (FUCA) の血中発現量との関連を調べ、フコシダーゼの発現量の高い患者で有意な無増悪期間延長を認めた。また、血漿糖鎖解析を行い、治療効果と関連する糖鎖を同定し、治療効果のバイオマーカー候補を示した。熊谷らは膵臓がん細胞を用いてHDAC阻害剤Volinostatの効果を検討し、細胞周期停止、アポトーシス誘導に関するいくつかのタンパク質の発現変動を認めた。また、多くの細胞で転写因子CEBP α の上昇が観察されるとともに、CEBP α の強制発現によるコロニー形成阻害を認めた。

坂尻らは膜タンパク質Dlk1の各種血液悪性腫瘍における高発現と正常造血においてはBリンパ球の成熟阻害を認めることを示した。Dlk1の治療標的としての意義が示唆された。

木村らは非小細胞肺癌患者において、血清・血漿中・尿中等のサロゲート組織における腫瘍由来変異遺伝子検出のための基礎的検討をおこない、EGFRなどの変異遺伝子検出には血漿DNAが有用であることを示した。富岡らはBACアレイCGHにより胃癌の予後に関連するゲノム異常領域を特定し、同領域に含まれる新たな遺伝子の異常の可能性を示した。横尾らは肝細胞癌手術切除標本の2次元電気泳動を用いたプロテオーム解析によって肝細胞癌の早期再発マーカー候補として23タンパク質を特定した。これらは肝細胞癌の再発予測マーカーとしての可能性が期待された。廣津らは骨肉腫細胞および組織にて発生過程に重要なHedgehogシグナルの関連遺伝子の発現上昇を見出し、siRNAなどによるHedgehogシグナル抑制が骨肉腫の増殖に関連することを示した。Hedgehogが新たな治療標的と

なる可能性を示唆する。

Dabaghmaneshらは非ホジキンリンパ腫のサブタイプである原発性滲出液リンパ腫（PEL）においてHHV-8感染を通じてNF- κ Bの活性化が起こっていることから、NF- κ B阻害剤DHMEQのPELのNF- κ B活性の制御と細胞の生存に対する効果があることを示した。NF- κ B阻害剤がPELの治療薬となる可能性が示唆された。

以上のように各種造血器腫瘍、各種固形癌に対する新しい標的、バイオマーカーと新規分子標的の同定が発表された。また、新規分子標的薬の治療効果、作用メカニズムが明らかにされ、本研究会に相応しい発表内容となった。



ポスターセッション3

耐性・感受性因子

モデレーター

杉本 芳一 (慶應大・薬・化学療法)

本セッションでは、9題の演題があった。癌研の松坂らは、FOLFOX、FOLFIRI、あるいはbevacizumab併用療法を受けた進行再発大腸癌症例を対象に、末梢循環大腸癌細胞 (CTC)、末梢循環血管内皮細胞 (CEC)、末梢循環血管内皮前駆細胞 (CEP) を測定した。その結果、CTCが治療効果 (PFS、OS) の予測因子となることを報告した。北大の高橋らは、種々の培養癌細胞株を用いて、NFκB阻害剤DHMEQとアドリアマイシンあるいはパクリタキセルの併用効果の検討を行った。その結果、ヒト培養癌細胞株ではDHMEQの併用効果を認めなかったが、マウス大腸癌colon26の5FU耐性株 (LO-1000) においては、DHMEQを併用した場合に抗癌剤の効果が約5倍増強されることを報告した。明治薬大の佐野らは、ラットを用いてゲフィチニブの前投与が経口イリノテカンの体内動態に及ぼす影響について検討した。その結果、ゲフィチニブをイリノテカンの1~2時間前に投与することにより、CPT-11、SN-38のAUCが顕著に増加し、また肝と肺において有意な臓器内濃度の上昇が起こることを報告した。明治薬大の佐竹らは、大腸癌患者の臨床検体を用いて、癌組織及び正常組織におけるABCB1/MDR1、ABCC1/MRP1、ABCC2/MRP2、ABCG2/BCRPのmRNA発現について、リアルタイムPCR法を用いて検討した。その結果、正常組織ではABCB1、ABCC2、ABCG2が、癌組織ではABCC1が高発現であること、癌組織におけるABCB1、ABCC2、ABCG2のmRNAの発現は、stage IVs で高いこと、を報告した。明治薬大の鈴木らは、シスプラチン耐性細胞株KCP.5由来のライブラリーを用いた発現クローニングにより、

シスプラチン耐性に関与する候補遺伝子を約20個クローニングして報告した。候補遺伝子のひとつであるセレノプロテインのcDNAを導入した細胞は、シスプラチン及びカルボプラチンに対して耐性を示した。よって、セレノプロテインがシスプラチン耐性に関与することが示唆された。鹿児島大の古川らは、膀胱癌細胞株MIAPaCa-2のゲムシタピン耐性株MGEM6とMGEM8を樹立した。これらの2つの耐性株について解析を行い、ゲムシタピン耐性株がクラドリピン、フルオロウラシル及びその誘導体に交差耐性を示すこと、耐性株では細胞内のゲムシタピンの濃度が低下していること、耐性株でhENT2の発現が低下していることを報告した。癌研の明石らは、SELDI-TOF MSにより細胞のリン酸化タンパク質を分析するシステムを用いて、PI3キナーゼ阻害剤ZSTK474の処理で発現またはリン酸化状態が変動するリン酸化タンパク質を検索した。その結果、ZSTK474がPI3K/Akt/mTORシグナル伝達の下流に位置する4E-BP1のリン酸化を低下させることを報告した。九州大の多田らは、DNAメチル化アレイを用いて、シスプラチン感受性と耐性の膀胱癌細胞株の間でメチル化状態の異なる遺伝子を同定して報告した。シスプラチン耐性細胞株ではTLX3遺伝子のメチル化が亢進しており、この耐性株にTLX3遺伝子を導入することによりシスプラチン感受性が亢進した。また、TLX3遺伝子のメチル化は膀胱癌の臨床献体においても高頻度に観察された。関西医大の播磨は、放射線治療を施行した進行期子宮頸癌の初診時に採取した血清をプロテインチップにより解析し、放射線治療効果の予測の可能性について検討した。その結果、ある1つのピークを示したタンパク質が放射線治療効果不良群において有意に発現が減少することを報告した。

以上、本セッションでは、新しい耐性・感受性因子、および抗癌剤や放射線の治療効果の予測因子となる種々のバイオマーカーが提示された。今後、これらの分子が抗癌剤の耐性・感受性を規定するメカニズムについて、分子レベルでの解析が進むことを期待したい。



ポスターセッション4

転写因子

モデレーター

河野 公俊（産業医大・医・分子生物）

清宮 啓之（癌研・癌化療セ・分子生物治療）

樫原らは、核内YB-1が、肺がんの予後因子となるばかりでなく、有望な治療標的となることを示した。馬崎らは、乳がん細胞からYB-1を枯渇させると、細胞増殖に関わる様々な遺伝子の発現が変化することを明らかにした。これら2題は、YB-1がEGFRをはじめとする種々の増殖因子受容体の発現を促進することを示した。

続く3題では、産業医大・河野研により、転写因子の制御破綻ががん細胞の薬剤耐性・ストレス耐性を誘導する仕組みが紹介された。塩田らは、TwistがYB-1およびp53の制御因子として機能し、シスプラチン耐性に寄与することを報告した。宮本らは、Clock/Tip60経路がDNA修復遺伝子の発現を制御し、シスプラチン耐性を誘導することを示した。Clockによるヒストンアセチル化も耐性に関与する可能性が示され、興味深かった。木谷らは、酸化ストレス下でのがん細胞増殖支持因子としてPRDX1/5を報告した。

合山らは、ヒストンメチル化酵素G9aがEvi-1と結合し、Evi-1が司る転写阻害に関与することを発表した。田中は、肝がん再発規定因子としてAurora Bを同定した。同キナーゼ阻害剤の*in vivo*制がん効果も示され、印象的であった。

尾崎らにより、白血病細胞株HL-60の分化系によるテロメラーゼ活性の解析が報告された。詳細は不明であるが、エピジェネティックな変化を伴う転写レベルの関与が示された。次にV-ATPase阻害剤によるhTERTの転写抑制が小島らにより報告された。活発な質疑があり注目の演題であった。

大阪府立大の坂牛らにより細胞分裂の紡錘体形成をマルチカラーイメージングできる細胞の紹介があった。タキサン類の薬剤間の作用機作の違いがきれいに示された興味ある発表であった。慶応の岡田らは、ナフトキノン化合物JJがROSの産生を介してサイクリンD1のリン酸化非依存的に分解促進することを明らかにし、抗がん剤としての可能性を紹介した。

ポスターセッション4の最後の3題は本学会会長の梅沢先生のグループによるDHMEQに関する発表であった。山本らはまず、レコンビナントp65を用いて、DHMEQがNF- κ Bに直接結合すること証明した。竹入らは、Relファミリーの分子にも直接にも結合すること、さらに結合部位も特定した。最後に二宮らによるヒスタミン脱炭酸酵素遺伝子の転写のDHMEQによる抑制機構を発表した。



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・長田抗生物質研)

本セッションでは、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・探索に関する計5題の発表があった。当日のポスター・ビューイングの時間が充分であったことなどから、本セッションのポスターディスカッションは大盛況であった。

伊藤ら (理研・吉田化学遺伝学) は、脱アセチル化酵素の阻害剤を用いた検討からアセチル化とがんの転移・浸潤に着目し、新たなアセチル化タンパク質の探索を行った。その結果、アクチン結合タンパク質であるcortactinを同定した。さらにcortactinのアセチル化および脱アセチル化酵素の同定にも成功した。Cortactinのアセチル化部位に変異を導入した解析から、cortactinのアセチル化は細胞の運動能を低下させることを明らかにした。これらことから、脱アセチル化酵素阻害剤によるがん細胞の運動能の低下にcortactinのアセチル化が関与している可能性が示唆された。

中嶋ら (九州大・先端癌治療研センター) は、すい臓がんなどで転移を抑制することが知られているCap43/NDRG1タンパク質について、種々の構造欠損変異体を用いて、細胞内局在や血管新生関連因子の発現などに与える影響について検討した。今後、Cap43/NDRG1タンパク質のがん抑制機能における各領域が担っている役割の解明につながることを期待される。

椿ら (近畿大・薬) はprotein kinase C (PKC) に着目し、その阻害剤であるH7を用いて、がんの転移・浸潤におけるPKCの役割を解析した。そ

の結果、H7処理で、リン酸化型ERKsの減少、引き続きマトリックスメタロプロテアーゼの発現低下が誘導されていた。このことから、PKC阻害剤が抗転移剤となり得る可能性が示唆された。

宮西ら (慶応大・理工) はNF- κ B阻害剤の(-)-DHMEQを用いて卵巣がんにおけるNF- κ Bの役割を検討した。その結果、培養卵巣がん細胞の中にはNF- κ Bが恒常的に活性化されているものもあり、また、TNF- α 刺激で誘導される遊走能の亢進を(-)-DHMEQが抑制した。これらことから、卵巣がんに対してNF- κ Bの阻害が有効である可能性が示唆された。

鈴木ら (慶応大・理工) は前演者と同様にNF- κ B阻害剤を用いて、乳がん細胞におけるケモカイン受容体CXCR4の発現におけるNF- κ Bの役割を検討した。その結果、(-)-DHMEQ処理でCXCR4の発現が減少しており、さらに、乳がん細胞の遊走能はCXCR4中和抗体で阻害された。このことから、乳がん細胞では、(-)-DHMEQはNF- κ Bを阻害し、CXCR4の発現を減少させることで、そのリガンドであるCXCL12とのオートクライン機構を遮断し、遊走能を低下させていることが示唆された。

以上より、本セッションから様々な分子標的が提示され、それらの分子を阻害することで、がん転移が抑制されることが示された。今後は、一見すると独立しているそれぞれの分子標的間の相互関係などを解析することで、がんの転移・浸潤の全貌を解明し、分子標的治療薬が開発されることを期待したい。



ポスターセッション6

アポトーシス

モデレーター

内藤 幹彦 (東大・分生研)

藤田 直也 (癌研・化療セ・基礎)

イントロダクション

本セッションでは、がんの分子標的治療薬となりうる可能性のある薬剤の、抗腫瘍効果や既存の抗がん剤感受性増強効果などに関する報告がなされた。

発表内容サマリー

P6-1では、長崎大学の長谷川が、p53とMDM2の結合を阻害するシスイミダゾリン化合物であるNutlinのATL細胞株などへのアポトーシス誘導効果を検証していた。特に野生型p53をもつ細胞株に対しては、Nutlin処理によりp53とMDM2の蓄積が認められ、アポトーシス誘導とともに細胞老化が誘導されることを報告しており、NutlinのATL治療への応用の可能性が示されていた。P6-2では、慶應大学の笹澤らが、アポトーシス抑制タンパク質であるBcl-xLの機能阻害物質の探索から、バフィロマイシンA1などのV-ATPase阻害剤を見だし、そのアポトーシス誘導機構の解析結果を報告していた。興味深いことに、バフィロマイシンA1はタキソールとの併用により、AIFやEndo Gを介したCaspase非依存的な細胞死を誘導する活性を示すことを明らかにしていた。P6-3では、慶應大学の牧野らが、TRAIL感受性増強効果を示す薬剤としてイノスタマイシンを報告していた。イノスタマイシンは、TRAILレセプターであるDR4の発現量には変化を与えないが、DR5の発現量を転写レベルで増強させる薬剤であることが示されており、今後の発展が期待され

た。P6-4では、京都府立医科大学のGodaらが、TRAIL感受性増強効果を示す薬剤としてdipyridamoleを報告していた。dipyridamoleは、DR4とDR5の発現を上昇させ、さらにsurvivinの発現減少を引き起こすことで変異p53発現細胞のTRAILへの感受性増強が示されていた。P6-5では、第一三共の矢野 (藤原の代理として) らが、現在米国でPhase IIに入っているDR5に対するヒト化モノクローナル抗体CS-1008の*in vitro*および*in vivo*の抗腫瘍効果、アポトーシス誘導効果を報告していた。正常肝細胞に対する細胞障害活性を示さないことが報告されていたことから、CS-1008の安全性の高さが示されており、聴衆の興味を引いていた。P6-6では、千葉大の大槻らが、TRAIL感受性増強効果を示す天然物の活性成分に関して報告していた。特に幾つかの新規化合物を含むフラボノイドにTRAIL感受性増強効果が認められることが報告されており、今後のさらなる解析が期待された。P6-7では、岡山大の佐藤らが、チミジル酸合成酵素阻害剤である5-fluoro-2'-deoxyuridine (FUdR)処理時の細胞死が、アポトーシスまたはネクローシスとなるのに関わる因子を、mRNAおよびタンパク質両面から探索した結果を報告していた。このスイッチに関わる因子としてlamin B1を同定しており、この発現をsiRNAなどで低下させることにより、ネクローシスを起こす細胞がアポトーシスを起こすようになることなどが報告されていた。P6-8では、川崎医科大学の山村などが、プロテアソーム阻害剤MG132による、胃がん細胞に対する細胞周期阻害効果、アポトーシス誘導効果を報告しており、胃がんにおける抗がん剤としてプロテアソーム阻害剤がなり得ることが示されていた。P6-9では、エーザイの仙波らが、経口血管新生阻害剤であるE7820のEGFレセプター (EGFR) 発現抑制効果を明らかにし、ゲフィチニブやセツキシマブの効果増強作用を報告していた。E7820の標的であるインテグリン $\alpha 2$ の発現抑制は、EGFR mRNA発現レベルには影響を与えず、インテグリン $\alpha 2$ に結合するEGFRの安定性を減少させるた

めにEGFRの発現量減少を引き起こす可能性が示唆されていた。P6-10では、千葉大の塚田らが、頭頸部扁平上皮がんにおいて発現変化しているmiRNAの探索結果を報告していた。発現低下が認められたmiRNAのうちmiR-15aは、その標的の1つがbcl-2であることが示されており、このmiR-15aの低下が頭頸部扁平上皮がんのアポトーシス抵抗性につながっていることが示されていた。P6-11では、崇城大の巽らが、カルシウムイオンによる*in vitro*での制がん効果について発表した。しかし、臨床ではがんの進行に伴う高カルシウム血症が問題になっており、*in vivo*への展開は慎重に考える必要があるだろう。

まとめ

今年度の発表では、TRAIL及びその受容体(DR5)関連の演題が4題あり、がん細胞に選択的にアポトーシスを誘導するとされるTRAILが依然として注目を集めている事が伺われた。一方でmiRNA等新しい分子標的候補も紹介されており、今後これら標的分子の機能及びがん治療への展開研究が進展することを期待したい。



ポスターセッション7

メディシナルケミストリー

モデレーター

橘 和夫 (東大・院理・天然物化学)

掛谷 秀昭 (京大・院薬・SC制御分子学)

ポスターセッション7は、メディシナルケミストリーをテーマとして14題が発表された。

長澤 (東農工大) らは、放線菌由来のテロメラーゼ阻害剤・テロメスタチンをリード化合物として配列選択的DNAインターカレーターの新製を目的とし、L2H2-6OTD, L2G2-6OTDなどを設計・合成し、活性評価を行い、特に、L2G2-6OTDが優れた塩基配列選択性を示すことを明らかにした。熊本 (千葉大・院薬) らは、放線菌由来のジアゾアルカン構造を有する抗癌・抗生物質kinamycin類の効率の良い全合成研究を行い、methyl-kinamycin Cの全合成を達成した。大野ら (名大・院薬) は、クロイソカイメンより新規化合物halichonine B, Cを単離し、halichonine Cがマウスリンパ性白血病細胞株P388細胞に対して強い増殖抑制活性を示すことを明らかにした。小島 (大阪大・院薬) らは、バンレイシ科植物から単離されたアセトゲニン類の γ -ラクトン環部分に着目し、 γ -ラクトン環部分を含窒素複素環に置換したアセトゲニン誘導体の合成を行った。合成した各種誘導体の癌細胞パネル試験による評価の結果、特定の癌細胞種に対して顕著な細胞毒性を示す化合物を見出した。小林 (北大・院薬) らは、沖縄産海綿由来の細胞毒性物質・テルペノイドキノン類を見出し、培養腫瘍細胞に対する殺細胞活性、ならびに受容体型チロシンキナーゼ類に対する構造活性相関を明らかにした。藤田 (近畿大・医) らは、新規連結分子ロタキサン類の化合物が各種腫瘍細胞株に対して増殖抑制効果を示すことを明らかにした。酒

井 (慶大・理工) らは、フラーレンにグルコースを付加した新規フラーレン誘導体をデザイン・合成し、本化合物が光照射によってHIV-1プロテアーゼを効果的に光分解することを見出した。谷本 (慶大・理工) らは、ポルフィリン誘導体がエストロゲンレセプターに対して、高い光分解活性を有することを示した。上田 (学習院大・理) らは、プロテアソーム阻害剤・belactosin誘導体の阻害活性部位であるラクトン骨格にホウ酸基を導入した誘導体が、プロテアソーム阻害活性、増殖抑制活性を示すことを明らかにした。山下 (東北大・院農) らは、フィリピン産の紅藻カタオゴノリ由来の新規プロスタノイドの化学構造等を報告した。中田 (崇城大・生物生命) らは、リン脂質(DMPC)と界面活性剤(C₁₂(EO)₂₃)からなるハイブリッドリポソーム(HL)の制癌効果を、正常細胞と腫瘍細胞の膜構造の相違から検討・考察した。石川 (慶大・理工) らは、NF- κ B阻害剤9-methylstreptimidone誘導体を合成し、より簡略化した化学構造を有するYI-0がNO産生阻害活性を有することを見出した。斉藤、高杉 (慶大・理工) らは、(±)-parasitenoneを合成し、本化合物がRaw264.7細胞においてLPSにより誘導されるNF- κ Bの活性化を抑制することを示した。

新規天然有機化合物の探索研究、既存の化合物構造の改変による生物活性効果の改善、化合物の標的分子の同定研究等、有機化学・メディシナルケミストリーをベースとしたこれらのアプローチは、分子標的創薬の戦略上、有用なアプローチであり益々の発展を期待したい。



ポスターセッション8

腫瘍免疫

モデレーター

河上 裕 (慶應大・医・先端研・細胞情報)

西岡らは、抗CD317抗体を用いて、各種ヒト肺癌細胞株にCD317が発現すること、抗体はCDC、ADCC活性をもつことを示した。抗CD317抗体はすでに臨床試験で使用され、重篤な副作用を認めていないので、肺癌の抗体療法に利用できる可能性がある。丹羽らは、IgG1/IgG3キメラ抗体を作成し、補体結合能を上げてCDC活性を増強できることを示した。抗CD20- IgG1/IgG3キメラ抗体は、サルへの投与でB細胞除去効果が高く、今後、フコース除去によるADCC活性増強と合わせて、高機能抗体の作成が期待できる。野口らは、前立腺癌の治療抵抗性因子として、HLAクラスI、p-glycoprotein、Androgen受容体の発現を免疫組織染色法で検討し、それぞれ独立に制御されており、今後、免疫療法、化学療法、ホルモン治療の個別化や併用療法の指標となることを示した。鈴木らは、NF κ B阻害剤DHMEQがマスト細胞の5-lipoxygenase発現を抑えて、leukotriene産生を抑制すること、また、他のNF κ B阻害剤と異なり、NF κ Bの上流にあるCBM complexのsubunit CARMA1の発現抑制作用があることを示し、DHMEQの抗炎症・アレルギー作用とその機序を示した。神林らは、DHMEQが、AIDSで起こるEBウイルス関連悪性リンパ腫の増殖を抑制するだけでなく、IL6やケモカインTARCなどの産生抑制により、リンパ腫の免疫抑制作用も抑える可能性を示した。近藤らは、植物ビンカアルカロイド コノフィリンが、マクロファージからのTNFやIL-6などの炎症性サイトカインの抑制、また、RANKLによる破骨細胞誘導を抑制することを示し、その臨床応用の可能

性を示した。芦原らは、ヒト多発性骨髄腫のヌードマウス皮下腫瘍へのbeta-catenin siRNAとアテロコラーゲン複合体の投与による腫瘍増殖抑制効果を示し、多発性骨髄腫でのWnt/beta-catenin標的治療の可能性を示した。箕島らは、がん細胞で高発現するヒストンH4C DNAの塩基配列特異的ピロールイミダゾールポリアミドを開発し、がん細胞の*in vitro*増殖抑制効果を示し、新たな塩基配列特異的治療薬としての可能性を示した。本セッションでは、各種疾患に対する新たな分子標的と分子標的薬が報告された。今後、臨床応用に向けて、個体レベルでの効果と副作用の検討が期待される。



ポスターセッション9

血管新生・低酸素

モデレーター

川田 学 (微化研・沼津創薬研)

小野 眞弓 (九大・院薬・創薬腫瘍科学)

宮澤ら(東海大医)は、卵巣明細胞腺癌においてHIF-1 α を予後不良因子として着目しその誘導経路であると考えられるmTORの阻害剤—ラパマイシン誘導体Evelolimusによる治療についてヌードマウス移植癌で検討し、mTOR阻害剤によってHIF-1 α が関与する遺伝子産物の発現が抑制され、腫瘍の増殖が阻害されることを報告した。谷本ら(広島大原医研)は、口腔癌細胞株を用いた解析から、低酸素下で培養することによりDNA修復関連遺伝子の発現が低下するが、これにはHIF-1標的遺伝子産物である転写抑制因子DECが関わっていることを明らかにした。小坂ら(慶應大医)は、ホルモン抵抗性前立腺癌の新たな分子標的としてangiotensin II type-1 receptor(AT1R)に着目し、AT1R阻害剤である降圧剤カンデサルタンがxenograftモデルで顕著な抗腫瘍効果を示すことを報告した。*河村ら(慶應大理工)は、ERストレス下にある固形癌のストレスを緩和するXBP1転写因子の活性を阻害する物質が新たな抗がん剤となる可能性に着目し、スクリーニングの結果放線菌培養液から新規化合物トリエリキシン類を発見した。*武内ら(京都大医)は、慢性骨髄性白血病細胞の低酸素環境における治療抵抗性の獲得について、新たな細胞株の樹立およびその解析から、解糖系における解毒酵素glyoxalase-1が関与することを報告した。*細井ら(九大院薬)は、膵癌の進展へのNDRG1/Cap43の役割に着目し、NDRG1/Cap43の発現によって好中球やマクロファージの遊走に関するケモカインが減少すること、担癌マウスの皮下腫瘍とヒト

膵癌組織でのNDRG1/Cap43発現レベルが炎症性細胞の癌間質への遊走や浸潤に重要な役割を果たしていることを報告した。工藤(近大医)らはテロメラーゼ遺伝子を導入して不死化HUVECを作成し、VEGFR2チロシンキナーゼ阻害剤の薬剤耐性細胞を作成した。耐性株においてはescape現象を示唆するVEGF-AやFGF7、PDGF-PDGFR系などの遺伝子発現の亢進が認められた。またCEPやCECがVEGFR2チロシンキナーゼ阻害剤のバイオマーカーとしての可能性を検討しており今後を期待したい。野澤(近大医)らは膀胱癌の切除組織の免疫染色を行い、VEGFR2発現と術後再発、転移との関連を検討した。約64%の症例においてVEGFR2の発現を認め、いずれも尿路上皮癌であった。VEGFRの発現と組織学的深達度や膀胱壁内脈侵襲および再発・転移に有意な相関を報告した。今後血管密度との相関等に関して症例数を増やした検討を期待したい。小林(慶応大理工)らはオートファジーの固形癌の生存への関与とその制御機構の解明を試みている。ケミカルゲノミクスの手法を用いた解析により、低酸素応答性オートファジーがJNKにより制御され、このJNKがclass III PI3Kの酵素活性を制御していることを示した。詳細な分子機構の解明は今後の課題である。古徳(阪大院薬)らは、海綿由来の血管新生阻害活性を示す2種の活性物質をもとに、短工程で合成可能な活性リード化合物の合成を検討した。環状プロモチロシン誘導体bastadin類については、各種類縁体を合成して構造活性相関を解析し、活性発現に重要な構造を明らかにした。また、トリテルペンglobostellic acid X methyl ester類の構造を簡略化したBC環モデル化合物がHUVEC選択的増殖抑制活性を示すことを見いだした。荒井(阪大薬)らは血管新生阻害剤の探索の目的でインドネシア産海綿Corticium simplexの抽出エキスよりHUVEC選択的増殖抑制を示す新規ステロイドアルカロイドを単離した。cortistatinAはHUVECの選択的増殖抑制を示し(IC₅₀: 1.8nM)、これにはイソキノリン側鎖の関与があること、またVEGF誘導の遊走

活性阻害およびbFGF誘導の管腔形成の抑制を報告した。VEGF誘導によるERKやP38の活性化阻害はなく、PI3K/AKT 経路の関与があるかどうかは今後の検討を期待したい。清水（学習院大理）らはHIF-1活性化阻害剤の開発の目的でアダマンチル骨格を有するホウ素化合物を合成した。この化合物は低酸素条件下でHIF1- β の発現には影響することなくHIF-1 α の発現亢進を抑制することにより、HIF-1転写活性阻害効果を示すことを明らかにした。

今回若手のポスター発表者5名に特別賞が授与されたが、本セッションから3名の方が受賞された（*印）。おめでとうございます。これは演者の先生がとても優れているのは言うまでもないが、この分野がとても注目されていることも示している。今後更なる研究の進展を期待したい。

がん分子標的治療研究会設立趣意書

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

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

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

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

平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

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

がん分子標的治療研究会 役員 (2008年12月31日まで)

顧問

石塚 雅章 (微化研)	尾形 悦郎 (癌研有明病院)	加藤 隆一 (慶應大)
金丸龍之介 (河原町病院)	北川 知行 (癌研)	菅野 晴夫 (癌研)
杉村 隆 (国立がんセ)	高久 史麿 (自治医大)	高橋 利忠 (愛知がんセ)
竹内 富雄 (微化研)	寺田 雅昭 (国立がんセ)	豊島 聰 (医薬品機構)
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大)	村松 正實 (埼玉医大)	

幹事

青木 裕子 (中外製薬)	秋永 士朗 (協和発酵工業)	秋山 伸一 (鹿児島大院医歯)
石岡千加史 (東北大加齢研)	磯江 敏幸 (キリンファーマ)	今井 浩三 (札幌医大)
今村 健志 (癌研)	上田 龍三 (名市大院医)	上原 至雅 (岩手医大薬)
梅澤 一夫 (慶應大理工)	大和 隆志 (エーザイ)	長田 裕之 (理研)
小野 眞弓 (九大院薬)	川田 学 (微化研)	桑野 信彦 (九大)
河野 公俊 (産業医大)	小宮山寛機 (北里環境科学セ)	西條 長宏 (国立がんセ・東病院)
佐々木康綱 (埼玉医大)	島田 安博 (国立がんセ・中央病院)	杉本 芳一 (慶應大薬)
清宮 啓之 (癌研化療セ)	曾根 三郎 (徳島大院)	高子 徹 (第一三共)
田村 友秀 (国立がんセ・中央病院)	鶴尾 隆 (癌研化療セ)	寺田 忠史 (大鵬薬品工業)
戸井 雅和 (京大院医)	富田 章弘 (癌研化療セ)	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)
新津洋司郎 (札幌医大)	西尾 和人 (近畿大医)	畠 清彦 (癌研化療セ)
平岡 眞寛 (京大院医)	福岡 正博 (近畿大医界病院)	藤田 直也 (癌研化療セ)
藤原 康弘 (国立がんセ・中央病院)	古矢 修一 (武田薬品工業)	松田 彰 (北大院薬)
宮園 浩平 (東大院医)	山口 俊晴 (癌研有明病院)	矢守 隆夫 (癌研化療セ)
吉田 輝彦 (国立がんセ)		

世話人

秋山 徹 (東大分生研)	浅野 茂隆 (早稲田大理工)	安藤 俊夫 (埼玉医大)
石川 冬木 (京大院生命)	井本 正哉 (慶應大院理工)	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)	岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)
小澤 敬也 (自治医大)	小俣 政男 (東大医)	河野 通明 (長崎大院・医歯薬)
小林 淳一 (北大院薬)	済木 育夫 (富山大和漢医薬)	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)	澁谷 正史 (東京医歯大院医歯)
島田 隆 (日本医大)	清水 信義 (慶應大医)	首藤 紘一 (乙卯研)
杉山 雄一 (東大院薬)	清水 元治 (東大医科研)	瀬戸 加大 (愛知がんセ)
高井 義美 (神戸大院医)	谷口 維紹 (東大院医)	田沼 靖一 (東京理科大薬)
永沼 章 (東北大院薬)	西山 正彦 (埼玉医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
花岡 文雄 (学習院大理)	早川 洋一 (東京理科大薬)	伏谷 伸宏 (北大院水産)
本間 良夫 (島根大医)	前田 浩 (崇城大薬)	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)
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 (東名古屋病院)	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 (2008年12月31日まで)

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
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	
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

日本がん分子標的治療学会Information	1
第13回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	3
2008年度研究奨励賞授与される	5
第12回がん分子標的治療研究会総会を終えて	10
第12回がん分子標的治療研究会総会報告	
発表演題一覧	11
サマリー	
特別講演 幹細胞とがん幹細胞の比較	21
Symposium 1 がん分子標的治療研究の進展—化学から生物へ	22
Symposium 2 がん分子標的治療：治療適正化と新たな治療標的	24
Session 1 癌遺伝子産物・サイトカイン	27
Session 2 血管新生・転移	29
Session 3 メディシナルケミストリー	32
Session 4 転写因子・細胞周期	34
Session 5 アポトーシス	36
Session 6 耐性・感受性因子	38
Session 7 新規標的・新規物質	40
Poster Session 1～9	42
がん分子標的治療研究会設立趣意書	55
がん分子標的治療研究会 役員	57
がん分子標的治療研究会 会則	58
入会申込書（個人会員・学生会員）	61
入会申込書（法人会員）	63

