

# JAMTTC News Letter

No.13-2 Sept. 2009



## トピックス (P1参照)

1. 第14回学会学術集会は東京で
2. 2010年度研究奨励賞を募集します

# JAMTTC

<http://jamttc.umin.jp>

## 日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6 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

## 目次

日本がん分子標的治療学会Information	1
第14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
2009年度研究奨励賞授与される	5
第13回がん分子標的治療学会学術集会を終えて	10
第13回がん分子標的治療学会学術集会報告	
発表演題一覧	11
サマリー	
基調講演1    がん分子標的治療薬の臨床開発と今後の展開	24
基調講演2    TGF- $\beta$ を標的としたトランスレーショナルリサーチの展開	25
Symposium1    最先端創薬:ベンチサイドから前臨床までのステップアップ	26
Symposium2    臓器微小環境とがん分子標的治療	28
鶴尾隆博士追悼シンポジウム	30
Workshop 1    細胞同期・細胞骨格	34
Workshop 2    転写因子・DNA修復・テロメア	36
Workshop 3    転移・浸潤	38
Workshop 4    バイオマーカー	39
Workshop 5    血管新生・低酸素1	41
Workshop 6    血管新生・低酸素2	43
Workshop 7    がん遺伝子産物	45
Workshop 8    耐性因子・感受性因子	47
Workshop 9    アポトーシス・増殖因子・サイトカイン	48
Workshop10    腫瘍免疫・抗体療法	50
Workshop11    造血器腫瘍と分子標的	52
Workshop12    分化誘導・ホルモンレセプター	54
Poster Session 1~11	56
設立趣意書(がん分子標的治療研究会)	71
日本がん分子標的治療学会 役員	72
日本がん分子標的治療学会 会則	74
入会申込書(個人会員・学生会員)	79
入会申込書(法人会員)	81

# 日本がん分子標的治療学会 *information*

## 1. 第14回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京で

第14回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2010年7月に長田裕之先生のご尽力によって、タワーホール船堀（東京都江戸川区）を会場として開催されます（3頁参照）。

## 2. 2010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（2010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14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：2010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/>

## 4. 次回の発送は11月予定です

第14回日本がん分子標的治療学会学術集会募集要項、研究奨励賞募集要項などをお送りいたします。

### 会員状況（2009年8月21日現在）

顧問：	14名
個人会員：	778名
学生会員：	135名
法人会員：	20社
準法人会員：	338名
海外学生会員：	1名
合計	1,286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14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14回日本がん分子標的治療学会学術集会

学術集会会長 長田 裕之

理研基幹研究所ケミカルバイオロジー研究領域

第14回日本がん分子標的治療学会学術集会を2010年7月6日（火）午後～8日（木）の2日半にわたりタワーホール船堀にて開催いたします。

今回のメインテーマは「ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡しーベンチサイドからベッドサイドへー」とさせて頂きました。

本学会は前身であるがん分子標的治療研究会時代を含め、1997年の設立以降、基礎研究から臨床への橋渡し研究として大きな役割を果たしてきた経緯があります。昨年度から学会組織へと大きく発展し、曾根三郎会長のご尽力で学術集会も「3日間開催」、「Year in Review企画」、さらには「二会場同時発表」とこれまでにない企画が盛りだくさんでした。会員へのアンケート結果も好評だったので、第14回の学術集会もこれらの企画を継続して開催したいと思います。

ケミカルバイオロジーとは、ケミストリー（化学）の手法によってバイオロジー（生物学）を理解・制御する研究です。がん分子標的の阻害剤を探索したり、細胞の表現系（分化や形態変化など）を指標にしてスクリーニングし、得られた化合物から新たながん分子標的を提示したりすることが可能です。がん治療を目指した医学・生物学に化学のパワーが取り入れられることは、これからの新しいがん分子標的治療の発展には不可欠です。



### 第14回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項

会場と日程が変更になっていますので、ご確認ください。

テーマ： ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡し  
ーベンチサイドからベッドサイドへー

会期： 2010年7月6日（火）午後、7日（水）全日、8日（木）全日

会場： タワーホール船堀

〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1（都営新宿線 船堀駅前）

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： 2010年2月28日

新規抗がん剤の開発は、国民の多くが望んでいることであり、その希望を叶えることが本学会の責務であると言えます。一刻も早く新しい治療薬をベンチサイドからベッドサイドへと渡していくために、会員相互の協力が必要だと思います。本大会では、先生方の情報交換の場、さらには共同研究のきっかけとなる場を提供できるよう、魅力的なワークショップやシンポジウム等を企画したいと考えております。

本学会は、産学連携を重んじ、新たながん分子標的薬シーズの探索から前臨床研究、さらに前臨床から臨床応用へのステップアップを目指しております。このような特徴ある本学会の第14回学術集会も、会員の方々のお力添えをいただき、実り大きな場となりますよう努力を致しますのでよろしくお願いいたします。

## 2009年度研究奨励賞授与される

### 奨励賞を選考して

2009年度 研究奨励賞選考審査委員長

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

本年度日本がん分子標的治療学会の研究奨励賞には8名の応募があり、6名の審査委員による厳正な審査の結果、(独)理化学研究所基幹研究所の川谷 誠氏および(財)癌研究会癌化学療法センター分子薬理部の旦 慎吾氏が受賞された。今回応募された8名の申請者は、いずれもがん分子標的治療の開発研究では十分な業績を上げられておりレベルの高い研究内容であった。その中で受賞された川谷 誠氏の「がん骨転移に関わる破骨細胞を標的とした骨吸収阻害剤の開発」研究および(財)癌研究会 癌化学療法センター分子薬理部の旦 慎吾氏の「ヒトがん細胞パネル(JFCR39)を基盤とした抗がん剤の分子薬理研究」は、いずれも基礎研究としての高い独創性に加え、トランスレーショナルリサーチとして実用化に向けた検討においても成果を挙げられている点で特に優れた研究内容であった。川谷 誠氏の研究は、がんの臨床的に大きな問題となる骨転移の予防・治療を目的とし、骨転移巣形成に重要な役割を果たす破骨細胞を標的とした創薬研究である。新たな骨吸収阻害薬として、放線菌由来の低分子化合物リベロマイシンA(RM-A)を同定し、その作用機序としてRM-Aが破骨細胞特異的にアポトーシスを誘導することを発見し、骨転移モデルマウスにおいて、骨転移抑制効果を示した。さらに破骨細胞の分化阻害作用を有する薬剤メチルゲルフェニンの同定を行うなど、骨転移に対して臨床応用が期待される薬剤の開発を進めている点が高い評価を受けたといえる。旦 慎吾氏は、所属研究室が推し進める抗がん剤スクリーニング系としてのヒトがん細胞パネルJFCR39の構築に一貫して取り組んでこられ、遺伝子発現情報を融合したスクリーニングシステムの開発に大きく貢献した。そして、JFCR39を用いたスクリーニングにより新規PI3K阻害剤ZSTK474を同定することにより本スクリーニング系の有用性を示した一連の研究は、がん分子標的治療薬開発という観点において非常に完成度の高い内容であった。このように本年度の受賞者は、研究会から学会へと移行した日本がん分子標的治療学会の研究奨励賞にふさわしい二人に授与されたと感じている。また両氏は、その研究業績に加え、活発に本研究会で研究成果を発表され、本会の活性化に大きく貢献されてきた点も高く評価されたことを強調したい。受賞された先生方には、今後とも本学会をリードする活動をより一層お願いするとともに、来年度研究奨励賞へ多くの若手会員が応募されることを期待したい。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

## 平成21年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

理研 基幹研究所 長田抗生物質研究室

川谷 誠

この度は、栄誉ある日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞させていただきまして、第13回学術集会会長の曾根三郎先生をはじめ関係諸先生方に厚く御礼申し上げます。本学会の前身であるがん分子標的治療研究会が設立された1997年は、私がちょうど大学4年で研究をはじめた年でもあります。それから現在まで、この会で成果発表することを毎年の目標の一つに研究をしてきましたので、今回研究奨励賞を受賞できましたことを大変嬉しく思っております。受賞の対象となりました研究は、「がん骨転移に関わる破骨細胞を標的とした骨吸収阻害剤の開発」であります。

リベロマイシンA (RM-A) は、約20年前に私の所属する研究室の長田裕之先生らによって、上皮増殖因子依存的な細胞増殖に対する阻害剤のスクリーニングによって発見された放線菌由来の天然化合物です。研究が進められていく中、RM-Aが骨吸収（分解）を担う破骨細胞のみを非常に低濃度で死滅させるという面白い現象が見つけれられました。破骨細胞の活性化亢進は、がんの骨転移をはじめ様々な疾患に関わっています。そこで私は、もし生体内でも同様の活性を示すならば、RM-Aが新たな骨吸収阻害剤になるのではないかと考え、破骨細胞における作用機序や薬理活性について調べました。その結果、RM-Aは破骨細胞のもつ酸性環境に依存して特異的に細胞内に取り込まれることにより高い選択毒性を発揮していることがわかりました。すなわち、RM-Aは構造中に3つのカルボキシル基を有する酸性物質であり、通常血中や培地中ではカルボキシル基のプロトンが解離して細胞膜を透過しにくい高極性型になっています。一方、破骨細胞は骨吸収を遂行するために高度に特殊化された細胞で、骨接触面に酸性環境を形成して骨を溶解します。そのため、RM-Aは破骨細胞自ら細胞外に作り出す酸性環境下ではプロトン解離が抑制されて細胞膜を透過しやすい非極性型に変換されることで、破骨細胞選択的に取り込まれることを明らかにしました。破骨細胞内で、RM-Aは標的分子であるイソロイシルtRNA合成酵素の活性を阻害し、すみやかにアポトーシスを誘導しました。様々な骨吸収亢進モデル動物を使った実験においても、RM-Aは破骨細胞による骨吸収を抑制しました。また、Mugurumaら、Hiraokaら及びYanoらは、種々のがん骨転移モデル動物を使って、RM-Aが破骨細胞による骨破壊を阻害することで腫瘍骨転移形成を顕著に抑制することを示しました。以上より、RM-Aは既存の薬剤とは作用の異なる新たな骨吸収阻害剤になる可能性があることを示しました。

また、細胞表現型を指標にしたスクリーニングにより、慶大・井本正哉先生らが以前に発見した真菌由来のゲルフェリン及びその合成誘導体であるメチルゲルフェリン (M-GFN) に、破骨細胞の分化を阻害する活性があることを見出しました。M-GFN固定化プローブを用いた結合タンパク質の同定実験などから、M-GFNの標的分子が抗酸化酵素の一種であるグリオキサラーゼI (GLO1) であることを明らかにしました。さらに、酵素の速度解析や同研究室の奥村英夫博士によるGLO1/M-GFN複合体のX線結晶構造解析により、M-GFNはGLO1の基質ポケットに主としてZn<sup>2+</sup>との配位結合と疎水性領域との疎水性相互



作用を介して結合し、酵素活性を基質拮抗的に阻害することを明らかにしました。

今後も、ケミカルバイオロジーを主体とした基礎研究を通してがん分子標的治療に貢献できるよう努力していく所存でございます。最後に、本研究は理研・長田裕之先生、慶大・井本正哉先生、慶大・梅澤一夫先生、日薬大・新木敏正先生、中部大・禹濟泰先生をはじめ多くの先生方のご指導とご協力のもとで行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

### 川谷 誠 (かわたに まこと)

独立行政法人理化学研究所 基幹研究所 長田抗生物質研究室 研究員

平成10年3月	慶應義塾大学工学部応用化学科卒業
平成13年4月～平成15年3月	日本学術振興会特別研究員
平成15年3月	慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了（理学博士）
平成15年4月	独立行政法人理化学研究所中央研究所（現基幹研究所） 長田抗生物質研究室 協力研究員
平成16年4月	同上 基礎科学特別研究員
平成19年4月	同上 協力研究員
平成21年4月～現在	同上 研究員



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を受賞して

財団法人癌研究会癌化学療法センター

旦 慎吾

この度、荣誉ある「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を受賞させて頂きました。第13回日本がん分子標的治療学会学術集会会長である、理事長の曾根三郎先生をはじめ、本学会の諸先生方のご厚情に深く感謝致します。

私は、東京大学大学院薬学系研究科在学中に、分子細胞生物学研究所の鶴尾隆先生ご指導の下、抗がん剤の作用メカニズム研究に携わり、本学会では、1997年の第1回総会以来、ほぼ毎年欠かさず発表させて頂いておられます。鶴尾先生は、公私共々大変お世話になりました私の恩師ですが、ご存じの通り、誠に残念ながら昨年肺がんのためご逝去されました。本学会の生みの親でもある鶴尾先生に、学会移行した最初の年により報告することができ、大変幸甚に思いますとともに、改めてこれまでのご指導に厚く御礼申し上げます。

鶴尾研究室を卒業した後、私は現在の所属である財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部（矢守隆夫部長）に赴任し、それ以来一貫して抗がん剤の分子薬理研究に携わってきました。分子薬理部では当時、矢守部長が39種類のヒトがん細胞株からなるパネル（JFCR39）を用いた抗がん剤スクリーニングを精力的に展開されていました。JFCR39による抗がん剤スクリーニングを簡単に紹介しますと、作用メカニズムが未知の化合物のJFCR39に対する感受性スペクトル（フィンガープリント：FP）を測定して、あらかじめ測定してあった抗がん剤（リファレンス）と比較します。作用メカニズムが共通な化合物はFPが類似する経験則を利用して、測定した化合物のFPがリファレンスのものと類似性が認められれば作用メカニズムが推定でき、リファレンスと似ていない場合はユニークな作用メカニズムを有すると評価します。当研究室ではこの評価系を種々の化合物の作用メカニズム推定に役立ててきました。新規PI3K阻害剤ZSTK474もその1つです。一方、私が癌研に赴任した年（2000年）は、ヒトゲノムのドラフト配列が発表され、この情報を利用したゲノムワイドな遺伝子発現解析が勃興した時期でもありました。そうしたなか私は、当時世界中でマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行うことができる数少ない施設の1つであった東京大学医科学研究所（中村祐輔教授）に1年間出向し、中村教授との共同研究でJFCR39各細胞株の遺伝子発現プロフィールを測定しました。そして、その遺伝子発現情報を薬剤感受性情報とともに統合データベース化（JFCR39-DB）することにより、薬剤感受性と遺伝子発現の関連を網羅的に検索し、薬剤感受性の分子機構の推定や薬剤感受性予測マーカーとなる候補遺伝子の抽出が可能となりました。さらに我々は、薬剤感受性や遺伝子発現のみならず、種々のタンパク質発現情報、遺伝子変異情報などJFCR39に関する種々のアノテーション情報を加えてJFCR39-DBの拡張を図っており、これらの情報を用いたがんの分子薬理研究を展開しています。

また、我々は、先に触れた新規PI3K阻害剤ZSTK474についてその詳細な抗がん効果と作用メカニズムの検討し、これが*in vivo*モデルにおいて強力な抗がん効果を持ち、かつ低毒性である世界初のPI3K阻害

剤であることを明らかにしました。以来、*in vivo*で効果のある新規PI3K阻害剤が相次いで報告され、開発競争が激化しています。そうした状況の中、私はZSTK474の増殖抑制の分子メカニズムは、予想されたアポトーシス誘導ではなく、強力なG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>アレスト誘導によることを明らかにしました。さらに、PI3Kの機能獲得型変異がZSTK474の有効性に与える影響を調べ、変異の有無はZSTK474効果に無関係であることを細胞レベルおよび酵素レベルで明らかにしました。現在、JFCR39-DBを利用した情報解析により、PI3K阻害剤の感受性予測マーカーの抽出や患者の層別化などの橋渡し研究（TR）を進めています。

以上のように、我々は、抗がん剤候補物質のスクリーニングから、実際に臨床薬となるまで創薬のさまざまな局面でJFCR39-DBを用いた情報解析を研究に役立てています。この強力なバックボーンを武器に、抗がん剤の臨床開発の一端を担うことができると考えております。最後に、本研究は、私が所属する財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部の矢守隆夫部長と、部員の皆様の全面的なバックアップの下、当研究室が一丸となってすすめているものであり、この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

## 旦 慎吾 (だん しんご)

財団法人癌研究会癌化学療法センター

1994年3月	東京大学薬学部薬学科卒業
1999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）
1999年4月	東京大学分子細胞生物学研究所・研究機関研究員
2000年4月	財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部・研究員

## 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

### 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

平成21年6月24日—26日開催の第13回学術集会会長として、「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」をテーマに大役を無事に終えることが出来、一言御礼申し上げます。今回の学術集会は、1997年に設立され発展してきた同好会的な研究会から学会組織へ移行した最初の開催であった関係から、従来の良さを残しながらもプログラム内容と形式を若干変更し、特色を持たせた企画としました。すわなち、①鶴尾 隆博士の追悼シンポジウムを設定したこと。②徳島での学会開催で遠隔地であることから、前日の夕方にopening sessionを設けて、基調講演を企画しました。③テーマ（8個）を設定して過去1年間の進歩をレビューし、紹介頂くためのセッション「Year in Review」を企画しました。④演題数の増加に対応するために午前中は2会場を設け、午後は1会場のみ企画としました。また、会員の自由な懇親の場として、初日の夜にwelcome receptionを設けました。本学会の特色である、医学系・薬学系の交流を基本に、基礎と臨床、産と官と学が連携し、がん分子標的治療の開発に向けて新たな展開が生まれる環境を提供していくことが学術集会の大きなミッションと考え、企画運営を行いました。今回のプログラムは会員の方々のご尽力によりその実現に向けて大きく前進できたものと総括しております。

今回の発表演題数は、合計167であり、ワークショップは58演題、ポスターセッションは、76演題となっており、例年以上の発表数を頂きました。また、当初、参加者数は400名位と考えていましたが、非会員参加者が予想外の200名を超え、最終的に総参加者数が550名となりました。その結果、opening sessionである基調講演の時から座席数が足りないという嬉しい悲鳴となりました。熱心に討議頂いた会員並びに参加者の皆様に改めて御礼申し上げます。本学会恒例である各セッションの発表サマリーを座長がまとめて報告する「JAMTTCニュースレター」は非常に重要な情報源でもあり、座長の先生方の労作でもあり、大いに役立てて頂きたいと願っております。

最後に、私事ですが、過去13年間にわたりがん分子標的治療研究会を育ててこられ、初代理事長に就任された故鶴尾 隆博士の後任理事長に推挙して頂き大変光栄であると共に責務の重さを感じております。故鶴尾博士が目指していた本学会の展開並びに方向をしっかりと継承し、創薬から育薬へ向けてのトランスレーショナルリサーチの推進と産学官連携活動の展開を柱に、会員の方々と共にベストを尽くして参りたいと決意しております。また、学術集会は会員の「知」を結集し、「新たな知」を創造する場であることから、学術集会会長が思う存分にリーダーシップを発揮し企画できる支援体制を作りたいと考えております。最後に、今回の学術集会の開催にあたってご協力いただいた学会本部事務局の方々並びに支援頂いた企業関係者の方々に御礼申し上げます。

# 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会報告

## 発表演題一覧

### 基調講演1

#### がん分子標的治療薬の臨床開発と今後の展開

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呼吸器・膠原病内科学分野/腫瘍内科学分野)

○西條 長宏

近畿大学医学部腫瘍内科

### 基調講演2

#### TGF-βを標的としたトランスレーショナルリサーチの展開

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)

○宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

### シンポジウム1

#### 最先端創薬：ベンチサイドから前臨床までのステップアップ

モデレーター

長田 裕之 ((独)理化学研究所基幹研究所)  
秋永 士朗 (協和発酵キリン (株) 開発本部臨床開発第1部)

#### 創薬プロセスのレビュー

○秋永 士朗

協和発酵キリン (株) 開発本部臨床開発第1部

#### 最先端創薬システム：分子標的治療薬開発のためのケミカルバイオロジー

○清水 史郎<sup>1,2</sup>、宮崎 功<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>理研 ケミカルバイオロジー、<sup>2</sup>理研 抗生物質

#### 最先端創薬システム：分裂期キナーゼTOPKを標的とした新規治療薬開発の戦略

○片桐 豊雅<sup>1,2</sup>、中村 祐輔<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大学 疾患ゲノムセ ゲノム制御、<sup>2</sup>東大医科研 ヒトゲノム解析セ

## 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会

### 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

6/25木

6/26金



http://jamttc.umin.jp

**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/腫瘍内科学分野

**会場**  
ホテルクレメント徳島  
(JR徳島駅直結)

2009 6/24水

18:30 ~ Opening Session  
**基調講演1**  
がん分子標的治療薬の臨床開発と今後の展開  
モデレーター 曾根 三郎 (徳島大学)  
演 西條 長宏 (近畿大学)

**基調講演2**  
TGF-βを標的としたトランスレーショナルリサーチの展開  
モデレーター 梅澤 一夫 (慶應義塾大学)  
演 宮園 浩平 (東京大学)

19:50 ~  
**Welcome Reception** (参加費無料)

学術集会参加費

会 員	5,000円
専 員	10,000円
学 生	3,000円

\*当日の入会はできませんのでご注意ください。  
(学生会員のみ当日入会費が割引されます。)

問い合わせ  
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/腫瘍内科学分野  
〒770-8503 徳島市本町3-18-15  
TEL:089-633-1127 FAX:089-633-2134  
E-mail: jamttc13@umin.jp

**Year in Review**

1. Cancer Stem (幹)と標的分子  
近藤 亨 (理化学研究所)
2. がん分子標的治療のバイオマーカー探索技術の動向  
藤田 隆弘 (徳研研)
3. 抗体医薬品開発の現状  
小松 弘和 (徳島市立大学)
4. Multi-tyrosine Kinase Inhibitor  
西岡 安彦 (徳島大学)

**ワークショップ**

1. 細胞周期・細胞付格
2. 転写因子・DNA修復・テロメア
3. 転移・浸潤
4. バイオマーカー
5. 血管新生・低酸素
6. 血管新生・低酸素

**ランチョンセミナー**

1. 肺がんにおける新規がん遺伝子EMIL4-ALKの発見と新たな分子標的治療剤の実用化  
モデレーター 山口 健樹 (徳研研)  
演 野野 博行 (自治医科大学)
2. Paradigm Shift in Oncologic Drug/Biomarker Development  
モデレーター 山口 健樹 (徳研研)  
演 Naoto T. Ueno (The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center)

**シンポジウムI**  
最先端創薬：ベンチサイドから前臨床までのステップアップ  
モデレーター 長田 裕之 (理研)、秋永 士朗 (協和発酵キリン)  
演 清水 史郎 (理化学研究所)、片桐 豊雅 (徳島大学)  
小竹 良彦 (エーザイ(株))、藤原 謙策 (第一三共(株))  
中井 隆一郎 (協和発酵キリン(株))  
長田 裕之 (理化学研究所)

**鶴尾隆博士追悼シンポジウム**  
モデレーター 森野 信彦 (九州大学)、曾根 三郎 (徳島大学)  
演 曾根 三郎 (徳島大学)  
内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)  
杉本 芳一 (慶應義塾大学)、植田 和光 (京大)  
藤田 隆也 (理研)、佐田 俊昭 (徳島市立大学)

**Year in Review**

5. 分子標的創薬とスクリーニング法  
矢守 隆夫 (徳研研)
6. がん血管新生機構と阻害剤開発  
小野 真弓 (九州大学)
7. 造血器悪性腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー  
嶋 清彦 (徳研研)
8. 固形腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー  
高橋 和久 (徳島大学)

**ワークショップ**

7. がん遺伝子産物
8. 薬剤耐性・感受性因子
9. アポトーシス・増殖因子・サイトカイン
10. 腫瘍免疫・抗体療法
11. 造血器腫瘍と分子標的
12. 分化誘導・ホルモンレセプター

**ランチョンセミナー**

3. インビネ分子イメージングと分子標的  
モデレーター 岡田 隆雄 (徳島大学)  
演 李村 健志 (徳研研)
4. Development of anti-angiogenesis agent and biomarker in Korea cancer patients  
モデレーター 韓澤 淳熙 (全羅道医科大学)  
演 Hyun Cheol Chung (Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine)

**ポスターセッション**

1. 新しい方法論・新規物質
2. がん遺伝子産物・遺伝子治療
3. 血管新生・低酸素・転移
4. 血管新生・低酸素・転移
5. 細胞周期・転写因子
6. サイトカイン・抗体
7. 薬剤耐性・感受性因子
8. 薬剤耐性・感受性因子
9. ホルモン・分化誘導・アポトーシス
10. メディシナルケミストリー
11. メディシナルケミストリー

**シンポジウムII**  
臓器微小環境とがん分子標的治療  
モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学)、大和 隆志 (エーザイ(株))  
演 井上 正宏 (大阪府立成人病センター)  
川田 学 (徳島大学理学部)  
上野 真之 (京大)、後藤 久嗣 (徳島大学)  
矢野 聖二 (金沢大学)、吉永 啓一 (九州大学)

最先端創薬システムで探索された成功例：スプライシング阻害剤プラシエノライドの発見と創薬研究

○小竹 良彦、水井 佳治、岩田 正夫、上仲 俊光、大和 隆志、浅田 誠  
エーザイ（株）・創薬第二研究所

最先端創薬システムで探索された成功例：新規PPAR $\gamma$ 活性化剤CS-7017による抗腫瘍活性

○藤原 康策  
第一三共（株）生物医学第四研究所

最先端創薬システムで探索された成功例：キネシンEg5阻害剤K858

○中井 龍一郎  
協和発酵キリン（株）研究本部探索研究所

まとめ

○長田 裕之  
（独）理化学研究所基幹研究所

## シンポジウム2

### 臓器微小環境とがん分子標的治療

モデレーター

矢野 聖二（金沢大学がん研究所腫瘍内科）  
大和 隆志（エーザイ（株）創薬研究本部  
創薬第二研究所）

血管新生阻害による腫瘍内低酸素

○井上 正宏  
大阪府立成人病センター

前立腺がんと間質細胞の相互作用

○川田 学  
微生物化学研究セ 沼津創薬医科学研究所

微小環境での乳がん標的分子とその制御

○上野 貴之  
京都大学医学部附属病院乳腺外科

肺がんの骨転移メカニズムと分子標的治療の探索

○後東 久嗣<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>1</sup>、矢野 聖二<sup>2</sup>、大塚 晋作<sup>1</sup>、佐藤 正大<sup>1</sup>、チュン バンテ<sup>3</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>、曾根 三郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>金沢大学がん研究所腫瘍内科研究分野、<sup>3</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部腫瘍内科学分野

6月24日(水)

14			
15	3階 緑風	15:00-17:00	理事会
16			
17	3階 清風	17:00-18:30	評議員会
18	B会場		
18	開会		
18	18:30-19:10 基調講演1		TGF- $\beta$ を標的としたトランスレシヨナルリサーチの展開 [モデレーター] 梅澤一夫 (慶應義塾大学) [演 者] 宮園浩平 (東京大学)
19	19:10-19:50 基調講演2		がん分子標的治療薬の臨床開発と今後の展開 [モデレーター] 曾根三郎 (徳島大学) [演 者] 西條長宏 (近畿大学)
20	19:50-22:00		Welcome Reception (参加費無料 徳島ならではの食材をお楽しみいただけます)
21			
22			

6月25日(木)

	A会場	B会場
8	<b>Y1.2</b> 8:30-9:30 Year in Review 1,2 1. Cancer Stem Cellと標的分子 [モデレーター] 藤田重也 (癌研究会) [演 者] 近藤 亨 (理化学研究所) 2. がん分子標的治療のバイオマーカー探索技術の動向 [モデレーター] 梅澤一夫 (慶應義塾大学) [演 者] 藤田重也 (癌研究会)	<b>Y3.4</b> 8:30-9:30 Year in Review 3,4 3. 抗体医薬品開発の現状 [モデレーター] 松本俊夫 (徳島大学) [演 者] 小松弘和 (名古屋市立大学) 4. Multi-tyrosine Kinase Inhibitor [モデレーター] 清水英治 (鳥取大学) [演 者] 西岡安彦 (徳島大学)
9	<b>W1</b> 9:30-10:20 ワークショップ1 細胞周期・細胞骨格 [モデレーター] 秋山伸一 (鹿児島大学) 曾和義広 (京都府立医科大学)	<b>W4</b> 9:30-10:20 ワークショップ4 バイオマーカー [モデレーター] 杉村和朗 (神戸大学) 小泉史明 (国立がんセンター)
10	<b>W2</b> 10:20-11:20 ワークショップ2 転写因子・DNA修復・テロメア [モデレーター] 西山正彦 (埼玉医科大学) 田原崇俊 (広島大学)	<b>W5</b> 10:20-11:10 ワークショップ5 血管新生・低酸素1 [モデレーター] 佐藤靖史 (東北大学) 高後 裕 (旭川医科大学)
11	<b>W3</b> 11:20-12:00 ワークショップ3 転移・浸潤 [モデレーター] 清水元治 (東京大学) 清水史郎 (理化学研究所)	<b>W6</b> 11:10-11:50 ワークショップ6 血管新生・低酸素2 [モデレーター] 石岡千加史 (東北大学) 宇津水照洋 (大鶴薬品工業 (株))
12	<b>L1</b> 12:00-13:00 ランチオンセミナー1 肺がんにおける新規がん遺伝子EML4-ALKの発見と新たな分子標的治療剤の実用化 [モデレーター] 宮園浩平 (東京大学) [演 者] 関野博行 (自治医科大学)	<b>L2</b> 12:00-13:00 ランチオンセミナー2 Paradigm Shift in Oncologic Drug/Biomarker Development [モデレーター] 山口俊晴 (癌研究会) [演 者] Naoto T. Ueno (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center)
13	13:30-14:00 総会	
14	<b>S1</b> 14:00-16:30 シンポジウム1 最先端創薬：ベンチサイドから前臨床までのステップアップ [モデレーター] 長田裕之 (理化学研究所) 秋永士朗 (協和発酵キリン (株))	
15	S1-1 創薬プロセスのレビュー 秋永士朗 (協和発酵キリン (株)) S1-2 最先端創薬システム：分子標的治療薬開発のためのケミカルバイオロジー 清水史郎 (理化学研究所) S1-3 最先端創薬システム：分裂期キナーゼTOPKを標的とした新規治療薬開発の戦略 片桐豊雅 (徳島大学) S1-4 最先端創薬システムで探索された成功例：スプライシング阻害剤プラシエノライドの発見と創薬研究 小竹良彦 (エーザイ (株))	S1-5 最先端創薬システムで探索された成功例：新規PPAR $\gamma$ 活性化剤CS-7017による抗腫瘍活性 藤原康策 (第一三共 (株)) S1-6 最先端創薬システムで探索された成功例：キネシンEg5阻害剤K858 中井龍一郎 (協和発酵キリン (株)) S1-7 まとめ 長田裕之 (理化学研究所)
16	<b>SS</b> 16:30-18:30 鶴尾隆博士追悼シンポジウム [モデレーター] 桑野信彦 (九州大学) 曾根三郎 (徳島大学)	
17	SS-1 故鶴尾隆博士の功績と足跡 曾根三郎 (徳島大学) SS-2 P糖タンパク質による薬物輸送と生理活性 内藤幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	SS-4 P糖タンパク質から脂質トランスポーターへ：ABCタンパク質研究の20年 榎田和光 (京都大学) SS-5 幹細胞がん細胞のABCトランスポーターと抗がん剤耐性 藤田重也 (癌研究会)
18	SS-3 ABCトランスポーターの発現と生理活性 杉本芳一 (慶應義塾大学)	SS-6 乳癌化学療法における薬剤耐性-MS-209の臨床応用の可能性- 佐伯俊昭 (埼玉医科大学)

肺がんの分子標的薬耐性と微小環境

○矢野 聖二  
金沢大学 がん研究所 腫瘍内科

胃がん細胞外マトリックスにおけるTGF-β1活性化のメカニズムと意義

○吉永 敬士、前原 喜彦  
九州大学 消化器・総合外科

P糖タンパク質による薬物輸送と生理活性

○内藤 幹彦  
国立医薬品食品衛生研究所

ABCトランスポーターの発現と生理活性

○杉本 芳一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 薬学部 化学療法学 <sup>2</sup>癌研究会 癌化学療法センター 遺伝子治療

P糖タンパク質から脂質トランスポーターへ:ABCタンパク質研究の20年

○植田 和光  
京都大学 物質-細胞統合システム拠点

幹細胞様がん細胞のABCトランスポーターと抗がん剤耐性

○藤田 直也、片山 量平、鶴尾 隆  
(財) 癌研究会 癌化学療法センター

乳癌化学療法における薬剤耐性—MS-209の臨床応用の可能性—

○佐伯 俊昭<sup>1</sup>、大崎 昭彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科  
<sup>2</sup>埼玉医科大学病院 乳腺腫瘍科

シンポジウム

鶴尾 隆博士追悼シンポジウム

モデレーター

桑野 信彦 (九州大学先端融合医療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呼吸器・膠原病内科学分野/腫瘍内科学分野)

故鶴尾隆博士の功績と足跡

○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/腫瘍内科学分野

6月26日(金)

	A会場	B会場
8	<b>Y5,6</b> 8:00-9:00 Year in Review 5,6 5. 分子標的薬とスクリーニング法 [モデレーター] 高木育夫 (富山大学) [演 者] 矢野聖二 (癌研究会) 6. がん血管新生機構と阻害剤開発 [モデレーター] 蓋谷正史 (東京医科大学) [演 者] 小野真弓 (九州大学)	<b>Y7,8</b> 8:00-9:00 Year in Review 7,8 7. 造血系悪性腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー [モデレーター] 田村友秀 (国立がんセンター) [演 者] 島 清彦 (癌研究会) 8. 固形腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー [モデレーター] 藤原康弘 (国立がんセンター) [演 者] 西尾和人 (近畿大学)
9	<b>W7</b> 9:00-9:50 ワークショップ7 がん遺伝子産物 [モデレーター] 杉本芳一 (慶應義塾大学) 木村晋也 (佐賀大学)	<b>W10</b> 9:00-9:50 ワークショップ10 腫瘍免疫・抗体療法 [モデレーター] 入村達郎 (東京大学) 西岡安彦 (徳島大学)
10	<b>W8</b> 9:50-10:30 ワークショップ8 薬剤耐性・感受性因子 [モデレーター] 桑野信彦 (九州大学) 河野公俊 (産業医科大学)	<b>W11</b> 9:50-10:20 ワークショップ11 造血系腫瘍と分子標的 [モデレーター] 堀江良一 (北里大学)、安倍正博 (徳島大学)
11	<b>W9</b> 10:30-11:30 ワークショップ9 アポトーシス・増殖因子・サイトカイン [モデレーター] 井本正哉 (慶應義塾大学) 片桐豊雅 (徳島大学)	<b>W12</b> 10:20-11:20 ワークショップ12 分化誘導・ホルモンレセプター [モデレーター] 金山博臣 (徳島大学) 大家基嗣 (慶應義塾大学)
12	<b>L3</b> 11:30-12:30 ランチョンセミナー3 インビボ分子イメージングと分子標的 [モデレーター] 平岡真寛 (京都大学) [演 者] 今村健志 (癌研究会)	<b>L4</b> 11:30-12:30 ランチョンセミナー4 Development of anti-angiogenesis agent and biomarker in Korean cancer patients [モデレーター] 新津洋司郎 (札幌医科大学) [演 者] Hyun Cheol Chung (Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine)
13	<b>ポスター会場</b> 12:30-13:00 ポスタービューイング 13:00-14:00 ポスターディスカッション	
14	<b>S2</b> 14:00-16:30 シンポジウムII 臓器微小環境とがん分子標的治療 [モデレーター] 矢野聖二 (金沢大学) 大和隆志 (エーザイ (株))	
15	S2-1 血管新生阻害による腫瘍内低酸素 井上正宏 (大阪府立成人病センター)	S2-4 肺がんの骨転移メカニズムと分子標的治療の探索 後東久嗣 (徳島大学)
	S2-2 前立腺がんと間質細胞の相互作用 川田学 (微生物化学研究会)	S2-5 肺がんの分子標的薬耐性と微小環境 矢野聖二 (金沢大学)
	S2-3 微小環境での乳がん標的分子とその制御 上野貴之 (京都大学)	S2-6 胃がん細胞外マトリックスにおけるTGF-β1活性化のメカニズムと意義 吉永敬士 (九州大学)
16	16:30 特別賞授与・閉会	

ポスター会場	
13:00-14:00	
P1	新しい方法論・新規物質 [モデレーター] 吉田 稔 (理化学研究所) 南川典昭 (徳島大学)
P2	がん遺伝子産物・遺伝子治療 [モデレーター] 上原至雅 (岩手医科大学) 松田 彰 (北海道大学)
P3	血管新生・低酸素・転移1 [モデレーター] 島 清彦 (癌研究会) 新家一男 (産業技術総合研究所)
P4	血管新生・低酸素・転移2 [モデレーター] 近藤科江 (京都大学) 小泉桂一 (富山大学)
P5	細胞周期・転写因子 [モデレーター] 清宮啓之 (癌研究会) 青木裕子 (中外製薬 (株))
P6	サイトカイン・抗体 [モデレーター] 阪口薫雄 (熊本大学) 向田直史 (金沢大学)
P7	薬剤耐性・感受性因子1 [モデレーター] 高子 徹 (第一三共 (株)) 野口耕司 (慶應義塾大学)
P8	薬剤耐性・感受性因子2 [モデレーター] 内藤幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所) 富田肇弘 (癌研究会)
P9	ホルモン・分化誘導・アポトーシス [モデレーター] 本間良夫 (島根大学) 水上裕輔 (旭川医科大学)
P10	メキシカルケミストリー1 [モデレーター] 水上民夫 (長浜(イ)オ大学) 巨 慎吾 (癌研究会)
P11	メキシカルケミストリー2 [モデレーター] 掛谷秀昭 (京都大学) 森岡雅彦 (田辺三菱製薬 (株))

## Year in Review 1

### Cancer Stem Cellと標的分子

モデレーター

藤田 直也 ((財) 癌研究会癌化学療法センター基礎研究部)

○近藤 亨

(独) 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター分化転換研究チーム

## Year in Review 2

### がん分子標的治療のバイオマーカー探索技術の動向

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)

○富田 章弘

(財) 癌研究会癌化学療法センターゲノム研究部

## Year in Review 3

### 抗体医薬品開発の現状

モデレーター

松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野)

○小松 弘和

名古屋市立大学腫瘍・免疫内科

## Year in Review 4

### Multi-tyrosine Kinase Inhibitor

モデレーター

清水 英治 (鳥取大学医学部分子制御内科学)

○西岡 安彦

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

## Year in Review 5

### 分子標的創薬とスクリーニング法

モデレーター

済木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学分野)

○矢守 隆夫

(財) 癌研究会癌化学療法センター 分子薬理部

## Year in Review 6

### がん血管新生機構と阻害剤開発

モデレーター

澁谷 正史 (東京医科歯科大学分子腫瘍医学)

○小野 眞弓

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座

## Year in Review 7

### 造血器悪性腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー

モデレーター

田村 友秀 (国立がんセンター中央病院)

○畠 清彦

(財) 癌研究会癌化学療法センター 臨床部、オリンパスバイオイメージングセンター

## Year in Review 8

### 固形腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー

—

モデレーター

藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部)

○西尾 和人

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

## ワークショップ1

### 細胞周期・細胞骨格

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腫瘍学講座)

曾和 義広 (京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学)

癌臨床検体の遺伝子ネットワーク解析に基づく新しい分子標的の同定と前臨床試験への展開

○田中 真二

東京医科歯科大学 肝胆臓・総合外科学

mRNA核外輸送分子GANP異常による乳癌発症

○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分野

遺伝子発現情報解析を通じた新規エストロゲン受容体活性化制御分子ERAP1の同定とその機能解析

○松尾 泰佑<sup>1</sup>、中村 祐輔<sup>2</sup>、片桐 豊雅<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>徳島大 疾患ゲノムセ ゲノム制御、<sup>2</sup>東大医科研 ヒトゲノム解析セ

p31 cometによるp53転写活性化の制御

○土生 敏行

京都大学 放射線生物研究センター

シアノピリジン誘導体 オーロラキナーゼ阻害薬：DEA-1382&DEA-1669の発見

○森岡 雅彦<sup>1,2</sup>、池上 廣<sup>1</sup>、崎山 誠<sup>1</sup>、大池 進介<sup>3</sup>、林 正行<sup>3</sup>、中村 秀男<sup>3</sup>、友實 英雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>田辺三菱製薬(株) 創薬化学研究所、<sup>2</sup>慶應義塾大学大学院 基礎理工 梅澤研究室、<sup>3</sup>田辺三菱製薬(株) 先端医療研究所

## ワークショップ2

### 転写因子・DNA修復・テロメア

モデレーター

西山 正彦 (埼玉医科大学国際医療センター・トランスレーショナルリサーチセンター)

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)

5-FUによるDNA障害に対する相同組換え修復の感受性規定因子の可能性

○藤中 良彦<sup>1</sup>、北尾 洋之<sup>2</sup>、久保 信英<sup>1,2</sup>、中ノ子 智徳<sup>1</sup>、杉山 雅彦<sup>1</sup>、吉永 敬士<sup>1</sup>、佐伯 浩司<sup>1</sup>、江見 泰徳<sup>1</sup>、森田 勝<sup>1</sup>、掛地 吉弘<sup>1</sup>、前原 喜彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院消化器・総合外科、<sup>2</sup>九州大学大学院がん分子病態学講座



## Telomere Fingerprint Databaseの構築と薬剤反応性研究への応用

○清宮 啓之<sup>1</sup>、村松 由起子<sup>1</sup>、田原 栄俊<sup>2</sup>、矢守 隆夫<sup>3,4</sup>、鶴尾 隆<sup>4</sup>

<sup>1</sup>癌研・化療セ・分子生物治療研究部、<sup>2</sup>広島大・院・医歯薬総合、<sup>3</sup>癌研・化療セ・分子薬理部、<sup>4</sup>癌研・化療セ・所長室

## テロメアG-tailを短縮させる薬剤の抗がん剤としての可能性

○小島 安由里、喜々津 彩、嶋本 顕、田原 栄俊  
広島大学 大学院医歯薬学総合研究科

## (-)-DHMEQによるnoncanonical NF-kappa B活性化経路の抑制

○竹入 雅敏、梅澤 一夫  
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

## 白血病関連転写因子AML1/Runx1によるNF-kBシグナルの制御

○中川 正宏、今井 陽一、黒川 峰夫  
東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科

## 5-FU感受性規定因子としてのファンconi貧血経路

○北尾 洋之<sup>1</sup>、藤中 良彦<sup>1,2</sup>、久保 信英<sup>1,2</sup>、中ノ子 智徳<sup>2</sup>、茂地 智子<sup>2</sup>、吉永 敬士<sup>2</sup>、ムンフボルト トール<sup>1</sup>、佐伯 浩司<sup>2</sup>、徳永 えり子<sup>2</sup>、山下 夏<sup>2</sup>、江見 泰徳<sup>2</sup>、森田 勝<sup>2</sup>、掛地 吉弘<sup>2</sup>、前原 喜彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院・医・がん分子病態、<sup>2</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科

## ワークショップ3 転移・浸潤

### モデレーター

清木 元治（東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野）  
清水 史郎（（独）理化学研究所ケミカルバイオロジー領域）

## タモキシフェンによるERKおよびAkt活性阻害を介した転移抑制効果

○椿 正寛<sup>1</sup>、松岡 寛<sup>2</sup>、磯崎 美沙子<sup>1</sup>、磯野 藍<sup>1</sup>、佐藤 健太郎<sup>1</sup>、金子 淳一<sup>1</sup>、齋藤 裕介<sup>1</sup>、荘子 夏緒里<sup>3</sup>、尾垣 光彦<sup>3</sup>、中村 春行<sup>3</sup>、柳江 正嗣<sup>1,4</sup>、西田 升三<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近大・薬・薬物治療、<sup>2</sup>近畿大学医学部奈良病院薬剤部、<sup>3</sup>東大阪市立総合病院薬剤部、<sup>4</sup>近畿大学医学部堺病院薬剤部

## (-)-DHMEQによるCXCL12/CXCR4経路の卵巣癌細胞浸潤の抑制

○宮西 那実、梅澤 一夫  
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

## 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの増殖阻害効果

○湯浅 健<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>秋田大学医学部泌尿器科、<sup>2</sup>癌研究会癌化学療法センター

## がん細胞の遊走におけるCysLT1シグナリングの関与

○田中 理子、竹本 靖、田代 悦、井本 正哉  
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

## ワークショップ4 バイオマーカー

### モデレーター

杉村 和朗（神戸大学大学院医学研究科内科系講座放射線医学分野）  
小泉 史明（国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部）

## 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の再現性評価

○播磨 洋子  
関西医科大学 放射線科

## 新規癌関連因子ヒトC7orf24の転写制御機構の解析

○大野 裕司、服部 明、掛谷 秀昭  
京大・院薬・システムケモセラピー（制御）

## E7080 (multi-target kinase inhibitor) の第1相試験におけるバイオマーカーの検討

○軒原 浩<sup>1</sup>、山本 昇<sup>1</sup>、山田 康秀<sup>1</sup>、後藤 悌<sup>1</sup>、谷岡 真樹<sup>1</sup>、山田 一彦<sup>1</sup>、小泉 史明<sup>1</sup>、小山 則行<sup>2</sup>、田村 友秀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立がんセンター中央病院、<sup>2</sup>エーザイ株式会社

## 治療切除不能な進行・再発大腸癌に対しKRASおよびBRAF遺伝子変異解析を行った症例の治療成績の検討

○添田 大司、下平 秀樹、加藤 俊介、大塚 和令、大堀 久詔、石岡 千加史  
東北大学 加齢医学研究所

## Diffusion-Weighted MRI vs. PET/CT: 肺癌における保存的治療の治療効果予測に関する検討

○大野 良治、杉村 和朗  
神戸大・院医・内科・放射線医学

## ワークショップ5 血管新生・低酸素1

### モデレーター

佐藤 靖史（東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野）  
高後 裕（旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科学分野）

## 腎癌細胞表面のSLCトランスポーターOAT1による抗癌剤の取り込みと低酸素による影響

○鈴木 絵里子<sup>1</sup>、梅澤 一夫<sup>2</sup>、大家 基嗣<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部泌尿器科 <sup>2</sup>慶應義塾大学理工学部

## 低酸素環境に適応した慢性骨髄性白血病細胞(CML)に対するglyoxalase-1(Glo-) 阻害剤の有効性

○武内 美紀<sup>1</sup>、木村 晋也<sup>1</sup>、黒田 純也<sup>2</sup>、芦原 英司<sup>1</sup>、川谷 誠<sup>3</sup>、長田 裕之<sup>3</sup>、梅澤 一夫<sup>4</sup>、鶴尾 隆<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>京都大学附属病院 輸血細胞治療部、<sup>2</sup>京都府立医科大学 血液・腫瘍内科、<sup>3</sup>理化学研究所長田抗生物質研究室、<sup>4</sup>慶應義塾大学理工学部 応用化学科、<sup>5</sup>癌研究会癌化学療法センター

## 小胞体ストレス応答を介したミトコンドリアによるグルコース飢餓耐性の制御

○芳賀 直実、齋藤 さかえ、築茂 由則、鶴尾 隆、富田 章弘  
財団法人癌研究会 癌化学療法センター

## ヒト胃癌におけるN-myc Downstream-Regulated Gene-1 (NDRG1)/Cap43の発現と血管新生の制御

○姥 真奈美<sup>1</sup>、細井 文仁<sup>1,2</sup>、村上 雄一<sup>1</sup>、嬉野 浩樹<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>3</sup>、小野 眞弓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九大・院薬・創薬腫瘍科学、<sup>2</sup>久大・先端癌治療研七、<sup>3</sup>久大・病院病理部

## 膵癌由来のSonic Hedgehogは骨髄由来細胞の制御により血管新生を誘導する

○笹島 順平、水上 裕輔、高後 裕  
旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科

## ワークショップ6 血管新生・低酸素2

### モデレーター

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）  
宇津木 照洋（大鵬薬品工業（株）飯能研究センター）

## N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1)/Cap43による膵癌の血管新生抑制におけるNF- $\kappa$ Bシグナルの関与

○細井 文仁<sup>1,2</sup>、和泉 弘人<sup>3</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>4</sup>、河野 公俊<sup>3</sup>、小野 眞弓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九大・院薬・創薬腫瘍科学、<sup>2</sup>久大・先端癌治療研七、<sup>3</sup>産医大・医・分子生物、<sup>4</sup>近大・医・ゲノム生物

## 新規低酸素誘導因子 (HIF-1 $\alpha$ ) 阻害剤の探索とその作用機序

○中村 浩之、潘 鉉承  
学習院大学 理学部 化学科

## すい臓がんでのHIF-1 活性細胞の特異的細胞死誘導はがんの浸潤・転移を抑制する

○近藤 科江、板坂 聡、澁谷 景子、平岡 眞寛  
京大・院・医・放射線腫瘍・画像応用治療

## 低酸素環境下における胃癌細胞の腹膜転移能とTGF $\beta$ R阻害剤の治療効果

○野田 諭、八代 正和、柏木 伸一郎、加藤 幸裕、冬廣 雄彦、土井 洋輔、西居 孝文、松崎 太郎、平川 弘聖  
大阪市立大学大学院腫瘍外科

## ワークショップ7 がん遺伝子産物

### 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）  
木村 晋也（佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科）

## Pim-3の膵臓がん細胞での発現亢進機構とPim-3阻害剤による膵臓がん細胞株増殖の抑制

○向田 直史  
金沢大学がん研究所分子生体応答

## 新規マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤AT9283のT315Iを含むイマチニブ耐性変異BCR-ABLに対する効果

○田中 瑠璃子、木村 晋也、横田 明日美、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

## 新規白血病治療薬FLT3/Aurora/ABL-T315I阻害剤KW-2449の創製

○塩津 行正<sup>1</sup>、梅原 浩司<sup>1</sup>、秋永 士朗<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>協和発酵キリン（株） 富士リサーチパーク、  
<sup>2</sup>協和発酵キリン（株） 臨床開発部

## cis-enone resorcylic acid lactonesによるチロシンキナーゼ阻害

○深澤 秀輔  
国立感染症研究所 生物活性物質部

## 癌遺伝子Ski/SnoNによるp53活性制御機構の解析

○井上 靖道、今村 健志  
（財）癌研究会 癌研究所 生化学部

## ワークショップ8 薬剤耐性・感受性因子

### 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）  
河野 公俊（産業医科大学分子生物学教室）

## カポジ肉腫関連ウイルス由来vFLIPの発現と抗がん剤感受性

○野口 耕司<sup>1</sup>、片山 和浩<sup>1</sup>、杉本 芳一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座、<sup>2</sup>癌研 癌化学療法センター 遺伝子治療

## PI3キナーゼ阻害剤の変異型PI3キナーゼへの効果

○且 慎吾、山崎 佳波、矢守 隆夫  
癌研・癌化学療法センター・分子薬理部

## 小細胞肺癌の抗癌剤耐性におけるCD9の関与と治療標的としての可能性

○大谷 安司、河面 聡、南 俊行、木島 貴志、川瀬 一郎  
大阪大学 大学院 医学系研究科

## インシリコスクリーニングによる小胞体ストレス応答制御薬剤の探索

○齋藤 さかえ<sup>1</sup>、芳賀 直実<sup>1</sup>、築茂 由則<sup>1</sup>、新家 一男<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>1</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>（財）癌研究会 癌化学療法センター、<sup>2</sup>（独）産総研 生物情報解析研究センター

## ワークショップ9 アポトーシス・増殖因子・サイトカイン

### モデレーター

井本 正哉（慶應義塾大学理工学部生命情報学科）  
片桐 豊雅（徳島大学疾患ゲノム研究センターゲノム制御分野）

## アポトーシス抑制タンパク質XIAPの阻害物質の探索

○河村 達郎、大高 瞳、田代 悦、井本 正哉  
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

## コトナラット胃腫瘍由来腹水性がん細胞に対するハイブリッドリポソームの制がん効果

○松岡 裕介、古水 雄志、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

#### 肺癌細胞株における新規低分子survivin阻害剤YM155の放射線増感効果の検討

○岩朝 勤<sup>1</sup>、岡本 勇<sup>1</sup>、鈴木 実<sup>2</sup>、福岡 正博<sup>3</sup>、小野 公二<sup>2</sup>、中川 和彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 腫瘍内科、<sup>2</sup>京都大学原子炉実験所粒子線腫瘍学、<sup>3</sup>近畿大学医学部堺病院腫瘍内科

#### TNF- $\alpha$ によるEGFRのSer/Thrリン酸化と細胞内局在化—新しい抗アポトーシス経路—

○櫻井 宏明、小泉 桂一、済木 育夫  
富山大学・和漢研・病態生化学

#### EGFR阻害剤のTRAIL誘導apoptosis増強作用を用いた新規がん治療法の開発

○大森 亨<sup>1</sup>、鹿目 知子<sup>1</sup>、門福 強樹<sup>1</sup>、楠本 壮二郎<sup>1</sup>、廣瀬 敬<sup>2</sup>、西條 長宏<sup>3</sup>、足立 満<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>昭和大学 腫瘍分子生物学研究所、<sup>2</sup>昭和大学呼吸器アレルギー内科、<sup>3</sup>国立がんセンター東病院

#### MIP-1 $\alpha$ はMEK/ERK/c-Fos経路の活性化を介して破骨細胞形成を誘導する

○西田 升三<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、磯崎 美沙子<sup>1</sup>、磯野 藍<sup>1</sup>、佐藤 健太郎<sup>1</sup>、山添 譲<sup>2</sup>、谷森 佳弘<sup>2</sup>、木寺 康弘<sup>2</sup>、柳江 正嗣<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部薬物治療学研究室、<sup>2</sup>近畿大学医学部付属病院薬剤部、<sup>3</sup>近畿大学医学部堺病院薬剤部

### ワークショップ10

#### 腫瘍免疫・抗体療法

モデレーター

入村 達郎（東京大学大学院薬学系研究科生体異物学教室）  
西岡 安彦（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）

#### 肺癌患者のがん・精巢抗原XAGE-1bに対する免疫応答の解析

○大植 祥弘、岡 三喜男  
川崎医科大学 呼吸器内科

#### ヒト化抗ガングリオシドGM2抗体BIW-8962の抗腫瘍効果

○石井 俊彦、塩津 行正  
協和発酵キリン株式会社 研究本部

#### 肺腺癌切除組織におけるNKG2Dリガンドの発現に関する検討

○木下 直樹、橋本 潔、山口 耕介、高田 美也子、倉井 淳、中本 成紀、千酌 浩樹、井岸 正、鯛岡 直人、清水 英治  
鳥取大学 医学部 分子制御内科学

#### EGFRとCD3を標的とした新規ヒト型化二重特異性抗体の抗腫瘍効果の検討

○林 洋毅<sup>1</sup>、渡部 泰弘<sup>1,2</sup>、浅野 竜太郎<sup>3</sup>、片寄 友<sup>1</sup>、熊谷 泉<sup>3</sup>、海野 倫明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大学 肝胆腫外科、<sup>2</sup>和田市立中央病院 外科、<sup>3</sup>東北大学工学部 タンパク質工学分野

#### RituximabによるADCC活性に対する補体系の関与

○三嶋 雄二<sup>1</sup>、照井 康仁<sup>1,3</sup>、國吉 良子<sup>1,2</sup>、三嶋 裕子<sup>1,3</sup>、坂尻 さくら<sup>1,3</sup>、松阪 諭<sup>1,3</sup>、畠 清彦<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>癌研 化療セ 臨床部、<sup>2</sup>癌研 化療セ オリパスBIラボ、<sup>3</sup>癌研 有明病院 化療科

### ワークショップ11

#### 造血器腫瘍と分子標的

モデレーター

堀江 良一（北里大学医学部血液内科学）  
安倍 正博（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野）

#### 多発性骨髄腫に対する新規Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル阻害剤の抗腫瘍効果

○八尾 尚幸、芦原 英司、長尾 里奈、木村 晋也、前川 平  
京都大学 医学部 輸血細胞治療部

#### ヒト安定化Galectin-9 のJNKならびにp38 MAPK経路活性化を介した抗骨髄腫効果

○古林 勉<sup>1</sup>、黒田 純也<sup>1</sup>、芦原 英司<sup>2</sup>、照井 康仁<sup>3</sup>、畠 清彦<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 血液・腫瘍内科、<sup>2</sup>京都大学附属病院 輸血細胞治療部、<sup>3</sup>癌研究会有明病院 血液腫瘍科

#### TGF- $\beta$ I 型受容体(AKL5)阻害薬は骨芽細胞分化を誘導し骨髄腫腫瘍進展を抑制する

○竹内 恭子<sup>1</sup>、安倍 正博<sup>1</sup>、尾崎 修治<sup>1,2</sup>、松本 俊夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 生体情報内科学、<sup>2</sup>徳島大学病院 輸血部

#### 造血器腫瘍患者からの白血病細胞のジャスモン酸誘導体による分化誘導

○本間 良夫、秋元 美穂  
島根大学医学部腫瘍生物学

#### 各種イマチニブ耐性CML細胞株に対する新規 $\beta$ -catenin阻害剤AV65の増殖阻害効果

○長尾 里奈、木村 晋也、芦原 英司、武内 美紀、田中 瑠璃子、横田 明日美、八尾 尚幸、前川 平  
京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部

### ワークショップ12

#### 分化誘導・ホルモンレセプター

モデレーター

金山 博臣（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野）  
大家 基嗣（慶應義塾大学医学部泌尿器科学）

#### ホルモン不応性前立腺癌におけるAngiotensin II type-1 receptor阻害剤によるEts-1、HIF-1 $\alpha$ の抑制効果

○宮嶋 哲、小坂 威雄、城武 卓、菊地 栄次、大家 基嗣  
慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

ホルモン不応性前立腺癌におけるAngiotensin II type-1 receptor阻害剤によるEts-1、HIF-1 $\alpha$ の抑制効果

- 菊地 栄次<sup>1</sup>、堀口 裕<sup>3</sup>、宮嶋 哲<sup>1</sup>、梅澤 一夫<sup>2</sup>、大家 基嗣<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 医学部 泌尿器科、<sup>2</sup>慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、<sup>3</sup>東京医科大学 医学部 泌尿器科

Tryptoquivalinによる前立腺癌アンドロゲン依存増殖の阻害作用とその機序

- 山崎 洋子、増田 徹、川田 学、百瀬 功、池田 大四郎  
微化研・沼津

ホルモン再燃性前立腺がん細胞における短鎖型アンドロゲン受容体の役割と治療標的としての可能性

- 岡部 幸子、馬島 哲夫、鶴尾 隆、清宮 啓之  
財団法人癌研究会 癌化学療法センター

## ポスターセッション1

### 新しい方法論・新規物質

モデレーター

- 吉田 稔 ((独) 理化学研究所ケミカルゲノミクス研究グループ)  
南川 典昭 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生物有機化学分野)

化合物アレイを用いた抗がん剤スクリーニング法の開発

- 清水 史郎<sup>1,2</sup>、宮崎 功<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理研 ケミカルバイオロジー、<sup>2</sup>理研 抗生物質

胃癌-間質相互作用におけるがん分子標的の解析

- 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

新規抗癌剤スクリーニング法の開発：化合物アレイを用いたフラグメントベースデザイン

- 宮崎 功<sup>1</sup>、清水 史郎<sup>1,2</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理研 抗生物質、<sup>2</sup>理研 ケミカルバイオロジー

新規経口MEK阻害剤CH4987655の創製

- 吉村 康史、石井 暢也、坂本 洋、新聞 信夫、岡部 尚文、青木 裕子  
中外製薬株式会社 研究本部

プロテアソーム分解性蛍光タンパク質を用いた腫瘍内プロテアソーム阻害活性のin vivoイメージング

- 百瀬 功、立田 大輔、大庭 俊一、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

ゼブラフィッシュ胚を用いたがん分子標的薬探索系の開発

- 西谷 直之、津田 香代子、上原 至雅  
岩手医科大学 薬学部

マルチモーダルに標的分子を検出する多機能有機シリカナノ粒子の創製

- 中村 教泰  
徳島大学 ヘルスバイオサイエンス研究部 顕微解剖学

プロモーター・レポーターバイオリソースの整備と提供

- 山崎 孝仁、村田 武英、久次米 夕佳里、横山 和尚  
理化学研究所 BRC 遺伝子材料開発室

## ポスターセッション2

### がん遺伝子産物・遺伝子治療

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)  
松田 彰 (北海道大学大学院薬学研究院 薬化学研究室)

エクソアレイとSNPアレイを用いたがん細胞株のエクソン異常の探索

- 古田 一行<sup>1,2</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、関島 勝<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>三菱化学メディエンス 先端技術研究センター

SmartAmp法を用いたEGFR、K-ras遺伝子検

- 三谷 康正<sup>1</sup>、清水 公裕<sup>3</sup>、荒木 拓也<sup>4</sup>、星 加奈子<sup>5</sup>、辰巳 健志<sup>5</sup>、レジヤバアレキサンダー<sup>1</sup>、林崎 良英<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>理化学研究所 オミックス基盤研究領域、<sup>2</sup>ダナフォーム、<sup>3</sup>群馬大学大学院 臓器病態外科学、<sup>4</sup>群馬大学大学院 臨床薬理学分野、<sup>5</sup>浜海市立大学消化器病態腫瘍外科学

KRAS遺伝子変異解析におけるFFPEサンプル中の腫瘍部削り出しによる効果検証

- 柿本 篤志、小西 由紀、飯嶋 健太郎、中條 聖子、別府 弘規  
株式会社 エスアールエル

胃癌高発現遺伝子SRPX2は細胞の遊走・接着機能を誘導する

- 田中 薫<sup>1,4</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、永井 知行<sup>1</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、青松 圭一<sup>1</sup>、田村 大介<sup>1</sup>、松本 和子<sup>1</sup>、工藤 可苗<sup>1</sup>、金田 裕靖<sup>1,4</sup>、藤田 至彦<sup>1</sup>、柳原 五吉<sup>2</sup>、山田 康秀<sup>3</sup>、岡本 勇<sup>4</sup>、中川 和彦<sup>4</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室 <sup>2</sup>安田女子大学 薬学部 <sup>3</sup>国立がんセンター中央病院 内科 <sup>4</sup>近畿大学 医学部 内科学教室腫瘍内科部門

新規Hsp90阻害薬KW-2478のイムノグロブリン転座多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果と作用メカニズム

- 曾我 史朗<sup>1</sup>、中嶋 孝行<sup>1</sup>、石井 俊彦<sup>1</sup>、秋山 忠和<sup>1</sup>、秋永 士朗<sup>2</sup>、塩津 行正<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>協和発酵キリン株式会社富士リサーチパーク、<sup>2</sup>協和発酵キリン株式会社 本社 臨床開発部

マウス膀胱癌に対するInterleukin-15遺伝子治療

- 松本 一宏、菊地 栄次、宮嶋 哲、大家 基嗣  
慶應義塾大学 医学部 泌尿器科

がん分子標的治療研究のための遺伝子リソースの収集・保存・提供事業データベースの整備

- 久次米 夕佳里、山崎 孝仁、村田 武英、横山 和尚  
理化学研究所 バイオリソースセンター

### 新規分子標的候補遺伝子SFRS10の同定と機能解析

- 和田 智<sup>1,2</sup>、江口 英孝<sup>1,2</sup>、谷本 圭司<sup>3</sup>、檜山 桂子<sup>3</sup>、西山 正彦<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医大・国際医療セ・TRセンター、<sup>2</sup>埼玉医大・ゲノム医セ・プロジェクト、<sup>3</sup>広島大学・原医研・遺伝子診断治療開発研究

## ポスターセッション3

### 血管新生・低酸素・転移1

#### モデレーター

- 嶋 清彦 ((財) 癌研究会癌化学療法センター臨床部)  
新家 一男 ((独) 産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター))

#### チミジンホスホリラーゼ発現腫瘍細胞におけるNF-κBの活性化機構

- 田畑 祥<sup>1,2</sup>、山本 雅達<sup>1</sup>、池田 龍二<sup>3</sup>、古川 龍彦<sup>1</sup>、車 暁芳<sup>1</sup>、向田 直史<sup>4</sup>、秋山 伸一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大院 医歯学総合研究科 分子腫瘍学、<sup>2</sup>鹿児島大院 医歯学総合研究科 薬物動態、<sup>3</sup>鹿児島大学 医学部歯学部附属病院 薬剤部、<sup>4</sup>金沢大 癌研

#### 低酸素指向性インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤の分子設計

- 堀 均  
徳島大学院ソシオテクノサイエンス研究部

#### 新規PI3K阻害剤ZSTK474の血管新生阻害作用

- 孔 徳新<sup>1</sup>、吉見 直<sup>1,2</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(財) 癌研究会 化療センター 分子薬理部、<sup>2</sup>全薬工業株式会社 中央研究所

#### HIF-1 標的薬の二面性 ～放射線治療効果の増感と減弱～

- 原田 浩<sup>1,2</sup>、板坂 聡<sup>1</sup>、平岡 眞寛<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学、<sup>2</sup>京都大学ナノメディシン融合教育ユニット

#### HIF-1αはがん幹細胞マーカーCD133の発現を抑制する

- 松本 和子<sup>1</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、田中 薫<sup>1</sup>、金田 裕靖<sup>1</sup>、工藤 可苗<sup>1</sup>、青松 圭一<sup>1</sup>、田村 大介<sup>1</sup>、永井 知行<sup>1</sup>、藤田 至彦<sup>1</sup>、山田 康秀<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>国立がんセンター中央病院 内科

#### 抗EGFR抗体耐性細胞におけるマイタケ抽出物の効果

- 高田 美也子、千酌 浩樹、倉井 淳、山口 耕介、木下 直樹、中本 成紀、井岸 正、清水 英治  
鳥取大学医学部分子制御内科

#### 悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおけるTSU-68の抗腫瘍効果の検討

- チュン バンテ<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>2</sup>、李 琦<sup>3</sup>、柿内 聡司<sup>1</sup>、兼松 貴則<sup>2</sup>、後東 久嗣<sup>2</sup>、谷口 哲郎<sup>4</sup>、関戸 好孝<sup>4</sup>、矢野 聖二<sup>3</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>、曾根 三郎<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 腫瘍内科学分野、<sup>2</sup>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、<sup>3</sup>金沢大学がん研究所腫瘍内科研究

分野、<sup>4</sup>愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

#### Bevacizumabに対するバイオマーカー：CEC, CEP

- 松阪 諭<sup>1,2</sup>、水沼 信之<sup>1,2</sup>、照井 康仁<sup>1,2</sup>、三嶋 雄二<sup>2</sup>、嶋 清彦<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>癌研有明病院 化学療法科、<sup>2</sup>癌研究会化学療法センター 臨床部

## ポスターセッション4

### 血管新生・低酸素・転移2

#### モデレーター

- 近藤 科江 (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)  
小泉 桂一 (富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学分野)

#### Activin Aはヒト血管内皮細胞の細胞増殖を抑制する

- 金田 裕靖<sup>1,2</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、田中 薫<sup>1,2</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、松本 和子<sup>1</sup>、工藤 可苗<sup>1</sup>、田村 大介<sup>1</sup>、青松 圭一<sup>1</sup>、永井 知行<sup>1</sup>、藤田 至彦<sup>1</sup>、山田 康秀<sup>3</sup>、岡本 勇<sup>2</sup>、中川 和彦<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>近畿大学 医学部 内科学教室腫瘍内科部門、<sup>3</sup>国立がんセンター中央病院内科

#### 非侵襲的低酸素イメージングを目指す近赤外蛍光プローブの開発

- 永澤 秀子<sup>1</sup>、奥田 健介<sup>1</sup>、上田 聡<sup>1</sup>、近藤 科江<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岐阜薬科大学 創薬化学大講座、<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科

#### カルボランの立体電子的効果を利用した低酸素誘導因子(HIF-1α)阻害剤の開発

- 清水 一希、潘 鉉承、中村 浩之  
<sup>1</sup>産業医科大学 分子生物学、<sup>2</sup>九州大学大学院学習院大学 理学部 化学科

#### 新規血管新生阻害剤BIBF1120の肝細胞癌に対する有用性

- 工藤 可苗<sup>1,2</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、田村 大介<sup>1</sup>、青松 圭一<sup>1</sup>、田中 薫<sup>1</sup>、金田 裕靖<sup>1</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、松本 和子<sup>1</sup>、デベラスコ マルコ<sup>1</sup>、藤田 至彦<sup>1</sup>、工藤 正俊<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>近畿大学 医学部 消化器内科学教室

#### 肺癌の造骨性転移に対するVEGF標的化とその治療効果

- 大塚 晋作<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>1</sup>、生田 賢治<sup>1</sup>、荻野 広和<sup>1</sup>、後東 久嗣<sup>1</sup>、柿内 聡司<sup>2</sup>、坂口 暁<sup>1</sup>、多田 浩也<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>、矢野 聖二<sup>3</sup>、曾根 三郎<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 腫瘍内科学分野、<sup>3</sup>金沢大学がん研究所腫瘍内科研究分野

#### Rubratoxin AによるPP2A特異的阻害作用とがん転移抑制作用

- 和田 俊一、川田 学、大庭 俊一、池田 大四郎  
微生物化学研究会 沼津創薬医科学研究所

## ヒト肺癌骨転移モデルにおけるErlotinibの骨転移抑制効果の検討

- ガブル アデル<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>2</sup>、後東 久嗣<sup>2</sup>、柿内 聡司<sup>1</sup>、坂口 暁<sup>2</sup>、倉本 卓哉<sup>2</sup>、富本 英樹<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>、曾根 三郎<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 腫瘍内科学分野、<sup>2</sup>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

## ポスターセッション5 細胞周期・転写因子

### モデレーター

- 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)  
青木 裕子 (中外製薬(株) 鎌倉研究所創薬研究第二部)

### プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブは血管内皮細胞に対して直接的な増殖抑制効果を示す

- 田村 大介<sup>1</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、青松 圭一<sup>1</sup>、田中 薫<sup>1</sup>、金田 裕靖<sup>1</sup>、工藤 可苗<sup>1</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、松本 和子<sup>1</sup>、藤田 至彦<sup>1,3</sup>、渡辺 隆<sup>3</sup>、小谷 義一<sup>2</sup>、西村 善博<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>神戸大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野、<sup>3</sup>国立がんセンター中央病院 血液内科

### PCAFおよびPDCD4によるYB-1の発現制御機構

- 和泉 弘人<sup>1</sup>、塩田 真己<sup>1,2</sup>、柏木 英志<sup>1,2</sup>、平野 元<sup>1</sup>、安庭 義浩<sup>1</sup>、守田 真基子<sup>1</sup>、内藤 誠二<sup>2</sup>、河野 公俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学、<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野

### NF-κB阻害剤DHMEQの標的分子と核への分布を阻害するドメインの同定

- 堀江 良一<sup>1</sup>、渡邊 真理子<sup>1</sup>、中島 誠<sup>1</sup>、梅野 富輝<sup>1</sup>、東原 正明<sup>1</sup>、渡邊 俊樹<sup>2</sup>、梅澤 一夫<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>北里大・医・血液内科、<sup>2</sup>東大院・病態医療分野、<sup>3</sup>慶應大・理工・応用化学

### Y-ボックス結合蛋白1 (YB-1)はヒト肺癌と乳癌の耐性獲得と増大の重要な標的分子

- 馬崎 雄二<sup>1</sup>、檜原 正樹<sup>2</sup>、河原 明彦<sup>3</sup>、中嶋 一貴<sup>3</sup>、細井 文仁<sup>1</sup>、和泉 弘人<sup>4</sup>、河野 公俊<sup>4</sup>、小野 真弓<sup>1</sup>、桑野 信彦<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>九大・院薬・創薬腫瘍、<sup>2</sup>久大・医・外、<sup>3</sup>久大・医・病院病理、<sup>4</sup>産医大・医・分生、<sup>5</sup>九大・先端融合レドックス

### PIポリアミドコンジュゲートによる配列特異的DNAアルキル化反応

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

### Nrf2/NRF1/mtTFA経路とがんの悪性度

- 守田 真基子<sup>1</sup>、塩田 真己<sup>1,2</sup>、柏木 英志<sup>1,2</sup>、平野 元<sup>1</sup>、安庭 義浩<sup>1</sup>、内藤 誠二<sup>2</sup>、河野 公俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学、<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野

## 生きた細胞を用いたAuroraキナーゼ阻害剤の活性評価のための可視化細胞の作成

- 杉本 憲治<sup>1</sup>、村田 香織<sup>1,2</sup>、岡 茂範<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>大阪府立大学大学院生命環境科学研究科、<sup>2</sup>大阪府立大学 ライブセルイメージング研、<sup>3</sup>長瀬産業株式会社研究開発センター

## ポスターセッション6 サイトカイン・抗体

### モデレーター

- 阪口 薫雄 (熊本大学医学薬学研究部免疫学分野)  
向田 直史 (金沢大学がん研究所分子生体応答)

### 角膜上皮細胞に対するTGF-βシグナル経路を介した上皮間葉移行の検討

- 青松 圭一<sup>1,2</sup>、荒尾 徳三<sup>1</sup>、松本 和子<sup>1</sup>、金田 裕靖<sup>1</sup>、田中 薫<sup>1</sup>、前川 麻里<sup>1</sup>、工藤 可苗<sup>1</sup>、田村 大介<sup>1</sup>、永井 知行<sup>1</sup>、藤田 至彦<sup>1</sup>、下村 嘉一<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学教室、<sup>2</sup>近畿大学医学部眼科学教室

### バイカレインは異なる2つの経路でDR5発現を誘導し癌細胞特異的にTRAIL誘導性アポトーシスを増強する

- 谷口 浩也<sup>1,2</sup>、堀中 真野<sup>1</sup>、Goda Ahmed<sup>1</sup>、吉田 達士<sup>1</sup>、酒井 敏行<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 分子標的癌予防医学教室、<sup>2</sup>京都府立医科大学 消化器内科学教室

### 癌性腹水中増殖因子の検討からみた胃癌腹膜播種治療標的分子の同定とその生物学的意義

- 安本 和生、山田 忠明、矢野 聖二  
金沢大学 がん高度先進治療センター

### 肺癌細胞株におけるNKG2Dリガンド切断機序の検討

- 山口 耕介、木下 直樹、橋本 潔、高田 美也子、倉井 淳、中本 成紀、千酌 浩樹、井岸 正、鰐岡 直人、清水 英治  
鳥取大学 医学部 分子制御内科

### 抗ヒト肝細胞増殖因子中和抗体TAK-701の前臨床研究

- 西澤 諭  
武田薬品工業株式会社創薬第二研究所

### 肺癌に対する抗HM1.24抗体を用いた抗体療法の検討

- 阿部 真治<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>、王 偉<sup>3</sup>、刘 代順<sup>2</sup>、木宿 昌俊<sup>1</sup>、中野 沙織<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>2</sup>、尾崎 修治<sup>4,5</sup>、水口 和生<sup>1</sup>、松本 俊夫<sup>4</sup>、曾根 三郎<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学病院薬剤部、<sup>2</sup>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、<sup>3</sup>金沢大学がん研究所腫瘍内科研究分野、<sup>4</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学分野、<sup>5</sup>徳島大学病院輸血部

### 悪性胸膜中皮腫細胞株におけるCetuximabを介した抗体依存的細胞障害活性の検討

- 倉井 淳、千酌 浩樹、山口 耕介、橋本 潔、高田 美也子、木下 直樹、井岸 正、鰐岡 直人、清水 英治  
鳥取大学 医学部 分子制御内科学

## ポスターセッション7

### 薬剤耐性・感受性因子1

#### モデレーター

- 高子 徹 (第一三共 (株) 研究開発本部  
生物医学第4研究所)  
野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部化学療法  
学講座)

多剤耐性克服薬DofequadarとCPT-11併用によるがん  
幹細胞標的治療の可能性

- 片山 量平<sup>1</sup>、杉本 芳一<sup>2</sup>、藤田 直也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(財)癌研究会 化療セ 基礎、<sup>2</sup>慶應義塾大学  
薬学部 化学療法学講座

肝細胞増殖因子(HGF)はEGFR遺伝子変異T790Mを  
有する肺腺癌のIrreversible EGFR阻害剤の耐性を誘  
導する

- 山田 忠明<sup>1</sup>、松本 邦夫<sup>2</sup>、矢野 聖二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学 がん研究所 腫瘍内科研究分野、  
<sup>2</sup>金沢大学 がん研究所 腫瘍動態制御分野

高造腫瘍性ヒト前立腺癌LNCaP-CRのIFN- $\gamma$ 耐性機構

- 荒川 正行、川田 学、池田 大四郎  
微生物化学研究セ 沼津創薬医科学研究所

ホルモン非感受性前立腺癌細胞株C4-2に対する5FU  
系経口抗癌剤S-1とdocetaxel併用による抗腫瘍効果  
の検討

- 長谷川 政徳、宮嶋 哲、小坂 威雄、菊地  
栄次、大家 基嗣  
慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

オキサリプラチン耐性細胞の樹立とその解析

- 柏木 英志<sup>1,2</sup>、和泉 弘人<sup>1</sup>、荒尾 徳三<sup>3</sup>、西尾 和  
人<sup>3</sup>、守田 真基子<sup>1</sup>、平野 元<sup>1</sup>、安庭 義浩<sup>1</sup>、  
内藤 誠二<sup>2</sup>、河野 公俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学 分子生物学、<sup>2</sup>九州大学大学院  
医学研究院 泌尿器科学分野、<sup>3</sup>近畿大学 医  
学部 ゲノム生物学講座

## ポスターセッション8

### 薬剤耐性・感受性因子2

#### モデレーター

- 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所機  
能生化学部)  
富田 章弘 ((財)癌研究会癌化学療法セン  
ターゲノム研究部)

STAT5を介した慢性骨髄性白血病細胞の薬剤耐性の  
検討

- 尾崎 幸次<sup>1</sup>、山田 修<sup>2</sup>、川内 喜代隆<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>東京女子医科大学 IREIIMS、<sup>2</sup>東京女子医科  
大学 総合研究所/血液内科、<sup>3</sup>東京女子医科  
大学 東医療センター 内科

癌細胞におけるPCAFと薬剤耐性

- 平野 元、和泉 弘人、守田 真基子、安庭 義  
浩、柏木 英志、河野 公俊  
産業医科大学 医学部 分子生物学

膀胱腫瘍に対する5-FU・ギメラシル併用による殺腫  
瘍効果の検討

- 井手 広樹、菊地 栄次、長谷川 政徳、宮嶋 哲、

大家 基嗣

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学

ヌードマウスにおける経口irinotecanの抗腫瘍効果に  
及ぼすgefitinib前投与の影響

- 佐野 和美、池上 洋二、佐竹 九里香  
明治薬科大学 薬物体内動態学教室

ポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ阻害によるがん  
の化学療法及び放射線療法の増強の可能性

- 白井 秀徳、杉村 隆、益谷 美都子  
国立がんセンター研究所 生化学部

宿主由来HGFによる変異型EGFR陽性肺癌のゲフィチ  
ニブ耐性機構解析とその克服

- 王 偉<sup>1</sup>、李 琦<sup>1</sup>、山田 忠明<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>、曾根  
三郎<sup>2</sup>、矢野 聖二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学がん研究所 腫瘍内科、<sup>2</sup>徳島大学大  
学院 呼吸器・膠原病内科学

## ポスターセッション9

### ホルモン・分化誘導・アポトーシス

#### モデレーター

- 本間 良夫 (島根大学医学部生命科学講座)  
水上 裕輔 (旭川医科大学消化器・血液腫  
瘍制御内科)

新規分化誘導剤コチレニンAによる固形癌細胞の増殖  
抑制の分子基盤の解析

- 粕壁 隆<sup>1</sup>、角 純子<sup>1</sup>、本間 良夫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所、<sup>2</sup>島  
根大・医・腫瘍生物

分化誘導活性物質NPD723の作用機構解析

- 川谷 誠<sup>1,2</sup>、青野 晴美<sup>2,3</sup>、矢守 隆夫<sup>4</sup>、長田  
裕之<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>理研 ケミカルバイオロジー、<sup>2</sup>理研 抗生物  
質、<sup>3</sup>東洋大院 工学研究科、<sup>4</sup>癌研 癌化療セ  
分子薬理

抗腫瘍ヌクレオシドアナログ3'-Ethynylcytidine (ECyd,  
TAS-106)によるアポトーシス誘導機構の解明

- 綿矢 有佑<sup>1</sup>、平本 晃子<sup>1</sup>、佐藤 聡<sup>1</sup>、松田  
彰<sup>2</sup>、佐々木 琢磨<sup>3</sup>、福島 正和<sup>4</sup>、金 恵淑<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岡山大学薬学部分子医薬品情報学分野、<sup>2</sup>北海  
道大学大学院薬学研究科薬化学教室、<sup>3</sup>愛知学  
院大学薬学部生体有機化学講座、<sup>4</sup>大鵬薬品工  
業株式会社

食道癌細胞に対するプロテアソーム阻害剤の抗腫瘍効果

- 山村 真弘<sup>1</sup>、平井 敏弘<sup>2</sup>、岡脇 誠<sup>1</sup>、弘中  
克治<sup>1</sup>、山口 佳之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>川崎医科大学 臨床腫瘍科、<sup>2</sup>川崎医科大学  
消化器外科

膀胱癌細胞に対するVitamin E Succinateおよび  
Paclitaxelを用いた抗腫瘍効果における相乗効果の検  
討

- 内田 康光<sup>1</sup>、菊地 栄次<sup>1</sup>、金井 邦光<sup>1</sup>、宮嶋  
哲<sup>1</sup>、大東 貴志<sup>2</sup>、大家 基嗣<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室、<sup>2</sup>国  
際医療福祉大学三田病院

## 新規クルクミン類縁体のアポトーシス誘導能とその標的分子に関する検討

- 工藤 千枝子<sup>1,2</sup>、佐藤 温子<sup>1</sup>、大堀 久詔<sup>1,2</sup>、石岡 千加史<sup>1,2</sup>、柴田 浩行<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所癌化学療法分野、<sup>2</sup>東北大学病院 腫瘍内科、<sup>3</sup>東北大学大学院薬学研究科

## クラミドシン骨格を有する新規HDAC阻害剤Ky-2の抗腫瘍活性

- 前田 里子<sup>1</sup>、伊藤 昭博<sup>1,2,3</sup>、矢守 隆夫<sup>4</sup>、西野 憲和<sup>5</sup>、吉田 稔<sup>1,2,3</sup>  
工藤 正俊<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>理化学研究所 基幹研 吉田化学遺伝学、<sup>2</sup>理化学研究所 基幹研 ケミカルゲノミクス、<sup>3</sup>科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業、<sup>4</sup>癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部、<sup>5</sup>九州工業大学 大学院 生命体工学研究科

## 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  
岡山大学薬学部分子医薬品情報学分野

## ポスターセッション10

### メディシナルケミストリー1

#### モデレーター

- 水上 民夫 (長浜バイオ大学遺伝子生命科学コース)  
且 慎吾 ((財) 癌研究会癌化学療法センター分子薬理部)

## Glaziovianin Aの微小管結合モデル作成と構造活性相関検討

- 白井 健郎  
筑波大学大学院 生命環境科学研究科

## 可食農水産物由来NF-κB制御成分による抗ATL効果とその作用機序

- 伊波 英克  
大分大学 医学部 微生物学講座

## シアノピリジン誘導体：選択的オーロラキナーゼ阻害薬 DEA-1669の発見

- 池上 廣<sup>1</sup>、崎山 誠<sup>1</sup>、大池 進介<sup>2</sup>、林 正行<sup>2</sup>、藤野 泰寛<sup>2</sup>、中村 秀男<sup>2</sup>、阿部 大輔<sup>1</sup>、三品 正<sup>1</sup>、安藤 亮一<sup>1</sup>、岩瀬 裕美子<sup>3</sup>、加藤 晴敏<sup>4</sup>、友實 英雄<sup>1</sup>、森岡 雅彦<sup>1,5</sup>  
<sup>1</sup>田辺三菱製薬 (株) 創薬研究所、<sup>2</sup>田辺三菱製薬 (株) 先端医療研究所、<sup>3</sup>田辺三菱製薬 (株) 安全性研究所、<sup>4</sup>田辺三菱製薬 (株) 薬物動態研究所、<sup>5</sup>慶応義塾大学大学院 基礎理工 梅澤研究室

## シアノピリジン誘導体：選択的オーロラキナーゼ阻害剤 DEA-1382の発見

- 崎山 誠<sup>1</sup>、池上 廣<sup>1</sup>、大池 進介<sup>2</sup>、林 正行<sup>2</sup>、藤野 泰寛<sup>2</sup>、中村 秀男<sup>2</sup>、阿部 大輔<sup>1</sup>、三品 正<sup>1</sup>、安藤 亮一<sup>1</sup>、岩瀬 裕美子<sup>3</sup>、加藤 晴敏<sup>4</sup>、友實 英雄<sup>1</sup>、森岡 雅彦<sup>1,5</sup>  
<sup>1</sup>田辺三菱製薬 (株) 創薬化学研究所、<sup>2</sup>田辺三菱製薬 (株) 先端医療研究所、<sup>3</sup>田辺三菱製薬 (株) 創薬化学研究所、<sup>4</sup>田辺三菱製薬 (株) 先端医療研究所、<sup>5</sup>田辺三菱製薬 (株) 創薬化学研究所

製薬 (株) 安全性研究所、<sup>4</sup>田辺三菱製薬 (株) 薬物動態研究所、<sup>5</sup>慶応義塾大学大学院 基礎理工 梅澤研究室

## Pyrrocidine Aの抗癌活性と作用メカニズムの解析

- 藤澤 望美、木村 賢一  
岩手大学大学院 農学研究科

## グアニン四重鎖構造を可視化する低分子リガンドの創製と機能評価

- 寺 正行、飯田 圭介、長澤 和夫  
東京農工大学大学院 工学府 生命工学専攻

## ポスターセッション11

### メディシナルケミストリー2

#### モデレーター

- 掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科 システムケモセラピー・制御分子学分野)  
森岡 雅彦 (田辺三菱製薬 (株) 創薬化学研究所)

## インドネシア産海綿由来furospinosulin-1の低酸素環境選択的細胞毒性

- 荒井 雅吉、河内 崇志、小林 資正  
大阪大学大学院薬学研究科

## カルボラン含有トリアジン類によるトポイソメラーゼ阻害

- 潘 鉉承<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>2</sup>、中村 浩之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>学習院大学 理学部 化学科、<sup>2</sup>癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部

## 構造に基づいた薬物設計による新規チェックポイントキナーゼ1阻害剤の開発研究

- 市川 聡<sup>1</sup>、村中 一大<sup>1</sup>、長田 亜希子<sup>2</sup>、松田 彰<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北海道大学 薬学研究院、<sup>2</sup>大鵬薬品工業株式会社

## Nocardione Aおよびその類縁体によるタンパク質SUMO化阻害

- 伊藤 昭博<sup>1,2,3</sup>、吉田 稔<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>理化学研究所 基幹研 吉田化学遺伝学、<sup>2</sup>理化学研究所 基幹研 ケミカルゲノミクス、<sup>3</sup>科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

## 抗腫瘍活性物質GEX1Aの標的タンパク質の探索

- 長谷川 慎<sup>1</sup>、葛谷 晃司<sup>1</sup>、吉田 哲郎<sup>2</sup>、水上 民夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部、<sup>2</sup>協和発酵キリン (株)

## 焼酎粕パウダーのHCVプロテアーゼおよび肝臓がんに対する抑制効果

- 扇谷 昌宏、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



## ランチョンセミナー1

---

モデレーター

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科  
分子病理学)

共催: 中外製薬 (株)

肺がんにおける新規がん遺伝子EML4-ALKの発見と  
新たな分子標的治療剤の実用化

○間野 博行 (自治医科大学分子病態治療研究セ  
ンターゲノム機能研究部)

## ランチョンセミナー2

---

モデレーター

山口 俊晴 ((財) 癌研究会有明病院消化器  
センター)

共催: 協和発酵キリン (株)

Paradigm Shift in Oncologic Drug/Biomarker  
Development

○Naoto T. Ueno (The University of Texas M.D.  
Anderson Cancer Center)

## ランチョンセミナー3

---

モデレーター

平岡 真寛 (京都大学放射線腫瘍学・画像  
応用治療学)

共催: エーザイ (株)

インビボ分子イメージングと分子標的

○今村 健志 ((財) 癌研究会癌研究所生化学部)

## ランチョンセミナー4

---

モデレーター

新津洋司郎 (札幌医科大学分子標的探索講座)  
共催: 大鵬薬品工業 (株)

Development of anti-angiogenesis agent and  
biomarker in Korean cancer patients

○Hyun Cheol Chung (Yonsei Cancer Center, Yonsei  
University College of Medicine)



基調講演

基調講演 1

がん分子標的治療薬の臨床開発と今後の展開

モデレーター 曾根 三郎 (徳島大・院・呼吸器・膠原病学)

演者 西條 長宏 (近畿大・医・腫瘍内科)

西條先生には豊富な経験と情報をもとにがん分子標的治療薬開発の現状と動向について概説して頂いた。米国FDAでのがん治療薬の承認件数は、最近ではがん分子標的治療薬が全体の70%近くを占め、有効な抗悪性腫瘍薬が全くなかった腎がん、肝がんなどに対しても有効な分子標的治療薬が登場している。事実、2003年には抗がん剤治療が中心であった進行がんに対する治療はがん分子標的薬単剤或いは併用療法が標準的な治療へと大きく様変わりし、パラダイムシフトが起こっている(図1)。しかし、がん細胞の薬剤感受性は、薬物動態とがん細胞の持つ生物学的特性により規定され、薬剤耐性化にもいろいろな因子が関与している。がん分子標的治療薬の抗腫瘍スペクトラムは狭く、そのかわり標的分子をもつ腫瘍に対する効果は著しいことから、治療効果を予測するためのバイオマーカーはがん分子標的治療薬の開発に欠かせない課題となっている。バイオマーカー開発には、方法論的に、免疫組織化学的、遺伝子異常の変化、転写因子の発現、プロテオソーム、SNP解析、分子イメージングなどが使われている。例えば、Bcr-abl、変異EGFR、変異C-Kit、Her-2などは腫瘍細胞特異的な標的分子として確立され、治療効果を予測するマーカーとしても一部役立っているが、万能ではない。

最近、VEGFR-TK阻害剤の臨床試験が数多く行われているが、その理由として、①Bevacizumabのpositive dataに加え、②誰にでも効く可能性、の2点を挙げられる。血管新生阻害剤の標的分子は元来宿主側に存在し、治療効果は直接効果でないためにマーカーの探索にはがん細胞に直接働く分子標的薬とは異なったアプローチが求められる。

最近、がん進展に関わる多数の標的分子を同時に抑制すれば優れた抗腫瘍効果が得られるという仮説のもと、多分子標的治療薬の臨床試験が行われ、ソラフェニブ、スニチニブ等の延命効果が報告されている。がん分子標的治療薬の臨床開発には標的を有する患者集団のバイオマーカーによる選択が必要であり、これによって、治療効果の向上や開発の効率化が期待されるが、複数分子を標的とした治療薬に適うバイオマーカー開発は容易でない。バイオマーカー開発における今後の課題として、pharmacogenomicsの技術的な問題解決、標的分子 imaging法の開発、臨床効果(腫瘍縮小や生存期間延長)からの検証、臨床的な実用性と有効性など(図2)を明確にすることが求められている。

Standard regimen in 2009 (State of the art)			
Stomach (胃がん)	S1+CCDP 5FU/Capecitabine+CCDP(+Trastuzumab) CCDP + DTX	NSCLC	CCDP + CPT-11 (非小細胞がん)
Oesophagus (食道がん)	5FU + CDDP?		CDDP + NBL CDDP + GEM CBDCA + PTL Gefitinib (+ Bevacizumab)
Head & Neck (頭頸部がん)			Second line DTX, Pemetrexed Gefitinib, Erlotinib
Pancreas (膵がん)	GEM (+ Erlotinib)		
Hepatoma (肝がん)	Sorafenib		
Colon (大腸がん)	5FU + LV + Oxaliplatin/Irinotecan (+ Bevacizumab, Cetuximab) (リンパ肉腫)	SCLC (小細胞がん)	CDDP + CPT-11 CDDP + VP-16
Breast (乳がん)	DOX + CPA + Taxan (+ Trastuzumab) (+ Bevacizumab) Capecitabine (+ Lapatinib) PARP inhibitor	Lymphoma	CHOP (+ Rituximab)
Ovary (卵巣がん)	CDDP/CBDCA + Taxan PARP inhibitor	CML (慢性骨髄性白血病) GIST (消化管肉腫)	Imatinib, Dasatinib Imatinib, Sunitinib
Kidney (腎がん)	Sorafenib, Sunitinib, Temozolomide IFN2 (Bevacizumab)	Myeloma (骨髄腫)	Bortezomib, Thalidomide Lanaldomide

図1.

Problems of biomarkers and future progress
1) Methodology of pharmacogenomics Unstable technique Amount, heterogeneity and quality of sample Specificity & Sensitivity
2) Functional imaging Quantification, Target for measurement
3) Validation of the results RECIST Survival
4) Usefulness

図2.



## 基調講演2

### TGF-βを標的としたトランスレーショナルリサーチの展開

モデレーター 梅澤 一夫（慶應大・理工・応用化学科）

演者 宮園 浩平（東大・院医・分子病理学）

TGF(transforming growth factor)-βはTGF-αとともに最も初期に発見された癌細胞の分泌する増殖因子である。その後、癌細胞の増殖や生存をむしろ低下させる因子としてとりあげられるようになった。しかしまた一方で、組織の線維化の主な増悪因子であることが定着した。炎症誘起因子としても知られている。本講演では阻害剤あるいはユニークな方法で下流のシグナルを抑え、講演者によるTGF-βシグナルの多くの新しい作用の発見が報告された。

以下に抄録内容の一部を示す。TGF-βはRIIとRIと呼ばれる2種類のレセプターに結合し、主としてSmadファミリーのタンパク質を介してシグナルを伝達する。さらにTGF-βは癌細胞自身、さらには腫瘍微小環境に作用し、特に進行した癌においてはその進展を促進する働きがあることも知られている。TGF-β阻害剤にはいくつかの種類が知られているが、RIのキナーゼ活性を抑制する低分子化合物（LY364947）やTGF-βのモノクローナル抗体、さらにはTGF-βに対するオリゴヌクレオチドの臨床試験が脳腫瘍などを対象に始められている。本講演ではTGF-β阻害剤の作用について、特に低用量のTGF-β阻害剤と薬剤内包高分子ミセルとの併用、およびTGF-β阻害剤のがん幹細胞に対する作用について紹介した。すなわち低用量のTGF-β阻害剤を投与したところ、膵臓がんやスキルス胃がんに対して腫瘍血管の漏出性が著しく亢進することを見いだした。そこで種々の抗癌剤と低用量のTGF-β阻害剤の併用効果を検討したところ、薬剤内包高分子ミセル（ミセルアドリアマイシン）は効率よく腫瘍組織

に移行し、腫瘍の増殖を動物実験モデルで顕著に抑制することを明らかにした。以上から薬剤内包高分子ミセルと低用量のTGF-β阻害剤の併用は臨床的にも有効であると考えられた。一方、がん幹細胞は白血病、脳腫瘍、乳癌をはじめ多くのがんで同定されている。講演者らはTGF-β阻害剤が脳腫瘍の癌幹細胞に作用し、その分化を促進することを明らかにした。

このように本講演ではTGF-βの新しい作用の発見にとどまらず、それを応用した抗癌化学療法工夫も紹介された。TGF-βのシグナルはそれを抑えることで抗癌活性が得られる、新しいシグナルと感じられた。



## シンポジウム1

### 最先端創薬：ベンチサイドから前臨床までのステップアップ

モデレーター 長田 裕之（理研・ケミカルバイオロジー）

秋永 士朗（協和発酵キリン（株）・臨床開発第1部）

本シンポジウムは、まず初めに秋永（協和発酵キリン（株））による、創薬研究の問題点や最近の動向について、「創薬プロセスのレビュー」と題し、分子標的創薬の基本的な概念が説明された。その後、5名の演者による発表がなされた。最初の2題は「最先端創薬システム」として分子標的を探索する網羅的研究の紹介がアカデミアから、後半の3題は「最先端創薬システムで探索された成功例」として企業からの研究内容がそれぞれ紹介された。

清水ら（理研・ケミカルバイオロジー）は、ケミカルバイオロジー研究から抗がん剤シードを探索する手法として、化合物アレイの研究内容を発表した。化合物アレイとはガラス基板上に化合物をスポットしたものである。興味あるタンパク質をガラス基板と反応させると、化合物とタンパク質の相互作用が検出できる。理研内で整備されている化合物バンク（NPDepo）に収蔵されている膨大な数の化合物の評価をウルトラ・ハイスループットでスクリーニングできる手法として興味が持たれた。実際に、carbonic anhydrase II (CAII)阻害剤の探索を化合物アレイで行った結果、新規なCAII阻害剤が得られ、さらに有機化学合成的に誘導体展開することで、より強力なCAII阻害剤の取得に成功した。

片桐ら（徳島大/東京大）は、乳がんの新規分子標的薬開発と乳がんの発症と進展の分子機構解明を目的に、乳がん臨床検体と正常臓器間での遺伝子発現情報をゲノムワイドで解析している。本シンポジウムではTOPK (T-LAK cell-originated protein kinase) についての発表がなされ

た。TOPKは乳がんで高頻度に過剰発現している一方で、正常組織では精巣のみで発現していた。RNA干渉法や発現量の解析などによる実験でTOPKはM期において重要な役割を担っている可能性が示唆された。オカダ酸などを使用した結果から、TOPKはPP1 $\alpha$ による脱リン酸化の制御を受けており、ヒストンをリン酸化することでM期進行を制御していることが示唆された。

小竹ら（エーザイ（株））は、低酸素による誘導されるVEGFプロモーター活性阻害物質を微生物よりスクリーニングし、ユニークなヒット化合物Pladienolideを見出し、その誘導体合成展開を行い、ヌードマウス移植ヒト腫瘍モデルで強力な抗癌活性を示す物質E7017を見出した。E7017は癌研JJCR39パネルで"COMPARE NEGATIVE"であり、新規な作用メカニズムが推定された。E7017の作用メカニズム解明の為、種々のChemical biologyの手法を駆使し、E7017がSplicing-Associated-Protein(SAP)130に結合し、mRNAのsplicingを阻害することを見出した。Splicing阻害による生じるPre-mRNAは臨床試験でのPDバイオマーカーとしても用いられており、その結果が注目される。

藤原ら（第一三共（株））は、同社のPPAR- $\gamma$ アゴニストライブラリーの中から、癌細胞のコロニー形成を阻害する化合物のスクリーニングを実施し、強力なPPAR- $\gamma$ アゴニストCS-7017を候補化合物に選択した。CS-7017は癌細胞の増殖を停止させるcytostaticな作用を示し、ヌードマウス移植ヒト腫瘍でも増殖抑制傾向を示し、カルボプラチン、CPT-11、Taxolなどの抗癌剤と併用効果

を示す。CS-7017は既にPhase I 試験に進み、PDバイオマーカー血中adiponectinの増加が見られるBiological Active Doseにおいて長期SDの患者が複数見られ、Liposarcomaの1例ではPRが確認されている。

中井（協和発酵キリン（株））は、微小管非作用性のM期チェックポイント作動薬を細胞の形態を指標としてスクリーニングし、その結果得られたヒット化合物K858が微小管に作用せず、モーターキネシンEg5を阻害することを見出した。K858は種々の癌細胞に対してモノポーラースピンドルと呼ばれる特徴的な形態を誘導し、癌細胞選択的なアポトーシスを誘導し、ヌードマウス移植ヒト腫瘍モデルで連日経口投与により明らかな抗癌活性を示し、回転棒を用いるラット試験において、Taxolなどで見られる神経毒性を示さないことが確認されている。協和キリンはEg5阻害剤についてEli Lilly社とのアライアンス契約を締結しており、同社はEg5阻害剤の臨床試験を実施中である。

以上のように、本シンポジウムは最先端創薬の実情について、その全体像、標的探索、validationおよびスクリーニング手法の実態、更には製薬企業から臨床試験段階に進んだ新規分子標的薬剤の成功例が3題発表され、創薬を目指す基礎・臨床の研究者と企業研究者の交流を深める観点で、大きな成果を挙げた。



## シンポジウム2

### 臓器微小環境とがん分子標的治療

モデレーター 矢野 聖二（金沢大・がん研・腫瘍内科）  
大和 隆志（エーザイ(株)創薬第二研究所）

がんの進展はがん細胞のみの性格に依存しているのではなく、がんを取り巻く臓器微小環境との相互反応に修飾されており、がん治療を考える上において臓器微小環境を考慮したアプローチが必要である。本シンポジウムでは6人の演者が臓器微小環境因子に着目した研究成果を発表した。

井上（大阪府立成人病センター）は、血管新生阻害による腫瘍内低酸素ががん細胞の浸潤形質に及ぼす影響について講演した。脾臓に自然発がんするRIR-Tag2マウスにおいて、血管内皮細胞増殖因子遺伝子（*vegf*）の脾臓組織特異的欠失、あるいは抗VEGFR2抗体やスニチニブによるVEGFシグナルの抑制を行った場合、腫瘍形成は著しく低下するものの腫瘍は著しい浸潤形質を示すことを報告した。さらに、その浸潤形質はVEGFとHIF-1の両者を欠失させることにより消失することを示した。腫瘍内低酸素によりもたらされ得る腫瘍の浸潤形質獲得は、抗血管新生療法への新たな問題提起であり、HIF-1発現抑制などによるその制御は抗血管新生療法の治療成績を向上させる可能性があり、今後の研究が大いに注目される。

川田（微生物化学研究センター）は、前立腺がんと間質細胞の相互作用に関して、実験系の構築とそれを利用した低分子抗がん物質の探索について発表した。がん細胞の増殖が周辺の間質、特に線維芽様細胞によって制御されることに着目し、前立腺がんの増殖が前立腺間質細胞によって促進される*in vivo xenograft*モデルおよび*in vitro*共培養実験系の構築について紹介した。そ

の実験系を用いた解析から、前立腺がん—間質相互作用を介する因子であるIGF-1の分子標的としての重要性を示し、さらに*in vitro*共培養実験系を用いた天然化合物のランダムスクリーニングから、*in vivo*で抗がん活性を示す低分子化合物を見出し、がん—間質相互作用を利用したがん治療の可能性について言及した。本研究における実験手法は、他のがん種に対しても応用可能であると考えられ、幅広いがん種に対して有効な低分子化合物の迅速な検索に有望であると期待される。

上野（京都大学・乳腺外科）は、網羅的遺伝子発現解析による乳癌分類に基づいた乳がんの治療戦略を概説した。乳がんは大きくLuminal-A, Luminal-B, ERBB2, Basal-like, Normal-likeの5つに分かれ、サブタイプごとに治療の標的やコンセプトが大きく異なる。Luminal typeは、基本的にホルモン療法の適応になり、アロマトーゼ阻害剤のように微小環境におけるホルモン環境の制御がきわめて重要である。ERBB2 typeには、抗HER2抗体トラスツズマブに加えペルツズマブが臨床導入されようとしている。ペルツズマブは、トラスツズマブと異なり微小環境によるリガンド依存性のシグナルを抑制しており、抗体薬の作用機序の違いによる薬剤の使い分けも行いうる。ホルモン受容体およびHER2陰性のトリプルネガティブ症例や分子標的薬耐性症例への治療が今後の課題であり、克服に向けた研究に期待したい。

後東（徳島大学・呼吸器・膠原病内科）は、肺がんの骨転移に関して間質細胞である破骨細

胞や血管内皮細胞を標的としてとらえ、新規治療法確立に向けた試みを発表した。NK細胞除去SCIDマウスを用いたヒト小細胞肺癌細胞株による溶骨性骨転移モデルにおけるPTHrPの重要性や、ビスフォスフォネート、リベロマイシン等の治療効果を概説した。また、最近開発された分子標的治療薬であるE7080、バンデタニブ、エルロチニブの骨転移抑制効果についても言及し、肺腺がん細胞株を用いた新たな造骨性骨転移モデルについてもその分子メカニズムを考察した。溶骨性骨転移と造骨性骨転移の分子機構の差異が徐々に明らかにされてきており、それぞれに対してより有効な治療戦略が確立されるものと期待される。

矢野（金沢大学がん研究所・腫瘍内科）は、上皮成長因子受容体（EGFR）活性型遺伝子変異を有する肺がんのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）耐性機構として、EGFR遺伝子のT790M変異やMET増幅に加え、肝細胞増殖因子（HGF）が特異的受容体であるMETをリン酸化し、下流のPI3K/Akt経路を活性化することでEGFR-TKI耐性を誘導することを報告した。さらに、1) HGFを高発現する線維芽細胞は肺がんのEGFR-TKI耐性を誘導しうること、2) xenograftモデルにおいてHGF-MET阻害薬により線維芽細胞によるEGFR-TKI耐性を克服しうることから、肺がんのEGFR-TKI治療における微小環境（線維芽細胞）の重要性を明らかにした。今後、このように微小環境因子を標的とした耐性克服薬の開発が加速するものと考えられる。

吉永（九州大学・消化器・総合外科）は、胃癌における消化管微小環境でのTransforming Growth Factor (TGF)- $\beta$ の関与について発表した。TGF- $\beta$ は細胞増殖、分化、アポトーシス等を制御し、潜在型TGF- $\beta$ の活性化はインテグリンやMMP等で調節を受けている。ヒトの臨床検体の解析結果から、胃癌組織においてTGF- $\beta$ が約4割の症例で高発現し、漿膜浸潤、リンパ節転移や予後と関連することを示し、さらに胃癌を発症するノックアウトマウスやトランスジェニック

マウスを用いた研究でTGF- $\beta$ シグナル低下が発癌に関与することを明らかにし、TGF- $\beta$ シグナルの抑制に関与するサイトカインや細胞増殖因子シグナルを標的とした治療薬が胃発癌の抑制に有効である可能性を示唆した。近い将来、このような新規薬剤が開発されることを期待したい。



## 鶴尾隆博士追悼シンポジウム

モデレーター 桑野 信彦 (九大・先端融合医療レドックスナビ研究拠点)

曾根 三郎 (徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス研究部)

鶴尾隆博士追悼シンポジウムでは6人の先生方にご講演いただきました。講演の内容は以下の通りであります。

### 故鶴尾隆博士の功績と足跡

曾根三郎 (徳島大)

昨年の11月1日に学会へ移行し、設立当初からリーダーシップを発揮してこられた鶴尾隆初代理事長が、残念ながら平成20年12月16日に享年65歳で逝去されました。鶴尾博士は、がん薬物療法と耐性化克服研究を40年にわたるライフワークとして数多くの学術活動を通して国際的に活躍されました (図1)。文科省がん特別領域を

基盤に、分子標的治療薬開発研究の推進には世界に先駆けて取り組まれ、創薬、育薬における産官学の連携、トランスレーショナルリサーチの推進、国際的なグローバル化の推進を基本的な方針として戦略的に取り組んでこられました (図2)。この度、志半ばでご逝去されたことは非常に残念であり、本学会にとっても大きな損失で、「余人をもって代え難し」の想いです。鶴尾博士が手塩にかけて育ててこられた本学会を今後とも次世代に向かって大きく発展させていくことが大きなミッションであると考えております。

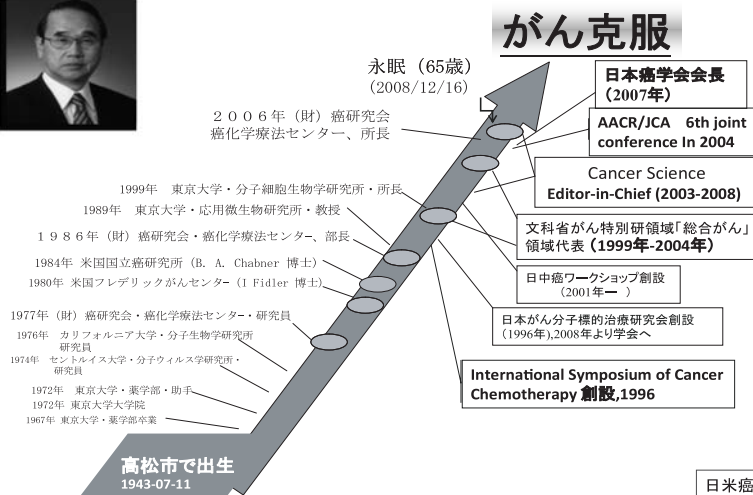


図2. 故鶴尾 隆博士：  
がん治療研究への貢献

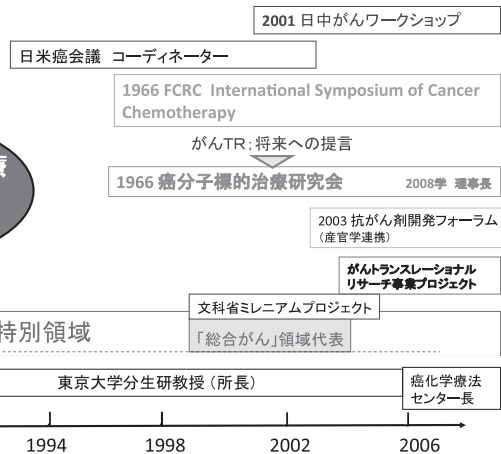


図1. 故 鶴尾 隆博士：  
がん克服への歩みと業績

がん分子標的治療  
TR・産官学連携  
国際化



## P糖タンパク質による薬物輸送と生理活性

内藤幹彦（国立医薬・食品衛生研）

癌研究会癌化学療法センター及び東京大学分子細胞生物学研究所で鶴尾隆先生と共に行ってきた、P糖タンパク質による多剤耐性研究（図3）と細胞死の研究について紹介した。国立医薬品食品衛生研究所では以前からABCトランスポーター研究やP糖タンパク質のSNP解析が行われており、鶴尾先生の研究成果を元に薬学領域で多くの研究が展開されている事に感銘を受けたことを紹介した。

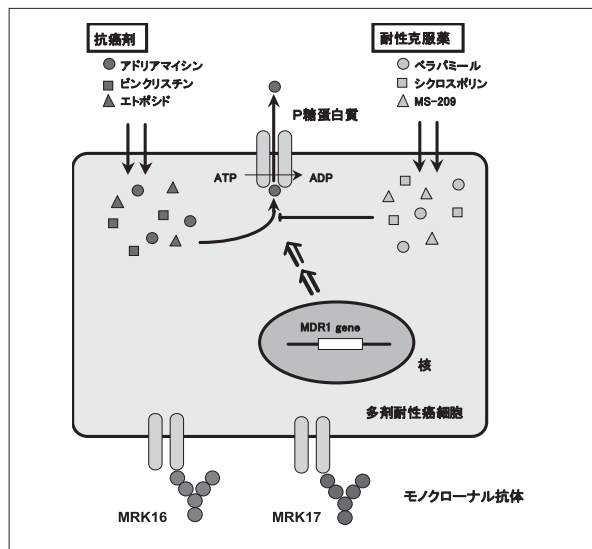


図3. P糖タンパク質による抗癌剤耐性機構と耐性克服薬の作用機序

## ABCトランスポーターの発現と生理活性

杉本芳一（慶應大）

最初に、verapamilが抗癌剤耐性を克服するという故鶴尾隆先生の研究に端を発した多くの臨床試験により、正常組織のP-gpの活性の阻害が基質抗癌剤の血中濃度の上昇を引き起こすことが示されたと紹介した。杉本らは、BCRP (ABCG2) の421C>Aの遺伝子多型がBCRPの発現を低下させることを見出し、この多型によりirinotecan誘導体やgefitinibの血中濃度上昇、副作用の増強が起こるということを紹介した（図4）。また杉本らは、BCRPの発現低下を引き起こす6個の多型、P-gpの発現低下を引き起こす1個の多型を見出し、その分子機構について発表した。

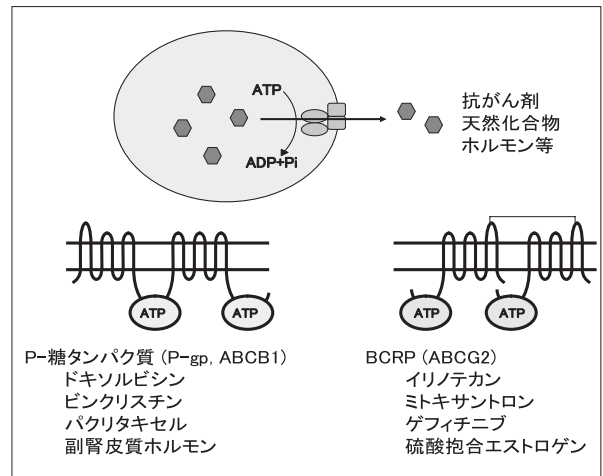


図4. ABC輸送体による抗癌剤の細胞外への排出

## P糖タンパク質から脂質トランスポーターへ：ABCタンパク質研究の20年

植田和光（京大）

1985年12月に、米国NIHで、がんの多剤耐性に関するワークショップが開催されました（図5）。鶴尾先生は、そこでP糖タンパク質に対するモノクローナル抗体を細胞に添加すると抗癌剤耐性が変化することを示されました。私は、その当時、NIHのPastan博士の研究室のポスドクとして、ヒトMDR1遺伝子のcDNAを単離しようと悪戦苦闘していました。ABCタンパク質研究の夜明けの時期でした。鶴尾先生が残された大きな足跡に学び、ABCタンパク質の機能解明に迫りたいと思います。

## 幹細胞様がん細胞のABCトランスポーターと抗癌剤耐性

藤田直也（癌研）

鶴尾先生が開発されたDofequidar fumarate (MS-209)は、P-gp/ABCB1、MRP1/ABCC1に加え、幹細胞様がん細胞が多く含まれているSP細胞で過剰発現が認められるBCRP/ABCG2をも阻害することが見いだされた（図6）。よって、MS-209は、臨床問題となっている幹細胞様がん細胞の多剤耐性を克服し、予後改善に寄与する可能性が示された。

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH  
 NATIONAL CANCER INSTITUTE  
 DIVISION OF CANCER TREATMENT  
 AND THE  
 GENERAL MOTORS CANCER RESEARCH FOUNDATION  
 BETHESDA, MARYLAND

WORKSHOP ON THE CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY OF MULTIDRUG RESISTANCE

December 9-10, 1985

Building 31C, Conference Room 6

AGENDA

Monday, December 9, 1985

Session I: Biochemical and Cellular Mechanisms of Multidrug Resistance, I

Chairman: Dr. Ira Pastan

8:30 - 8:35 a.m.	Dr. Chabner	Opening Remarks
8:35 - 9:10 a.m.	Dr. Ling	Multidrug Resistance and Overexpression of Glycoprotein in Tumor Cells
9:15 - 9:45 a.m.	Dr. Dzung	Multidrug Resistance
3:00 - 3:15 p.m.	Dr. Trent	Molecular Cytogenetics of Cells with Multiple Drug Resistance
3:15 - 3:30 p.m.	COFFEE BREAK	
3:30 - 4:00 p.m.	Dr. Teurue	Adriamycin and Vincristine Resistant Human Tumor Cells: Mechanisms of Resistance and Preparation of Monoclonal Antibodies
4:05 - 4:15 p.m.	Dr. Howell	Adriamycin Resistant Chinese Hamster Mutants with Double Minute Chromosomes
4:20 - 4:45 p.m.	Dr. Sikic	Pleiotropic Drug Resistance in the Human Sarcoma Cell Line, MES-SA.
4:50 - 5:00 p.m.	Dr. Fine	Increased Phosphorylation of a 20KD Protein is Associated with Drug Resistance in Human Breast and Small Cell Lung Cancer Lines

図5. NIHで開催された多剤耐性のワークショップ (1985年)

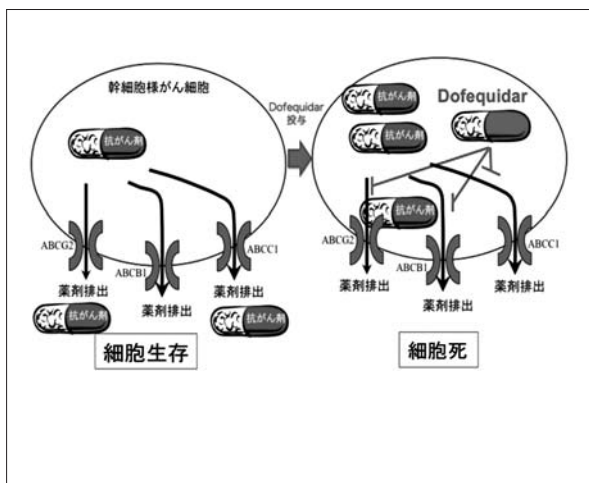


図6. Dofequidar fumarate (MS-209) による幹細胞様がん細胞の多剤耐性の克服

乳癌化学療法における薬剤耐性—MS-209の臨床応用の可能性—

大崎昭彦、佐伯俊昭 (埼玉医大)

MS-209は、P-gpに結合する多剤耐性克服剤で、進行・再発乳癌を対象に臨床試験が行われた。第III相で、221例は全てCAF療法を受け、MS-209またはプラセボを無作為に割り付けた。全奏効率はCAF+プラセ群42.6%、CAF+MS-209群53.1%と有意差はなく、管理不可能な毒性の増強もなかった。サブグループ解析で、閉経前、前治療なし、StageIVで無増悪生存期間が有意に改善していた (表1)。

	Pt#	CR	PR	NC	PD	NE	RR % (95% CI)	P-value <sup>**</sup>
<b>MS-209</b>	113	5	55	40	10	3	<b>53.1</b> (43.5-62.5)	<b>0.077</b>
<b>Placebo</b>	108	4	42	41	14	7	<b>42.6</b> (33.1-52.5)	

\* Saeki T et al. J Clin Oncol 25:411-417, 2007  
\*\* Fisher's Exact Test (one-sided) Odds ratio = 1.53 (0.87-2.69)

表1. MS-209に関する臨床試験研究（第3相）

鶴尾隆先生追悼シンポジウムでお話いただいたスピーカーの先生方大変有難うございました。そして会場の皆様有難うございました。鶴尾隆先生に最初に桑野がお会いしたのは1983年ハワイ（ホノルル）での“抗がん剤耐性”に関する日米がんセミナーでありました。癌研化学療法センターの桜井欽夫先生、塚越茂先生、稲葉実先生らと一緒でした。鶴尾先生の“ベラパミールによる多剤耐性克服”の発表は今でも鮮烈な印象として残っているすばらしいものでした。鶴尾隆先生は1996年世界に先がけて“がん分子標的治療研究会”を我が国につくられました。米国癌学会が学会誌Molecular Cancer Therapeuticsを発刊したのはそれからだいぶ月日がたつてからのことであり、先生の卓越した先見性と行動力に敬服申し上げます。そして今、ここに“日本がん分子標的治療学会”として新しいスタートがきられたことに大きな感動をおぼえるのであります。

鶴尾隆先生のがん治療研究における世界のパイオニアとしての多大な業績や人情豊かなお人柄などについて、本日の曾根の講演に加えて、杉村隆先生のMolecular Cancer TherapeuticsやBruce A. Chabner先生のCancer Scienceに掲載されたObituaryに述べてあります。先生が曾根と一緒に編集された“がん分子標的治療研究”実践マニュアルの第1章“新しく衣替えする日本がん分子標的治療学会の歴史と展望”から、独自のがん分子標的薬を日本で誕生させようとする先生の切々たる願いが伝わってくるのであります。

鶴尾隆先生はこの日本分子標的治療学会が世界にむけてがん分子標的研究のリーダーシップをとることに大きな期待をかけられておられました。本学会はそんな先生の夢の実現にむけての第一歩ではないかと思えます。先生はがん治療研究を20年、30年とひたすら続けていけば1人前の研究者となり成果もでてくると言われていました。このシンポで講演された先生にゆかりのある研究者の方々のお仕事は“継続こそ力なり”を実証されている見事な研究成果の発表でありました。そして、先生は産学間の協力こそががん治療開発のトランスレーショナルリサーチに必要だと強調され多大の貢献をされてきました。本学会でのシンポ“最先端薬：ベンチサイドから前臨床までのステップアップ”でのがん創薬企業の研究者の方々への講演は日本のがん治療創薬研究の飛躍を大いに期待できる見事な内容だったと思います。さらに先生ご自身の“耐性克服薬”MS-209に関する治療薬開発研究における産学間のチーム力を大切にされたことは、大崎昭彦先生のご発表から十分理解できたのであります。そして何よりも、本学会への多くの皆様のご参加と会場のがん治療創薬へのあふれる熱気はこれからの本学会の発展を十分期待できると確信したのであります。

鶴尾隆先生という大きな支えを失いました。本当に残念でございます。先生へ、皆様と一緒に日本分子標的治療学会を、世界をリードする学会として今後発展させいくことをお約束させていただき本シンポジウムをおわりたいと思います。



## 細胞同期・細胞骨格

モデレーター 秋山 伸一（鹿児島大・院医歯・腫瘍学）  
曾和 義広（京府医大・院・分子標的予防医学）

### イントロダクション

真核細胞の細胞周期の進行は、タンパク質のリン酸化、分解、局在の変化などにより調節されている。その中でもリン酸化反応は重要な役割を担っておりがん治療の分子標的薬剤の開発にとって魅力ある標的である。

本セッションでは、肝癌におけるAurora kinase B経路の特異的活性化と動物実験でのAurora kinase B特異的阻害剤の抗腫瘍効果、DNAプライマーゼGANP異常による乳癌発生の分子機構、新規エストロゲン受容体活性化制御分子ERAP1の同定と機能の解析、スピンドルチェックポイントの解除過程に関与するp31<sup>comet</sup>によるp53転写活性化の制御、Aurora kinase阻害活性を有するシアノピリミジン誘導体の抗腫瘍効果が報告された。以下に本セッションで発表された研究成果を紹介する。

### サマリー

Aurora kinase Aが腫瘍形成機能を持つことは知られているが、Aurora kinase Bがヒト腫瘍発生前に癌遺伝子として働くのかよくわかっていない。田中（東京医科歯科大学）らは、肝癌の脈管浸潤遺伝子プロファイルのネットワーク解析により、Aurora kinase B経路が特異的に活性化されていることを示した。Aurora kinase B発現は無再発生存率、生存率と有意差を認め、genetic instabilityと相関した。また、このkinaseの特異的阻害剤は、マウス肝腫瘍モデルを用いた実験で抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

DNAプライマーゼ、GAMPが癌抑制遺伝子と

しての機能を持つのではないかと考え、阪口（熊本大学）らはその分子機能の解析を行った。その結果、GANPはSgo1mRNAの核から細胞質への輸送に必要であり、GANPの発現低下によりSgo1mRNAが細胞質に移行しないことによりSgo1蛋白質の発現が低下してコヒーシンがセントロメアに局在しなくなり染色体分配異常が生じ乳癌発症の一因となっていることを示唆した。

松尾（徳島大学）らは、乳癌で高頻度に発現が亢進しているエストロゲン受容体（ER）活性化制御分子ERAP1を見出した。ERAP1の発現を抑制すると乳癌細胞株の増殖が著しく抑えられることから、乳癌の増殖に重要な分子であることを明らかにし、その機能を解析した。ERAP1は、ER選択的調節因子PHB2と結合することを明らかにした。PHB2はE2存在下で細胞質から核に移行してERと結合し、その転写活性化作用を抑える働きを有する。ERAP1がPHB2と結合してPHB2の核内への移行を阻害することを示唆した。

スピンドルチェックポイントの制御因子Mad2に結合し、その機能を制御するp31<sup>comet</sup>について、土生（京都大学）らは解析を行い、その結果、p31<sup>comet</sup>は代表的な癌抑制遺伝子であり転写因子として機能するp53と結合し、そのp53のアセチル化を制御することにより、p53により転写制御される遺伝子の一つであり、CDK阻害因子として細胞周期制御に働くp21の転写発現を制御していることを見出した。

Aurora kinase阻害剤は、分子標的抗癌剤候補として注目されており、現在、複数のAurora kinase阻害剤に対して臨床試験が世界中で実施されて

いる。森岡（田辺三菱製薬）らは、静注型Aurora kinase阻害剤であるVX-680 (MK-0457：Vertex, Merck)に着目し、経口投与可能、阻害活性及び選択制が増強されたDEA-1382, -1669を合成し、ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果を見出した。

## まとめ

新規分子標的抗癌剤の創成において、標的分子の選定は最も重要な課題であり、本セッションでは遺伝子発現情報解析による標的分子の同定が報告された。また多くの分子が関与する細胞分裂期（M期）の分子機構が明らかになることで、M期を標的とした分子標的抗癌剤の創成も盛んとなり、Aurora kinase阻害剤は最も注目されている。適切な標的分子の設定と、それに最適に作用する化合物の発見、さらにはそのproof of conceptが分子標的抗癌剤の開発における要点であろう。



## 転写因子・DNA修復・テロメア

モデレーター 西山 正彦 (埼玉医大・国際医療センター・トランスレーショナルリサーチセンター)  
田原 栄俊 (広島大院医歯薬・細胞分子生物学)

### イントロダクション

特徴的な遺伝子発現形態をもたらす転写因子、特異なDNA修復メカニズム、細胞分裂回数を決定するテロメア、いずれも“がん”の生物学的特性を規定する中心的な要素であり、そのメカニズムの解明研究や制御剤の策定研究は、新規治療戦略の構築や分子標的治療薬の開発に大きく貢献している。本セッションでは、これら3要素にフォーカスをあてた新たなアプローチとして、腫瘍の5-fluorouracil (5-FU)感受性規定メカニズム、関連分子標的の新規スクリーニング法、制御剤、活性化経路の制御メカニズムなどの解明、開発研究が紹介され、興味ある知見が報告された。

### サマリー

5-FUは長きにわたり、がん薬物療法において中心的な役割を果たしてきた。しかしながら、その殺細胞効果に関わるDNA障害と修復のメカニズムについては、今も詳細が明らかではない。九州大学の同一グループから2題の発表があり、藤中らは、ニワトリB細胞株DT40の親株と相同組み換えと非相同的末端結合に関与する遺伝子のノックアウト細胞を用い、5-FUにより $\gamma$ H2AXのフォーカス形成を指標にDNA二重鎖切断が生じること、及びその感受性の決定に相同組み換えによる修復が深く関与していることを示唆した。また、北尾らは、DNA架橋形成に関わる修復に関与するファンコニ貧血の原因遺伝子FANCD2が形成する細胞内生化学経路(FA経路)に注目し、同経路に関わる遺伝子群も5-FU感受性

を決定する因子群であることを示唆した。5-FUに関しては薬剤標的であるTSや減成酵素であるDPDなど多くの感受性規定要因が知られているが、示された知見は同領域の研究に新たな展開をもたらす可能性がある。研究の進展を見守りたい。

癌研の清宮らは、ヒトがん細胞パネル39系におけるヒトテロメアに関連するバイオパラメータを定量数値化し、Telomere Fingerprint Database(TFD)を構築し、抗がん剤感受性データベースとの連携により、微小管標的薬剤の効果増強に寄与するテロメア・老化関連分子を示唆した。TFDにより清宮らが同定したテロメラーゼ阻害剤が短いテロメアをもつ細胞に高感受性で明らかにするなど、効果増強のみではなく新規テロメア関連分子標的の策定を通じて斬新な創薬にも貢献する可能性があり、抗がん剤スクリーニングデータベースなどとの具体的な連携戦略の確立など、今後の応用研究に期待したい。

広島大学の小島らは、テロメアG-tallに注目した研究を進め、ZnTMPyPやV-ATPaseの阻害剤コンカナマイシンBなどがG-tallの著明な短縮をきたし、抗がん薬として展開できる可能性を報告した。また、5-FUやシスプラチンなどの既存の抗がん薬ではG-tallの著明な短縮は認められなかったことから、テロメアt-loop構造維持に染色体末端の保護機構として重要な役割を担っているG-tallは従来にないユニークな創薬標的となりうるものと考えられる。示唆に富む発表であり、さらに多くの正常細胞やがん細胞を用いた仮説メカニズムや殺細胞効果の検証など、次なる展

開の礎となりうる成果といえよう。

慶応義塾大学の竹入らは、NF- $\kappa$ B阻害剤(-)-DHMEQを用い、同剤がRelB/p52の関与する慢性骨髄性白血病やB細胞の成熟に重要な役割を果たすnon-canonical NF- $\kappa$ Bに対してRelBの144Cysに直接結合することによって阻害作用を示すことを示した。(-)-DHMEQはp65/p50が関与するcanonical経路も、p65の38Cysに直接に結合してNF- $\kappa$ BのDNA結合を阻害することも明らかにされており、その作用メカニズムの新知見として興味深い。分子標的薬としてどのように展開可能か、臨床応用に向けて期待が大きくさらなる検討が強く望まれる。

東京大学の中川らは急性骨髄性白血病において最も高頻度に染色体転座の標的となる造血系転写因子AML1/Runx1に注目し、その機能不全による造血細胞の悪性化にNF- $\kappa$ Bシグナルの活性化が関与していることを示した。NF- $\kappa$ B経路がAML1/Runx1関連造血器腫瘍の治療標的となりうることを示唆し、転写因子NF- $\kappa$ Bを標的とした分子標的治療の可能性に新たな可能性を与える報告として意義あるものと評価される。実践臨床への応用、POP検証が期待される。

## まとめ

「がん分子標的治療へ向けてシーズ発見による創薬からバイオマーカー開発による育薬への展開」を目的とし、本第13回学術集会は、研究会から学会へと移行して最初の学術集会となる。本セッションの演題はいずれも新規性に富む研究であるが、すべて基礎的検討段階にある研究である。一刻も早く各々の研究が具体的な臨床開発、その基本戦略の構築段階に到達することを願ってやまない。



## 転移・浸潤

モデレーター 清木 元治 (東大・医科研・腫瘍細胞社会学)  
清水 史郎 (理研・ケミカルバイオロジー)

本ワークショップでは、主に薬剤 (tamoxifen、(-)-DHMEQ、スニチニブ、MK-571) による抗転移効果に関する演題4題の発表があった。発表や質疑応答時間が充分であったことなどから、ディスカッションは大変活発であり、また、会場も立見が出るほど盛況であった。

椿ら (近畿大・薬) は、tamoxifenによる転移抑制機構の解析を行った。細胞増殖を抑制しない濃度においてtamoxifenはB16BL6細胞の遊走や浸潤を阻害したが、その時にERKやAkt経路が抑制されていた。TamoxifenはPKCを阻害することが知られているが、彼らの実験系ではPKC $\alpha$ とPKC $\delta$ が優先的に抑制されていた。さらに、複数のMMPの発現もtamoxifen処理で低下していた。このことより、tamoxifenはPKCを阻害することにより、ERKやAkt経路を抑制することで、結果として種々のMMPの発現量を低下させ、がん細胞の転移を抑制したことが示唆された。

宮西ら (慶応大・理工) はNF- $\kappa$ B阻害剤の(-)-DHMEQを用いて卵巣がんにおけるNF- $\kappa$ 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RMG1細胞のようにNF- $\kappa$ Bが恒常的に活性化されている株があった。その細胞に(-)-DHMEQを処理することでMatrigel chamber assayで評価した浸潤能が抑制された。このときにuPAやMMP-2の発現低下、さらにはCXCR4の発現も抑制されていた。これらのことから、卵巣がんではNF- $\kappa$ Bの阻害が、uPAやMMP-2そしてケモカインのオートクライン的な活性化を抑制することで浸潤が抑制された可能性が示唆された。

湯浅 (秋田大/癌研) は、スニチニブの効果

を確認するために、腎細胞癌骨転移のマウスモデルを確立した。ACHN細胞にルシフェラーゼを遺伝子導入した細胞を樹立し、*in vivo* imaging system (IVIS) を用いて骨転移巣を定量した。その結果、スニチニブ処理でACHN細胞の骨転移が抑制されていた。フロアから、スニチニブが破骨細胞に与える影響についての質問がなされたが、現在検討中ということで、スニチニブによる骨転移抑制の詳細なメカニズム解析が期待された。

田中ら (慶応大・理工) は、EGFで誘導されるA431細胞の細胞遊走におけるロイコトリエンC4 (LTC4) の役割について解析を行った。阻害剤 (MK-571) を用いた検討から、LTC4受容体であるCysLT1が重要な役割を担っていることが示唆された。しかし、LTC4だけを処理してもA431細胞の遊走は亢進しなかった。種々検討を行った結果、A431細胞では、EGF処理によりCysLT1がプロテアソームにより分解されにくくなり、安定性が増加した結果、発現量が増え、LTC4を介したがん細胞の遊走を亢進していることが示された。

本ワークショップの4題の多くは昨年の本学術集会でも発表されていたものであり、研究の進展が著しいものばかりであった。

以上より、本ワークショップでは転移・浸潤の鍵となる様々な分子標的を阻害することで、転移・浸潤が抑制されうる可能性が示唆された。今後、がん細胞の転移・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。





## バイオマーカー

モデレーター 杉村 和朗 (神戸大院医・放射線医学)  
小泉 史明 (国立がん・研究・腫瘍ゲノム解析・情報  
研究部)

本ワークショップにおいては子宮頸癌の放射線治療予測因子の再現性 (W4-1)、新規癌関連因子ヒトC7orf24の転写機構の解析 (W4-2)、E708の第1相試験におけるバイオマーカーの検討 (W4-3)、治療切除不可能な進行・再発大腸癌に対してKRASおよびBRAF遺伝子変異解析を行った症例での治療成績の検討 (W4-4) と新たなMR撮像法である拡散強調画像 (Diffusion-weighted MRI: 以下DWI) とFDG-PET/CTによる肺癌患者の保存的治療の治療効果予測能に関する検討 (W4-5) と遺伝子レベルからMRIやFDG-PET/CTなどのミクロ病理レベルまでの生体情報を用いたバイオマーカー探索の検討という多岐にわたる内容の発表であった。

W4-1では播磨 (関西医大) は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について発表した。放射線治療目的に来院した子宮頸癌患者の初診時の血清を用いて、プロテインチップでバイオマーカー候補蛋白を検索し、蛋白Xを同定した。個々の子宮頸癌患者に最良の治療法を提供するオーダーメイド医療のための放射線治療効果予測としてのバイオマーカーに期待したい。

W4-2では大野ら (京都大学) は膀胱癌をはじめ様々な癌で発現しているC7orf24のプロモーター領域の特定を行い、イニシエーター配列を特定した後、その後の絞込みなどによりC7orf24の-165~-34にプロモーターが存在し、-371~-165は活性化領域の機能を有していることを解明した。

W4-3では軒原 (国立がんセンター中央病院) らはVEGFRs、PDGFRs、FGFRs及び-kitに対する

チロシンキナーゼ阻害剤であるE7080の第1相試験における血中バイオマーカーの変化、抗腫瘍効果及び病勢コントロール期間について検討し、治療前のSDF1 $\alpha$ 値ならびにc-kit陽性CECが最もE7080の効果予測に有用なバイオマーカーである可能性を示した。

W4-4では添田 (東北大学) らは、切除不能な進行・再発大腸癌において、KRAS及びBRAF遺伝子の変異解析を行い、cetuximabを含む治療法の成績と遺伝子変異の有無に関して検討した。そして、KRAS遺伝子解析においては36.7%で変異を認め、KRAS遺伝子変異を認めない症例においてはBRAF遺伝子変異を12.9%で認めるといった結果が得られた。またKRAS野生型の8症例ではPR 1例、SD6例という結果を得た一方、遺伝子解析を行った症例で、以前に行ったoxaliplatinまたはirinotecanを含む治療奏効率及びTTF中央値の検定では、遺伝子変異のある症例がない症例に比して治療成績がやや劣る傾向が示唆された。

W4-5では大野 (神戸大学) らはW4-1から4-4とは異なり、画像診断を用いた抗がん剤+放射線治療の治療効果予測を治療開始前のFDG-PET/CTと腫瘍組織内の水分子の拡散を直接評価する新たなMR画像であるDWIを用いて、PR群とSD+PD群の鑑別診断能及び予後予測能に関して検討した。本検討においてはDWIにおける見かけの拡散係数 (Apparent diffusion coefficient: 以下ADC) は至適cut-off値を設定した場合、FDG-PET/CTにおけるSUVよりも有意に正診率高く、PR群をSD+PD群から鑑別でき、より正確に治療効果予測を行うことが可能であることを報告した。

本ワークショップにおいては遺伝子や蛋白などをバイオマーカーとして応用することを目的とした基礎研究からその臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチと現在臨床応用されているPET/CTやMRIなどの最新の画像診断手法を保存的治療のバイオマーカーとして応用するという臨床応用研究の2つの方向性が示された非常に興味深いワークショップであった。前者は非常に微量の血液や組織などを採取して評価を試みるものの、現状では非常に高価であるという問題点があるのに対して、後者は現行の保険医療の範囲で得られた画像から可能な限り有意義な情報を提供しようとするものである。今後は両者の相補的あるいは融合研究などを行うことにより、真の分子標的治療を含めた保存的治療のバイオマーカーを探索していくことが必要ではないかと考える。



## 血管新生・低酸素 1

モデレーター 佐藤 靖史 (東北大・加齢研・腫瘍循環)  
高後 裕 (旭川医大・消化器血液腫瘍制御内科)

癌は血管新生を伴い、新生血管からの酸素や栄養素の補給は、癌の発育・進展にとって不可欠の要因となっている。しかしながら、癌組織の血流は一樣ではなく、腫瘍の増大や透過性亢進による間質圧の上昇のために血流不全を生じ、虚血領域が発生する。さらに、継続的な抗血管新生療法は、一時的な“血管正常化”の後、腫瘍血管を退縮させて癌の虚血領域を増大させる。その際、虚血に陥った癌細胞の多くは死滅するとしても、一部は低酸素・低栄養の環境にアジャストして生き残り、より悪性度の高い癌細胞へと性質を変換する可能性が指摘されている。このような観点から、腫瘍血管新生を制御することと同時に、癌細胞の特性を理解して、低酸素・低栄養状態に適応した癌細胞の、更なる悪性化を制御することが重要な研究課題として浮かび上がってきている。本ワークショップは、このような背景のもとに企画され、5人の演者がそれぞれの研究成果を発表した。

鈴木ら (慶應義塾大学) は、腎臓近位尿管上皮に局在する solute carrier transport (SCT) family 分子の腎癌における意義について報告した。腎癌細胞株786-Oを用いた解析からは、SCT family のうち organic anion transporter (OAT)1 が癌細胞に発現して抗癌剤の取り込みに関わっているが、その発現はアドリマイシンなどのカチオン性抗癌剤などによって減少し、結果的に抗癌剤抵抗性を来すことから、腎癌細胞における OAT1 の発現維持が抗癌剤に対する抵抗性低減に繋がることを提示された。なお、OAT1 は、低酸素によっても発現低下することが示唆されており、癌

の低酸素状態と抗癌剤抵抗性との関連においても注目されるべき分子であることが示唆された。

武内ら (京都大学など) は、低酸素環境に適応して生存する慢性骨髄性白血病(CML)細胞において、解糖系亢進によって蓄積する細胞毒 methylglyoxal(MG)を解毒する酵素 glyoxalase-1(Glo-1)の意義について報告した。低酸素状態に適応したCML細胞は、細胞増殖は遅いものの、一部癌幹細胞様の性状を呈して移植効率が高い。そのような細胞はGlo-1を発現しており、Glo-1阻害剤で治療することによって移植マウスの生存期間は有意に延長したことから、低酸素環境に適応した、従来の方法では治療困難なCMLに対するGlo-1阻害剤の有効性が提示された。

芳賀ら (癌研) は、癌細胞が低栄養状態に適応して生存できるメカニズムを、ミトコンドリアと小胞体ストレス応答(UPR)との関連から解析した結果を報告した。ミトコンドリアDNAを欠失した変異細胞はグルコース飢餓により速やかに死滅したこと、また各種固形癌細胞株の全てにおいてミトコンドリア電子伝達系阻害剤がグルコース飢餓によるUPRを阻害したことなどから、癌細胞が低栄養状態に対する耐性を獲得する上でミトコンドリアが重要な役割を担っていることが可能性が提示された。

姥ら (九州大学) は、各種の癌で発現する N-myc downstream-regulated gene-1 (NDRG1)/Cap43 の胃癌における意義を腫瘍血管新生との観点から解析した結果を報告した。ヒト胃癌組織の免疫組織学的解析ではNDRG1/Cap43の発現は浸潤マクロファージ数や腫瘍血管密度と相関し、ヒ

ト胃癌細胞株にNDRG1/Cap43遺伝子を安定導入すると、血管新生関連因子の発現がNDRG1/Cap43と相関したことから、NDRG1/Cap43は胃癌の悪性進展を反映する分子標的である可能性が提示された。

笹島ら（旭川医大）は、膵臓癌におけるHedgehog(Hh)の意義を、腫瘍血管新生と骨髄由来細胞との観点から解析した結果を報告した。膵臓癌細胞株のxenograftモデルに対するSmoothened阻害剤のcyclopamineの治療における腫瘍血管の断片化・狭小化、骨髄細胞動員の減少、腫瘍血管の壁細胞被覆の低下、angiopoietin-1とIGF-1の発現変動、さらには膵癌自然発症マウスPdx-Cre;Kras;p53lox/+における骨髄細胞やHhシグナルの変動などから、Hhは膵発癌の後期において、骨髄細胞による新生血管の維持・安定化に関わる可能性が提示された。

腫瘍血管新生におけるVEGFの重要性が証明され、VEGFシグナルを標的とした抗血管新生療法が、癌の実地臨床に導入されたが、同時にVEGFシグナル遮断だけでは解決出来ない問題点も露呈してきた。VEGF以外の血管新生促進因子や骨髄由来細胞などの腫瘍血管新生における意義を明らかにし、それらを標的とした治療薬を開発することで、より効果的な抗血管新生療法を確立することが期待されるが、それと同時に、抗血管新生療法でも生き残る癌細胞への対処が重要な課題としてクローズアップされている。本ワークショップを契機として、このような問題点を解決する独自の研究が、我が国で発展することを期待したい。



## 血管新生・低酸素2

モデレーター 石岡 千加史 (東北大・加齢研・癌化学療法)  
宇津木 照洋 (大鵬薬品(株)・飯能研究セ)

癌の増殖、転移といった特質や、抗がん剤や放射線の感受性に、低酸素をはじめとする癌特有の微小環境が重要な役割を果たしていることが知られている。Semenza博士らによりHIF-1が低酸素状態に特有な遺伝子発現調節のキープクターである事が発表された後、HIF-1を中心とする低酸素ストレス応答メカニズムに関する研究が進展している。さらに、近年、EGFR阻害剤であるゲフィチニブ、エルロチニブ、cKIT阻害剤であるイマチニブ、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブなどの分子標的薬が、低酸素に関連するシグナルを阻害することで間接的にHIF-1による転写活性化を阻害していることが明らかになり、固形腫瘍に特異的な環境であるハイポキシアの応答に関わる因子が、新たな癌治療のターゲットとして注目を集めている。本ワークショップでは血管新生に関わる因子、低酸素シグナルを標的とした阻害剤、低酸素環境の検出方法とその環境で発現するアポトーシス誘導タンパク、に関わる4演題が発表された。

細井ら(九大)は、同グループにより単離されたNDRG/Cap43が、膵癌においてIKK $\beta$ の発現抑制を通じてNF $\kappa$ B経路を抑制し、血管新生や腫瘍増殖を調節している可能性を示唆した。NDRG/Cap43は、CXCケモカイン、VEGF-A、MMP-6の発現抑制による、癌間質へのマクロファージや好中球の浸潤阻害、血管新生阻害のみならず、癌細胞への直接作用による増殖制御を通じて、癌の悪性化に関わっていると考えられる。胃癌細胞株においてはNDRG/Cap43の発現が、細胞増殖に影響しない事、血管新生因子の発現

を逆に亢進する事を、同グループは本会の別セッション(W5-4)で発表しており、細胞株ごとに異なる制御機構が存在する可能性が示唆された。機能調節など、今後明らかにすべき点はあるが、NDRG/Cap43が癌の悪性診断、治療に向けた新しい標的分子となりうる可能性が示された。

中村ら(学習院大学)は、HRE(hypoxia-response elements)のレポーターアッセイ系で、HIF-1 $\alpha$ の細胞内蓄積を阻害する新規化合物GN6767を見出した。演者らが先にHIF-1 $\alpha$ 阻害剤として見出していたAAL993がHIF-1 $\alpha$ のmRNAレベルを低下させるのに対し、この化合物は、HIF-1 $\alpha$ のmRNAレベルに影響を与えない事から、HIF-1 $\alpha$ の分解を促進している可能性が示唆された。プロテアソーム系に対する直接作用は無い事から、HIF-1 $\alpha$ のprolyl hydroxylaseによるプロリン水酸化を阻害することでpVHLの結合、それに続くユビキチン化を阻害しているのではないかと推測している。VEGFの産生を阻害することから、*in vivo*においても血管新生を阻害し抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。

近藤ら(京大)は、HIF-1 $\alpha$ タンパク中にあり酸素依存的なHIF-1 $\alpha$ の分解を制御しているODD(Oxygen-Dependent Degradation)ドメインと、アポトーシス誘導能を有するProcaspase-3を融合した、POP33とよばれるタンパク質の抗腫瘍効果について報告した。正常細胞内では、POP33は速やかに分解されるが、固形癌などの低酸素細胞内ではCaspase-3をリリースし、癌細胞特異的にアポトーシスを誘導するというメカニズムである。POP33は、膵臓がん同所移植腫瘍に対し局所浸潤

を阻害するとともに、延命効果を示した。また、演者らは、低酸素イメージング用プローブ開発を目指し、HREをプロモーターとしてルシフェラーゼを発現するヒト膵癌培養細胞株を樹立した。この細胞は低酸素環境下で特異的に発光することから、*in vivo*イメージングによる低酸素状態のモニターを可能にした。先の低酸素癌細胞をターゲットとした抗癌タンパク質の有効性を診断するツールにつながるものとして期待される。

野田ら（大阪市立大学）は、胃癌細胞が低酸素下で腹膜に接着し、腹膜転移を引き起こす事に着目し、正常酸素環境と低酸素環境下における胃癌細胞のマトリゲルへの接着能と、低酸素環境で特異的に起こるシグナル伝達経路を解析した。そして、低酸素環境で癌細胞の接着能が亢進すること、その際、インテグリンの発現が亢進し、その亢進にはTGFβシグナルが関わっていることを見出した。TGFβがその受容体に結合すると、Smadがリン酸化され、複合体を形成し細胞核へ移行後、インテグリン等の細胞接着因子の転写を活性化する事が知られているが、低酸素環境ではSmadのリン酸化が亢進していることがWestern Blotで確かめられた。TGFβの阻害剤がこのリン酸化を抑制することから、低酸素環境によってTGFβシグナル経路が活性化し、インテグリンの発現亢進を通じて癌細胞が腹膜等へ接着しやすくなるというメカニズムが推測された。また、TGFβ阻害剤は、低酸素によって誘導されるこのシグナルを遮断するため、腹膜転移抑制剤としての応用が期待される。

#### まとめ

このセッションで紹介された、血管新生に関わる因子、低酸素環境で活性化されるシグナル伝達経路は、いずれも癌治療の分子標的となる可能性があり、それらの活性調節剤は、今回紹介された化合物、融合タンパク質を含め、臨床への応用が期待される。



## がん遺伝子産物

モデレーター 杉本 芳一（慶應大・薬・化学療法学）  
木村 晋也（佐賀大・医・血液・呼吸器・腫瘍内科）

### イントロダクション

がん分子標的治療のtargetの条件としては、細胞のがん化に寄与していること、がん細胞の増殖・生存にessentialなfunctionを持っていることなどがあげられる。多くのがん遺伝子産物がこれに該当する。そしてがん分子標的治療薬が実際の抗腫瘍作用を示すためには、targetタンパク質の機能の阻害ががん細胞の増殖停止やアポトーシス誘導につながる必須である。本ワークショップでは、タンパク質リン酸化酵素やシグナル伝達調節タンパク質について、がん治療の標的としての位置づけから、リード化合物の探索、臨床に向けた開発までの発表があった。

### サマリー

金沢大学がん研究所の向田は、Pim-3の膵臓がん細胞での発現亢進機構とPim-3阻害剤による膵臓がん細胞株増殖の抑制について報告した。セリン/スレオニン・キナーゼのPim-3は、Badのリン酸化・不活化を介してアポトーシスを抑制する。Pim-3は膵臓がん細胞で高発現し、アポトーシス抑制的に働いている。Pim-3の活性を阻害する化合物として、植物アルカロイドのステモナミドに属する数種の化合物が得られた。ステモナミドは、種々のヒト膵臓がん細胞にアポトーシスを誘導し、細胞増殖を抑制した。また、ヌードマウスに移植した腫瘍に対しても効果を示した。以上の結果から、Pimキナーゼ阻害活性を持つステモナミドが、新規の膵臓がん治療薬のリード化合物となりうる可能性が示唆された。

京都大学医学部の田中らは、新規マルチター

ゲット型チロシンキナーゼ阻害薬AT9283の、T315Iを含むイマチニブ耐性変異BCR-ABLに対する効果について報告した。AT9283は、BCR-ABL、Aurora kinase、JAK2などを阻害する。AT9283は、T315Iを含む種々の変異BCR-ABLを発現する細胞に効果を示した。また、AT9283は、Bcl-xL高発現、Bimノックダウンによるイマチニブ低感受性CML細胞株に対しても効果を示したが、P糖タンパク質高発現株には効果を示さなかった。AT9283はSTAT5およびHiston H3のリン酸化を抑制し、BCR-ABLおよびAuroraの両シグナルを同時に阻害した。以上より、AT9283はwt BCR-ABLのみならず、T315I/BCR-ABLに対しても有効であり、今後の臨床応用が期待される。

協和発酵キリンの塩津らは、新規白血病治療薬FLT3/Aurora/ABL-T315阻害剤KW-2449の創製について報告した。KW-2449は、AML患者の30-40%で変異/過剰発現が明らかになっているFLT3キナーゼを標的とした分子標的薬である。KW-2449は、FLT3、FGFR1、BCR-ABL-T315IおよびAurora kinaseに対する酵素阻害作用を示す。KW-2449は、FLT3-ITD変異をもつMOLM-13 AMLの腫瘍移植モデルにおいて、腫瘍消失を伴う効果を示した。KW-2449は、AMLのみならず、T315I変異を持つイマチニブ耐性のCMLの治療薬としても期待される。現在、米国で臨床試験が進行中である。

国立感染症研究所の深澤は、cis-enone resorcylic acid lactonesによるチロシンキナーゼ阻害について報告した。hypothemycin、LL-Z1640-2、L-783,277などのcis-enone resorcylic acid lactones

(cis-enone RALs) は、活性中心にシステインを持つプロテインキナーゼに共有結合してその活性を阻害する。cis-enone RALsによって阻害されるチロシンキナーゼは、FLT1、KDR、FLT4、FLT3、KIT、PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ の計7種である。cell-based ELISAによりcis-enone RALsのチロシンキナーゼに対する作用を調べたところ、cis-enone RALsの活性は、標的システイン依存的であった。また、cis-enone RALsはFLT3-ITDなどの薬剤耐性変異型のチロシンキナーゼにも有効であることが示された。

癌研究所の井上らは、癌遺伝子Ski/SnoNによるp53活性制御機構の解析について報告した。Ski/SnoNは、Smadに結合してその機能を阻害することで、TGF- $\beta$ シグナルを阻害するがん遺伝子である。ヒト乳がん細胞MCF7にsiRNAを導入してSki/SnoNの発現を抑制するとp53の転写活性が増強され、また、p53依存性の細胞周期停止ならびにアポトーシスが增強された。Ski/SnoNをMCF7に過剰発現させるとp53の活性化が抑制された。さらにSki/SnoNはヒストン脱アセチル化酵素をp53ヘリクルートし、p53の脱アセチル化を誘導してp53のDNA結合能を低下させることが示された。以上より、Ski/SnoNはTGF- $\beta$ シグナルの阻害とp53経路の遮断の2つの機構で細胞癌化に寄与することが明らかとなった。

## まとめ

本セッションでは、新しい分子標的としてPim-3とSki/SnoNが紹介された。また、リード化合物あるいは臨床開発中の化合物として、Pim-3を阻害するステモナミド、BCR-ABL-T315I、Aurora kinase、JAK2などを阻害するAT9283、FLT3、FGFR1、BCR-ABL-T315I、Aurora kinaseなどを阻害するKW-2449、活性中心にシステインを持つキナーゼを阻害するcis-enone resorcylic acid lactonesが紹介された。日本発のがん分子標的治療薬の開発に期待したい。





## 耐性因子・感受性因子

モデレーター 桑野 信彦 (九大・先端融合医学レドックスナビ)  
河野 公俊 (産業医大・分子生物学)

抗がん剤耐性や感受性を制御するメカニズムや標的分子の研究はいわゆる古典的なABCトランスポーターや解毒・抱合システムに代表される耐性研究分野に加えて広く分子腫瘍学の研究分野に広がっている。本ワークショップでは、アポトーシス、シグナル伝達・転写系、細胞接着さらにストレス応答システムなど、多岐にわたる耐性や感受性を決定する標的分子の発表が行われた。

野口 (慶応大) らは、カポジ肉腫関連ウイルス感染がん細胞に対する分子標的治療の可能性に関して、ウイルス由来の遺伝子産物の安定発現細胞を樹立して既知の抗がん剤感受性を検討した。アポトーシスを誘導するvFLIP-like inhibitor に注目し、vFLIP過剰発現HEK293細胞が親株に比べていくつかの抗がん剤に感受性をしめすことを観察した。そのメカニズムとして、変異vFLIP過剰発現HEK293細胞ではNF- $\kappa$ B経路の活性化がみられないことを示した。NF- $\kappa$ B経路の今後の詳細な解析に期待したい。

PI3Kはがんの増殖・生存にかかわることから、がん治療の有力な分子標的と考えられている。且 (癌研) らはヒトがん細胞パネルを用いて、彼らが発見したPI3K阻害剤ZSTK474と既存のPI3K阻害剤の感受性を比較し、PI3Kの遺伝子変異の影響を検討した。その結果、同薬剤は変異体PI3Kと野生型PI3Kに対して同レベルの感受性を示し、変異体PI3Kの酵素活性を野生型と同様に阻害することを明らかにした。

CD9は、細胞膜結合型細胞増殖因子や接着分子などと会合し細胞膜上で複合体を形成し、細胞の増殖や運動能を制御する膜蛋白である。大谷 (阪大) らは、小細胞肺がん細胞株でCD9の発現が低

いこと、また再発・転移巣でのみCD9の発現する症例の経験から、CD9に着目して解析してきた。彼らは、CD9がDNA損傷をおこす抗がん剤で発現誘導されること、耐性細胞でもその発現が亢進していることも見出している。siRNAを用いた解析から、耐性細胞が示すインテグリン発現と細胞接着能の亢進がCD9依存性であることを明らかにした。さらに抗CD9抗体が耐性細胞にアポトーシスを誘導できることも明らかにし、CD9が新しいがん治療の分子標的となる可能性を示した。

最後に、インシリコスクリーニングによる小胞体ストレス応答阻害剤の探索が斎藤 (癌研) らにより報告された。腫瘍組織は増殖に伴い様々なストレス下で生存しているが、がん細胞はストレス耐性・薬剤耐性の形質を獲得することになる。彼らは小胞体ストレスを標的にする薬剤として、見出していたversipelostatin とbiguanide の存在下の遺伝子発現情報をもとにスクリーニングを行った。その結果、7種類の化合物が新たに同定されたが、この中にすでに抗腫瘍活性を示す薬剤が含まれていたことから、有力な方法であることも検証された。新たに見出された薬剤の作用機序の解析が今後の課題である。

現在、キナーゼ阻害剤のようなoncogene addictionを標的とした創薬研究が活発になってきている。本ワークショップの発表でも示唆されるように、薬剤耐性/感受性の標的分子も多岐に渡っている。耐性機序の解明はnon oncogene addiction に関与する新しい分子標的やバイオマーカーの発見にも貢献することが予想される。この研究分野は一層重要になっていくであろう。



## アポトーシス・増殖因子・サイトカイン

モデレーター 井本 正哉 (慶応大・理工・生命情報学)  
片桐 豊雅 (徳島大・疾患ゲノム研究・ゲノム制御)

細胞のがん化において、がん遺伝子の活性化とともに、がん抑制遺伝子の変異によるアポトーシス経路の不活性化が必要となる。また、がんの抗がん剤耐性などの治療抵抗性の原因としては、アポトーシス機構の欠損や抗アポトーシス機構の亢進が原因であることも報告されてきている。このようながんにおける分子標的治療の基本は、がん特異的に異常をきたしている分子を標的とすることによって、がん細胞のみを選択的に死に至らしめることである。この概念から、がん細胞特異的に起こるアポトーシス制御因子の過剰発現や欠損は、非常に有力ながんの治療標的分子と考えられる。こうした考えから、現在、がんにおけるアポトーシス制御機構の異常を標的とした薬剤の探索や開発がされ、臨床応用が進められている。しかしながら、これらが、臨床がんに対してどのような効果を示すかについては、まだ不十分であることが否めず、さらなるアポトーシス制御因子を標的とした治療薬の開発やその効果のメカニズムの解明が必要である。このような課題を見据えて、本ワークショップでは、6演題が発表された。

慶応大学の河村らは、多くのヒト腫瘍で発現亢進しているアポトーシス抑制タンパク質XIAPに着目し、XIAPにより阻害されたcaspase-3の活性回復を指標とした天然型非天然化合物ライブラリーを用いたスクリーニングについて発表した。その結果、顕著にcaspase-3の酵素活性回復を認める化合物を3種類同定し、そのうちの1つはパクリタキセルなどの抗がん剤に対する感受性も細胞レベルで向上させることも報告した。今

後は、さらなるがん選択性の向上や*in vivo*抗腫瘍効果、治療抵抗性に関与するメカニズムの解明の検討が望まれる。

崇城大学の松岡らは、リン脂質とミセル界面活性剤から構成されるハイブリッドリポソーム(HL-23)の制がん効果について発表した。このHL-23は、コトナラット胃腫瘍由来がん細胞においてcaspase-3,-8,-9などの活性亢進することで顕著なアポトーシス誘導による抗腫瘍効果を認めた。従来のハイブリッドリポソームとは異なり、抗がん剤を含まずに抗腫瘍効果が認められ、またドラッグデリバリーシステムとしても期待できることは非常に興味深い。今後、がん特異性に対する検討、様々なヒト癌腫における効果の検討が期待される。

近畿大学の岩朝らは、アポトーシス阻害タンパク質であるsurvivinの新規低分子阻害剤YM155に着目し、その治療抵抗性への関与について報告した。肺がん細胞株にYM155添加することによるsurvivinの発現抑制によって、放射線感受性が向上することが示され、YM155による治療は、放射線抵抗性や予後不良改善につながる可能性が高い。

富山大学の櫻井らは、これまでにTNF- $\alpha$ 刺激したHeLa細胞ではEGFRがリン酸化されていることを報告してきたが、今回、そのリン酸化部位がThr-669とSer-1046/1047であることを明らかにした。さらにSer-1046/1047のリン酸化はTAK1-p38経路を介していること、またこの部位のリン酸化がアポトーシス抑制作用を示すことを報告し、ストレスシグナルによるEGFRシグナルの修飾が

TNF- $\alpha$ 感受性に關与する事を示唆した。

また、昭和大学の森らは、EGFRの発現低下細胞ではTRAILに高感受性を示し、また、EGFR阻害剤を使用する事でTRAILの感受性を増強することを見いだした。さらにTRAIL刺激によりEGFRの活性化が観察され、anti-apoptotic signalが活性化されたことも報告した。これらの発表はデスレセプターシグナリングとEGFRシグナリングとのクロストークがデスリガンドによるアポトーシス感受性に關与している事を示唆している。

一方、近畿大学の椿らは多発性骨髄腫細胞によって分泌されたマクロファージ炎症性タンパク質1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )が破骨細胞形成を誘導する機構を解析し、MEK/ERK/c-Fos経路の活性化が關与することを見だし、さらにMEK阻害剤がMIP-1 $\alpha$ による破骨細胞形成を抑制する事を報告した。今後、MEK阻害剤が多発性骨髄腫にどのような効果を示すかin vivo実験の結果が期待される。

以上のように本セッションではアポトーシス抑制機構を標的とした薬剤や、デスレセプターシグナリングとEGFRシグナリングのクロストーク、多発性骨髄腫にかかわる破骨細胞形成機構などのテーマが報告され、従来のアポトーシス誘導活性を有する治療薬シード探索のストラテジーとはひと味違う研究の方向性が提示されており、アポトーシスを標的とした分子標的治療薬の開発に貴重な情報を提供することが期待される。



## 腫瘍免疫・抗体療法

モデレーター 入村 達郎（東大・院薬・生体異物学）  
西岡 安彦（徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス・  
呼吸器・膠原病内科学）

本ワークショップでは、腫瘍免疫に関する5題が発表された。一般的に免疫療法は、抗体を用いた液性免疫による治療（抗体療法）、細胞障害性T細胞を誘導する細胞性免疫による治療（がんワクチン療法）に分けられる。現在、抗体療法は分子標的治療の一つの柱として薬剤開発の中心にあり、標的分子の探索に加え効果増強へ向けた抗体のエンジニアリングが主題となっている。一方、がん抗原に対するワクチン療法は臨床開発段階にあるのが現状で、今後の臨床試験の結果にその成否がかかっているといっても過言ではない。また、がんの免疫療法を困難にしている免疫制御分子に関する基礎解析も重要な検討課題である。本セッションで発表された5題の内訳は、抗体関連の演題が3題、腫瘍抗原1題、免疫制御分子の解析1題であった。

まず大植ら（川崎医科大学）は、肺がんにおける新たながんワクチン療法の標的分子としてがん精巢抗原の一つであるXAGE-1bに注目し、肺がん患者におけるXAGE-1bに対する免疫応答について解析した。その結果、非小細胞肺がん患者162例の中で、16例(9.9%)にXAGE-1b抗体を検出し、この抗体陽性患者9例の中で6例(66.7%)に特異的CD4<sup>+</sup>T細胞を検出した。一部の患者ではXAGE-1b特異的CD8<sup>+</sup>T細胞の誘導も可能であり、XAGE-1bを標的としたがんワクチン療法のアプローチが可能であることを示した。しかし、CD8<sup>+</sup>T細胞が誘導されたのは4例であり、普遍性を持つワクチンに用いるがん抗原であるかどうかは不明であった。今後は、実際のがんワクチン療法の有効性を検証する試験デザインの検

討が重要となると予想される。

次に、石井ら（協和発酵キリン株式会社）は、ヒト化抗ガングリオシドGM2抗体BIW-8962の多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果について報告した。実際の骨髄腫患者15人中11人でGM2発現を認め、GM2陽性骨髄腫細胞に対してBIW-8962はADCC活性を誘導した。SCIDマウスモデルにおいても抗腫瘍効果が確認されており、現在臨床第I相試験の準備が多発性骨髄腫に対して進められているとの発表であった。討論の中で免疫グロブリンを多量に放出する多発性骨髄腫が実際にADCCによって殺傷されるかどうかについて問題が提起されたが、抗腫瘍効果は示されており今後の展開に期待したい。

木下ら（鳥取大学）は、肺腺がん切除組織におけるNKG2Dリガンドの発現に関する検討を行った。NK細胞表面のNKG2D受容体は、がん細胞表面のNKG2Dリガンドを認識しNK細胞の活性化に関与する。一方、肺腺がん患者80例中NKG2Dリガンド強発現は31例にみられ、強発現症例の生命予後は不良であった。NKG2Dリガンドは、細胞表面から切断され血中に遊離し、NK細胞の活性化を阻害するとの仮説で説明されたが、実際のがん組織におけるNKG2Dリガンドの発現と血中のNKG2Dリガンドレベルの相関を確立すること等、今後の検討が興味深い。

林ら（東北大学）は、EGFRとCD3の両者に結合する2重特異性抗体を作製し、ヒト胆管がんへの効果をSCIDマウスを用いて、特にFc融合型の効果として検討した。その結果、従来から報告しているdiabody型や臨床で使用されている

Cetuximabより高い抗腫瘍効果を確認された。  
EGFR発現腫瘍への臨床応用が期待される。

最後に三嶋ら（癌研化学療法センター）は、RituximabのADCC活性を補体系が抑制している可能性を報告した。すなわち、補体添加で、C2及びC4の活性化が起こる古典経路に依存してADCCが抑制されるとの結果であった。実際の生体内でどの程度関与しているかについては不明な点も多く、そのメカニズムの解析とともに今後の検討が待たれる。

今回の一般演題（ワークショップおよびポスター）の中で、免疫学的アプローチに関する演題は比較的少なかったが、抗体は分子標的治療の柱という考えも台頭している。ワクチン療法は実用性という観点からはまだまだ課題の多い領域ではあるが、患者からの期待の大きい分野でもある。今後のがん抗原を標的とした治療の開発研究に期待したい。



## 造血器腫瘍と分子標的

モデレーター 堀江 良一（北里大・医・血液内科）  
安倍 正博（徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス・  
生体情報内科学）

### イントロダクション

造血器腫瘍では慢性骨髄性白血病(CML)に対するメシル酸イマチニブや急性前骨髄球性白血病(APL)に対するレチノイン酸が低分子化合物による分子標的療法の有用性を証明し、これらの薬剤は現在“エース”として臨床の現場で活躍している。しかしながら大部分の造血器腫瘍では従来の多剤化学療法が行われ、適応のある症例では造血幹細胞移植が行われているのが現状である。難治性造血器腫瘍に対する分子標的療法の確立が模索される一方で、分子標的薬に対する抵抗性という問題が新たな課題として提示されている。本セッションでは難治性造血器腫瘍の代表の一つである多発性骨髄腫(MM)、白血病を含む造血器腫瘍に対する新規分子標的療法、CMLのメシル酸イマチニブ耐性克服のための新たな分子標的に関してあわせて5演題が発表された。

### サマリー

八尾ら（京都大学）はWnt/ $\beta$ -catenin シグナル経路の下流のエフェクター分子である $\beta$ -cateninの過剰発現がMM増殖に関与していることを背景として、新規Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル阻害剤、AV-65のメルファランに耐性を含むMM細胞株、MMモデルマウスでの有用性示し、AV-65はMMにおける新規治療薬となりうることを示した。今後、AV-65はサリドマイドやボルテゾミブなどのMM治療薬との併用や、これらの薬剤への耐性を獲得したMMの治療への応用への可能性について検討が予定されている。

古林ら（京都府立医大、京都大学、癌研究会）は $\beta$ ガラクトシド結合性レクチンであるGalectin-9(Gal9)の抗腫瘍効果に着目し、ヒト安定化Gal9(hGal9)（ガルファーマ社（株））がボルテゾミブ低感受性細胞株を含むMM細胞株や予後不良染色体異常を有する患者由来MM細胞において増殖抑制効果、アポトーシスを示し、これがJNK p38MAPK経路を介していることを示唆することを示した。MMモデルマウスでの有用性と合わせhGal9の新規MM治療薬としての可能性を示した。

竹内ら（徳島大学）は骨基質に多量に蓄積されている骨芽細胞分化抑制因子であるTGF- $\beta$ がMMの骨吸収に伴い放出されていることに基づき、TGF- $\beta$ 受容体(AKL5)阻害剤がMMにおける骨芽細胞分化およびMM進展に及ぼす影響を検討した。AKL5阻害剤による検討により、MMでみられる骨芽細胞分化の抑制が骨病変形成のみならずMM細胞を成熟骨芽細胞による生存抑制から回避させていると考え、AKL5阻害剤は骨形成の回復と同時にMMの進展を抑制しうる新規治療法となる可能性を示した。

本間ら（島根大学）はジャスモン酸誘導体が急性白血病をはじめとする株化細胞のみならず骨髄、末梢血より得た腫瘍細胞の分化誘導に有効であること、異性体の検討では天然型がより効果的であることを明らかにした。さらにジャスモン酸誘導体による白血病細胞の分化誘導機構は植物再分化ホルモンのisopentenyladenineとの共通点を示し、安全性も合わせて臨床応用の可能性を示唆した。

長尾ら（京都大学）はCML幹細胞の維持に

Wnt/ $\beta$ -cateninシグナルが重要であると報告されていることを踏まえ、新規 $\beta$ -catenin阻害剤AV-65を用いて、AV-65が各種CML細胞株（イマチニブ感受性、イマチニブ耐性；BCR-ABL高発現、LYN高発現、T315I変異）への有用性を示し、「 $\beta$ -catenin阻害療法」が確立されればCMLの薬剤耐性克服のみならず、CML幹細胞による再発も防ぐことが期待されることを示唆した。今後、正常幹細胞への効果、*in vivo*での効果の検討が予定されている。

## まとめ

本ワークショップでは“エース”と言える薬剤を模索しているMMをはじめとする白血病、造血器腫瘍と“エース”と言える薬剤が登場したあとの薬剤耐性の克服に挑戦しているCMLの組み合わせとなった。まさに果てしない戦いであるが、地道な研究の継続が新規分子標的療法の確立、分子標的療法に対する耐性の克服を通して、造血器腫瘍の予後のさらなる改善へと導いてくれることを確信させてくれるセッションとなった。



## 分化誘導・ホルモンレセプター

モデレーター 金山 博臣 (徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス・  
泌尿器科学)  
大家 基嗣 (慶應大・医・泌尿器科学)

前立腺癌診療での最大の課題はホルモン治療に抵抗性となった進行がんに対する治療である。前立腺癌の増殖がアンドロゲンに依存することから精巣由来のテストステロンを去勢域まで低下させることを目的としたLH-RHアナログの投与と副腎由来のアンドロゲンの作用を細胞レベルで阻害させるアンドロゲンレセプター(AR)に対する拮抗薬(アンチアンドロゲン剤)を合わせて使用するmaximum androgen blockade (MAB)療法が広く施行されている。進行性前立腺癌は治療開始当初はMAB療法に反応するが、早晚抵抗性となる。最近ではタキソテールとプレドニンの併用療法がホルモン不応性前立腺癌に対して施行されているが、患者の生存期間の延長に大きく貢献してはいない。

注目すべき現象はたとえホルモン不応性になっても、依然としてARが活性化しているということである。マウスモデルでの検討ではARのmRNAはホルモン不応性になると増加している(Chen CD et al: Nat Med 2004)。また、ホルモン治療を受けている患者の前立腺癌組織内ではテストステロンはかえって上昇し(Montgomery RB et al: Cancer Res 2008)、副腎由来のアンドロゲンも低下していないことが報告された。前立腺癌組織でのde novoのアンドロゲンの産生を抑制すること、AR活性を完全に抑制することの必要性が問われている。前立腺癌組織ではコレステロールからテストステロン産生までを誘導する代謝酵素が備わっている。ステロイド代謝酵素の阻害薬も治療のオプションとなりうる。CYP17の阻害薬であるabirateroneの臨床成績が最近報告され

た(Attard G et al: J Clin Oncol 2009)。一方、従来のアンチアンドロゲン剤(ビカルタミド、フルタミド)はホルモン不応性前立腺癌では十分にARを阻害できていないと考えられている。さらに強力なアンチアンドロゲン剤の出現が期待されてきた。第2世代のアンチアンドロゲン剤が最近開発され(Tran C et al: Science 2009)、この分野の研究は活気づいている。

一方でホルモン不応性前立腺癌ではARに依存しない増殖あるいは進展メカニズムも指摘されており、治療のターゲットとすべきであると考えられる。サイトカインあるいは増殖因子に依存したAR以外の転写因子の活性化が指摘されている。

本ワークショップでは前立腺癌に対する新たな治療方法の探索として、4題の発表があり、活発な質疑応答がなされた。前半2題はいずれも慶應義塾大学泌尿器科学教室からの演題であり、AR以外の転写因子に着目した新規の分子標的治療を目指したものであった。宮嶋らは前立腺癌の進展における血管新生に着目し、angiotensin II type-1 receptor (AT1R)阻害薬が血管新生の抑制によってホルモン不応性前立腺癌に有効であることを報告した。その機序として、AT1R阻害薬が転写因子であるEts-1とHIF-1 $\alpha$ を抑制していることを示した。菊地らは前立腺癌細胞に対して放射線治療を行うと転写因子であるNF- $\kappa$ Bが活性化されることに着目した。放射線抵抗性の機序となっている可能性の観点から、新規のNF- $\kappa$ B阻害薬であるDHMEQを併用し、前立腺癌細胞に対して放射線治療の感受性が増強することを示した。



後半の2題はARに関する演題であった。山崎ら（微化研）らはアンドロゲン依存性であるLNCaP細胞を使用し、微生物代謝産物からARの阻害作用を有する物質のスクリーニングを行い、N-Deoxynortryptoquivaline(DNT)を発見した。DNTはARの核内移行を阻害することにより、ARの転写活性を抑制した。従来のアンチアンドロゲン剤と比較した検討の結果が待たれる。岡部ら（癌研有明）は再燃性前立腺癌には短鎖型のARが存在し、核内に常駐していること、この短鎖型ARを抑制する化合物が治療薬としての可能性を有することを発表した。ホルモン抵抗性の機序にどうこの短鎖型のARが関連するのであろうか。興味深い課題である。

4題の演題はすべて時宜を得た演題であり、いかにARの活性を抑制するか、あるいは治療のターゲットとしてAR以外の転写因子をいかに阻害していくかのアプローチを端的に示している。ホルモン不応性前立腺に対する治療はARの発現あるいは活性を抑制することを軸に展開していくと考えられる。しかし、ARに依存しない増殖シグナルを抑制する分子標的薬の開発も今後必要となってくると考えられる。ARにdependentな系とindependentな系を統合的に研究することが求められている。



## 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

吉田 稔 (理研・ケミカルゲノミクス)

南川典昭 (徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス)

本セッションでは、ポストヒトゲノム時代に相応しい新しい抗がん剤スクリーニング方法、評価方法の開発、リソース整備を試みる意欲的な研究が発表された。また、新規の経口MEK阻害剤の創製と前臨床試験の結果についても報告された。

清水ら (理研) は、彼らが開発した光親和性化合物アレイを利用して有機化合物—タンパク質間相互作用を検出し、新規生理活性化合物を探索するシステムを構築している。今回は精製タンパク質ではなく細胞抽出物を用いた相互作用検出について発表した。HEK293T細胞に赤色蛍光タンパク質と融合させたCarbonic anhydrase (CAII)を発現させた後に細胞抽出液を調製した。調製した抽出液と化合物アレイを反応させスクリーニングを行なった結果、新規なCAII阻害剤を獲得することに成功した。このように標的タンパク質をがん関連タンパク質にすることによって抗がん剤スクリーニング系の構築に成功した。

さらに同グループの宮崎ら (理研) は、先の光親和性化合物アレイを利用した新しいフラグメントベースドラッグデザイン法を開発を試みている。このアプローチでは二つのフラグメントをアレイ上の一つのスポットに (ランダムに) 固定化し標的タンパク質と、より強固に結合する構造を見いだそうとするものである。まずこのコンセプトの妥当性を確認するために、

FKBP12とそのリガンドを用いた実験を行なっている。その後、新規CAII阻害剤の開発を目的に5種のスルホンアミド誘導体ならびに10種のフラグメントを組み合わせた実験を行ない、新規阻害剤を得ることに成功した。

川田ら (微化研・沼津) は、間質ががん細胞の増殖を正にも負にも制御しうることから、がん—間質相互作用に着目したがん抑制に関する研究を行っている。今回は、ヒト胃癌細胞株MKN-1、MKN-7、MKN-28、MKN-45、MKN-74とヒト胃由来間質細胞Hs738を用いてヌードマウスの皮下および同所移植での増殖・転移を調べた。その結果、Hs738細胞との共培養によって胃癌細胞株の増殖を抑制できる条件を見いだすことに成功した。

吉村ら (中外製薬) は、彼らが開発した経口投与可能な新規MEK阻害剤、CH4987655の非臨床での抗腫瘍効果ならびに健常人に対するPK/PD試験について発表した。ヒト腫瘍細胞株を用いたマウスゼノグラフトモデルにおいて、CH4987655の1日1回、14日間の経口投与により検体の約7割に腫瘍の縮小をもたらした。また健常人に対する単回投与P1試験において、4mgまで安全かつ忍容であり、用量依存的な血中濃度の上昇が確認され、現在、固形腫瘍患者でのP1試験が実施中であることが報告された。

百瀬ら (微化研・沼津) は、新規プロテアソーム阻害剤の開発研究を行っている国内有数のグループであるが、今回は生きたマウスの腫瘍内のプロテアソーム阻害活性をリアルタイム測定できるイメージングプローブについて発表した。マウスのオルニチンデカルボキシラーゼ分解ドメインと蛍光タンパク質ZsGreenを融合したZsProSensor-1をヒト前立腺がんPC-3細胞に導入し、これをマウスに移植した。この融合蛍光タンパク質は、プロテアソームによって速やかに分解されるため、通常はほとんど蛍光が観察されないが、プロテアソーム阻害剤bortezomibを投与することにより、1~3日後に強い蛍光が観察された。これにより、新規プロテアソーム阻害

剤の*in vivo*での効果をリアルタイムでモニタリングできるようになった。

西谷ら（岩手医大）は、脊椎動物を用いて効率よく抗がん剤薬効評価と副作用予測を行うため、ゼブラフィッシュを用いた評価系を構築した。受精卵数個を96ウェルプレートに分注することにより、多検体を*in vivo*評価することが可能となる。これを用いて $\beta$ -カテニンの異常活性化によって引き起こされる形態異常を野生型に回復させるものとして微生物由来の $\beta$ -カテニン阻害活性物質の発見に成功した。

中村ら（徳島大）は、独自に開発した有機シリカ粒子技術を用いて多機能有機シリカナノ粒子を創製した。この粒子は、さまざまな粒子サイズで多様な官能基を表面または内部に導入可能であり、そのため抗体、金コロイド、磁気などの機能をナノ粒子に融合することができる。これにより、マルチモーダルに標的を検出することができる。これらの特性を生かした診断、治療法への応用の可能性が報告された。

一方、山崎ら（理研BRC）は新しい抗がん剤スクリーニング系の構築などに有用なプロモーターバンク整備事業について紹介した。これは理研バイオリソースセンター遺伝子材料開発室進めているもので、学術論文ならびにデータベースをもとに組織あるいは細胞株特異的に発現することが報告されている遺伝子の上流配列をPCRにより単離し、pKM2L vectorのルシフェラーゼ遺伝子配列につないだクローンのバンクである。すでに110種類以上のプロモーターを取得しており、それらについて各種培養細胞を用いた発現特異性解析を行い、構築されたプラスミドの有用性を示した。

以上のようにこのセッションではがん分子標的薬の探索・創製およびそれらの評価等に関する研究成果が報告され、それぞれについて活発な討論が行われた。今後さらに各々の研究が発展することに期待したい。



## ポスターセッション2

### がん遺伝子産物・遺伝子治療

#### モデレーター

上原 至雅 (岩手医大・薬・微生物薬品創薬学)

松田 彰 (北大・院薬・薬化学)

本セッションでは、がん関連遺伝子の変異を迅速に精度よく解析する手法に関する研究、新たながん関連遺伝子の同定と機能解析に関する研究、治療法に関しては新規Hsp90阻害薬と遺伝子治療に関する研究、及び遺伝子リソースのデータベース整備に関する研究等の発表が行われた。

がん関連遺伝子の変異を簡便かつ迅速に精度よく解析する手法に関しては3題の発表があった。古田ら (P2-1) は、「エクソンアレイとSNPアレイを用いたがん細胞のエクソン異常の探索」において、23種類の胃癌細胞株及び大腸癌細胞株について、Affymetrix社のGeneChip Human Exon 1.0 ST Arrayを用いてゲノムワイドに個々のエクソンの発現解析を行い、がん細胞の多くに共通したスプライシング異常がある遺伝子としてFGFR2遺伝子やプロテインキナーゼ遺伝子を見出したことを報告した。

三谷ら (P2-2) は、「SmartAmp法を用いたEGFR, K-ras遺伝子検査」と題して、非小細胞肺癌の133例の臨床検体を用い、EGFRについてはPCR-SSCP、PNA-LNAClamp法、K-rasについてはダイレクトシーケンスの結果と比較し精度および感度を比較検討した。その結果、SmartAmp法では簡便迅速にEGFR、K-ras遺伝子変異検出ができ信頼性も高く、従来の報告(肺腺癌におけるK-ras変異発現率:5~10%程度)よりも高頻度でK-rasの変異が検出されることを示した。柿本ら (P2-3) の「KRAS遺伝子変異解析におけるFFPEサンプル

中の腫瘍部削り出しによる効果検証」では、病理標本上の腫瘍部のみを削り出した場合と正常部と腫瘍部全てを削り出した場合のダイレクトシーケンスの解析結果を比較検証し、病理標本において正確な遺伝子変異の測定結果を得るためには腫瘍部の削り出しが重要であることを示した。

新たながん関連遺伝子の同定と機能解析に関する研究が2題発表された。田中ら (P2-4) の「胃癌高発現遺伝子SRPX2は細胞の遊走・接着機能を誘導する」では、胃癌に高発現し予後不良因子として同定したSRPX2遺伝子(Sushi repeat containing protein, X-linked 2)が、癌細胞に対してFAKを介して細胞遊走・細胞接着を亢進させることを明らかにした。和田ら (P2-8) の「新規分子標的候補遺伝子SFRS10の同定と機能解析」では、癌細胞株と癌組織を対象にマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、「1)食道、肺、大腸、胃癌細胞株において、腫瘍特異的に発現が亢進している。2)不死化肺癌組織において、有限寿命肺癌組織に比して発現が亢進している。3)不死化形質転換線維芽細胞において、有限寿命形質転換線維芽細胞に比して発現の亢進が認められない。」という全ての条件を満たす癌特異的な不死化に関わる標的候補遺伝子としてsplicing factorであるSFRS10を同定しその機能解析を行った。本発表は特別賞に選ばれた。

新規治療法に関する研究では、Hsp90阻害薬と遺伝子治療に関する発表が行われた。田畑ら (2P-5) は、「新規Hsp90阻害薬KW-2478のイムノグロブリン転座多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果と作用メカニズム」の発表において、イムノグロブリン(IgH)遺伝子の転座が報告されている多発性骨髄腫(MM)において、転座のパートナー遺伝子であるCyclinD1、D3、FGFR3、c-Mafなどの蛋白が異常発現し分子シャペロンHsp90クライアントとなること、及びHsp90阻害薬として創製した新規分子標的抗癌剤KW-2478がこれら蛋白の分解を促進することを見出した。さらに、抗腫瘍効果をMM細胞移植モデルにおいて確認し、

造血器腫瘍に対する治療薬として第1相臨床試験を進めている事を報告した。

松本ら（2P-6）は「マウス膀胱癌に対するInterleukin-15遺伝子治療」において、自然免疫系細胞の分化成熟を誘導し、さらに長期の免疫記憶を担うメモリーT細胞の維持に重要であるとされているIL-15遺伝子について、マウス膀胱癌に対して*in situ*による遺伝子治療において腫瘍増殖抑制を認め、その抗腫瘍効果には、CD8陽性T細胞が関与していることを示唆した。

がん分子標的研究にバイオリソース(生物遺伝資源)は必要不可欠であるが、久次米ら（2P-7）は、「がん分子標的治療研究のための遺伝子リソースの収集・保存・提供事業データベースの整備」において、リソース収集、維持、保存、提供事業のシステム、並びにそれらを統合した検索システムやデータベースとそれらの有用性を紹介した。



## ポスターセッション3

### 血管新生・低酸素・転移1

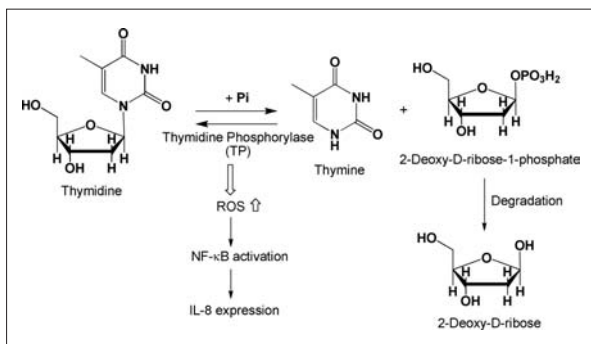
モデレーター

新家 一男 (産総研・バイオメディシナル・情報研究セ)

畠 清彦 (癌研・癌・化療セ・臨床部)

本セッションでは、主に血管新生阻害、および低酸素状態で乳細胞効果を示す化合物の作用に関して発表が行われた。癌治療薬開発の分子標的となる因子やそのメカニズム、実際の治療における問題点など幅広く、また興味深い発表が行われた。

鹿児島大の田畑らは、チミジンホスホリラーゼ (TP) は、血管新生作用を示す酵素であり、VEGF、IL-8およびMMPの発現亢進を誘導する。今回の発表では、TPが酵素反応により活性酸素 (ROS) を産生し、NF- $\kappa$ Bを介してIL-8の発現を亢進することを明らかにした。血管新生がHIF以外の経路を介して誘導されることは、今度血管新生全体をターゲットとした薬剤開発において重要な知見を与えるものであると考えられる。



インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) は多くの腫瘍で高発現しており、免疫回避に重要な役割を担っている。徳島大の堀等は、固形癌の低酸素状態でIDO阻害活性を示す化合物を創出するため、既知のIDO阻害剤1-Me-L-tryptophan (1MT) とハイポキシックサイトトキシンであるチラパザン (TPZ) とのハイブリッド化合物を合成し、1MTの活性をしのぐ化合物を見出した。

癌研の孔等は、PI3K阻害剤ZSTK474の血管新生阻害作用について発表した。ZSTK474は、血管内皮細胞の増殖、VEGF刺激によるmigrationおよびチューブ形成を阻害する。一方で、ZSTK474は癌細胞のHIF-1刺激によるVEGF産生を抑制する活性が確認され、dualな活性発現メカニズムにより血管新生を阻害していることを明らかにした。

HIF-1阻害剤は、新しい作用メカニズムを持つ抗がん剤として注目されているが、京大の原田等はその使用法における薬効の二面性について発表した。放射線照射に対するHIF-1阻害剤YC-1の併用試験において、 $\gamma$ 線照射後HIF-1タンパク質が増加するが、その際にYC-1を投与すると、 $\gamma$ 線照射単独と比較して有意な増殖抑制効果が認められたが、YC-1投与後腫瘍内のHIF-1活性が低下した場合、腫瘍血管密度が減少し腫瘍内に低酸素分画が発生し放射線抵抗性を示した。このように、HIF-1阻害剤は、投与するタイミングにより良悪の二面性が現れることから、治療における使用法の注意を喚起する興味有る発表であった。

後半の4題では、テーマは統一されていなかったため、ひとつひとつ述べる。

HIF-1 $\alpha$ は、CD133の発現を抑制するというがん幹細胞の興味深く、特に最近注目されているmTOR阻害剤によってさらに抑制されることから、薬剤の作用機序や耐性機序を考える意味でもおもしろい。

抗EGFR抗体耐性細胞については耐性と言う定義と作成に多少の問題があること、またマイタケ抽出物ということで、当学会での分子標的と考えるには若干の無理がある。このような抽出物の研究では、抽出したものが特定されないと他の研究者が研究できないだけでなく、代替療法の作用機序を研究するのが目的のようにされていた。個々は今後慎重であってほしいと思う。代替療法の基礎的根拠のようなデータにしてもらいたくないものである。

悪性中皮腫におけるTSU-68というVEGFR2, PDGFR, FGRF1の阻害剤の研究で、抗腫瘍効果を検討している。よく研究されていたし、発表者は留学者であるが、よくされていた。

当部からのCEPについては臨床例における血管新生を抑制する抗体BevacizumabのバイオマーカーにCXCR4+細胞が有用であるという報告である。



## ポスターセッション4

### 血管新生・低酸素・転移2

モデレーター

近藤 科江 (京大・院医・放射線腫瘍学・画像  
応用治療学)

小泉 桂一 (富山大・和漢医薬研・病態生化学)

このセッションでは、がんの悪性化において相互に密接に関わっている「血管新生、低酸素、転移」をテーマとし、癌治療のための分子標的の基礎的研究および分子標的治療薬の新たな知見が報告された。低酸素は、血管新生や転移に深くかかわっており、特に低酸素細胞内で活性化されるHIF-1は、血管新生因子 (VEGF等) や増殖関連因子 (IGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 等) の産生を促進し、転移に関与する細胞外マトリックスたんぱく質の発現を制御することで、細胞の転移能を高めることが知られている。

TGF- $\beta$ ファミリーに属する増殖因子であるActivinは、inhibin  $\beta$ A (INHBA)サブユニットのホモダイマーからなる。近畿大学を中心とした金田らのグループは、胃がんの臨床検体でINHBA遺伝子が過剰発現しており、Activin Aを分泌していることを見出した。ヒト血管内皮細胞HUVECの細胞増殖に対するActivin Aの作用を検討したところ、G0/G1期が増加し、Smadsリン酸化誘導、cyclinDやp-Rbの発現抑制が起こることを示した。これらの結果により、Activin Aが血管内皮細胞の細胞増殖を直接抑制し、分子標的薬としてがんの血管新生を阻害する対象となる可能性を示唆した。

岐阜薬科大学を中心とした永澤らのグループは、低酸素状態の細胞内で活性化される還元酵素を利用して、低酸素細胞に指向性を持つ化合物の分子設計を行っている。今回、近赤外蛍光

色素をつけることにより、低酸素領域の光イメージングプローブとして構築した化合物は、培養細胞を用いた実験で、低酸素状態の細胞で有意に蛍光強度が高くなっていた。また、担がんマウスに投与した場合には、がんへの集積が観察されており、今後の展開に期待がもてる。一方で、観察時間が長く、クリアランスに問題があるため、分子設計の改良が必要である。

HIF-1活性は、腫瘍内の低酸素環境により活性化され、がんの悪性化や、治療不良・再発に大きくかかわっており、分子治療の対象として注目されている。学習院大学の清水らは、開発しているカルボラン化合物が低酸素条件下においてHIF-1 $\alpha$ の分解を促進して、HIF-1活性を減少させることを見出した。今後、生体内での評価研究を行うことで、分子標的薬剤としての有用性が明確になると期待される。

BIBF1120は、VEGFR、FGFRおよびPDGFRに対する新規の血管新生阻害剤である。近畿大学の工藤らは、BIBF1120は、*in vitro*では作用は示さないものの、ヒト肝細胞がん (HepG2) のマウス移植モデルにおける有意な腫瘍縮小効果を確認した。また、CD45 dim VEGFR-2+白血球分画がチロシンリン酸化の抑制レベルが、血管新生阻害剤の薬力学的な効果の指標になることを明らかとした。今後は、この分画の細胞の同定が必要である。

肺がんの造骨性転移の機序は不明である。徳島大学の塚らのグループは、VEGF、MMP-7及びEndothelin-1を発現するヒト肺がん細胞株 (AAC-LC-319 bone2) をNK細胞除去SCIDマウスに移植することで、造骨性転移モデルを作製した。本モデルは、臨床病変と相関する溶骨性の後に造骨性転移を示した。更に本モデルを利用することで、ヒト抗VEGF抗体であるBevacizumabの肺がんの造骨性転移抑制効果が明らかとなった。今後は、その作用機序の解明が望まれる。

微生物化学研究会の和田らは、既にPP2A特異的阻害物質cytostatinがマウスにおけるメラノーマ

細胞の転移を顕著に抑制することを報告してきた。今回、微生物培養抽出物ライブラリーから新たなPP2A特異的阻害物質としてrubratoxin A (RA)を見出した。ルイス肺がんとメラノーマを用いた実験的転移モデルにおいて、RAは顕著な転移抑制作用を示した。若干の肝毒性は観察されるが、RAをリード化合物とするがん転移阻害剤の開発が期待される。

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、破骨細胞の活性化を阻害することが報告されている。今回、徳島大学のカブルらはヒト小細胞肺癌SBC-5をNK細胞が欠損したSCIDマウスに移植することで可能な、多臓器転移モデルにおいて、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるErlotinibの治療効果を検討した。興味深いことに、ErlotinibはSBC-5の肝転移には効果がなく、一方で、肺および骨転移に顕著な効果を示した。しかしながら、この機序は全く解明されていない点は今後の課題である。

以上のように、HIF-1に関する演題が2題、HIF-1誘導因子VEGFに関する物が2題、更に、標的治療薬の転移に関する新たな知見も報告され、活発な議論が交わされた。いずれも今後の研究の展開に大いに期待が持てる内容で、更なる研究の推進によって、がん分子標的治療戦略に貢献できるものと期待される。





## ポスターセッション5

### 転移・浸潤

#### モデレーター

清宮 啓之 (癌研・癌治療セ・分子生物治療)

青木 裕子 (中外製薬(株) 鎌倉・創薬研第二部)

本セッションでは、ボルテゾミブの血管内皮細胞に対する影響、薬剤耐性や腫瘍悪性化に寄与する転写因子の制御機構およびバイオマーカーとしての可能性、NF- $\kappa$ B阻害剤の分子作用点、塩基特異的アルキル化剤の創製、ライブセルイメージングを用いた薬剤評価系など、多岐にわたる発表があった。

近畿大の田村らは、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブが血管内皮細胞のG2-M期停止を誘導し、同細胞の増殖をVEGF非依存的に抑制することを示した。本剤はすでに骨髄腫やリンパ腫の治療に実績があり、アッセイ系を*in vivo*としたときの正常血管と腫瘍血管に対する選択性や、新たな血管新生阻害剤としての適用性など、今後の進展に期待したい。

産業医大の和泉らは、細胞死関連因子PDCD4が転写因子Twist1の働きを阻止し、薬剤耐性因子YB-1の遺伝子発現を低下させることを示した。臨床検体を用いた解析でもPDCD4とYB-1の発現に負の相関が認められ、PDCD4がシスプラチンやパクリタキセルといった多岐にわたる抗がん剤の感受性バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

北里大の堀江らは、臨床応用が期待されるNF- $\kappa$ B阻害剤DHMEQがNF- $\kappa$ Bに固有のアミノ酸配列を直接認識すること、すなわち同剤の標的分子がNF- $\kappa$ Bそのものであることを実証した。DHMEQのNF- $\kappa$ B認識領域は同蛋白質の核移行シグナルから大きく解離しており、この領域の修

飾がどのようにNF- $\kappa$ Bの核移行阻害を引き起こすのか、非常に興味深い。

九大の馬崎らは、多剤耐性因子YB-1が肺がん・乳がん細胞の増殖そのものに寄与することを示した。これらの細胞でYB-1を枯渇させるとEGFRやHER2などの発現が低下した。臨床がんではYB-1の核内発現と増殖因子受容体の発現に相関が認められた。YB-1の阻害は抗がん剤耐性を克服するのみならず、直接的な制がん効果をもたらす可能性がある。

京都大の坂東らは、高い塩基配列認識能と効率的なDNAアルキル化能を両立したヘアピン型ピロール(P)-イミダゾール(I)ポリアミドコンジュゲートの分子設計と合成法確立を進めている。今回、PIポリアミドにクロラムブシルを結合させる新しい機能分子設計を見出し、抗細胞増殖活性増強を達成した。標的とする特定塩基数が短い場合には選択性が甘くなり、一方塩基数が長い場合には細胞膜透過性が低下し、双方を両立する分子創製という課題が残されてはいるが、今後癌細胞特異的な塩基配列を狙った選択的な抗癌剤(アルキル化剤のみならず、他の低分子化合物も応用可能)の創製を期待したい。

産業医科大の守田らは、ヒト前立腺がん細胞を用いて、核内呼吸因子1(NRF1)・ミトコンドリア転写因子(mtTFA)が、NF-E2関連因子2(Nrf2)を介して酸化ストレス(シスプラチン・過酸化水素処理)により誘導される事、またNRF1・mtTNFの発現はNrf2により制御される事を示した。すなわちNrf2/NRF1/mtTFA経路がシスプラチン感受性に関与する事が非臨床実験により示された。また同経路の抑制自体が細胞増殖抑制に繋がる事も示している。更に演者らは、ヒト前立腺がん組織40症例・子ヒト子宮膜がん組織111症例を用いた同経路因子の発現解析を実施し、前立腺がんではGleason scoreと、また子宮膜がんでは予後と相関する事を示した。非臨床・臨床両方の結果により、新規がん分子標的経路候補を示したと言える。本演題にはポスター特別賞が授与された。

大阪府立大の杉本らは、中心体・紡錘体・核クロマチン・染色体・核膜周縁・動原体を可視化したヒト乳癌株MDA435を作製して論文発表を行っている。今回、Aurora-B kinase阻害剤であるVX-680の染色体分配に及ぼす影響を観察した。薬剤処理後、核膜様構造の崩壊・染色体の赤道面以外での整列・核膜構造形成・染色体の脱凝縮が見られ、VX-680が分裂期の細胞を間期に移行させる働きがある事を示した。この細胞株及びリアルタイムに観察する技術は、細胞周期に影響を与える様々な化合物・siRNAなどの詳細な作用機作を明らかにするために有用と考えられる。更なる応用を期待する。



## ポスターセッション6

### サイトカイン・抗体

#### モデレーター

阪口 薫雄 (熊本大・医薬・免疫)

向田 直史 (金沢大・がん研・分子生体応答)

本セッションでは、がん病態でのサイトカインの新たな生物活性の解明を通じた標的分子の探索ならびに抗体療法に関する研究成果が発表された。

上皮間葉移行(EMT)は、がん細胞の浸潤・転移過程においても重要な役割を果たしている。近畿大の青松らは、ヒト角膜上皮細胞を用いて、TGF- $\beta$ シグナルが角膜上皮細胞のアポトーシスを誘導する一方で、EMT関連遺伝子の発現を誘導することによって、EMTを誘導することを証明した。TGF- $\beta$ シグナルを標的とした、EMT抑制法の開発が期待される。

京都府立医大の谷口らは、生薬オウゴンに含まれるフラボノイドの一つであるバイカレインが、大腸がん細胞株SW480では転写因子CHOPの発現増強を介して、前立腺がん細胞株PC3では活性酸素種生成の誘導を介して、TRAILのレセプターであるDR5発現を誘導することによって、TRAILによるアポトーシス誘導を増強することを見出した。

金沢大の安本らは、胃がん患者の腹水中において、CXCL12・VEGF・TGF- $\beta$ 以外に、ヒト上皮成長因子レセプター(EGFR)リガンドであるHB-EGF・Amphiregulin濃度が上昇していることを見出した。さらに、EGFRリガンドは、胃がん細胞株の増殖誘導活性を保有していることから、胃がんのがん性腹膜炎の新たな標的分子となる可能性を報告した。

鳥取大の山口らは、肺がん細胞株の細胞表面

上でNKG2Dリガンドが発現するとともに、メタロプロテナーゼの働きによって細胞培養上清中に可溶性NKG2Dリガンドが生じる可能性を報告した。可溶性NKG2Dリガンドが腫瘍免疫の抑制に働くことから、メタロプロテナーゼが肺がんの免疫療法の新たな標的となる可能性を示唆する結果であった。

武田薬品の西澤らは、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を産生する種々のヒトがん細胞株を接種したマウスに、抗HGF抗体TAK-701を投与すると、がん細胞のアポトーシスが誘導され、血管新生も抑制され、がんが退縮することを報告した。今後の臨床開発が期待される。

徳島大の阿部らは、多発性骨髄腫細胞に発現するHM1.24抗原が、ヒト肺がん細胞株の約半数に発現していて、抗HM1.24抗体が、NK細胞の抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を介して、肺がん細胞株を傷害することから、抗HM1.24抗体療法の可能性を報告した。

鳥取大学の倉井らは、悪性胸膜中皮腫細胞株がEGFRを細胞表面に発現していて、EGFRに対するキメラ抗体であるCetuximabによって、悪性胸膜中皮腫細胞に対するADCC活性が誘導されることから、Cetuximabによる悪性胸膜中皮腫の抗体療法の可能性を報告した。



## ポスターセッション7

### 薬剤耐性・感受性因子1

モデレーター

高子 徹 (第一三共(株)・生物医学第四研)

野口 耕司 (慶應大・薬・化学療法)

本セッションでは、薬剤耐性、抗腫瘍効果に関連して5題の発表があった。

片山ら(癌研・癌化療セ)は、がん幹細胞の集団を多く含むside population細胞(SP細胞)に特徴的なABCトランスポーターに注目し、dofequidar(MS-209)が、薬剤耐性形質を示すSP細胞の抗がん剤耐性を克服することを細胞培養レベルや動物実験モデルで明らかにした。さらに、SP細胞にはBCRP/ABCG2が優位に過剰発現していることを見だし、dofequidarが、P-gp/ABCB1やMRP1/ABCC1以外にもBCRP/ABCG2の薬剤耐性活性を効果的に阻害することを突き止めた。以上の結果から、がん幹細胞の抗がん剤耐性を克服できる可能性が示された。

山田ら(金沢大・がん研)は、臨床上問題になっているEGFR阻害薬耐性に関連して、その耐性形質の分子機構とその克服についてHGF-MET経路に着目して解析を行った。EGFR不可逆阻害薬CL-387,785はEGFR変異を持ちゲフィチニブ耐性を示すH1975細胞にも有効であるが、HGFはMET-PI3K/AktやERK2経路の活性化を介してCL-387,785耐性を誘導することを明らかにした。さらに、MET阻害薬やHGF中和抗体とHGF拮抗剤NK-4との併用でこのHGFによるEGFR阻害薬耐性を克服できることを明らかにし、EGFR阻害薬耐性機構のHGF-MET経路の重要性が示された。

荒川ら(微化研・沼津)は、ヒト前立腺癌細胞LNCaPから独自に単離した高造腫瘍性亜株LNCaP-CR細胞がangiogenin誘導産生に対するIFN-gamma応答能を失っていることに注目し、そのIFN-gamma耐性機構について検討した。IL-6や

IFN-gamma処理した場合、親株であるLNCaP細胞ではSTAT3とともにSTAT1のリン酸化が誘導されたが、LNCaP-CR細胞ではSTAT1の発現そのものが低下していることが明らかになった。以上より、IFN-gammaによるSTAT1経路の活性化が喪失していることがIFN-gamma耐性形質の主たる原因である事が初めて示唆された。

長谷川ら(慶應大・医)は、ホルモン非感受性前立腺癌に対する5-FU系経口抗癌剤S-1とdocetaxelの併用による抗腫瘍性効果について、SCIDマウス皮下腫瘍モデルを用いて検討し、S-1とdocetaxel併用は、それぞれ単剤使用に比して有意に高い抗腫瘍性効果を示すことを明らかにした。この併用療法の有効性の分子基盤について*in vitro*実験系で解析を行い、5-FU耐性因子であるthymidylate synthaseの発現がdocetaxelにより抑制されること、gimeracilによりdocetaxel処理後のNF-kappaBの核内移行が抑制されることを初めて見だし、これらの現象がS-1とdocetaxelの併用効果増強作用に関わっている可能性が示された。以上の結果より、ホルモン非依存性前立腺癌において、S-1とdocetaxelの併用療法が有望な治療法になることが示唆された。

柏木ら(産業医大/九大院・医)は、大腸癌のDLD1細胞とCaCO2細胞から独自にオキサリプラチン耐性細胞株を樹立し、オキサリプラチン耐性機構について検討を行った。これらのオキサリプラチン耐性細胞は、シスプラチンに対して交差耐性を示すものの、他のDNA傷害性の抗癌剤であるエトポシドや5-FU感受性には変化がなかった。親株とオキサリプラチン耐性細胞の間でのマイクロアレイ解析結果から、オキサリプラチン耐性細胞ではDDIT4の特異的な発現低下を見出した。以上の結果からオキサリプラチン耐性に新たな分子メカニズムが関連している可能性が示唆された。

以上、本セッションでは、新しい抗がん剤耐性・感受性メカニズムについて様々な角度から新たな知見が提示された。今後これらの分子薬理メカニズムと抗腫瘍性効果との関連についての解析がより一層進展することが期待される。



## ポスターセッション8

### 薬剤耐性・感受性因子2

モデレーター

内藤 幹彦 (国立衛研・機能生化学)

富田 章弘 (癌研・癌化療セ)

本セッションでは、薬剤の耐性・感受性因子に関するバラエティーに富んだ6つの演題が発表された。

尾崎ら (東京女子医科大学) は、P糖蛋白高発現の白血病細胞株K562-ADRを用い、イマチニブ耐性について検討した。K562-ADRでは活性化STAT5がMDR1遺伝子の発現増強やテロメラーゼの活性増強に関与すること、STAT5ノックダウンによりイマチニブ感受性が回復することなどを示した。

平野ら (産業医科大学) は、シスプラチン耐性細胞株においてヒストンアセチル化酵素PCAFの発現亢進を見出した。そして、PCAFの過剰発現により、シスプラチン、SN38、過酸化水素などに耐性化すること、一方、PCAFノックダウンでは、細胞周期のG1期停止やアポトーシス誘導が認められることを示した。

井出ら (慶應義塾大学) は、膀胱がん細胞株においてthymidylate synthase (TS)、dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD)と5FU感受性との相関を見出した。そして、高DPD細胞株では、DPD阻害剤ギメラシルの併用効果が得られること、また動物レベルにおいてはS-1投与により高い治療効果が得られることを示した。

佐野ら (明治薬科大学) は、ゲフィチニブがirinotecanとその活性代謝物SN38のバイオアベイラビリティを上昇させるというラットにおける知見に基づき、ヌードマウスにおける併用効果を検討した。今回の実験条件では、ラットでの

薬物動態とは完全には一致せず、さらなる検討が期待された。

白井ら (国立がんセンター研究所) は、ポリ(ADP-リボース)グリコヒドラーゼを欠損したマウスES細胞がアルキル化剤や放射線に高感受性を示すことを見出した。機序として、DNA二本鎖切断の増加、ポリ(ADP-リボース)の蓄積、NADレベルの低下、p53のリン酸化上昇、アポトーシスの亢進などを示した。

王ら (金沢大学がん研究所) は、肝細胞増殖因子(HGF)が肺腺がんにおけるゲフィチニブ耐性に関与することを見出した。そして今回、宿主間質の線維芽細胞がHGFを産生し、共培養によってがん細胞に耐性を誘導し得ること、また抗HGF抗体によって*in vivo*においても耐性が克服されることを示した。

以上のように、本セッションでは大変幅広いテーマの発表がなされた。これらの研究は、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の開発研究への展開も期待され、今後さらなる発展を祈念したい。



## ポスターセッション9

### ホルモン・分化誘導・アポトーシス

#### モデレーター

本間 良夫 (島根大・医・生命科学)

水上 祐輔 (旭川医大・消化器・血液腫瘍抑制  
内科)

本セッションでは、がん細胞の分化・アポトーシスに関する8題の発表があった。

埼玉がんセンターの粕壁らは、rapamycinとcotylenin Aの併用効果にはAktの活性化阻止が関与している事を明らかにした。RapamycinはAktを活性化してnegative feedbackにより自身の抗腫瘍効果を減弱するが、cotylenin Aを併用するとAktの活性化が抑制されて相乗的に作用が発揮されることを明らかにした。

理研の川谷らは、理研天然化合物バンクの化合物ライブラリーをスクリーニングしてヒト白血病細胞の分化を誘導する化合物NPD723を見出した。NPD723は1 nM以下の低濃度で効果を示し、種々の分化マーカーの発現を誘導した。CD14の発現が認められたことから、単球系への分化が示された。ヒトがん細胞パネルスクリーニングの解析から、methotrexateと類似の作用機構が示唆された。しかしNPD723はdehydrofolate reductaseを阻害しない事から、他の標的が示唆された。

岡山大の綿矢らは、3'-EthynylcytidineがRNaseLを活性化してアポトーシスを誘導することを示しているが、今回RNaseLと相互作用をするタンパク質を同定した。このタンパク質のsiRNAを処理すると3'-Ethynylcytidineによるアポトーシスが誘導されないことを示した。

川崎医大の山村らは、食道癌細胞に対するプロテアソーム阻害剤の増殖抑制効果とアポトーシス誘導効果を検討した。抗癌剤との併用では

効果の増強を観察した。

慶応大学の内田らは、PaclitaxelによるNF- $\kappa$ Bの活性化が、Vitamin E Succinateにより抑制されることを見だし、両者の併用による抗腫瘍効果の相乗作用を説明した。

東北大学加齢研の工藤らは、クルクミンの約10倍の低濃度でアポトーシス誘導能を有する新規クルクミン誘導体を発見した。この新規誘導体はp53の安定化、NF- $\kappa$ Bの抑制に加え、DR5の発現誘導など多彩な経路を介して、アポトーシス耐性を克服すると説明した。

理研の前田らは、新規HDAC阻害剤の探索を行い、Ky-2が有望なリード化合物であることを報告した。Ky-2はクラミドシン骨格を有する環状テトラペプチドである、強力な環状テトラペプチド系HDAC阻害剤であるCHAP31に比較して、肝毒性が有意に低かった。また、Ky-2はBcl-xLやSurvivinの発現と抑制する一方、p21の誘導することを示し、腫瘍増殖メカニズムを説明した。

最後に、岡山大学の佐藤らは、オミクス解析によりFUdRによって誘導される細胞死においてネクローシス/アポトーシスを決定する因子を複数特定した。細胞死の方向性を制御することで、抗がん剤の作用をより効果的なものとする可能性があることを指摘した。



## ポスターセッション10

### メディシナルケミストリー1

#### モデレーター

水上 民夫 (長浜バイオ大・遺伝子生命科学)

且 慎吾 (癌研・癌化セ・分子薬理)

ポスターセッション10 (メディシナルケミストリー2) は、新規抗腫瘍物質5題と、新規蛍光性リガンド1題からなる計6つの演題が発表された。

筑波大の白井は、微小管ダイナミクス阻害という新規作用メカニズムを有する、新規イソフラボン化合物のGlaziopianin Aについて、微小管との結合モデルを作成し、それに基づき合成された誘導体による構造活性相関の検討結果を報告した。デザインされた誘導体の幾つかは親化合物に比べて高活性であり、また溶解性も改善されていたことから、*in vivo*での抗腫瘍活性の検討が予定されている。新規メカニズムの微小管阻害物質として、今後の開発を期待したい。

大分大の伊波は、NF- $\kappa$ B作用による抗ATL効果を有する可食農水産物由来成分を探索し、一部の柑橘・キノコ・海藻由来の疎水性化合物が有意にATL株化細胞の増殖阻害とアポトーシス誘導作用を有することを見出した。また活性物質の分画を進め、テルペン類の一部が活性発現に重要であることを示した。

オーロラキナーゼは、細胞分裂のM期制御因子であり、オーロラAは中心体分離と紡錘体形成に、またオーロラBは染色体分離と細胞質分離を制御している。オーロラA、Bとも種々のがん種で高発現および活性上昇が認められることから、抗がん剤創薬標的として注目されており、現在、複数の阻害剤が臨床開発のステージにある。田辺三菱製薬の森岡らのグループは、開発が先行

するVX-680の構造モチーフを変換し、シアノピリジン骨格を有する新規化合物のDEA-1363、DEA-1669、DEA-1382を合成した。これらの化合物は、選択的かつ強力なオーロラキナーゼ阻害作用を示し、経口投与により、HCT-116移植マウスモデルで抗腫瘍活性を示す一方、重篤な毒性は発現しなかった。今後の臨床開発が期待される。

岩手大の藤澤らは、植物寄生糸状菌が産生するPyrrocidine Aの抗癌活性がカスパーゼ活性化を伴うアポトーシスによっておこること、また、この活性には分子内 $\alpha\beta$ -不飽和カルボニル基が必要であることを示した。

東京農工大の寺らは、DNAの立体構造であるグアニン四重鎖構造 (G-q) を可視化する新規蛍光性低分子リガンドL1BOD-7OTDを創製した。G-qは、*in vitro*の解析でc-mycなどのがん遺伝子の転写を調節していると考えられていることから、本リガンドを利用することにより、G-qの関与する転写調節機構を細胞レベルで解析することができるようになることが期待される。



## ポスターセッション11

### メディシナルケミストリー2

#### モデレーター

掛谷 秀昭 (京大・院薬・SC制御分子学)

森岡 雅彦 (田辺三菱製薬(株)・創薬化学研)

ポスターセッション11は、メディシナルケミストリーをテーマとして6題が発表された。

荒井 (大阪大・院薬) らは、低酸素環境にある癌細胞を標的としたスクリーニング系を構築し、海綿を中心とする低生海洋生物の抽出エキスライブラリーを用いて、活性物質として furospinosulin-1 を同定した。

潘 (学習院大・理) らは、カルボラン含有1,3,5-トリアジン化合物の *in vitro* および細胞レベルにおけるトポイソメラーゼ阻害活性について検討し、カルボラン含有1,3,5-トリアジン化合物がエトポシドと同程度の阻害活性を示すことを明らかにし、トポイソメラーゼ阻害剤のリード骨格となりうることを示した。

市川 (北大・薬) らは、DNA損傷応答性セリン・スレオニンキナーゼ Chk1 阻害剤開発のために、Chk1のX線結晶構造・計算化学的手法を利用して、UCN-01よりも7倍以上強力なChk1阻害性を有する9-hydroxypyrrolo-[3,4-c]carbazole-1,3-dione誘導体を創製した。

伊藤 (理研・基幹研) らは、*in situ* SUMO化アッセイ法を用いてSUMO化阻害剤の探索を行い、オルトキノン構造を有するnocardione A とその類縁体を見出し、詳細なSUMO化阻害機構の解析を行った。

長谷川 (長浜バイオ大) らは、放線菌が生産する抗腫瘍活性物質GEX1Aのsprayシグナル異常の誘導、細胞周期停止等の作用を起点に、GEX1Aのケミカルプローブを利用してGEX1Aの

標的タンパク質としてSF3b複合体中のSAP130を検証した。

扇谷 (崇城大・応生科) らは、焼酎蒸留粕のHCVプロテアーゼ (NS3/4Aプロテアーゼ) 阻害活性および肝臓癌細胞に対する増殖抑制効果を報告した。今後、焼酎蒸留粕に含まれる有効成分の同定およびメカニズム解析に期待がもたれる。

天然資源ライブラリーおよび合成化合物ライブラリー等を利用した探索研究、既存の化合物構造の論理的改変による生物活性効果の向上・改善、化合物の標的蛋白質の同定研究等、有機化学・メディシナルケミストリーを基盤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、益々の発展を期待する。



日本がん分子標的治療学会はその前身である「がん分子標的治療研究会」の設立の趣旨を踏まえ継続的に発展したものです。そこで以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

## 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

# 日本がん分子標的治療学会 役員

## 理事長

曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス)

## 副理事長

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

新津洋司郎 (札幌医科大学医学部)

矢守 隆夫 (癌研究会癌化学療法センター)

## 理事

任期3年 (平成24年度学術集会終了日まで)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

長田 裕之 (理研基幹研究所)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

新津洋司郎 (札幌医科大学医学部)

山口 俊晴 (癌研究会有明病院)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

任期2年 (平成23年度学術集会終了日まで)

今村 健志 (癌研究会癌研究所)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

富田 章弘 (癌研究会癌化学療法センター)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

畠 清彦 (癌研究会癌化学療法センター)

平岡 眞寛 (京都大学医学研究科)

大和 隆志 (エーザイ株式会社創薬第二研究所)

任期1年 (平成22年度学術集会終了日まで)

梅澤 一夫 (慶応義塾大学理工学部)

宇津木照洋 (大鵬薬品工業株式会社飯能研究センター)

杉本 芳一 (慶応義塾大学薬学部)

矢守 隆夫 (癌研究会癌化学療法センター)

西條 長宏 (近畿大学医学部)

曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス)

藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院)

## 監事

渋谷 正史 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)

橋本 祐一 (東京大学分子細胞生物学研究所)

## 評議員

青木 裕子 (中外製薬)

秋永 士朗 (協和発酵キリン)

秋山 伸一 (鹿児島大医)

秋山 徹 (東大分生研)

安藤 俊夫 (埼玉医大)

石岡千加史 (東北大加齢研)

石川 冬木 (京大院生命)

磯江 敏幸 (協和発酵キリン)

一條 秀憲 (東大院薬)

今井 浩三 (札幌医大)

今村 健志 (癌研癌研究所)

井本 正哉 (慶大院理工)

入村 達郎 (東大院薬)

上田 博嗣 (アステラス製薬)

上田 龍三 (名市立大院医)

上原 至雅 (岩手医大薬)

薄井 紀子 (慈恵医大)

宇津木照洋 (大鵬薬品工業)

梅澤 一夫 (慶大理工)

及川 勉 (神奈川県立保健福祉大)

大塚 雅巳 (熊本大院薬)

大和 隆志 (エーザイ株式会社)

岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)

岡本 勇 (近畿大医)

長田 裕之 (理研基幹研)

小澤 敬也 (自治医大)

小野 真弓 (九大院薬)

小俣 政男 (山梨県立中央病院)

掛谷 秀昭 (京大院薬)

片桐 豊雅 (徳島大疾患ゲノム研究センター)

加藤 淳二 (札幌医大)

金倉 譲 (大阪大医)

川田 学 (微化研)

北角 和浩 (グラクソ・スミスクライン)

北野 浩己 (バイエル薬品)

木村 晋也 (佐賀大医)

桑野 信彦 (九大)

高後 裕 (旭川医大)

河野 公俊 (産業医大)

河野 通明 (長崎大薬)

小平 浩 (ヤクルト本社)

小林 淳一 (北大院薬)

近藤 科江 (京大院医)

近藤 亨 (理研)

濟木 育夫 (富山大和漢医薬)	長屋 秀明 (武田薬品工業)
西條 長宏 (近畿大医)	新津洋司郎 (札幌医大)
酒井 敏行 (京都府立医大)	西尾 和人 (近畿大医)
阪口 薫雄 (熊本大医)	西岡 安彦 (徳島大院ヘルスバイオ)
佐々木琢磨 (愛知学院大薬)	西谷 直之 (岩手医大薬)
佐々木康綱 (埼玉医大)	西山 正彦 (埼玉医大)
佐藤 昇志 (札幌医大)	野口 耕司 (慶大薬)
佐藤 靖史 (東北大加齢研)	橋本 順一 (ファイザー)
佐谷 秀行 (慶大医)	橋本 祐一 (東大分生研)
珠玖 洋 (三重大医)	畠 清彦 (癌研癌化学療法センター)
柴田 浩行 (秋田大医)	花岡 文雄 (学習院大)
渋谷 正史 (東京医歯大院医歯)	早川 洋一 (東京理科大薬)
清水 史郎 (理研)	平岡 眞寛 (京大院医)
島田 隆 (日本医大)	福岡 正博 (近畿大医)
島田 安博 (国立がんセンター)	伏谷 伸宏 (北大院水産)
清水 信義 (慶大先導研)	藤田 直也 (癌研癌化学療法センター)
首藤 紘一 (乙卯研)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
蔣 海漪 (アストラゼネカ)	堀江 重郎 (帝京大医)
杉本 芳一 (慶大薬)	本間 良夫 (島根大医)
杉山 雄一 (東大院薬)	前川 平 (京大医病院)
清木 元治 (東大医科研)	前田 浩 (崇城大薬)
清宮 啓之 (癌研癌化学療法センター)	前原 喜彦 (九大院医)
関戸 好孝 (愛知県がんセ)	馬島 哲夫 (癌研化療センター)
瀬戸 加大 (愛知県がんセ)	松島 綱治 (東大院医)
曾根 三郎 (徳島大学院ヘルスバイオ)	松田 彰 (北大院薬)
高井 義美 (神戸大医)	間野 博行 (自治医大)
高子 徹 (第一三共)	水上 民夫 (長浜バイオ大)
高橋 俊二 (癌研有明病院)	宮坂 昌之 (阪大院医)
田村 友秀 (国立がんセンター)	宮澤 恵二 (山梨大院医工)
田中 秀和 (塩野義製薬)	宮園 浩平 (東大院医)
谷口 維紹 (東大院医)	森 正樹 (大阪大医)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	森野 富夫 (日本化薬)
旦 慎吾 (癌研化療センター)	八木田秀雄 (順天堂大医)
照井 康仁 (癌研化療センター)	矢口 信一 (全薬工業)
戸井 雅和 (京大院医)	安川 正貴 (愛媛大医)
富田 章弘 (癌研癌化学療法センター)	矢野 聖二 (金沢大がん研)
豊田 実 (札幌医大)	山口 俊晴 (癌研有明病院)
内藤 幹彦 (国立衛研)	山崎 達美 (中外製薬)
直江 知樹 (名古屋大医)	山添 康 (東北大院薬)
中川 和彦 (近畿大医)	山本 雅 (東大医科研)
中村 篤 (サノフィ・アベンティス)	矢守 隆夫 (癌研癌化学療法センター)
中村 秀男 (田辺三菱製薬)	吉田 稔 (理研基幹研)
中村 浩之 (学習院大理)	渡邊 俊樹 (東大院新領域創成科学)
中村 祐輔 (東大医科研)	綿矢 有佑 (岡山大薬)
中森 正二 (大阪医療センター)	

#### 名誉会員

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

# 日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月1日制定

平成21年3月25日改正

## 第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」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, 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、国内外において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、学術集會を年に1回をめぐりに開催する。学術集會では、がん分子標的治療に関する基礎研究と臨床応用研究の発表と討議を行う。そのほか、本会の目的達成に必要なシンポジウム等の事業を行う。

## 第5条（会員構成）

本会の会員は本学会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人会員（学生を含む）または法人会員（法人格のない団体を含む）及び、名誉会員をもって構成する。名誉会員は本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行う。

## 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よい。

## 第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。

理事長	1名
学術会長	1名
学術副会長（次期学術会長）	1名
副理事長	数名
理事	21名
評議員	100名前後
監事	2名
2. 理事長は、本会を総括し、理事会では議長となる。
3. 学術会長は学術集會を開催し、評議員会、会員総会において議長となる。
4. 副理事長（総務担当、学術担当、財務担当等数名）は、理事長の会務を補佐する。理事長に事故のある場合、副理事長（総務担当）がその職務を代行するものとする。理事長代行の任期は次期理事長選出までの期間とする。

5. 理事は、理事会を構成し、学術集会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを運営する。学会の効率よい運営のため、理事長の任命によって理事の中から各種担当理事を置くことができる。また、評議員の中から総務幹事1～2名を置くことができる。
6. 評議員は、理事会の活動を補佐する。
7. 監事は、下記の任務を遂行する。①学会の財産の状況監査 ②理事の業務の執行状況監査 ③財産の状況または業務の執行について法令、定款もしくは寄付行為に違反し、また、著しく不当な事項があると認めるときは、評議員会または主務官庁に報告する ④前号の報告をするために、必要があるときは評議員会を招集する。監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
8. 特任監事：理事長は必要に応じて特任監事を指名し、本人の了承を得て委嘱することができる。特任監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
9. 上記役員のほか、理事長の指名により本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置くことができる。

#### 第8条（役員等の選任および任期）

1. 理事長は理事の自薦、他薦の立候補者から理事会において理事の投票によって選出される。理事長の任期は、理事としての任期にかかわらず3年とし、2期までの再任を可とする。
2. 学術会長および副会長（次期学術会長）：学術副会長（次期学術会長）は、理事の推薦により評議員の中から理事の投票によって選出され、評議員会で承認されるものとする。学術副会長（次期学術会長）の任期は、自身が学術会長を担当する学術集会の前々回となる学術集会の最終日の翌日より、自身が学術会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日までとする。  
学術副会長（次期学術会長）は、自身が学術会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日の翌日より、学術会長に就任する。その任期は、担当学術集会最終日までとする。学術会長および学術副会長（次期学術会長）は理事会の構成員となる。
3. 副理事長は、理事の中から理事長が推薦し、理事会の承認を得て選出される。副理事長の任期は、副理事長として選出されてから自身の理事としての在任期間内、もしくは理事長の在任期間のうち、いずれか短い方までとする。但し、再任は妨げない。
4. 理事は評議員の自薦、他薦の立候補者から評議員の投票によって選ばれる。  
その任期は3年とし、再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年までとする。理事会の構成は各年、基礎系、臨床系理事各3名、法人系理事1名で構成され、合計21名と上記の学術会長、学術副会長（次期学術会長）で構成する。理事が定数を満たさない場合、理事長は評議員の中から理事を指名できる。この場合、理事会構成員の2/3以上の賛成と本人の同意を必要とする。
5. 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
6. 評議員は、個人会員の場合は、会員の自薦、他薦を受け、理事会の推薦により選任される。法人会員の場合は、法人会員の代表者が、理事会の推薦により選任される。その任期は3年とするが、再任は妨げない。
7. 監事は理事会が評議員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
8. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会の推薦により委嘱されるものとする。
9. 役員の任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。

#### 第9条（会費）

会員は細則に定める会費（年会費、学術集会参加費等）を納める。会費は、主として本学会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、理事会で議決し、評議員会の承認により決定す

る。

#### 第10条（会議および委員会）

1. 理事会：理事長を議長として開催する。理事会は理事の2/3以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立する。
2. 学術集会：毎年1回、学術会長の下で開催される。
3. 評議員会：学術会長を議長として学術集会時に開催される。理事会、監査の結果の報告、ならびに諸事項の審議・決定を行う。評議員会は評議員の1/2以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立し、議決には出席者の過半数を必要とする。理事長の要請、もしくは、理事会の議決があった時には、臨時の評議員会を開くことができる。以下の事項は評議員会の議決または承認を経なければならない。1) 事業、2) 予算・決算、3) 会則の改正、4) 学術会長・学術副会長（次期学術会長）の選出、5) 名誉会員の委嘱、6) その他の重要な事項
4. 会員総会：学術会長を議長として、毎年1回開催され、理事会・評議員会の決定事項を報告する。
5. 委員会：必要に応じ、理事会の決定により各種委員会を設置する。

#### 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、理事会の議決とその後開催される評議員会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は理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（役員の設定）

役員は65歳になる年の12月31日をもって定年とする。但し、65歳を超えても大学、研究所、病院等に正規に所属し、本人の希望があれば最長70歳になる年の12月31日まで役員をつとめることができる。定年になった理事が任期を残す場合、その年の理事選挙によって次点となった者が繰上げ当選し、残任期間に相当する期間、理事をつとめる。定年となる者が複数となり、その任期を残す期間が異なる場合、次点の上位の者から順に、残任期間を長くつとめる。

#### 第14条（会の存続）

本会の存続は、理事会が3年ごとに討議する。理事会が、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、理事会がこれを議決し、その後開催される評議員会での議決承認および会員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、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集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。  
名誉会員は会費を要しない
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、個人会員は当学会役員（理事、評議員、名誉会員）1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は理事会の承認により決定する。

第6条 評議員の選任要件

1. 立候補者の信任要件：原則として、3年以上の会員歴があり、過去3年間に学術集会において1回以上発表実績のあること（共同演者でも可）。
2. 再任の要件：評議員の再任にあたっては、会員推薦状況、理事選挙投票状況、評議員会出席状況、学術集会演題提出状況等を参考に評価する。  
3年間に1回以上学術集会で発表すること（共同演者でも可）を必須要件とする。





# 日本がん分子標的治療学会 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. 個人会員は当学会役員(理事、名誉会員、評議員)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、最寄りのゆうちょ銀行・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) 日本がん分子標的治療学会 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、「日本がん分子標的治療学会」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	生年月日
氏名				19    年    月    日
	Family Name	First Name	専門分野	基礎・臨床の別
英文				基礎 · 臨床
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	
-----	--



日本がん分子標的治療学会  
法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

- この申込書に必要な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。
- 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、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
- 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） 日本がん分子標的治療学会 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、「日本がん分子標的治療学会」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
			生年月日
			19 年 月 日
英文表記	Family Name	First Name	専門分野

代表者を含めて20名以内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。