

JAMTTC News Letter

No.14-2 Sept. 2010

ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡し
ベンチサイドからベッドサイドへ

JAMTTC

<http://jamttc.umin.jp>

トピックス (P1参照)

1. 第15回学会学術集会は東京で
2. 2011年度研究奨励賞を募集します

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3-8-31 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

日本がん分子標的治療学会 information

1. 第15回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京で

第15回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2011年6月22日（水）～24日（金）に山口俊晴先生のご尽力によって、ホテル日航東京（東京都港区）を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 2011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（2011年4月1日現在で40歳未満）

応募条件：当学会学術集會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15回日本がん分子標的治療学会学術集會演題募集要項と共に発送

応募締切：2011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15回日本がん分子標的治療学会学術集會演題募集要項、研究奨励賞募集要項などをお送りいたします。

● 入会申込と年会費送付のお問い合わせ

日本がん分子標的治療学会事務局

（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3-8-31

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

E-mail:jamttc@jfc.or.jp

最新トピックス：

バイオマーカー活用戦略のレポートをAACR-FDA-NCIが発表

バイオマーカーは、基礎研究の成果を臨床へ橋渡しする効率を上げ、個別化治療のための薬剤開発のプロセスを刷新するものとして注目されています。しかしながら、有用なバイオマーカーを同定し、薬剤開発や臨床でのがん診療に活用することは、必ずしも容易ではありません。バイオマーカーの開発と活用を促進するため、米国癌学会（AACR）は、米食品医薬品局（FDA）と国立癌研究所（NCI）と協力して、2007年にCANCER BIOMARKERS COLLABORATIVE (CBC)を設立しました。この度、CBCはバイオマーカー開発とのがん治療への橋渡しを促進するための戦略をまとめ、レポートとしてリリースしました¹⁾。このレポートは、医薬品等の安全性、効能、品質の評価方法を革新するため、FDAによって提出されたCritical Path Initiative^{2,3)}を加速することを目的としてまとめられたものです。このレポートでは、バイオマーカーの探索と開発を促進するために重要な8つの領域（Biospecimens、Analytic Performance、Standardization and Harmonization、Bioinformatics、Collaboration and Data Sharing、Regulatory Issues、Stakeholder Education and Communication、Science Policy）が設定され、がんの個別化治療への橋渡しを促進するための27におよぶ指針が詳述されています。本学会の取り組みにも大きな示唆を与えるものであり、是非とも一読して頂ければと思います。

参考文献

- 1) AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative Consensus Report: Advancing the Use of Biomarkers in Cancer Drug Development. Clin Cancer Res; 16(3); 3299-3318, 2010.
- 2) 米国FDA新しい医薬品・医療機器のためのクリティカルパス上に存在する課題と機会（2004年3月）の翻訳(PDF形式)
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/report/file/InnovationorStagnation.pdf>)
- 3) 米国FDAクリティカル・パス計画報告書（2006年3月）の翻訳(PDF形式)
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/report/file/FDAOppReport.pdf>)

報告者：広報委員会 富田章弘
(癌研究会・癌化学療法センター)

承認された分子標的抗がん剤一覧

がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的抗がん剤の開発は大きな成功を収め、現在世界で20を超えるがん分子標的治療薬が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーを凌ぐまでに成長しました。ここには、日米で承認されている分子標的抗がん剤をまとめました。本表にある21剤の内訳は、16剤が低分子医薬品、5剤が抗体医薬品です。それらの標的分子としては、Her2、Epidermal growth factor receptor (EGFR)、Bcr-Ablといったチロシンキナーゼ活性を有するがん遺伝子産物が多くを占めています。さらに最近では、セリン・スレオニンキナーゼ活性をもつmTORの阻害剤であるTemsirrolimus、Everolimusが承認されています。キナーゼ阻害剤以外の薬剤としては、CD20に対するモノクローナル抗体のRituximab、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体のBevacizumab、プロテアソーム阻害剤であるBortezomib、DNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT) 阻害剤であるAzacitidine、Decitabine、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤であるVorinostat、Romidepsinの7剤が承認されています (2010年9月時点)。

報告者：学術委員会 水上民夫
(長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部)

一般名/商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
Rituximab/Rituxan *	CD20	B細胞リンパ腫	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin *	Her2 **	乳がん	1998	2001
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin *	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん グリオブラストーマ, 腎細胞がん	2004	2007
Cetuximab/Erbix * *	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌, 膵がん	2004	2007
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	申請中
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005	2008
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん	2006	2008
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
Panitumumab/Vectibix *	EGFR **	大腸がん	2006	2010
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2006	申請中
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase I/II
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん	2007	2009
Temsirrolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	申請中
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん	2009	Phase III
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009	未治験

* 抗体医薬

** キナーゼ標的

第15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15回日本がん分子標的治療学会学術集会

学術集会会長 山口 俊晴

財団法人癌研究会有明病院

第15回日本がん分子標的学会学術集会を2011年6月22日（水）～24日（金）の3日間にわたりホテル日航東京で開催いたします。

本学会は研究会として1997年に発足しましたが、その後順調に発展し2009年には学会となりました。この間の分子標的薬の急速な進歩と発展は、15年という長い年月さえあっという間であったと感じさせるほど急速なものでした。分子標的という新しいコンセプトに基づく薬剤は、夢の薬として常に多くの期待と注目を浴びてきました。そして、次々に発見される標的に対する薬剤の開発がすすみ、その臨床試験も活発に行われています。もちろん、すべてが夢の薬として成功を取めたわけではありませんが、従来の薬物ではまったく手の施しようのなかった病態を劇的に改善するものも現れるようになりました。今後、分子標的薬に対する期待はますます大きくなるものと予想されます。

本会の創始者の一人である鶴尾隆先生は、産官学の連携の下、本会が単なる研究開発の発表の場ではなく、分子標的薬の新しい研究成果が実際に臨床応用され、患者さんに広く恩恵を与えるまでの道筋を見据えた会として育てようと努力してこられました。この考え方はトランスレーショナルリサーチという言葉で表現できますが、その実現には多くの困難を伴います。基礎研究者と臨床研究者が辛抱強く相互の理解を深め、長い時間をかけて信頼関係を築かないと成功は期待できません。

学術集会のメインテーマは「がん分子標的治療薬の実力と未来」とさせていただきました。もちろん従来と同様、新しい分子標的薬剤や標的分子に関する最新情報を研究者から発信することが期待されます。一方、臨床サイドからがん分子標的薬の華々しい成果を明らかにすると同時に、その限界や臨床上的の問題点を指摘することで、開発研究に携わる方々のモチベーションがさらに上がり、正しい方向に研究が推進されることを期待して、今回このメインテーマを決めました。

学術集会の枠組みは、基調講演、トピックスをreviewするYear in Review、シンポジウム、ワークショップ、ポスターセッションなど、基本的には第13回総会で曾根三郎理事長が作られたものを踏襲しました。この枠組みが極めてよく考えられたもので、継続する意義があると考えたからです。2011年7月にはお台場の会場に集まり、がん分子標的治療の成果と新しい展望を、ほかの研究者、臨床家、国民に広く知らしめて、本会のプレゼンスを高めようではありませんか。

多くの皆様の演題応募と学術集会への参加を期待しております。

第15回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項

テマ： がん分子標的治療薬の実力と未来

会期： 2011年6月22日（水）、23日（木）、24日（金）

会場： ホテル日航東京

〒135-8625 東京都港区台場1丁目9番1号 TEL：03-5500-5500

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： 2011年2月末日

2010年度研究奨励賞授与される

奨励賞を選考して

2010年度 研究奨励賞選考審査委員長

長田 裕之

理化学研究所 基幹研究所

平成22年度の日本がん分子標的治療学会奨励賞には6件の応募があった。6名の選考委員が慎重に審査した結果、慶應義塾大学理工学部の田代悦氏の研究「がん悪性化シグナルの解析とその治療薬シード化合物の探索」が高い評価を受け選考された。今回、選考にもれた5件の申請も優れたものばかりであったが、論文および本学会での発表において田代氏の実績が際立っていたため、1件のみを授賞対象とした。他の候補者には、さらに研究実績を充実させて再挑戦して頂きたい。

田代氏の研究は、化学遺伝学的手法と分子生物学的手法を用いて分子標的治療薬を探索するとともに新たながん分子標的の同定を目的としたものである。

乳がんなどのヒトの多くのがんでは細胞周期進行促進タンパク質であるサイクリンD1の過剰発現が認められ、がん悪性化との関連性について以前より指摘されていた。しかし、サイクリンD1を過剰発現させただけでは正常細胞ががん化しないことから、サイクリンD1過剰発現によるがん悪性化の機構は長い間未解明であった。田代氏は、サイクリンD1の過剰発現がpRB/E2F1経路を活性化することにより転写レベルで繊維芽細胞増殖因子（FGF）受容体-1および-2の発現レベルを上昇させ、結果としてbasic FGFが誘導するシグナル伝達を増幅するというサイクリンD1過剰発現によるがん悪性化の機構を解明した。さらに田代氏は、E2F1によるFGFR-1および-2の転写活性化メカニズムの詳細をプロモーター解析により明らかにした。

また、低酸素・低栄養状態にある固形がん細胞は小胞体ストレス状態であることが知られている。しかし、これらのがん細胞では小胞体ストレスの緩和機構を活性化させて生存しており、XBP1はこの緩和機構を担う重要なタンパク質である。したがって、XBP1の活性化を阻害する薬剤は、固形がんの小胞体ストレス緩和機構を破綻させ、抗腫瘍効果を示すことが期待できる。田代氏は、微生物二次代謝産物よりXBP1の活性化阻害剤を探索し、既知化合物トヨカマイシンおよび新規トリエンアンサマイシン系化合物トリエリキシンとキノリエリキシンを見出した。さらに、トヨカマイシンがXBP1の活性化タンパク質であるIRE1 α の活性化を阻害すること、トリエリキシンおよびキノリエリキシンはXBP1の活性化をnMオーダーで強く阻害し、ほぼ同濃度で様々ながん細胞の増殖を抑制することを明らかにした。

上記研究は、がんの分子標的に関する分子生物学を出発点とし、がん治療薬のシード開発に結びつくものとして高く評価できるとともに、今後の発展が大いに期待される。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成22年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

慶應義塾大学理工学部 生命情報学科 専任講師

田代 悦

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」を受賞させて頂きましたこと、誠に有り難うございます。理事長の曾根三郎先生、会長の長田裕之先生をはじめ、学会会員の諸先生方に心より御礼申し上げます。

私は慶應義塾大学大学院理工学研究科の修士課程を修了し、日本ベーリンガーインゲルハイム（株）に入社致しました。しかしがん基礎研究への思いを捨てられず、退社後に慶應義塾大学大学院理工学研究科の博士課程に入学し、学位取得後に理化学研究所を経て現在の慶應義塾大学大学院理工学研究科・生命情報学科に着任し、現在に至っております。これまで私は、がん悪性化シグナルの解析と、それを基盤とした新しいがん分子標的治療薬の開発を心掛けて研究を行って参りました。博士課程の学生として再び慶應義塾大学の門戸を叩いたときはサイクリンD1過剰発現によるがん悪性化シグナルの解析をテーマとしました。

学位取得後、慶應義塾大学の助手として着任してからは「小胞体ストレスの緩和システムを破綻させる新しい治療薬の開発」をテーマに研究を行って参りました。皆様もご存じの通り、固形がん細胞の低酸素・低栄養状態という特殊な環境に着目した様々ながん分子標的治療薬の開発が行われておりますが、そのような環境下の細胞が小胞体ストレス状態であることに私は着目しました。小胞体ストレスとは細胞の小胞体内に異常タンパク質が蓄積した状態を指し、細胞が小胞体ストレス状態に陥るとそのストレスを緩和すべく、シャペロンタンパク質や分解促進タンパク質の発現上昇など様々な細胞応答を引き起こします。したがって、小胞体ストレスの緩和システムを破綻させることができれば、がん細胞選択的な治療薬の開発が期待できます。転写因子XBP1はこの緩和システムの一翼を担っていることから、XBP1阻害剤を新しいがん分子標的治療薬へと開発すべく、スクリーニング系の構築からスタートさせました。そして微生物培養液からXBP1活性化阻害剤をスクリーニングした結果、RNA合成阻害剤として既に報告のあるトヨカマイシンと2つの新規物質トリエリキシンとキノトリエリキシンを発見することに成功しました。これまでに、トヨカマイシンによるXBP1阻害は既知のRNA合成阻害とは関係なく、XBP1の活性化酵素であるIRE1 α の活性化を阻害することを見出しました。また、2つの新規物質トリエリキシンとキノトリエリキシンは、小胞体ストレスの緩和システムを阻害することが明らかになり、さらに強いがん細胞増殖抑制活性を発揮しました。現在はこれらの化合物の分子標的治療薬としての開発を目指し、さらなる薬理活性評価をおこなうとともに作用機構解析を行っているところです。今後これらの研究から、さらなる新しいがん分子標的治療薬の開発に結びつく仕事に発展させていければと考えております。

最後に、これまでの研究を支えてくださった慶應義塾大学の井本正哉教授をはじめ多くの先生方のご指導に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、日々の研究生活において互いにエンカレッジしてきた慶應義塾大学の応用細胞生物学研究室の学生諸君にも改めて深く感謝申し上げます。この度の受賞を励みに、今後がんの克服を目指して微力ながら尽力して参りたいと改めて決意する次第です。日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

田代 悦 (たしろ えつ)

慶應義塾大学理工学部 生命情報学科 専任講師

平成9年3月	慶應義塾大学大学院理工学研究科 博士課程前期課程修了
平成9年4月～平成11年3月	日本ベーリンガーインゲルハイム (株) 研究所員
平成11年4月	慶應義塾大学大学院理工学研究科 博士課程後期課程入学
平成12年7月～平成14年3月	日本学術振興会特別研究員
平成14年3月	慶應義塾大学大学院理工学研究科 博士課程後期課程修了 (博士 (工学))
平成14年4月～平成15年3月	CREST派遣研究員 (理化学研究所・吉田化学遺伝研)
平成15年4月～平成20年3月	慶應義塾大学理工学部 生命情報学科 助手
平成20年4月～現在	慶應義塾大学理工学部 生命情報学科 専任講師

第14回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第14回日本がん分子標的治療学会 学術集会

会長 長田 裕之

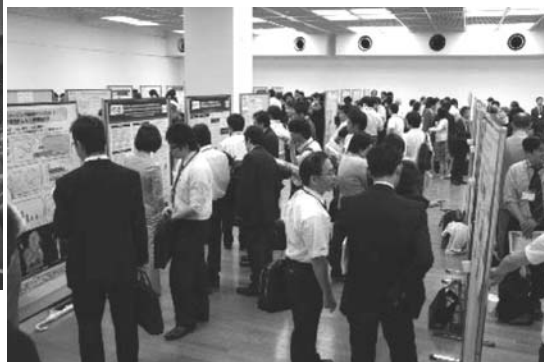
理化学研究所 基幹研究所
ケミカルバイオロジー研究基盤施設

第14回日本がん分子標的治療学会学術集会を、平成22年7月6日から7月8日の3日間にわたり、東京のタワーホール船堀にて開催致しました。お陰様をもちまして、総演題数が166演題、また全国各地から約670名の参加者があり、盛会裏のうちに学術集会を終えることができました。これもひとえに理事、評議員、会員の皆様方のご指導、ご協力の賜物と感謝申し上げます。

今回は学会へ移行して二度目の学術集会であり、昨年好評でした「三日間開催」、「二会場同時発表」、「基調講演」、「Year in Review」を継続して開催すると共に、新たな企画として「ポスターブリーフィング」を取り入れました。全ポスター演題（89演題）のエッセンスをひとまとめに聞くことができ大変勉強になったと、多くの先生方からお褒めのお言葉を頂きました。また、特色ある学術集会となるよう、近年創薬研究の推進に非常に期待されているケミカルバイオロジーを強調して、「ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡し」というテーマを掲げました。吉田稔・秋永士朗両先生と曾根三郎・佐谷秀行両先生には、このようなテーマに相応しい魅力的なシンポジウムをそれぞれ企画して頂きました。各シンポジストは第一線でご活躍されている基礎、臨床、企業の先生方から構成され、がん分子標的治療薬の探索・開発から臨床における現状・問題点に至る幅広い範囲で最新の研究成果がご紹介されました。今後のがん分子標的治療の発展に向けて活発な議論をして頂いたものと考えております。

昨今、がん分子標的治療薬への期待はより一層高まっております。当学会は創薬に向けた産学連携、トランスレーショナルリサーチの推進を柱に「ベンチサイドからベッドサイドへの橋渡し」としてますます先導的な役割を果たさねばなりません。会員の先生方におかれましては、本学会の更なる発展に向けて引き続きご支援ご厚情賜りますよう切にお願い申し上げます。

最後に、本学術集会を開催するにあたり、ご協力頂きました学会事務局の方々、プログラム編成にご協力頂きました先生方、並びに本会の趣旨にご賛同頂き多大なご支援を頂きました企業関係者の皆様に心より御礼申し上げます。



第14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

がんゲノム研究からがん分子標的治療薬へ

モデレーター

長田 裕之 ((独) 理化学研究所基幹研究所
ケミカルバイオロジー研究基盤施設)

がんゲノム研究からがん分子標的治療薬へ

○中村 祐輔
東京大学医科学研究所

シンポジウム1

創薬を目指したケミカルバイオロジー

モデレーター

吉田 稔 ((独) 理化学研究所基幹研究所ケ
ミカルゲノミクス)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本
部臨床開発部)

醗酵天然物を用いた医療と科学のブレークスルー ～ HDAC阻害剤FK228の教訓～

○中島 秀典
アステラス製薬株式会社 分子医学研究所

エピジェネティクス制御機構を標的とした新規がん治 療戦略

○近藤 豊
愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

新規HSP90阻害剤KW-2478の創製研究

○塩津 行正¹、中嶋 孝行¹、石井 俊彦¹、秋永 士
朗²、曾我 史朗¹
¹協和発酵キリン (株) 研究本部 がん分野、²協
和発酵キリン (株) 開発本部

がん悪性化を標的とした制がん剤シードの探索

○井本 正哉
慶応義塾大学

スフィンゴシン-1-リン酸受容体アンタゴニストの抗血 管新生作用

○米須 清明
第一三共株式会社 循環代謝研究所

シンポジウム2

がん分子標的薬の耐性化メカニズム：基 礎と臨床

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
エンス部呼吸器・膠原病内科学分野/腫瘍
内科学分野)

佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部先端医科学
研究所遺伝子制御研究部門)

血管新生阻害剤の耐性メカニズム

○西尾 和人
近畿大学 医学部 ゲノム生物学

白血病幹細胞制御機構の解明と治療戦略

○平尾 敦
金沢大学 がん研究所

腎細胞癌のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得 機構とその克服の可能性

○三宅 秀明、藤澤 正人
神戸大学大学院 腎泌尿器科学分野

乳癌におけるPI3K/Akt経路の活性化とホルモン治療 抵抗性とその克服

○徳永 えり子¹、吉永 敬士¹、北尾 洋之^{1,2}、森
田 勝¹、掛地 吉弘¹、前原 喜彦¹
¹九州大学 消化器・総合外科、²九州大学 がん分
子病態学

肺がんのEGFR-TKI耐性の分子機構と克服に向けた試 み

○矢野 聖二
金沢大学 がん研究所 腫瘍内科

○岡本 勇

近畿大学医学部附属病院腫瘍内科

Year in Review 1

細胞の守護者オートファジー：その分子機構と生理機能

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）

細胞の守護者オートファジー：その分子機構と生理機能

○吉森 保^{1,2}

¹大阪大学 医学系研究科 遺伝学、²大阪大学 生命機能研究科 細胞内膜動態

Year in Review 2

がんの分子イメージング

モデレーター

平岡 真寛（京都大学医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学）

がんの分子イメージング

○今村 健志^{1,2}

¹財団法人癌研究会 癌研究所 生化学部、²CREST, JST

Year in Review 3

癌化学療法と薬物トランスポーター

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）

癌化学療法と薬物トランスポーター

○杉山 雄一

東京大学

Year in Review 4

がんにおけるエピジェネティックな異常～発がんにおける役割と分子標的への応用～

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）

がんにおけるエピジェネティックな異常～発がんにおける役割と分子標的への応用～

○豊田 実

札幌医科大学学生化学講座

日本がん分子標的治療学会
第14回学術集会

ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡し
ベンチサイドからベッドサイドへ

JAMTTC
学術集会会長 **長田裕之**
理化学研究所 基幹研究所
ケミカルバイオロジー研究基盤施設

2010年
7月6日(火)～8日(木)
タワーホール船堀
(都営地下鉄新船堀駅前)

■ シンポジウム(指定)
創薬を目指したケミカルバイオロジー
臓器別分子標的治療

■ Year in Review(指定)

■ ワークショップ/ポスターセッション(公募)
演題応募分野 ■ オートソシス・オートファジー/遺伝子治療/がん遺伝子産物/血管新生・低酸素/
ケミカルバイオロジー/細胞骨格/細胞周期/腫瘍免疫/癌幹細胞/サイトカイン/
耐性因子・感受性因子/DNA複製・修復/テロメア・テロメラーゼ活性/転移・浸潤/転写因子/
バイオマーカー/分化誘導/ホルモン・レセプター/臨床試験/その他

■ 演題応募締切
平成22年(2010年) 2月28日(日) 正午
詳細はホームページをご覧ください。
<http://jamttc14.umin.jp>

事務局 第14回日本がん分子標的治療学会学術集会事務局：理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究基盤施設 担当：川谷 誠、二村友史
〒351-0198 和光市広沢2-1 電話：048-467-9542 FAX：048-462-4669 E-mail:jamttc14@umin.ac.jp

7月6日(火)

14	401会議室 (4F) 14:00-15:30 理事会	
15	B会場 (2F福寿) 15:30-16:30 評議員会	
16	A会場 (2F瑞雲) 16:35-17:35 技術セミナー1 PGx検査を取り巻く環境とDMET™ Plusアレイ [スピーカー-演題] 倉 勉 (三重大学) [演 者] 米山 段男 (アフィメトリクス・ジャパン株式会社) [提 供] シスメックス株式会社	A会場 (2F平安) 16:35-17:35 技術セミナー2 CORYNEX® Corynebacterium glutamicumにおける新規タンパク質分泌生産系 [演 者] 菊池 慶実 (味の素株式会社) [提 供] 味の素株式会社
17	大ホール (5F) 17:40-18:20 基調講演 がんゲノム研究からがん分子標的治療へ [スピーカー] 長田 裕之 (理化学研究所) [演 者] 中村 祐輔 (東京大学)	
18	B会場 (2F福寿+桃源) 18:30-20:00 ミキサー	
19		
20		
21		
22		

Year in Review5

低分子分子標的薬の現状と展望 - PI3キナーゼ阻害剤を中心に

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)

低分子分子標的薬の現状と展望 - PI3キナーゼ阻害剤を中心に

○矢守 隆夫

癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理部

Year in Review6

メタボロミクスを用いたがん微小環境の理解とこれに立脚した治療法の開発

モデレーター

畠 清彦 ((財) 癌研究会有明病院化学療法科・血液腫瘍科)

メタボロミクスを用いたがん微小環境の理解とこれに立脚した治療法の開発

○江角 浩安

国立がんセンター東病院

Year in Review7

Cancer Stem Cellと標的分子

モデレーター

西條 長宏 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)

Cancer Stem Cellと標的分子

○近藤 亨¹

¹愛媛大学 プロテオ医学 幹細胞部門、²理化学研究所 発生再生センター 分化転換

Year in Review8

マイクロRNAと発がん

モデレーター

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

マイクロRNAと発がん

○間野 博行^{1,2}

¹東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座、²自治医科大学ゲノム機能研究部

7月7日(水)

	大ホール (5F)	A会場 (2F 瑞雲+平安)	B会場 (2F 福寿+桃源)	
9		9:00-9:50 Year in Review 1.2 細胞の守護者オートファジー：その分子機構と生理機能 [モデレーター] 宮園 浩平 (東京大学) [演 者] 吉森 俊 (大阪大学) がんの分子イメージング [モデレーター] 平岡 真貴 (京都大学) [演 者] 今村 健志 (癌研究会)	9:00-9:50 Year in Review 3.4 癌化学療法と薬物トランスポーター [モデレーター] 藤田 直也 (癌研究会) [演 者] 杉山 雄一 (東京大学) がんにおけるエピジェネティックな異常～発がんにおける役割と分子標的への応用～ [モデレーター] 新井 洋一郎 (札幌医科大学) [演 者] 藤田 実 (札幌医科大学)	
10		10:00-10:50 ワークショップ1 ケミカルバイオロジー [I] [モデレーター] 井本 正彦 (慶應義塾大学) 水上 民夫 (長浜バイオ大学)	10:00-10:50 ワークショップ4 細胞周期・転写因子 [モデレーター] 秋山 伸一 (徳島大学) 河野 公俊 (産業医科大学)	
11		10:50-11:30 ワークショップ2 ケミカルバイオロジー [II] [モデレーター] 梅澤 一夫 (慶應義塾大学) 杉本 秀一 (慶應義塾大学)	10:50-11:30 ワークショップ5 ホルモン・ホルモンレセプター [モデレーター] 瀬戸 直大 (愛知がんセンター) 青木 裕子 (中外製薬株式会社)	
12		11:30-12:10 ワークショップ3 転移・浸潤 [モデレーター] 入村 達郎 (東京大学) 浜木 貴夫 (岡山大学)	11:30-12:10 ワークショップ6 増殖因子・サイトカイン [モデレーター] 森野 徳隆 (九州大学) 前川 平 (京都大学)	
13	13:30-14:00 総会・研究奨励賞授与	12:20-13:20 ランチョンセミナー1 Developing novel glycoengineered antibodies with optimized effector functions [司会] 畠 清彦 (癌研究会) [演者] Christian Klein (Roche/GlycArt) [共催] 中外製薬株式会社	12:20-13:20 ランチョンセミナー2 CCR4を標的とする免疫療法～日本発症初期のがん抗体療法を目指して～ [司会] 山口 俊輔 (癌研究会) [演者] 石田 高司 (名古屋市立大学) [共催] 協和発酵キリン株式会社	
14	14:10-16:20 シンポジウム1 創薬を目指したケミカルバイオロジー [モデレーター] 吉田 悠 (理化学研究所) 秋家 土朗 (協和発酵キリン株式会社)			
15	S1-1 腫瘍天然物を用いた医療と科学のブレイクスルー～H2Oの阻害剤K228の創製～ 中島 秀典 (アステラス製薬株式会社) S1-2 エピジェネティック制御機構を標的とした新規がん治療戦略 近藤 亨 (愛知がんセンター) S1-3 新規-SP200阻害剤W-2478の創製研究 塩津 行正 (協和発酵キリン株式会社) S1-4 がん悪性化を標的とした制がん剤シードの探索 井本 正彦 (慶応義塾大学)			
16	S1-5 スフィンゴシン-1-リン受容体アンタゴニストの抗血管新生作用 米沼 清明 (第一三共株式会社)	P1 ケミカルバイオロジー [I] (探索・合成) P2 ケミカルバイオロジー [II] (オミックス・イメージング) P3 ケミカルバイオロジー [III] (標的特定・作用解析) P4 アポトーシス P5 転移・浸潤 P6 細胞周期・転写因子 P7 増殖因子・サイトカイン・ホルモン P8 がん遺伝子産物・腫瘍治療・バイオマーカー P9 血管新生 P10 転癌剤・エネルギー代謝 P11 DNA複製と修復・テロメア・耐性因子・感受性因子 P12 耐性因子・感受性因子		
17	16:40-19:10 ポスターブリーフィング [モデレーター] 畠 清彦 (癌研究会) 清水 史郎 (慶應義塾大学)			
18				
19				

7月8日(木)

	大ホール (5F)	A会場 (2F 瑞雲+平安)	B会場 (2F 福寿+桃源)
9		9:00-9:50 Year in Review 5.6 低分子分子標的薬の現状と展望 - PI3キナーゼ阻害剤を中心に [モデレーター] 上原 至雅 (岩手医科大学) [演 者] 矢守 隆夫 (癌研究会) メタボロミクスを用いたがん微小環境の理解とこれに立脚した治療法の開発 [モデレーター] 畠 清彦 (癌研究会) [演 者] 江角 浩安 (国立がんセンター)	9:00-9:50 Year in Review 7.8 Cancer Stem Cellと標的分子 [モデレーター] 西條 長宏 (近畿大学) [演 者] 近藤 亨 (愛媛大学) マイクロRNAと発がん [モデレーター] 上田 龍三 (名古屋市立大学) [演 者] 間野 博行 (東京大学)
10		10:00-10:40 ワークショップ7 がん遺伝子産物 [モデレーター] 清水 元治 (東京大学) 珠玖 洋 (三重大学)	10:00-10:40 ワークショップ10 腫瘍治療・遺伝子治療・バイオマーカー [モデレーター] 山口 俊輔 (癌研究会) 石岡 千史 (東北大学)
11		10:40-11:20 ワークショップ8 DNA複製と修復・テロメア [モデレーター] 松原 直樹 (九州大学) 田原 栄規 (広島大学)	10:40-11:20 ワークショップ11 耐性因子・感受性因子 [モデレーター] 藤岡 正博 (和歌山立病院) 橋田 和光 (京都大学)
12		11:20-12:00 ワークショップ9 アポトーシス・オートファジー [モデレーター] 内藤 幹彦 (国立医薬品健康研究所) 道井 敏行 (京都府立医科大学)	11:20-12:00 ワークショップ12 血管新生・低酸素・エネルギー代謝 [モデレーター] 田村 友秀 (国立がんセンター) 富田 卓弘 (癌研究会)
13	13:20-14:20 展示ホール (1F) ポスタービューイング 最初の30分はポスターの説明を行って下さい。	12:10-13:10 ランチョンセミナー3 遺伝子研究“今昔” [司会] 木村 哲也 (筑波大学) [演者] 山本 雅 (東京大学) [共催] 大薬工業株式会社	12:10-13:10 ランチョンセミナー4 キナーゼ阻害剤Update [司会] 田村 友秀 (国立がんセンター) [演者] 西岡 安彦 (徳島大学) [共催] エービー株式会社
14	14:30-16:40 シンポジウム2 がん分子標的薬の耐性メカニズム基礎と臨床 [モデレーター] 菅野 三郎 (徳島大学) 佐谷 孝行 (慶應義塾大学)	13:50-14:20 技術紹介 [モデレーター] 宮園 浩平 (東京大学) [演者] Karl-Hermann Schlingensiefen (Antisense Pharma)	
15	S2-1 血管新生阻害剤の耐性メカニズム 西岡 和仁 (近畿大学) S2-2 白血病幹細胞制御機構の解明と治療戦略 平塚 敦 (金沢大学) S2-3 腎臓癌のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得機構とその克服の可能性 三宅 秀明 (神戸大学) S2-4 乳癌におけるPI3K/Akt経路の活性化とホルモン治療抵抗性とその克服 徳永 入り子 (九州大学)		
16	S2-5 がんのEGFR-TKI耐性因子の分子機構と克服に向けた取り組み 矢野 聖二 (金沢大学) 特別発表 岡本 浩一 (近畿大学)		
17	16:40-17:00 ポスター賞授与・閉会式		

ワークショップ1

ケミカルバイオロジー [I]

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)

水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部遺伝子生命科学コース)

“ヒト化酵母”技術による新規創薬ターゲットの同定と阻害剤開発

○久能 樹¹、長谷川 慎¹、新家 一男²、佐々木 隆造^{1,3}、水上 民夫¹

¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス研究科、²産業技術総合研究所、³株式会社 フロンティアファーマ

蛍光ペプチドを用いたヒストンリシンメチル化酵素活性測定法の開発

○竹本 靖¹、伊藤 昭博^{1,2}、吉田 稔^{1,2}

¹理化学研究所 基幹研 ケミカルゲノミクス、²科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

新規scaffoldを有するTGF-βシグナル伝達経路遮断薬の創製研究

○高須 康明、高畑 ひさ枝、服部 明、掛谷 秀昭
京大院薬 システムケモセラピー (制御)

化合物アレイを用いたPirin阻害剤の探索と解析

○宮崎 功、清水 史郎、奥村 英夫、高木 聡、長田 裕之

理研・ケミカルバイオロジー研究基盤施設

微生物由来新規化合物HE21のアンドロゲンアンタゴニスト活性

○藤巻 貴宏、鳥居 健太郎、河村 達郎、小林 大貴、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

ワークショップ2

ケミカルバイオロジー [II]

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)

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部化学療法学講座)

新生血管内皮細胞を障害するジケトピペラジン型微小管脱重合剤の創製

○林 良雄、山崎 有理

東京薬科大学 薬学部 薬品化学

新規蛍光プローブを用いたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の生細胞内作用機序解析

○伊藤 環^{1,3}、伊藤 昭博^{1,2,4}、吉田 稔^{1,2,4}

¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、²理化学研究所 基幹研 ケミカルゲノミクス、³埼玉大学大学院 理工学研究科 理工学専攻、⁴科学技術振興機構 戦略的創造推進事業

がんウイルスEpstein-Barr Virus 由来のEBNA1蛋白質のDNA結合能を阻害する化合物の探索研究

○野口 耕司¹、片山 和浩¹、菟島 維文²、板東 俊和²、杉山 弘²、杉本 芳一¹

¹慶應義塾大学薬学部化学療法学講座、²京都大学大学院理学研究科化学専攻

リン酸化特異的プロリン異性化酵素Pin1阻害小分子の探索

○渡辺 信元、二村 友史、真田 英美子、長田 裕之
理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

ワークショップ3

転移・浸潤

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)

済木 育夫 (富山大学)

小細胞肺がん転移におけるDLL4-Notchシグナルの臓器特異性に関する検討

○倉本 卓哉¹、後東 久嗣²、小川 博久⁴、三橋 惇志²、前川 洋一³、安友 康二³、柿内 聡司¹、西岡 安彦²、曾根 三郎^{1,2}

¹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、²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、³徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御医学分野、⁴徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部環境病理学分野

UTK01のがん細胞遊走阻害機構解析

○小林 大貴、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

GC-binding factor 2がもたらす大腸癌細胞の転移・浸潤メカニズムの解明

○有明 恭平¹、大塚 英郎¹、元井 冬彦¹、力山 敏樹¹、片寄 友^{1,2}、江川 新一¹、海野 倫明¹

¹東北大学大学院 消化器外科、²東北大学大学院 統合がん治療科

Keap1によるアクチン結合タンパク質 cortactinの新規制御機構

○伊藤 昭博^{1,2,3}、前田 里子²、吉田 稔^{1,2,3}

¹理研・基幹研・吉田化学遺伝学、²理研・基幹研・ケミカルゲノミクス、³戦略的創造研究推進事業・科学技術振興機構

ワークショップ4

細胞周期・転写因子

モデレーター

秋山 伸一 (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)

河野 公俊 (産業医科大学医学部分子生物学)

PIK3CA・PTEN変異がんに対するZSTK474のG₀/G₁アレストを介した抗がん効果

○旦 慎吾¹、向井 由美子¹、井上 靖道²、今村 健志²、矢守 隆夫¹

¹癌研・癌治療セ・分子薬理、²癌研・研・生化学、³理研・脳科学総合研究セ

CDC6の発現調節を介したY-ボックス結合蛋白1 (YB-1) によるがん細胞の増殖及び細胞周期の制御
○久保 卓也¹、馬崎 雄二¹、村上 雄一¹、桑野 信彦²、小野 真弓¹
¹九大・院薬・創薬腫瘍科学講座、²九大・院薬・がん分子生物学

Evi1高発現白血病に対する分子標的療法の確立
○吉見 昭秀、中川 正宏、今井 陽一、黒川 峰夫
東京大学大学院 血液・腫瘍内科

高悪性度膀胱癌細胞の増殖・生存における転写因子AP-1およびNF- κ Bの抗癌剤治療抵抗性への関与
○鈴木 絵里子¹、菊地 栄次¹、堀口 裕³、大家 基嗣¹、梅澤 一夫²
¹慶應義塾大学医学部泌尿器科、²慶應義塾大学理工学部応用化学科、³東京医科大学病院泌尿器科

大腸がん高発現遺伝子FOXQ1はがんの腫瘍形成能および腫瘍増殖能を亢進させる。
○金田 裕靖¹、荒尾 徳三¹、古田 一行¹、松本 和子¹、工藤 可苗¹、田村 大介¹、青松 圭一¹、永井 知行¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、山田 康秀⁴、西條 長宏³、岡本 勇²、中川 和彦²、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、²近畿大学 医学部 腫瘍内科、³近畿大学 医学部、⁴国立がんセンター中央病院 腫瘍内科

ワークショップ5

ホルモン・ホルモンレセプター

モデレーター
瀬戸 加太 (愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研究部)
青木 裕子 (中外製薬株式会社研究本部創薬研究第二部)

新規エストロゲン受容体制御分子によるホルモン依存性乳がん増殖機構の解明
○吉丸 哲郎¹、松尾 泰佑¹、中村 祐輔²
¹徳島大学 疾患ゲノムセ ゲノム制御、²東大医科研 ヒトゲノム解析セ

新規アンドロゲン受容体純アンタゴニストCH5137291の創製と去勢抵抗性前立腺癌に対する抗腫瘍効果
○石倉 信之、川田 洋充、白石 拓也、青木 裕子
中外製薬株式会社 研究本部

Prostate cancer antigen-1を分子標的とする前立腺癌治療創薬
○辻川 和丈¹、青木 俊二²、古川 龍彦³
¹大阪大学薬学研究科細胞生理学分野、²兵庫医療大学薬学部天然薬物学、³鹿児島大学医歯学総合研究科分子腫瘍学

多成分縮合反応によるホルモン様抗腫瘍性薬剤の迅速合成
○椎名 勇、中田 健也、王 エンブン
東京理科大学 理学部 応用化学科

ワークショップ6

増殖因子・サイトカイン

モデレーター
桑野 信彦 (九州大学大学院薬学研究院臨床薬学部門臨床薬学講座がん分子生物学研究室)
前川 平 (京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部)

Perisporiopsis melioides Merf16716由来新規物質NBRI16716Aによる前立腺癌の抑制
○川田 学、大庭 俊一、増田 徹、池田 大四郎
微生物化学研究セ 沼津創薬医学研究所

新規EGFR-TK分子イメージング薬剤PYKの開発(2):ゲフィチニブ奏効患者の鑑別法への展開
○間賀田 泰寛¹、平田 雅彦²
¹浜松医科大学 光量子医学研究センター、²大阪薬科大学

独自のファージ提示型抗体ライブラリから得られた癌細胞増殖抑制活性を示す新規抗ヒトEGFレセプター抗体
○高柳 淳^{1,2}、吉田 徹彦^{1,3}、清水 信義¹
¹慶應義塾大学先端研GSPセンター、²慶應義塾大学医学部分子生物学教室、³東亜合成株式会社先端科学研究所

NDRG1/Cap43のヒト胃癌における悪性進展への関与
○村上 雄一¹、細井 文仁¹、桑野 信彦²、河原 明彦³、鹿毛 政義³、小野 真弓¹
¹九大・院薬・創薬腫瘍科学、²九大・院薬・がん分子生物、³久大・病院病理部

ワークショップ7

がん遺伝子産物

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)
珠玖 洋 (三重大学大学院医学系研究科がんワクチン治療学遺伝子・免疫細胞治療学)

原がん遺伝子Pim-3の肝臓選択的トランスジェニック・マウスでの肝臓発がん過程の促進
○向田 直史
金沢大学 がん研究所 分子生体応答

分子シャペロン阻害剤による抗Tax・抗ATL細胞活性
○伊波 英克
大分大学 医学部 微生物学講座

ソラフェニブは非小細胞肺癌株においてKRAS野生型に対してはBRAFを、KRAS変異型に対してはCRAFを標的として抗腫瘍効果を発揮する
○竹澤 健¹、岡本 勇¹、米阪 仁雄¹、畑下 恵里奈¹、山田 友紀¹、福岡 正博^{1,2}、中川 和彦¹
¹近畿大学医学部附属病院腫瘍内科、²近畿大学医学部附属堺病院 化学療法科

がん遺伝子Ski-SIRT1複合体によるp53活性制御機構の解析

○井上 靖道^{1,2}、今村 健志^{1,2}

¹財団法人癌研究会 癌研究所生化学部、²JST, CREST

ワークショップ8

DNA複製と修復・テロメア

モデレーター

前原 喜彦 (九州大学大学院消化器・総合外科)

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によるファンコニ貧血経路活性化のメカニズム

○北尾 洋之¹、藤中 良彦²、飯森 真人¹、ムンフォルド トール¹、中西 良太^{1,2}、山下 奈真²、久保 信英^{1,2}、吉永 敬士²、徳永 えり子²、佐伯 浩司²、森田 勝²、掛地 吉弘²、前原 喜彦²

¹九州大学医学研究院・がん分子病態学、²九州大学医学研究院・消化器・総合外科

ヒトがん細胞株におけるPARP機能阻害によるDNA損傷に対する致死感受性亢進

○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

鎖交換反応を利用してテロメア結合タンパク質およびNF- κ Bの結合を評価する新規測定法の確立

○喜々津 彩、森田 博人、嶋本 顕、田原 栄俊
広島大学 大学院医歯薬総合研究科

Aurora A過剰発現による細胞分裂異常はテロメア結合タンパク質TRF1によって媒介される

○大石 智一、清宮 啓之
財団法人癌研究会 癌化学療法センター

ワークショップ9

アポトーシス・オートファジー

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)

酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学)

clAP1発現減少に伴うTNF- α 誘導性アポトーシスの増強メカニズムの解明

○大岡 伸通、内藤 幹彦
国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部

HDAC阻害剤と15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂の併用療法は相乗的にアポトーシスを引き起こす

○小山 真¹、アーメッド ゴータ^{1,2}、堀中 真野¹、与五沢 真吾¹、曾和 義広¹、酒井 敏行¹
¹京都府立医大 大学院 分子標的癌予防医学、²タナタ大学 薬学部

非環式レチノイドによる肝細胞癌治療におけるリン酸化阻害作用と標的分子同定の試み

○辰川 英樹¹、石橋 直人²、森脇 久隆³、小嶋 聡一¹

¹理化学研究所 分子リガンド生物研究チーム、²興和株式会社 東京創薬研究所、³岐阜大学 消化器病態学

インドール-3-カルビノールとゲニステインの併用によるAkt経路及びオートファジー進行阻害を介したアポトーシス増強効果

○与五沢 真吾、酒井 敏行
京府医大・院・医学・分子標的癌予防医学

ワークショップ10

腫瘍治療・遺伝子治療・バイオマーカー

モデレーター

山口 俊晴 ((財) 癌研究会有明病院)
石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野)

本邦におけるMulti-targeted tyrosine kinase inhibitorによる甲状腺機能低下症の発現状況

○公平 誠、高橋 俊二、仲野 兼司、湯浅 健、畠 清彦
癌研究会有明病院 化学療法科・血液腫瘍科

中空マイクロカプセル化細胞を用いた抗癌剤プロドラッグの局所活性化治療

○田中 真二
東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科

分子標的ツールとしてのがん選択的細胞膜浸透性を発揮する新規高透過能ペプチドの開発研究

○近藤 英作
愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部

健常人におけるFCGR2AとFCGR3Aの遺伝子多型頻度の解析

○小峰 啓吾、添田 大司、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

ワークショップ11

耐性因子・感受性因子

モデレーター

福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
植田 和光 (京都大学物質-細胞統合システム拠点)

SMO阻害剤は急性骨髄性白血病細胞の薬剤耐性を解除する

○小船 雅義、村瀬 和幸、井山 諭、佐藤 勉、瀧本 理修、菊地 尚平、宮西 浩嗣、佐藤 康史、加藤 淳二
札幌医科大学 第四内科

Ph陽性白血病静止細胞とT315I変異に対するイマチニブ耐性：mTOR阻害剤エベロリムスによる克服の可能性

○南 陽介、直江 知樹
名古屋大学 医学部 血液腫瘍内科

ゲフィチニブ耐性獲得に関与するPTENの役割とその転写制御

- 山本 千鶴子¹、馬崎 雄二¹、河原 明彦²、中嶋 一貴²、鹿毛 政義²、浦本 秀隆³、安元 公正³、桑野 信彦⁴、小野 真弓¹
¹九大・院薬・創薬腫瘍科学講座、²九大・病院病理部、³産医大・第二外科、⁴九大・院薬・がん分子生物学

ドセタキセルによる重篤な好中球減少症の発症におけるOATP1B3, MRP2の役割

- 前田 和哉¹、中村 祐輔²、杉山 雄一¹
¹東京大学 大学院薬学系研究科、²理化学研究所 ゲノム医科学研究センター

ワークショップ12

血管新生・低酸素・エネルギー代謝

モデレーター

田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)
富田 章弘 ((財) 癌研究会癌化学療法センターゲノム研究部)

低酸素環境適応により治療抵抗性を獲得した慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞に対する、低酸素標的薬剤 Rakicidin Aの有効性

- 武内 美紀^{1,2}、芦原 英司¹、木村 晋也²、長尾 里奈¹、田中 瑠璃子¹、八尾 尚幸¹、平位 秀世¹、山崎 洋子⁴、前川 平¹
¹京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部、²滋賀医科大学 消化器・血液内科、³佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科、⁴微生物化学研究会微生物化学研究センター

脱SUMO化酵素SEN-1阻害剤の発見

- 中村 浩之、潘 鉉承
学習院大学 理学部 化学科

脂質代謝酵素の阻害による制がん効果とその分子メカニズム

- 右田 敏郎、岡部 幸子、清宮 啓之
癌研 癌化療セ 分子生物治療

ミトコンドリアによるglucose addictionの回避

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

ポスターブリーフィング

モデレーター

且 慎吾 ((財) 癌研究会癌化学療法センター)
清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)

ポスターセッション1

ケミカルバイオロジー[I] (探索・合成)

大腸菌を用いたp38 MAP kinase阻害剤探索系構築とその汎用性

- 須藤 龍彦、長田 裕之
理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

分裂酵母を用いたタンキラーゼ1阻害剤のハイスルーブットスクリーニングシステムの構築

- 八代田 陽子¹、竹本 靖¹、杉本 芳一²、長田 裕之³、清宮 啓之⁴、吉田 稔¹
¹理研・基幹研・ケミカルゲノミクス、²慶應大学・薬学部・化学療法学、³理研・基幹研・ケミカルバイオロジー、⁴癌研・化療セ・分子生物治療研究部

細胞形態変化を指標としたがん分子標的治療薬の探索研究

- 二村 友史、長田 裕之
理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

14-3-3タンパク質阻害小分子探索系の構築

- 真田 英美子、渡辺 信元、長田 裕之
理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

抗腫瘍活性アセトゲニンの含フッ素アナログの合成と活性評価

- 小島 直人¹、矢守 隆夫²
¹大阪大学大学院薬学研究科、²(財) 癌研究会癌化学療法センター

カルボラン含有トリアジン類のトポイソメラーゼ阻害活性

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

カルボラン含有低分子20Sプロテアソーム活性化剤の開発

- 峯岸 秀充、清水 一希、潘 鉉承、中村 浩之
学習院大学 理学部 化学科

プロテアソーム阻害剤チロペプチンのボロン酸誘導体の生物活性

- 百瀬 功、飯島 正富、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

ポスターセッション2

ケミカルバイオロジー[II] (オミックス・イメージング)

2D-DIGEプロテオーム解析を応用した薬剤作用解析システム

- 室井 誠、近藤 久恵、長田 裕之
理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

ケミカルバイオロジーのためのプロテオミクス

○堂前 直^{1,2,3}

¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設、²理研
ケミカルゲノミクス研究グループ、³JST CREST

分裂酵母を用いた抗がん剤標的分子の網羅的な同定法の開発

○有田 祐子^{1,2}、西村 慎一³、吉田 稔^{1,2,3,4}

¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、²埼玉大学
大学院理工学研究科 理工学専攻、³理化学研究所
基幹研ケミカルゲノミクス、⁴科学技術振興機構
戦略的創造推進事業

ユビキチン融合蛍光蛋白質を用いたプロテアソーム阻害活性のin vivoイメージング

○立田 大輔、百瀬 功、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

蛍光自己相関および交差相関解析によるプロテアソーム阻害剤の結合動態解析

○長谷川 慎¹、木下 和拓¹、安田 ゆかり¹、吉田 哲郎²、水上 民夫¹

¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部、²協和発酵キリン (株)

Plinabulinケミカルプローブの開発とプローブの機能評価

○山崎 有理、林 良雄

東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室

ポスターセッション3

ケミカルバイオロジー[III] (標的同定・作用解析)

低酸素誘導因子 (HIF) 阻害剤GN26361の作用機序の解明

○潘 鉉承、清水 一希、峯岸 秀充、中村 浩之
学習院大学 理学部 化学科

細胞質空胞化を誘導するNPD1801の作用機構解析

○川谷 誠¹、風見 紗弥香¹、青野 晴美¹、早川 洋一²、長田 裕之¹

¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設、²東京理科大学 薬

2D-DIGEを用いたプロテオーム解析によるクルクミンの標的分子同定

○近藤 久恵¹、室井 誠¹、山越 博幸²、叶 直樹²、柴田 浩行³、岩渕 好治²、長田 裕之¹

¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設、²東北大学大学院薬学研究科、³秋田大学大学院医学系研究科

プレオマイシン惹起G2期停止を阻害するピクニジオンの作用機序の解析

○松田 大介¹、矢守 隆夫²、供田 洋¹

¹北里大学 薬学部、²癌研究会癌化学療法センター 分子薬理部

新規イソベンゾフラノン誘導体のPKC阻害機構の解析

○田村 結城、平井 剛、袖岡 幹子

理研 基幹研 有機合成化学

両特異性プロテインホスファターゼ阻害剤RE誘導体の活性評価

○平井 剛、土屋 綾子、袖岡 幹子

理化学研究所 基幹研究所

プロテインノックダウン技術を応用したCRABPの分解

○奥平 桂一郎¹、大岡 伸通¹、最上 (西巻) 知子¹、橋本 祐一²、内藤 幹彦¹

¹国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部、²東京大学 分子細胞生物学研究所

ポスターセッション4

アポトーシス

腎臓がんに対するカチオン性ハイブリッドリポソームのアポトーシス誘導

○日野 元貴、梅林 雅代、市原 英明、松本 陽子、上岡 龍一

崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

Irciniastatin A/psymberinによるアポトーシス誘導

○臼井 健郎¹、南雲 陽子¹、叶 直樹²、片岡 孝夫³、岩渕 好治²

¹筑波大学大学院 生命環境科学研究科、²東北大学大学院 薬学研究科、³京都工業繊維大学大学院

5-Fluoro-2'-deoxyuridineが誘導する細胞死分子機構の解析研究~ネクローシスとアポトーシスの制御因子の探索~

○山本 朗央、佐藤 聡、金 恵淑、綿矢 有佑

岡山大学 薬学部

新規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

○大見 拓也¹、佐藤 聡¹、松田 彰²、佐々木 琢磨³、福島 正和⁴、金 恵淑¹、綿矢 有佑¹

¹岡山大学 薬学部、²北海道大学 薬学部、³愛知学院大学 薬学部、⁴大鵬薬品 徳島研究センター

植物寄生糸状菌由来の新規化合物allantopyrone Aの抗癌作用メカニズム

○油井 信弘、木村 賢一

岩手大学大学院 連合農学研究科

大腸癌細胞に対するFAK阻害剤の抗腫瘍効果

○山村 真弘¹、濃野 勉³、山口 佳之¹、平井 敏弘²

¹川崎医科大学 臨床腫瘍科、²川崎医科大学 消化器外科、³川崎医科大学 分子生物学

レチノイン酸によるヒト急性前骨髄性白血病の分化誘導療法におけるトランスグルタミナーゼの役割

○江田 諭司、辰川 英樹、小嶋 聡一

理化学研究所 分子リガンド生物研究チーム

ポスターセッション5

転移・浸潤

K⁺チャネルブロッカーによる癌細胞のin vitro浸潤抑制

○安カ川 たまみ、兼田 亜弓、梅澤 一夫

慶應義塾大学理工学部応用化学科

VEGF-A/VEGFR-2阻害剤による肺癌細胞の浸潤抑制

- 土井 洋輔、八代 正和、山田 靖哉、天野 良亮、野田 諭、大平 雅一、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科

StatinsによるRho/ROCK経路阻害を介した肺転移抑制効果

- 椿 正寛¹、山添 讓^{1,2}、磯崎 美沙子¹、磯野 藍¹、金子 淳一¹、尾垣 光彦^{1,3}、莊子 夏緒里^{1,3}、松岡 寛^{1,4}、谷森 佳弘^{1,2}、木寺 康裕^{1,2}、柳江 正嗣^{1,5}、西田 升三¹
¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²近畿大学医学部附属病院薬剤部、³東大阪市立総合病院薬剤部、⁴近畿大学医学部奈良病院薬剤部、⁵近畿大学医学部堺病院薬剤部

DimethylfumarateによるNF-kappaB阻害を介した肺転移抑制効果

- 金子 淳一¹、椿 正寛¹、山添 讓^{1,2}、磯崎 美沙子¹、磯野 藍¹、松岡 寛^{1,3}、谷森 佳弘^{1,2}、木寺 康裕^{1,2}、柳江 正嗣^{1,4}、西田 升三¹
¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²近畿大学医学部附属病院薬剤部、³近畿大学医学部奈良病院薬剤部、⁴近畿大学医学部堺病院薬剤部

Protein disulfide isomerase 阻害剤の探索とNPD281による阻害

- カーン モハマッド ゴーラム マオラ^{1,2}、清水 史郎¹、長田 裕之^{1,2}
¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設、²埼玉大学大学院 理工学研究科

ポスターセッション6

細胞周期・転写因子

新規M期キネシンEg5阻害薬の異種移植腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性

- 中井 龍一郎¹、秋永 士朗²
¹協和発酵キリン (株) 研究本部探索研究所、²協和発酵キリン (株) 開発本部臨床開発部

Biological evaluation of novel multi-targeted Aurora-B kinase inhibitor TAK-901 in xenograft models

- 星野 崇¹、野村 俊之¹、大田 義一¹、De Jong Rinaldo²
¹武田薬品工業株式会社、²武田サンディエゴ (株)

GANP発現低下によるDNA損傷応答の誘導

- 桑原 一彦、阪口 薫雄
熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫学

癌抑制遺伝子p53 Pro72残基polymorphismがストレス応答へ与える影響

- 土生 敏行
京都大学 放射線生物研究センター

成人T細胞白血病MT-1細胞における(-)-DHMEQによるnoncanonical NF-κB活性化の抑制

- 竹入 雅敏¹、堀江 良一²、梅澤 一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科、²北里大学 医学部 血液内科

転写因子ZNF143によるDNA複製および細胞周期関連因子の発現制御と腫瘍増殖

- 和泉 弘人¹、柏木 英志¹、安庭 義浩¹、秋山 正樹¹、Han Bin¹、Wu Ying¹、内海 健²、荒尾 徳三³、西尾 和人³、河野 公俊¹
¹産業医科大学 医学部 分子生物学、²九州大学医学研究院 臨床検査医学、³近畿大学 医学部 ゲノム生物学

ミトコンドリア転写因子mtTFAは癌で高発現し、核で機能する

- ハンビン、柏木 英志、安庭 義浩、秋山 正樹、ウイン、河野 公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学

YB-1は新しい腫瘍血管分子標的である

- ウイン、柏木 英志、安庭 義浩、秋山 正樹、ハンビン、河野 公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学

ポスターセッション7

増殖因子・サイトカイン・ホルモン

新規MEK1/2阻害薬TAK-733による抗腫瘍効果および血管新生阻害効果

- 土屋 俊太郎¹、ヴァンセント パトリック²、堀 晃¹
¹武田薬品工業株式会社、²武田サンディエゴ

新規VEGFR/PDGFRチロシンキナーゼ阻害薬TAK-593の血管新生阻害効果

- 粟津 紀香、堀 晃
武田薬品工業株式会社

新規EGFR-TK分子イメージング薬剤PYKの開発(1):分子イメージング薬剤としての基礎的評価

- 平田 雅彦¹、間賀田 泰寛²
¹大阪薬大、²浜松医科大学 光量子医学研究センター

非小細胞肺癌細胞におけるEGFRのSer/Thrリン酸化の解析

- 櫻井 宏明、小泉 桂一、済木 育夫
富山大学・和漢研・病態生化学

VEGF-Aのがん細胞への効果とNeuropilin シグナル

- 瀬尾 美鈴
京都産業大学 工学部 生物工学科

TRAIL受容体からEGFRへのcross talk signalの分子機構

- 大森 亨¹、鹿目 知子¹、門福 強樹¹、山岡 利光²、楠本 壮二郎²、杉山 智英²、白井 崇生²、奥田 健太郎²、大西 司²、廣瀬 敬²、足立 満²、西條 長宏³
¹昭和大学 腫瘍分子生物学研究所、²昭和大学 呼吸器アレルギー内科、³近畿大学 医学部 腫瘍内科学教室

悪性中皮腫細胞の増殖におけるTGF- β シグナルおよびYAPの協調的役割について

- 藤井 万紀子¹、豊田 武士²、長田 啓隆¹、矢田 部 恭³、松平 康枝¹、村上 秀樹¹、近藤 豊¹、樋田 豊明³、関戸 好孝¹
¹愛知県がんセンター研究所、²国立医薬品食品衛生研究所、³愛知県がんセンター中央病院

ヒト大腸癌細胞を用いたSyndecan-1 安定発現細胞の樹立とその解析

- 林 宏明、南口 和久、加納 亮、石田 啓介、寺田 忠史、松尾 憲一、宇津木 照洋
大鵬薬品工業株式会社 創薬センター

前立腺癌におけるCCL2の発現とangiotensin II type 1 receptor blockadeの効果についての検討

- 城武 卓、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

前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体シグナル阻害物質の同定と分類

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

前立腺癌細胞においてテストステロンは酸化ストレス下にDNA damage responseを活性化する

- 井手 久満、陸 彦、于 浄松、武藤 智、堀江 重郎
帝京大学 医学部 泌尿器科

ポスターセッション8

がん遺伝子産物・腫瘍治療・バイオマーカー

HER2過剰発現胃癌におけるS-1とHER2標的治療薬の併用は相乗効果を発揮する

- 谷崎 潤子¹、岡本 勇¹、竹澤 健¹、福岡 正博²、中川 和彦¹
¹近畿大学医学部附属病院 腫瘍内科、²近畿大学堺病院 化学療法科

胃癌における治療標的としてのc-Srcとその耐性に関する検討

- 岡本 渉¹、岡本 勇¹、岡本 邦男¹、吉田 健史¹、竹澤 健¹、荒尾 徳三²、柳原 五吉³、福岡 正博⁴、西尾 和人²、中川 和彦¹
¹近畿大学 医学部 内科学 腫瘍内科部門、²近畿大学医学部 ゲノム生物学教室、³安田女子大学薬学部薬学科 生命薬学講座、⁴近畿大学 医学部堺病院 化学療法科

乳癌細胞に対するc-met阻害の有用性

- 柏木 伸一郎、八代 正和、高島 勉、野田 諭、川尻 成美、小野田 尚佳、石川 哲郎、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

新規抗癌剤標的TRA2Bの機能解析

- 和田 智^{1,2}、江口 英孝^{2,3}、谷本 圭司⁴、檜山 桂子⁴、西山 正彦^{1,2,3,4}
¹埼玉医大・ゲノム医セ・TR、²埼玉医大・ゲノム医セ・プロジェクト、³埼玉医大・国際医療セ・TRセンター、⁴広島大学・原医研・遺伝子診断治療開発研究

分子標的治療薬導入による大腸癌治療の発展

- 岡田 佳也^{1,2}、加藤 俊介^{1,2}、工藤 千枝子^{1,2}、小峰 啓吾^{1,2}、石岡 千加史^{1,2}
¹東北大学 加齢医学研究所、²東北大学病院 腫瘍内科

PI3キナーゼ阻害剤ZSTK474とmTOR阻害剤ラパマイシン併用による抗腫瘍効果の増強

- 吉見 直^{1,2}、岡村 睦美¹、山崎 佳波¹、矢守 隆夫¹
¹癌研・化療セ・分子薬理部、²全薬工業(株) 中央研究所

成人性T細胞性白血病におけるTumor Initiating Cell同定への試み

- 矢持 忠徳¹、守田 洋平²、矢持 淑子⁵、佐々木 陽介⁵、中内 啓光²、内丸 薫²、濱口 功³、宇都宮 與⁴、渡邊 俊樹¹
¹東京大学大学院 新領域創成科学研究科、²東京大学・医科学研究所、³国立感染症研究所 血液・安全性研究部、⁴今村病院分院 血液内科、⁵昭和大学第2病理学教室

小胞体アミノペプチダーゼ1によるマクロファージの活性化

- 後藤 芳邦¹、小川 健司¹、服部 明²、辻本 雅文¹
¹理研・細胞生化、²京大・薬

イマチニブ耐性患者におけるBCR-ABL点突然変異の全自動点突然変異解析法に関する検討

- 田中 瑠璃子¹、木村 晋也^{1,2}、長尾 里奈¹、横田 明日美¹、武内 美紀¹、平位 秀世¹、芦原 英司¹、前川 平¹
¹京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部、²佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科、³アークレイ株式会社

血清中HGFはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の効果予測因子である

- 坂井 和子¹、荒尾 徳三¹、笠原 寿郎²、松本 和子¹、酒井 麻夫²、木村 英晴¹、曾根 崇²、堀池 篤³、西尾 誠人³、大平 達夫⁴、池田 徳彦⁴、山中 竹春⁵、西條 長宏¹、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、²金沢大学医学部 附属病院 呼吸器内科、³癌研究会 有明病院 呼吸器内科、⁴東京医科大学 外科学 第一講座、⁵国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部

ポスターセッション9

血管新生

膀胱癌におけるシスプラチン投与とAngiotensin II type I receptor (AT1R)の発現の変化に関する検討

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

血管新生阻害剤TSU-68の悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

- チュンバンテ¹、後東 久嗣²、埴淵 昌毅²、柿内 聡司¹、レタンダー¹、矢野 聖二³、秋山 伸一¹、西岡 安彦²、曾根 三郎^{1,2}
¹徳島大学 腫瘍内科学分野、²徳島大学 呼吸器・膠原病内科学分野、³金沢大学がん研究所 腫瘍内科

血管内皮細胞におけるVEGFR2チロシンキナーゼ阻害薬耐性メカニズムの検討

- 松本 和子¹、荒尾 徳三¹、古田 一行¹、工藤 可苗¹、金田 裕靖¹、青松 圭一¹、田村 大介¹、永井 知行¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、西條 長宏²、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室、²近畿大学 医学部

概日リズムの乱れは腫瘍増殖・血管新生・間質新生を引き起こす

- 安庭 義浩、和泉 弘人、柏木 英志、平野 元、木谷 昭彦、ハンビン、ウイン、河野 公俊
産業医科大学 分子生物学

スプライシング阻害剤スプライソスタチンAによるVEGF発現抑制を介した腫瘍血管新生阻害

- 内田 和代、古米 亮平、小嶋 聡一、吉田 稔
独立行政法人理化学研究所基幹研究所

生薬*Polygala senega*由来サポニンsenegin類の血管新生阻害作用

- 河内 崇志、荒井 雅吉、古徳 直之、小林 資正
大阪大学大学院 薬学研究科

ポスターセッション10

低酸素・エネルギー代謝

新規低酸素誘導因子(HIF)阻害剤の創製研究

- 大槻 さつき¹、高須 康明¹、高畑 ひさ枝¹、清水 史郎²、長田 裕之²、服部 明¹、掛谷 秀昭¹
¹京大院薬 システムケモセラピー (制御)、²理研ケミカルバイオロジー

非生物由来ナノパターンを用いた新規三次元培養法によるがん細胞スフェロイド形成と低酸素環境の検討

- 吉井 幸恵¹、脇 厚生^{1,2}
¹福井大学 高エネルギー医学研究センター、²SCI-VAX株式会社

がん微小環境を標的としたブラジル産プロボリス成分の創薬化学研究

- 服部 久範、成瀬 康介、奥田 健介、永澤 秀子
岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学研究室

チミジンホスホリラーゼによる活性酸素の産生機構

- 田畑 祥^{1,2}、山本 雅達¹、池田 龍二³、古川 龍彦¹、南 謙太郎^{1,2}、西岡 安彦⁴、曾根 三郎⁴、秋山 伸一⁴
¹鹿児島大院 歯学総合研究科 分子腫瘍学、²鹿児島大院 歯学総合研究科 薬物動態、³鹿児島大学 医学部歯学部附属病院 薬剤部、⁴徳島大院 呼吸器膠原病内科

HIF-1活性の光イメージングによるベバシズマブ-放射線併用プロトコールの最適化

- 朱 宇熹^{1,2}、板坂 聡²、原田 浩¹、平岡 眞寛²
¹京大 生命科学系キャリアパス形成ユニット、²京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

ハイポキシア応答性粒子を目指した化合物の合成および機能評価

- 久野 光
筑波大学大学院 数理物質科学研究科

HeLa融合細胞におけるp53非依存的な糖輸送タンパク質GLUT遺伝子の発現制御

- 渡辺 勝、佐京 智子、北川 隆之
岩手医科大学

ポスターセッション11

DNA複製と修復・テロメア・耐性因子・感受性因子

DNA-依存性キナーゼを標的とした成人T細胞白血病・リンパ腫に対する治療法の検討

- 末岡 栄三朗¹、荒金 尚子²、岡本 一也³、木村 晋也²
¹佐賀大学医学部附属病院輸血部、²佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科、³日本化薬(株) 医薬研究所

スプライシングファクターSF3b3阻害による抗がん作用機序の可能性

- 須藤 優樹¹、坂田 豊典¹、田原 栄俊²
¹広島大学 薬学部、²広島大学 大学院 歯学総合研究科

グアニン四重鎖を安定化する大環状ポリオキサゾール化合物の抗腫瘍活性に関する研究

- 飯田 圭介¹、寺 正行¹、新家 和男²、清宮 啓之³、長澤 和夫¹
¹東京農工大学 工学府 長澤研究室、²(独) 産業技術総合研究所、³(財) 癌研究会癌化学療法センター

EMTと薬剤感受性

- 荒尾 徳三¹、青松 圭一¹、古田 一行¹、松本 和子¹、金田 祐靖¹、工藤 可苗¹、田村 大介¹、永井 知行¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、山田 康秀³、西條 長宏²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²近畿大学医学部、³がんセンター中央病院消化器内科

Snailに誘導される上皮間葉移行は肺癌の微小管作用薬の感受性を規定する。

○田村 大介^{1,2}、荒尾 徳三¹、永井 知行¹、青松 圭一¹、金田 裕靖¹、松本 和子¹、工藤 可苗¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、古田 一行¹、小谷 義一²、西村 善博²、西條 長宏³、西尾 和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²神戸大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野、³近畿大学医学部

ABCC2は乳がん由来のSP細胞表面に過剰発現し、抗がん剤耐性に関与する

○小池 清恵¹、片山 量平¹、杉本 芳一²、藤田 直也¹

¹(財) 癌研究会癌化学療法センター 基礎部、²慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座

がん由来細胞株における薬物トランスポーターOATP1B3のエピジェネティック制御の解析

○楠原 洋之、杉山 雄一

東京大学大学院薬学系研究科

ポスターセッション12

耐性因子・感受性因子

卵巣がんにおける抗 HER2 抗体感受性解析

○南雲 陽子

筑波大学大学院 生命環境科学研究科

CDK阻害剤によるDHFR発現抑制を介したMTX感受性増強についての検討

○内山 人二¹、曾和 義広¹、堀中 真野¹、酒井 敏行¹

¹京都府立医科大学 分子標的癌予防医学、²京都府立医科大学 血液・腫瘍内科学

分子標的薬剤imatinibの抗腫瘍効果に関する新規タンパク質RING finger protein 137の機能解析

○國吉 良子¹、照井 康仁^{1,3}、三嶋 雄二^{1,2}、畠 清彦^{1,2,3}

¹癌研 化療センター 臨床部、²癌研 化療センター オリンパスラボ、³癌研 有明病院 化学療法科

ゲムシタピン耐性膵がん細胞での機構の解析

○古川 龍彦¹、南 謙太郎^{1,2}、池田 龍二²、小松 正治³、山本 雅達¹、田畑 祥^{1,2}、秋山 伸一¹

¹鹿児島大学大学院・医歯研・分子腫瘍、²鹿児島大学大学院・医歯研・薬物動態制御学、³鹿児島大・水産学部・食品資源利用学

肺癌患者血漿DNAを用いたEGFR 変異T790Mの全自動検出系の確立

○中村 朝美¹、荒金 尚子¹、岩永 健太郎^{1,2}、佐藤 明美¹、小宮 一利¹、安部 友範¹、出勝¹、嬉野 紀夫^{1,2}、林 真一郎¹、末岡 榮三郎^{1,3}、木村 晋也¹

¹佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科、²佐賀県立好生館病院、³佐賀大学医学部附属病院 輸血部

ゲフィチニブ耐性EGFR T790M変異の克服を志向したキナーゼ阻害剤プロファイリング

○西谷 直之、津田 香代子、上原 至雅

岩手医科大学 薬学部

ゲフィチニブはABCB1およびABCG2による抗癌剤耐性のどちらをより選択的に克服するのか

○井上 裕貴¹、池上 洋二¹、中川 大²、佐野 和美¹、石川 智久³

¹明治薬科大学、²東京工業大学大学院生命理工学研究科、³理化学研究所横浜研究所

ランチョンセミナー1

Developing novel glycoengineered antibodies with optimized effector functions

モデレーター

畠 清彦 (財団法人癌研究会有明病院 化学療法科兼血液腫瘍科部長)

○Christian Klein

Roche/GlycArt

ランチョンセミナー2

CCR4を標的とする免疫療法—日本発世界初のがん抗体療法を目指して—

モデレーター

山口 俊晴 (財団法人癌研究会有明病院副院長/消化器外科部長)

○石田 高司

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学講師、名古屋市立大学病院血液内科/輸血部副部長

ランチョンセミナー3

癌遺伝子研究“今昔”

モデレーター

木村 晋也 (佐賀大学医学部医学科内科学講座血液・呼吸器・腫瘍内科)

○山本 雅

東京大学医科学研究所

ランチョンセミナー4

キナーゼ阻害薬Update

モデレーター

田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)

○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

技術紹介

Trabedersen: From the Laboratory into the Clinic

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)

○Karl-Herrmann Schlingensiepen

Antisense Pharma

技術セミナー1

PGx検査を取り巻く環境とDMET™ Plus アレイ

モデレーター・演者

登 勉 (三重大学大学院医学系研究科 研究
科長)

○米山 政男

アフイメトリクス・ジャパン株式会社 代表取締役

技術セミナー2

CORYNEX®; *Corynebacterium glutamicum* における新規タンパク質分泌生産系

○菊池 慶実

味の素株式会社ライフサイエンス研究所



基調講演

がんゲノム研究からがん分子標的治療薬へ

モデレーター 長田 裕之（理化学研究所基幹研究所）

演者 中村 祐輔（東京大学医科学研究所）

がんゲノム研究の第一人者である中村祐輔先生は、これまで取り組んできた研究成果を基に、新しいがん分子標的治療薬開発に取り組んできた。本セッションでは、中村先生が最近力を入れているがんペプチドワクチンの臨床開発を中心にご講演頂いた。

近年、ゲノミクスを基にした生物学の爆発的な進展によりがん原因遺伝子が次々に発見され、創薬のありかたは、単なる細胞増殖の差を基礎とす

る抗がん剤から、がん原因遺伝子産物に特異的に作用する分子標的薬の開発へとパラダイムシフトが起こっている。このような背景のもと、中村先生は、新しいがん治療薬開発の最重要ポイントとして、副作用が少なく、より高い治療効果の期待できる「有望標的分子」の選別を挙げた。1400 症例以上の臨床材料を利用して、がん細胞における3万種類以上の遺伝子の発現情報解析を進めてデータベース化すると共に、以下の条件を満たす遺

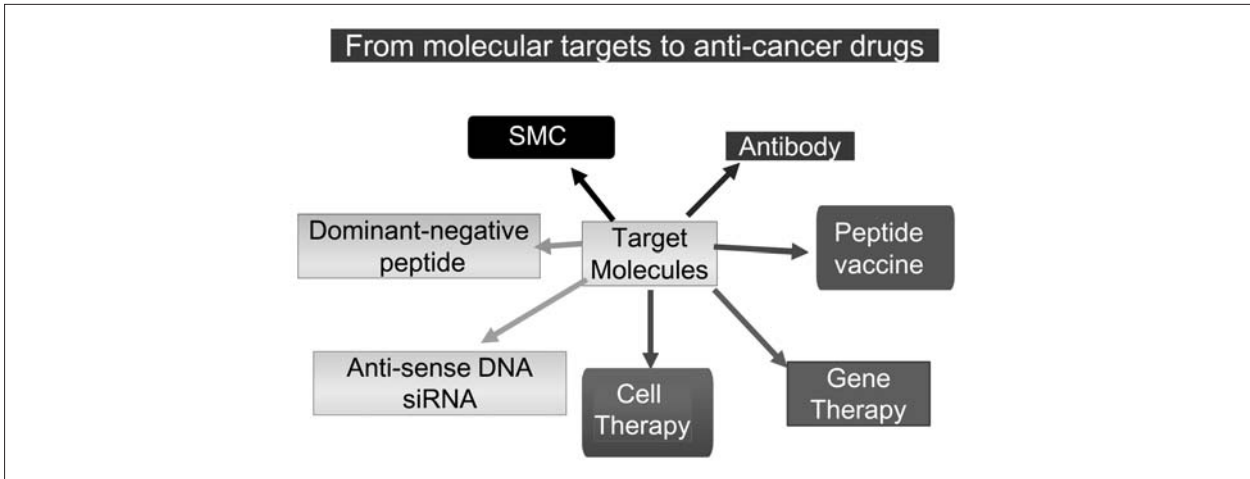


図1

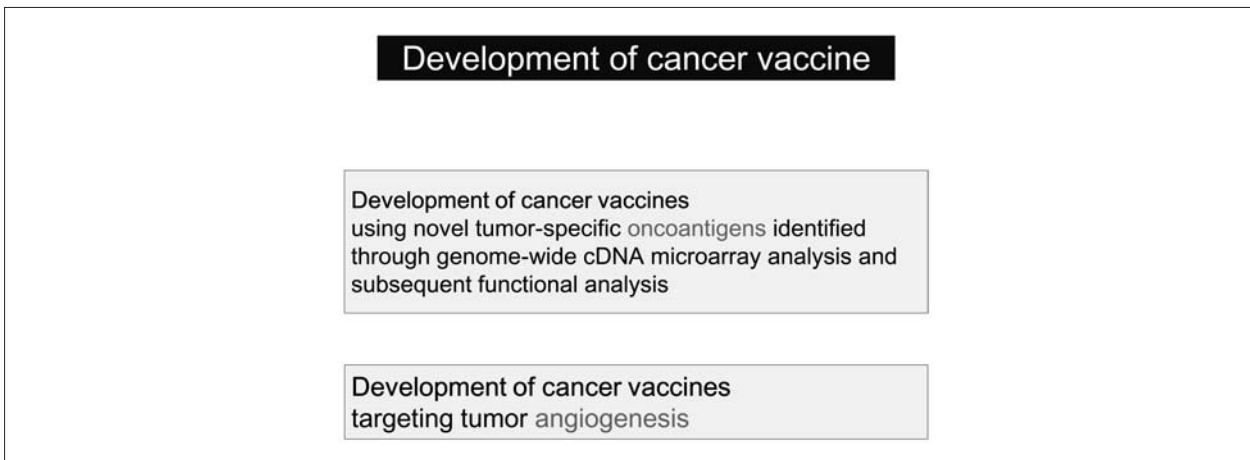


図2

伝子産物に的を絞って、それらの機能解析とそれらを対象とする創薬研究を進めた。(1) がん遺伝子の機能を有する、(2) 遺伝子産物量を減少させると細胞周期の停止、もしくは、アポトーシスが誘導される、(3) がん組織で高発現し、正常組織には発現していない。

このようにして選定した標的分子候補については、酵素活性の有無や細胞膜タンパク質であるかどうかの評価を行い、標的分子ごとに治療薬開発戦略を立てていることを紹介した。すなわち、酵素活性が認められるがん遺伝子産物に関しては、これらの活性を阻害する低分子化合物をスクリーニングする。既にある種の酵素に関しては、小分子阻害剤のリード化合物を見出しており、その最適化まで進行中とのことであった。

中村先生は、がん組織からがん細胞だけを高純度に単離する技術を応用したことにより、がん種別に抗原候補分子を複数見出した。これらの中から免疫細胞で抗原提示されるペプチド（9～10アミノ酸）を予測し、HLA拘束性に認識・傷害できるリンパ球（CTL）を誘導できるエピトープペプチドを探索した。その結果、CTL誘導能の非常に高いペプチドを複数同定し、がんペプチドワクチンとしての臨床有用性を示した。

がんに対する免疫療法は外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法として期待を寄せられているものの、現在の日本では臨床統計学的・疫学的評価を行うための制度や設備は十分に整備されていない。中村先生は、その問題点を克服するために、国内の多くの医療機関と連携して臨床研究ネットワークを構築し、ベンチサイドからベッドサイドへの橋渡しを具体化している。ゲノム研究に端を発した新たなタイプのがん分子標的治療薬が、多くの患者さんたちにとって福音となることを願いたい。



シンポジウム1 最先端創薬：創薬をめざしたケミカルバイオロジー

モデレーター 吉田 稔 ((独) 理化学研究所基幹研究所
ケミカルゲノミクス)
秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社
開発本部臨床開発部)

ポストゲノム時代のタンパク質機能解析と創薬標的研究の新しい流れとして、近年進展の著しいケミカルバイオロジーが抗がん剤の創薬研究にどのように貢献しうるかを考える機会を提供するものとして本シンポジウムは企画された。期待に違わず、アカデミアから2題、産業界から3題の力のこもった発表があり、会場から活発な討論が湧きあがった。

中島 (アステラス製薬) は、発酵天然物を用いた医療と科学のブレークスルー～HDAC阻害剤FK228の教訓～と題して講演した。FK228 (Romidepsin) は2009年11月にFDAから皮膚性T細胞リンパ腫 (CTCL) の治療薬として承認されたが、その研究開発の道のりは平坦なものではなく、発見当初はSV40プロモーターの転写活性を劇的に活性化する薬剤として見出されたが、その後がん遺伝子によりがん化した細胞の形態を正常化させるがん遺伝子機能抑制剤としての活性が注目を集めた。FK228の作用メカニズムは長らく不明であったが、吉田 (現理研、当時東大農学部) らとの共同研究の結果、当時注目されていたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチンAと同様にヒストン脱アセチル化酵素を阻害することが明らかとなり、上記の生物活性が同酵素の阻害で説明されることが示された。FK228などのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤が何故、CTCLに対して劇的な効果を示すかは未だに明らかではないが、現在では非常に多くのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤が開発に進んでおり、FK228はその先駆的な存在として、重要な位置付けにある。FK228は、日本で発見され、米

国で開発された。そのことに関して、中島が最後に語った言葉が特に印象的であった。「天然物の重要な特徴は、医療や科学がそれを必要とする少し前に人類の前に姿を現すことです。そしてそれが現れたとき、その意味を人類は理解できないことが多いのです。FK228もまさにそうです。その出現と人類のニーズを合致させることが、我々、企業創薬担当者の使命であると考えます。」

近藤 (愛知県がんセンター) は、エピジェネティクスを標的とした新規がん治療戦略について講演した。近年、がん細胞では複数のエピジェネティクス異常が蓄積していることが明らかになり、Azacytidine、DecitabineなどのDNAメチル化酵素阻害剤およびVorinostat、Romidepsinなどのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は各々MDSおよびCTCL (血液がん) の領域で実際に臨床応用されている。これらの薬剤はがん細胞で不活性化された遺伝子の再活性化を目指したエピジェネティクス治療と位置付けることが出来るが、エピジェネティクス機構に作用する治療薬の種類は非常に限定的であり、同機構に作用する新たな治療薬の開発が望まれている。こうした背景の下に、近藤らはヒストンの特定部位のメチル化ががん細胞選択的に起こり、それががん細胞の可塑性に関与することを見出した。さらにH3K27メチル化酵素 (EZH2) 阻害剤3-Deazaneplanocin Aが抗がん活性を示すことを見出し、EZH2ががんの新たな治療標的となる可能性を示した。

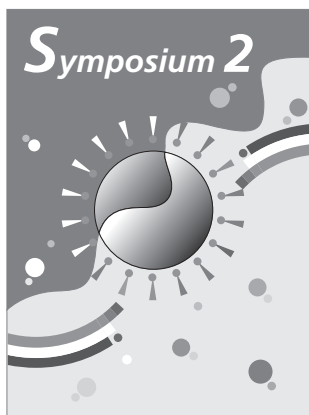
塩津 (協和発酵キリン) は、Radicicolの抗腫瘍

作用のケミカルバイオロジーから発展したHSP90阻害剤開発の美しい流れを紹介した。当初、RadicicolはRas経路の下流を阻害する抗がん活性物質として見いだされ、その作用点はRaf-1の分解にあることがわかった。さらにRadicicol誘導体を合成し、その活性を調べたところ、Raf-1のみならず、ErbB2, Cdk4, 変異型p53など、HSP90のクライアントタンパク質の不安定化を引き起こすことがわかり、最終的に結合実験などからHSP90阻害剤であることを明らかにした。さらに興味深いことに、Radicicol誘導体はCML細胞の分化を誘導することがわかったが、この作用はCMLの責任因子であるBCR-ABLの分解に起因することが明らかになった。この発見は、BCR-ABLがHSP90の新たなクライアントタンパク質であることを示すものであった。HSP90は特定のクライアントタンパク質の安定性を制御するが、クライアントタンパク質の多くがシグナル伝達に関わるがんの分子標的であることが示され、HSP90自体が分子標的として認識されるようになっており、実際、既知のHSP90阻害薬Geldanamycin誘導体の臨床試験が米国で行われている。そこで塩津らは、RadicicolとHSP90の結合を阻害する新たな物質を探索し、RadicicolともGeldanamycinとも構造的に異なる新規のHSP90阻害剤KW-2478を得た。KW-2478は多発性骨髄腫(MM)に強い抗がん活性を示し、現在臨床試験中である。興味深いことに、KW-2478はMM細胞中のRaf-1, IGF-Rに加えてFGFR3の分解を誘導することがわかり、最終的にFGFR3が新たなHSP90のクライアントであることが判明した。天然物を出発点とした創薬研究から、新しい抗がん剤リードが得られるとともに、新規HSP90クライアントが次々と同定できるところが創薬ケミカルバイオロジーの醍醐味といったところであろう。

井本(慶應大学)は、独自の極めてユニークなケミカルバイオロジーアプローチを紹介した。まず、A431細胞がEGF刺激に応じて見せる劇的な細胞の遊走反応を井本らの開発した化合物UTKO1が見事に停止させるビデオを見せたあと、

その詳細な作用機構を紹介した。すなわち、UTKO1は細胞内のシャペロンの一種である14-3-3ζに特異的に結合し、Rac1の活性化因子であるTiam1の機能を阻害し、Rac1の不活性化を導いたのである。次にがんで高発現が認められるEGF受容体に着目し、EGF受容体を高発現している細胞に対して特異的に細胞死を誘導する物質を探索した結果を報告した。その結果得られた新規物質(α-HIPAM)は、EGF受容体の発現レベルの高い細胞に対してのみ、EGF刺激依存的に細胞死を誘導した。最後に前立腺がんで起こるアンドロゲン(AR)依存的ながんの悪性化を防ぐために新たなARアンタゴニストのインシリコ探索について報告した。従来のインシリコスクリーニング法に加えて、天然物の活性測定スクリーニングから得られた物質を元に計算することにより、より強力なアンタゴニストの設計が可能であることを示した。

米須(第一三共)はがんの血管新生阻害の新しい標的としてスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)に着目した。スフィンゴシン-1-リン酸は血漿中に存在する生理活性脂質の一つであり、血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成を促進すること、その受容体の一つであるS1P₁の欠損マウスでは出血性の胎生致死となることが示されていた。そこで米須らはS1P₁のアンタゴニストを探索し、カビ由来天然物Ascotricinと合成化合物CL2を見いだした。特にCL2とその誘導体はS1P₁発現細胞のスフィンゴシン-1-リン酸によって誘導される浸潤作用や血管内皮細胞の管腔形成を強く阻害した。また、VEGFによる動物レベルでの血管新生やリウマチ関節炎の動物モデルで見られる血管新生と関連した軟骨破壊と脚の腫脹を抑制した。スフィンゴシン-1-リン酸に対する抗体やS1P₁のsiRNAが*in vivo*で抗がん活性を示すことからS1P₁アンタゴニストは抗がん剤として大いに期待されるところである。実際、米須らはCL2の誘導体の中からS1P₁に選択性の高い強力なアンタゴニストを見いだしており、今後の発展に注視していく必要がある。



シンポジウム2

がん分子標的薬の耐性化メカニズム：基礎と臨床

モデレーター 曾根 三郎（徳島大学・腫瘍内科）
佐谷 秀行（慶應義塾大学・先端研）

分子標的薬剤が使い始められた当時、この種の薬剤は従来の抗がん剤とは異なり、腫瘍に特異性が高く副作用が少ないという利点に加え、薬剤耐性も生じないのではないかという期待感が満ち溢れていた。しかし、その期待とは裏腹に、癌細胞は複数のメカニズムで分子標的薬に対して耐性を獲得することが明らかになってきた。分子標的薬が腫瘍治療の主流になるためには、その耐性メカニズムを解明し、克服する必要がある。本シンポジウムでは、基礎・臨床のそれぞれ領域で耐性克服を目指した研究を行ってられる先生方に最新のデータをご披露いただき、今後の方向性を含めて活発な討論を行った。

西尾（近畿大）は、血管新生阻害薬の耐性メカニズムについて講演を行った。血管新生阻害薬研究においては、①効果予測および②薬剤耐性に対する研究が重要であり、肝細胞癌患者で5%程度ともいわれるsorafenib著効例の原因遺伝子異常探索のためにゲノムワイドなアプローチが必要であることを、実例を交えて強調した。基礎的にはsorafenibは肝細胞癌に対してHGF誘導性EMT (epithelial mesenchymal transition) を抑制するという「Anti-EMT effect」の概念を示した。血管新生耐性のメカニズムの探索の目的で、HUVECを不死化の後VEGF受容体キナーゼ阻害剤を暴露し耐性クローンを樹立した。耐性クローンを親株と比較し標的受容体は著明に発現が低下していた。一方、proangiogenic chemokineが耐性株で増加しており、VEGF-VEGFRシグナルからのescape現象の可能性が示唆された。また

EMT様形態変化が耐性株で認められ、各種血管特異的なマーカーが著明に減少し、血管内皮の形質を失っていた (endothelial -mesenchymal transition:EndoMT)。以上により血管新生阻害剤耐性とEndoMTの関連が示唆された。

平尾（金沢大）は、慢性骨髄性白血病のチロシンキナーゼ阻害剤抵抗性機序に関する知見を発表した。平尾らは、慢性骨髄性白血病マウスモデルを用い、白血病幹細胞の同定と動態制御の解析を行った結果、代謝制御分子フォークヘッド転写因子FOXOが、白血病幹細胞において活性化していること、この活性化は白血病幹細胞の機能維持やチロシンキナーゼ阻害剤抵抗性に重要な役割を果たしていることを発見した。さらに、FOXO活性化機序のひとつとして、TGFベータシグナルの役割を明らかにした。TGFベータ受容体阻害剤を投与することによって、チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果が向上することから、白血病幹細胞におけるTGFベータ-FOXOシグナル活性化が治療抵抗性の原因であることを示した。本研究の成果は、臨床上問題となっている慢性骨髄性白血病の薬剤抵抗性メカニズムの一端を解明したこと、また、新たな白血病治療法開発のための重要な鍵を発見したことを意味する。今後、さらに詳細なメカニズムの解明とともに、化合物スクリーニングなどを用いた新規治療法の開発が期待される。

三宅（神戸大）は、sorafenibを投与したサイトカイン療法抵抗性腎細胞癌患者の予後と関連する分子マーカーを探索した結果を報告した。47例の腎細胞癌における19種類の分子マーカーの

発現を免疫組織化学的に評価し、様々な臨床病理学的因子とともに、progression-free survivalとの関係を解析した結果、PDGFR- α と骨転移の有無が独立した相関を示した。また、三宅等はsunitinib耐性ヒト腎癌細胞株を樹立し、その耐性獲得機構を解析した結果も併せて報告した。それによると、母細胞株ではsunitinib投与後、MAPKおよびAktのリン酸化は速やかに減弱したが、耐性株ではsunitinib投与前と同程度のリン酸化レベルを維持しており、耐性株はsorafenibおよび各種抗癌剤にも交叉耐性を示した。また、LY294002は、sunitinib投与前後いずれにおいても母細胞株と同等の殺細胞効果を耐性株にも示した。さらに、受容体チロシンキナーゼリン酸化抗体アレーを用いた解析でも、sunitinib投与後、耐性株において母細胞株に比し明らかにリン酸化レベルが亢進している6種類の蛋白を同定した。以上より、sunitinibに対する耐性獲得には、同剤投与後の恒常的な蛋白質リン酸化の維持が関与している可能性が示唆された。

徳永（九州大）は、乳癌におけるPI3K/Akt経路の活性化とホルモン抵抗性との関連、その克服の試みについて講演した。徳永らは、乳癌の臨床組織でのPI3K/Akt経路の活性化を解析し、原発性乳癌において、Akt活性化症例の術後ホルモン治療後の予後が不良であること、転移性乳癌においてもホルモン治療の臨床的効果や奏効率がAkt活性化症例で有意に低いことを示した。増殖因子シグナルの活性化は乳癌のホルモン耐性の主なメカニズムとして注目され、現在signal transduction inhibitor (STI) とホルモン剤との併用療法について多くの臨床試験が行われている。今回徳永が紹介した最近の転移性乳癌あるいは術前乳癌症例に対する臨床試験の結果では、ホルモン剤単独よりもSTI併用療法が奏効率や腫瘍縮小効果は明らかに高く、無増悪期間も延長することが示された。しかし、全生存率では両群間に差は認められず、一方STI併用群で有害事象が増加することがわかった。ホルモン剤とSTIの併用はホルモン抵抗性を克服するものと考えられて

いるが、現時点では期待されたほどの結果は得られておらず、臨床応用の難しさを感じた。新たな分子標的薬の開発も含め、今後の発展を期待したい。

矢野（金沢大）は、肺がんのEGFR-TKI耐性の分子機構と克服に向けた試みについて講演した。矢野らは、METの特異的リガンドであるHGF（肝細胞増殖因子）が、EGFR活性型遺伝子変異を有しEGFR-TKIに高感受性を示すヒト肺がん細胞株のゲフィチニブおよびエルロチニブ耐性を誘導することを示した。また、耐性化した腫瘍内に発現されたHGFは、MET遺伝子増幅を有するクローンの増殖を刺激しMET遺伝子増幅によるEGFR-TKI耐性を促進するとともに、T790M変異による耐性の克服薬として期待されている不可逆型EGFR-TKIに対しても耐性を誘導することを紹介し、HGF-METのEGFR-TKI耐性の克服における重要性を強調した。さらに、EGFRおよびMETの下流にあるPI3KとEGFRとを短時間同時に阻害することで、HGFによるEGFR-TKI耐性を克服しうることを発表した。このような耐性分子機構の解明に基づいた克服治療の臨床還元に向けた展開に期待したい。

最後に岡本（近畿大）が分子標的薬の耐性メカニズムについて特別発言を行った。あらゆるストレスに適応し増殖能を維持していく癌細胞の特性は、分子標的治療の領域においても獲得耐性という新たな臨床的課題をもたらした。分子標的治療薬が如何にして効果を発揮するのかに加え、如何にして効果がなくなるのかについての研究が急速に進んでいる。これまで知られている分子メカニズムとして

- ① 標的分子の変化(2次変異など)
- ② 標的分子の下流にある分子の活性化
- ③ 他のシグナル経路からの増殖シグナル

などが、見出され、獲得耐性克服に向けた治療戦略が開発されつつある。



ケミカルバイオロジー [I]

モデレーター 井本 正哉 (慶応義塾大学理工学部)

水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)

ケミカルバイオロジーは小分子化合物を用いて生命現象の解明を目指す学問領域であり、薬剤の標的タンパク質の同定をはじめとする作用機構解析研究だけでなく、新しい生理作用を示す薬剤の探索手法の開発研究にも大きく貢献することが期待されている。したがって、ケミカルバイオロジーはまさにがんの分子標的治療研究の展開にはなくてはならない研究領域といえる。このような背景のもと、多くの研究機関で、それぞれさまざまなケミカルバイオロジーのアプローチ手法でこれまでにないユニークな活性を有する、もしくはこれまで以上に強力な活性を有するがん治療薬のリード化合物の探索が活発に行われている。このような研究機関の中から本ワークショップでは5演題が発表された。長浜バイオ大学の久能らは、染色体分配に関わるがん関連遺伝子の同定を目的として、出芽酵母 *mad2* 変異株における過剰発現で増殖阻害を引き起こすヒト遺伝子を探索し、非アノテーション遺伝子 *C18orf26* を同定した。続いて本遺伝子過剰発現酵母の増殖回復を指標に阻害剤探索を行い、エルゴスタン骨格の新規化合物を取得した。本遺伝子にコードされるタンパク質はがん細胞選択的な発現を示し、さらにはダイナクチンとの相互作用が判明したことから、*dynAP* と命名された。*dynAP* の過剰発現は、抗アポトーシス因子である *Akt* を活性化する一方、取得された阻害剤は、*Akt* を不活性化し *dynAP* の発現依存的にアポトーシスを誘導した。本研究は、“ヒト化酵母”技術が抗がん剤創薬の新規ターゲットと阻害剤の同定に貢献できることを示しており、本技術の今

後の応用展開が期待される。一方、エピジェネティックス制御因子の一つであるヒストンリシンメチル化酵素 (HMT) とがんとの関連が見いだされたことから、理研の竹本らはがん治療薬リードとしての HMT 阻害剤の探索を視野に入れた HMT 活性の測定方法の開発について報告した。HMT の標的リシンを C 末端にも蛍光ペプチドを合成し、HMT によるメチル化とトリプシンによる切断耐性効果を組み合わせた簡便で特異性の高いハイスループットな測定方法であることが示され、今後の HMT 阻害剤の取得に大きな期待が寄せられる。また京大の高須らはがん細胞の浸潤や転移に関わっている TGF- β シグナル伝達経路遮断薬について報告した。TGF- β シグナルの中心的役割を果たしている Smad の結合配列を有するレポーター遺伝子を CCL64 細胞に組み込んで、レポーターアッセイにより TGF- β シグナル阻害剤の探索を行った。その結果、弱いながらも目的の活性を有する化合物を複数得た。これらの化合物情報から多数の関連化合物を合成し、そのなかから治療薬リードとして有望な化合物 KUSC-Y244 を取得した。今後、この化合物の薬理活性や作用機構解析の進展が期待される。次に理研の宮崎らは核内転写因子の NFI や Bcl3 と相互作用することが知られている Pirin の機能解析を目的として、化合物アレイを用いて Pirin と結合する低分子化合物を探索し、2 万化合物以上のスクリーニングにより、Triphenyl compound A (TPh A) を同定した。共結晶解析の結果、TPh A は Pirin の金属結合ドメインの近傍に結合することが明らかにされ、また TPh A は Pirin と Bcl3 の結合を *in*

*vitro*と*in situ*で阻害すること、さらにはTPh Aがメラノーマ細胞の遊走を阻害することも示された。今後TPh Aを用いたPirinの機能解析がさらに進展することが期待される。本ワークショップの最後では慶応大学の藤巻らが新しい構造を有するアンドロゲンアンタゴニストHE21について報告した。わが国においても患者数が増加している前立腺がんに対しては、男性ホルモンである前立腺がん細胞では男性ホルモンであるアンドロゲンのアンタゴニストが治療薬として使用されている。しかし近年はそれらに対する耐性細胞の出現が問題となっていることから藤巻らはアンドロゲンアンタゴニストの探索を行い、既存のアンドロゲンアンタゴニストとは全く構造が異なる微生物由来アンドロゲンアンタゴニストHE21を発見した。HE21はLNCaP細胞に対してアンドロゲン (DHT) が誘導するPSAmRNAの発現を濃度依存的に阻害し、またDHT依存的な前立腺がん細胞の増殖も阻害した。今後はHE21のアンドロゲンアンタゴニストの作用機構の解明と動物実験での効果が期待される。以上のように本ワークショップではケミカルバイオロジーの新たな技術基盤となりうる、創薬の新規ターゲット分子や阻害剤の同定技術、阻害剤探索の新規アッセイ法、化合物アレイを用いたタンパク質機能解析手法の報告の他、がん分子標的治療薬の開発に繋がる新規な生理作用を示す薬剤が報告された。いずれの演題ともケミカルバイオロジーらしいユニークな研究であり、これからのがんの分子標的治療の展開に寄与することが期待される。



ケミカルバイオロジー [II]

モデレーター 梅澤 一夫 (慶應義塾大学)
杉本 芳一 (慶應義塾大学)

イントロダクション

本セッションは、今回の学術集会のキーワードとも言うべきケミカルバイオロジーのセッションの後半である。ケミカルバイオロジーは、化学物質を出発点として生物の理解に至る学問領域である。本ワークショップでは、チューブリン、ヒストン脱アセチル化酵素、EBNA1タンパク質の認識するDNA配列、プロリン異性化酵素Pin1のそれぞれを特異的に認識して結合する低分子化合物を用いた研究が紹介された。

サマリー

東京薬科大学の林らは、新生血管内皮細胞を障害するジケトピペラジン型微小管脱重合剤の創製について報告した。発表者らは、コルヒチン様微小管脱重合剤であるフェニラヒスチンを母化合物に、ヒトがん細胞HT-29に対する50%増殖阻害濃度が15nMであるプリナブリンを開発し、さらに今回、構造活性相関研究によりプリナブリンより10~30倍強力な殺細胞作用を持つKPU-105、KPU-133、KPU-146を創製した。現在米国でプリナブリンの臨床第2相研究が進行しているが、今回の新しい化合物は次世代の血管障害剤として期待される。

理化学研究所の伊藤らは、新規蛍光プローブを用いたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の生細胞内作用機序解析について報告した。発表者らは以前に生細胞におけるヒストンH4の5番目と8番目のリジン残基のアセチル化を検出するFRETの経口プローブHistacを開発したが、今回は、ヒストンH4の12番目のリジン残基のアセチル化を

検出する蛍光プローブHistac-K12を開発した。こうしたプローブの開発により、ヒストンの個々のアセチル化の状態を可視化することが可能となり、細胞周期におけるヒストンの個々のリジン残基のアセチル化の状態の解析や、HDAC阻害剤によるアセチル化の動態の変化の解析などに役立つであろう。

慶應義塾大学の野口らは、がんウイルスEpstein-Barr virus (EBV) 由来のEBNA1タンパク質のDNA結合能を阻害する化合物の探索研究について報告した。発表者らは、GST-EBNA1タンパク質とビオチン化OriP DNAを用いてEBNA1タンパク質とOriPとの結合を評価できるELISA系とEMSA系の2つの実験系を確立した。これらの系を用いて、OriP上のEBNA1結合配列に特異的に結合するように設計されたピロールイミダゾールポリアミドがEBNA1タンパク質とOriPとの結合との結合を阻害することを示した。本研究は、EBNA1タンパク質の機能制御によってEBVによる発がんを抑制できる可能性を示したものである。

理研・ケミカルバイオロジー研究基盤施設の渡辺らは、リン酸化特異的プロリン異性化酵素Pin1阻害小分子の探索について報告した。Pin1は活発に分裂するがん細胞で高発現することが知られており、Pin1によってN端側にセリン、スレオニンをもつプロリン (Ser-Pro、Thr-Pro) が異性化されると、そのタンパク質のセリン、スレオニンがCDK、MAPKなどでリン酸化されて細胞周期が進行する。したがってPin1の阻害はセリン、スレオニンのリン酸化を介するシグナル伝

達を阻害によるがん細胞の増殖の抑制につながると考えられる。発表者らはPin1阻害小分子探索系を構築し、化合物ライブラリーからPin1阻害活性を有する化合物の単離に成功した。今後この化合物の抗腫瘍活性の評価、化合物を用いたPin1の機能解析などが進むと期待される。

まとめ

ケミカルバイオロジー研究において、化学物質が認識するがん細胞側の因子は、がん治療の分子標的の候補となる。本ワークショップで紹介されたチューブリン、ヒストン脱アセチル化酵素、EBNA1タンパク質、プロリン異性化酵素Pin1について、低分子化合物を用いた機能の解明と、阻害剤によるがんの克服に向けた研究がさらに進展することを期待したい。



転移・浸潤

モデレーター 入村 達郎 (東京大学)
 済木 育夫 (富山大学)

がんの浸潤と転移のプロセスには転移先の臓器によってしばしば異なる特異的なエレメントと、非特異的で無差別的なエレメントが含まれている。それらのいずれもが多種多様な細胞機能とその基盤としての分子機構によって制御されており、いずれもががん治療の分子標的として考慮しうるものである。

がん進展においてDLL4-Notchシグナルの血管新生に関する作用が注目され、それを標的とした薬剤開発が進んでいる。倉本らは、がん転移におけるDLL4-Notchシグナルの役割と転移臓器微小環境への影響を調べる目的で、ヒト小細胞肺癌株(SBC3)にmouseDLL4の細胞外領域にFcを融合させたタンパク質(mDEF)を恒常的に過剰発現させ、分泌型SBC3-mDEFを作製した。mDEF強制発現株細胞をNK細胞除去SCIDマウスの尾静脈接種した結果、vector細胞接種群に比べて肝転移結節数が有意に減少したが、他の臓器(腎臓、リンパ節など)への転移形成には影響しないことを明らかにした。DLL4-Notchシグナル伝達を介した転移がん細胞と臓器微小環境因子とのcross-talkが肝臓器特異的に働いている可能性を示唆した。がん転移の生物学的な理解に新たな側面を提示するとともに、抗転移治療法が単純には進まないことを示唆した。

小林らは、がん細胞の遊走を阻害する物質は抗転移剤となりうるという仮説に基づき、遊走阻害物質UYKO1の阻害機構について検討を行ってきた。EGF刺激によるヒト扁平上皮癌A431細胞の遊走が、UTKO1によってRac1の活性化が阻害されることを通して阻害されることが強く示

唆された。UTKO1ビオチン標識体を用いたプルダウンアッセイによりUTKO1の標的タンパク質として14-3-3 ζ であることを見出した。14-3-3 ζ をノックダウンすることにより、顕著にEGFによる細胞遊走の阻害とRac1の活性化も阻害されたことから、14-3-3 ζ が新たな細胞遊走制御の標的となる分子であることが示された。

752アミノ酸からなるタンパク質であるGC-binding factor 2 (GCF2)は、EGFRやTNF α などの転写抑制因子として同定されていたが、有明らの研究グループは、GCF2の細胞質内における機能に注目し、Wnt pathway内のdishevelledと細胞質で結合することで、RhoAの活性化に深く関与し、癌細胞における移動能を調節していることを証明した。今回の発表では、ヒト大腸癌細胞を対象にsiRNAの手法を用いてGCF2の発現量を抑制することにより、細胞増殖能に影響は認めないものの、フィブロネクチンによって誘導される移動・浸潤能が有意に低下することを示した。また、動物実験モデルにおいてGCF2の発現が抑制された癌細胞は、肝転移形成能が有意に抑制されたことから、GCF2が癌細胞の移動・浸潤能を調節するとともに、肝転移治療の分子標的となりうることを証明した。

伊藤らの発表では、アクチン結合タンパク質であるcortactinがアセチル化による制御を通して細胞運動を制御するという仮説に基づいて、転移浸潤との関係を考察した。アセチル化cortactinが主に核に局在することをその特異的抗体を用いた免疫染色法により明らかにした。cortactinを含む複合体解析の結果、酸化ストレス応答転写

因子であるNfr2の負の制御因子であるKeap1が、構成因子であることも見出した。CortactinはKeap1との複合体形成により核に移行して、アセチル化が誘導されるという機能制御を明らかにした。その結果、Keap1が癌転移抑制の標的になる可能性があるという結論を導いた。

癌細胞の増殖性には関与しないが運動性に関与する分子は浸潤転移を制御することを通して癌治療の分子標的となりうる。しかし、このような分子は、無数に存在し、それらの制御機構も更に多様である。従って、浸潤転移を標的とする治療戦略として適切であるかどうかは、臨床データに基づく検証、動物実験モデルを樹立した上での*in vivo*における実験データの蓄積が必須であると思われる。このような方向での、すなわち細胞生物学的研究からがん治療の研究への発展が大いに期待される。



細胞周期・転写因子

モデレーター 秋山 伸一（徳島大院・ヘルスバイオ研）

河野 公俊（産業医科大学・医）

がん薬物治療における有効な手段として血管新生を含めたがん間質を標的にすることが着目されているが、実際にはそれだけを標的にしても治療効果は改善しないことも事実である。本ワークショップでとりあげる標的は細胞周期・転写因子で、がん細胞自身をいかに有効に特異的に死滅させるかであり、実はがん治療の根幹の部分でもあることから今後もこの分野の研究に注目していくべきと考えている。ホルモンレセプターを除けば、その標的として転写因子が適切であるかどうかは意見が分かれるところでもある。転写因子はキナーゼのような酵素活性があるわけではないので、阻害剤の分子設計をいかに工夫するかが今後の課題である、既知の多くの抗がん剤がDNAに作用して、複製や転写関連分子の接近結合を阻害することから、転写因子の機能ドメインのなかでも、DNA結合ドメインがまず標的になるのかもしれない。いずれにしても、まだまだ課題の多い分野といえる。今回のワークショップ4では、いくつかの細胞増殖に必須の転写因子と、それに収れんするシグナル伝達系の阻害剤の報告、さらに新規の転写因子の標的としての評価解析が報告された。

癌研、旦らの報告は、直接転写因子を解析した報告ではなく、生存シグナルとして注目されているPI3K経路のPIK3CAを標的にした阻害剤の作用機作についてであった。一般にPI3K阻害剤は細胞死を誘導すると考えられていたが、彼らが発見した新規阻害剤ZSTK474は細胞周期G0/G1期への細胞集積を誘導するが、作用は可逆的であることを*in vitro* と*in vivo*の系で明快に示した。

このcytostaticな作用に着目して、投与の方法、他のcytokillingな薬剤との併用などの工夫が有効な薬剤としての評価につながると思われる。

九大、馬崎らは、多様な活性を示す転写因子YB-1とその標的分子であり細胞周期を制御するCDC6遺伝子に関する報告を行った。培養がん細胞でYB-1がCDC6遺伝子を制御していること、YB-1のノックダウンによる増殖阻害がCDC6発現で解除できること、さらに臨床試料でも核内YB-1とCDC6発現が相関することを示した。治療標的としての評価は今後の解析に期待するものである。

白血病の治療は最も進んだ領域であるが、予後の悪いものについては、新規の分子標的を見出すことが緊急の課題である。東大、吉見らの発表は、細胞増殖に必須の転写因子Evi1発現は急性骨髄性白血病の予後と相関することからEvi1の役割と分子標的としての有用性について解析した報告であった。骨髄でのPTEN遺伝子の転写抑制とその分子機序を明らかにし、結果としてPTEN/AKT/mTOR経路がよい治療標的となることを示した興味あるものであった。

慶応の鈴木らは、彼らの開発した転写因子NFκB及びAP-1阻害剤、DHMEQとDTCM-G、の治療効果を*in vitro*で検討した報告であった。NFκB及びAP-1活性が亢進している膀胱がん細胞で示し、この細胞を対象に、既知の抗がん剤との併用で相乗的な細胞増殖抑制効果を認めたとの結果であった質疑応答にもあったように、膀胱内への投与実験を見据えた研究として今後の更なる研究結果が待たれる。

近大の金田らは大腸がん臨床検体での発現解析から、大腸がんで高発現している新しいバイオマーカーとして転写因子FOXQ1を同定しその機能解析を報告した。*in vitro*においては、p21がその標的であることを示し、抗がん剤による細胞死を抑制することを明らかにした。このことは、癌細胞の持つホールマークの一つであるアポトーシスからの回避にFOXQ1が関わっていることを示しており興味深い。一方、*in vitro*では細胞増殖抑制的に機能しているにもかかわらず、*in vivo*では腫瘍形成能と増殖能は亢進していた。その理由の一つにVEGF Aの発現亢進に伴う新生血管の増加を示した。遺伝子の約15%が転写関連遺伝子であり、その機能は他の分子群との多様な会合の結果、遺伝子発現を介して多様な細胞機能を制御している。がん遺伝子やがん抑制遺伝子の多くが転写因子であることから、分子標的としても期待される一方、様々な標的遺伝子を制御することから、阻害剤が予想外の副作用を引き起こす危険性が指摘されているのも事実である。しかし、ホルモンレセプターはホルモン依存性がんのよい分子標的となっている。今後、分子会合などの分子生物学的解析や、より*in vivo*に近い系での詳細な機能・発現解析、特に増殖への関わりの程度を明らかにできれば、殺細胞ではなく、増殖停止を誘導できる阻害剤の開発も可能と思われる。



ホルモン・ホルモンレセプター

モデレーター 瀬戸 加大（愛知県がんセ）
青木 祐子（中外製薬・創薬研）

ホルモン依存性腫瘍の増殖機構や受容体に対する拮抗座位は分子標的として歴史が古く、また、一方で常に新しい問題である。

「新規エストロゲン受容体制御分子によるホルモン依存性乳がん増殖機構の解明」というタイトルでの徳島大学疾患ゲノムセンター吉丸らの発表は、網羅的遺伝子発現情報解析から見出した新規のエストロゲン受容体活性化制御分子ERAP1(Estrogen-receptor activity regulated protein1)に対し、詳細な昨日解析を行い報告したものである。ERAP1は乳癌特異的に発現亢進を認める約250kDaの巨大分子で、これまで機能的には明確ではなかったが、RNA干渉法による発現抑制実験により、複数の乳癌細胞株の細胞増殖が顕著に抑制されることを明らかにした。ERAP1は、E2存在下で細胞質から核移行してエストロゲン受容体(ER)と結合し、ER選択的調節因子PHB2(Prohibitin2)と結合することを解明した。増殖機構としては、ERAP1が細胞質内へとどまることで、核内におけるPHB2のERとの結合を阻害し、ERの恒常的な活性化を導くことが明らかにされた。質問により明らかになったことであるが、特にこの発表で重要と考えられる点は、この増殖機構が単にホルモン依存性の乳癌だけに認められる増殖機構ではなく、ホルモン非依存性の乳がんでも同様の機構が働いていると推測される事である。その意味で、この増殖経路を対象とした分子標的療法は、より広い乳がんを対象にできる点により大きな発展性が期待できる。

ついで「新規アンドロゲン受容体純アンタゴニストCH5137291の創製と去勢抵抗性前立腺癌

に対する抗腫瘍効果」というタイトルで発表された中外製薬研究本部石倉らの発表は、去勢抵抗性前立腺癌に対する新たな標的分子の探索から、新規アンドロゲン受容体純アンタゴニストCH5137291についての解析結果を報告した。この薬剤はLNCaP-BC2(AR過剰発現モデル)、LNCaP-CS10(アンドロゲン非依存的活性化ARモデル)についても著大な効果を示したことが報告された。ホルモン受容体を標的とした分子標的探索における見事な研究成果であった。抗腫瘍効果の機序の詳細な解明も行われており、次の段階としての臨床応用への展開が望まれるところである。

大阪大辻川らの「Prostate cancer antigen-1(PCA-1)を分子標的とする前立腺癌治療創薬」と題した演題では、前立腺癌術後病理組織を用いたdifferential display解析によって見出されたメチル化DNA/RNA脱メチル化酵素活性をもつPCA-1の抗前立腺癌抗癌剤標的としての評価結果が発表された。免疫組織化学染色によって、正常前立腺・前立腺肥大症においては発現は見られず、腫瘍選択的に前立腺癌・高悪性度前立腺上皮内腫瘍において発現している事を示し、またsiRNA実験によって、*in vitro*・*xenograft*モデル両条件においてPCA-1が前立腺細胞株の増殖に少なからず寄与している事も明らかにした。標的候補としての条件は満たされていると考えられる事から、今後ホルモン抵抗性株も含め前立腺腫瘍株においてPCA-1が関与する増殖シグナルなど詳細な検討結果が期待される。

「多成分縮合反応によるホルモン様抗腫瘍性薬

剤の迅速合成」と題する演題において、東京理科大椎名らは、SERM関連化合物（ナフォキシジン・ラソフォキシジン）の改良合成法を発表した。本研究にて開発された多成分連結反応を活用する事により、所望の構造を有した様々なSERMs前駆体を合成する事によって柔軟な合成設計が可能になると共に、各反応段階が高収率になる事によって低い原価が実現される可能性がある。SERMsは依然として乳がん治療薬として重要な位置を占めており、本新規合成法の実用化が待たれる所である。



増殖因子・サイトカイン

モデレーター 桑野 信彦（九州大学大学院薬学研究院）
前川 平（京都大学医学部附属病院）

関連する演題について次の4つの発表が行われた。発表要旨について記述する。

W6-1 Perisporiopsis melioides Mer-f16716由来新規物質NBRI16716A による前立腺癌の抑制

川田 学、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎：（微生物学化学研究セ 沼津創薬医科学研究所）

近年がん間質応答のがん悪性進展への役割が注目されている。川田らは前立腺癌における間質応答に作用する低分子化合物の開発を進めている。本研究で、前立腺癌単独に比べ、間質細胞を共培養した時により特異的に阻害する新規化合物をMer-f16716培養液から新たに見出した。さらに*in vivo*抗腫瘍実験においても、同化合物は間質細胞共存下に腫瘍増大を抑制することが観察されている。作用メカニズムを含めこの物質の今後の研究に期待したい。

W6-2 新規EGFR-TK分子イメージング薬剤 PYKの開発(2)： ゲフィチニブ奏効患者の鑑別法への展開

間賀田泰寛¹、平田雅彦²：（¹浜松医科大学光子医学研究センター、²大阪薬科大学）

間賀田らは、EGFR-TK活性診断薬としてPYKを開発し、¹²⁵I-PYKがEGFR変異のある肺癌細胞への集積が高いことを見出した。さらに、*in vivo*実験においても、SPECT/CT画像で同活性化変異の有無で¹²⁵I-PYKの集積が異なった。PYKによる分子イメージングが活性化変異のみならず治療

効果を診断する上での有用性について今後検討する必要がある。

W6-3 独自のファージ提示型抗体ライブラリから得られた癌細胞増殖抑制活性を示す新規抗ヒトEGFレセプター抗体

高柳 淳^{1,2}、吉田徹彦^{1,3}、清水信義¹：（¹慶應義塾大学先端研GSPセンター、²慶應義塾大学医学部分子生物学教室、³東亜合成株式会社先端科学研究所）

高柳らは、独自のファージ提示型一本鎖抗体ライブラリーから種々の人工抗体を単離し、癌細胞増殖抑制効果を検討している。今回、ヒトEGFRに結合する一本鎖抗体を見出し、このうち2つの抗体がEGFRを過剰発現する癌細胞A431等に対して増殖抑制効果を示すことを見出した。本法は目的とする標的分子の異なるエピトープを認識することから多種類の抗体を効率的に単離可能で、抗体が癌細胞の増殖を抑制するメカニズムの解明が期待される。

W6-4 NDRG1/Cap43のヒト胃癌における悪性進展への関与

村上雄一¹、細井文仁¹、桑野信彦²、河原明彦³、鹿毛政義³、小野真弓¹：（¹九大・院薬・創薬腫瘍科学、²九大・院薬・がん分子生物学、³九大・病院病理部）

村上らは、NDRG1/Cap43遺伝子の発現が好中球/マクロファージの癌間質への集積を抑制することにより、癌の増大や血管新生抑制に関与することを報告してきた。今回、胃癌細胞に

NDRG1/Cap43を強制発現させた株を作製して *vitro*で検討した結果、血管新生関連CXCケモカインや炎症性サイトカインを上昇させ、癌細胞の遊走能や浸潤能を高めるなど胃癌の悪性度に関与していることを明らかにした。本遺伝子の転写制御機序の解明が俟たれる。



がん遺伝子産物

モデレーター 珠玖 洋 (三重大・医)
清木 元治 (東大・医科研)

1980年代のがん遺伝子研究からはじまったがん研究が新たながん治療薬として分子標的治療薬の開発に至ったことは記憶に新しい。新しいがん治療薬の開発は分子標的の同定に基づいて行われるのが主流となっており、本学会の熱気と盛り上がりはそれを反映している。今回のワークショップでは、新規分子標的候補遺伝子Pim-3、がん遺伝子産物Skiの新しい標的タンパク質としてのp53、ATLの新規治療薬候補としてのシャペロン阻害剤、ソラチニブの新規作用点についての話題が提供され、注目を浴びた。

最初に向田ら(金沢大学・がん研)は、新しい分子標的候補としてセリン/スレオニン・キナーゼ、Pim-3の話題を提供した。Pim-3は前がん病変ならびにがん病変で選択的に発現が亢進している。siRNAでPim-3の発現を抑制すると肝臓がん細胞株がアポトーシスに陥ることを、向田らはすでに報告している。今回、肝臓の発がん過程でのPim-3の役割を明らかにする目的で、Pim-3遺伝子を肝細胞選択的に発現しているトランスジェニック(Tg)マウスを作出した。Tgマウスは、生後1年までは肝臓を含めた全身の臓器には明らかな病理変化を示さなかったが、Pim-3-Tgマウス由来の未処置の肝細胞は、野生型マウスに比較して、細胞周期の進行が促進していた。肝発がん物質であるジエチルニトロサミンを投与すると、野生型マウスに比較して、Tgマウスでは、急性期における肝障害も高度であり、肝臓がんの発症頻度と数が著明に増加した。以上の結果から、Pim-3が肝臓発がん過程でプロモーター様の作用を示す可能性を報告した。

井上ら(癌研究所)は、ヒトがんで過剰発現が見られるSkiがp53を抑制する機構について報告した。Skiは古くから知られるがん遺伝子であるが、その発がんメカニズムについてはあまり理解されていなかった。彼らはSki結合タンパクとしてp53を同定し、ヒト乳がん細胞MCF7でSkiをノックダウンするとp53の転写活性が増強され、逆に、過剰発現させるとp53の活性化が抑制された。その抑制メカニズムとして、SkiはHDACであるSIRT1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結合を低下させることが示された。さらに、野生型p53を持つがん細胞に対してSkiをノックダウンすると、DNA障害剤やNutlinによる効果をより増強させ、逆に、過剰発現はそれら薬剤に対して抵抗性を示すことが示された。以上より、Skiは従来から知られているTGF- β シグナルの阻害に加えp53経路を遮断することでがん化に寄与していることが明らかとなり、Skiを標的とした分子標的薬の可能性が期待された。

ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)から産生されるがん遺伝子産物Taxは、ATL発症の最重要ステップであるNF- κ Bの恒常的活性化とそれに続く細胞の不死化を感染T細胞にもたらす。TaxによるNF- κ B活性化を効果的に遮断する薬剤候補として、伊波ら(大分大学・医)は分子シャペロン阻害剤(MCI)を見出し、MCIによるTax機能抑制の分子機序について検討を加えた。Tax発現に伴うNF- κ B、HTLV-1-LTR、AP-1転写活性化は全てMCI投与により抑制され、ATL細胞に対するアポトーシスの誘導、さらにATLモデルマウスへの

MCI経口投与によるATL細胞の増殖・組織浸潤の抑制効果も観察された。MCI投与はさらにATL細胞内のTaxの分解を誘導した。今回の報告から、MCIのNF- κ B抑制効果のみならず、Taxの分解・ATL細胞のアポトーシス誘導効果もあることが明らかとなり、HTLV-1関連疾患に対する臨床薬候補としてMCIの可能性が注目された。

ソラフェニブはマルチキナーゼ阻害薬である。抗腫瘍効果に関してはそのVEGFR阻害に基づいた血管新生阻害効果によるものが注目されているが、もう一つのターゲットであるRAFキナーゼへの阻害が、どのような生物学的効果を呈するかに関する情報は限られている。RAFキナーゼはRASの下流に存在するセリンスレオニンキナーゼであり、がん細胞の増殖、進展に関わる。RAFはBRAF、CRAFの2つが主要なイソタイプであり、ソラフェニブはこの双方の酵素活性を阻害することが示されている、しかし、BRAF、CRAFがそれぞれ、どのような役割を担っているかは不明な点が多い。竹澤ら（近畿大学・医）は、ソラフェニブはKRAS変異の有無に関わらずNSCLC株に対して増殖抑制を示すが、その際にKRAS野生株ではBRAFを、KRAS変異株ではCRAFをターゲットにしていることを示した。現在、再発非小細胞肺癌を対象にGlobal試験が進行中であり、本剤の臨床的有用性が示されることに期待が集まった。



DNA複製と修復・テロメア

モデレーター 前原 喜彦 (九州大学大学院消化器)
田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

DNA複製やDNA修復などを作用点にもつ抗がん剤が古くから用いられている。DNA複製およびDNA修復の阻害は、DNAダメージを引き起こすが、がん細胞に致命的なダメージを与えてアポトーシスを誘導させる条件が重要になってくる。薬剤濃度をあげれば、その割合は増加するものの副作用の増加になり問題であるため、薬剤の感受性をいかに増加させるかが重要である。また、近年では染色体の末端構造テロメアを標的にした抗がん剤が着目されている。染色体の安定性維持に重要であるテロメア末端維持機構に関わる分子も多数同定され、次世代のがん分子標的の可能性が注目されている。本ワークショップでは、これらの標的に関する4つの演題に関する講演があった。最初の2題は、DNA複製やDNA修復などを作用点にもつ抗がん剤の感受性を増大させるための標的遺伝子の解析に関する演題である。北尾 (九州大学医学研究院) らは、古くから用いられている代謝拮抗剤である5-FUの感受性経路のひとつであるファンconi貧血(FA)経路に着目し、そのメカニズム解明の成果を発表した。DNAの損傷などの応答による細胞周期チェックポイント機構において重要な役割を果たしているCheckpoint kinase 1 (CHK1)の欠損株をニワトリB細胞株のDT40細胞で作成して、Chk1欠損させると5-FUによる感受性が高くなることを報告した。また、DNA損傷修復機能で重要な役割を担っているFANCD2のモノユビキチン化は、Chk1の欠損細胞でなくなることから5-FUによるFA経路の活性化にChk1が重要であることを明らかにしている。白井 (国立がんセンター) らは、ポリ (ADPリボース) グリコヒドロラーゼ (PARG) が、アルキル化剤の感受

性に関与していることを報告した。ヒトの膵臓癌細胞株のMIAPaCa-2細胞、大腸がん細胞株RKOにおいて、PARGのsiRNAによるノックダウンにより有意にMMS感受性の亢進が起こることを報告した。この時に、DNAダメージのマーカである γ H2AXのレベルに伴う増殖抑制が起こることから、アルキル化剤とPARGのノックダウンを併用する事で、効果的な抗がん治療効果が期待できることを示唆する報告である。DNAを標的にした抗がん剤の場合、細胞に対して効果的にその作用を示すためには、DNAダメージに対する細胞内での防御機構を効果的に解除して、感受性を増大させることが大事であることを示したものであり、臨床応用し多剤併用を行う場合に考慮に入れる必要がある。前半の2題が、今後、既存の抗がん剤の感受性を増大させる分子標的薬の開発に結びつく分子基盤となる基礎研究として期待したい。抗がん剤の感受性を増大させる分子標的薬との併用が可能になれば、抗がん剤の投与期間や投与量を減らし副作用の低減にもつながることが期待でき、強いては患者のQOLにも結びつくことが期待できる。

後半の2題は、テロメアに関する演題である。喜々津 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科) らは、DNAの蛋白質の結合を評価する新規の*in vitro*測定法に関する報告であった。DNAの鎖交換法とFRET現象を組み合わせた方法で、鎖交換を行わせるDNAの内部にDNA結合蛋白質の結合配列を用い、そこに蛋白質が結合することにより鎖交換反応が阻害されることを基本原理とした方法である。さらに、それぞれの異なるDNAの末端にラベルされた蛍光物質と消光物質が、鎖交換が起

ることにより近づいて消光する系と逆に離れることにより消光する系の二種類があり、いずれもこれらの蛍光変化で定量する方法である。今回は、テロメア結合蛋白質のTRF2および転写因子NF- κ Bでの測定系を樹立した報告であり、DNA結合領域に変異DNAを用いることで非特異的な結合かどうかも同時に評価できることから、今後これらを標的にした*in vitro*スクリーニングによる創薬に期待したい。大石（癌研究所 癌化学療法センター）らは、染色体末端保護に重要なテロメア結合蛋白質として知られるTRF1が、細胞周期のキナーゼとして重要なAurora Aによりリン酸化され細胞分裂異常に関与することを報告した。染色体の安定性に重要なテロメア結合蛋白質が、細胞周期に関わる遺伝子Aurora Aによりリン酸化され染色体異常に結びついていることは、細胞周期制御と染色体維持機構の接点として非常に興味深い。Aurora Aは、乳がんや大腸癌などでの高発現が知られており、それらにおける染色体不安定性を引き起こすメカニズムの解明をした意義は大きく、Aurora Aを標的にした分子標的薬の新たな作用点を示す重要な知見である。

以上、DNA複製、DNA修復、テロメアに関する本セッションの4題の研究が、新しい分子標的薬の開発につながるところを期待する



アポトーシス・オートファジー

モデレーター 内藤 幹彦 (国立衛研)
酒井 敏行 (京都府立医大)

多くのがん細胞に見られる特徴の一つに、細胞死を起こしにくい性質が挙げられる。例えば p53 を欠失あるいは変異を起こしたがん細胞は、p53-dependent なアポトーシス経路が機能しないため、DNA 傷害によるアポトーシスを起こしにくい。また Bcl2 ファミリー、IAP ファミリーなどの細胞死阻害タンパク質を過剰発現し、アポトーシス抵抗性を示すがん細胞も多い。このようながん細胞に選択的に効率良く細胞死を誘導する方法を開発する事は、がんの治療において重要な研究課題である。本セッションでは、アポトーシスの制御並びに増強に関する4題の演題が報告された。

W9-1では、cIAP1の減少によるアポトーシスの増強メカニズムについて報告があった。Bestatin のメチルエステル誘導体である MeBS は、cIAP1 の自己ユビキチン化を活性化してプロテアソームによる分解を誘導し、特に細胞死受容体刺激によるアポトーシスを増強する。しかし cIAP1 はカパーゼ阻害活性が弱く、cIAP1 の減少がどのようにしてアポトーシス増強を起こすのかよくわかっていなかった。大岡ら (国立衛研) は、cIAP1 が RIP1 のユビキチン化制御を介して TNF- α 刺激による細胞死を制御することを報告した。TNF- α 刺激を受けた細胞では、TNF 受容体複合体で RIP1 が cIAP1 により一過性にユビキチン化されたが、MeBS 処理によりこの RIP1 ユビキチン化が阻害された。また脱ユビキチン化された RIP1 は caspase8 と複合体を形成し、caspase の活性化を促進した。cIAP1 は遺伝子増幅により肝臓がん、子宮頸がん、食道がん等で過剰発現していること

が報告されており、cIAP1 を選択的に分解する薬剤は新しい分子標的治療薬として興味深い。W9-2では、臨床で使用され始めている HDAC 阻害剤の新たな併用療法の可能性に関して報告された。小山 (京都府立医大) らは、抗腫瘍性プロスタグランジンである 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ が HDAC 阻害剤によるヒト大腸がん DLD-1 細胞に対するアポトーシス誘導効果を増強することを報告した。この増強作用は、併用による活性酸素の産生とそれに伴うアポトーシス阻害因子である Bcl-X_L と XIAP の減少と、アポトーシス誘導因子である DR5 の増加によることが示された。HDAC 阻害剤は期待されている分子標的薬であるが、主な作用機序は p21 などの4種類の CDK 阻害因子を活性化することによる G1 期停止であるため、アポトーシスなどの殺細胞効果は弱い。そこで、このような併用によるアポトーシス誘導効果を研究することは今後臨床的にも有用である可能性が考えられる。W9-3では、非環式レチノイドによる肝がん細胞の細胞死におけるタンパク質架橋結合酵素トランスグルタミナーゼ2 (TG2) の役割について報告があった。非環式レチノイドは現在国内で第3相の臨床試験が行われており、副作用の低い肝臓がん再発予防薬として注目されている。辰川ら (理研) は、非環式レチノイドが、(1) 肝臓がんでのレチノイド受容体 RXR の過度のリン酸化を抑制し、RXR の転写因子としての機能を回復させ TG2 の発現を誘導する事、(2) TG2 は転写因子 Sp1 を架橋・不活性化して、その下流の HGF 受容体及び EGF 受容体の発現を低下させ、細胞死が誘導されることを報

告した。またヒト肝がん細胞を移植したマウス Xenograftモデルで、非環式レチノイド投与によりTG2依存的な細胞死ががん細胞選択的に起こることを見出した。今後の研究で、非環式レチノイドの直接の標的分子の解明に期待したい。W9-4では、アブラナ科の植物に含まれるインドール-3-カルビノール (I3C)とゲニステインの併用効果に関する報告があった。与五沢（京都府立医大）らは、I3Cとゲニステインの併用により、ヒト大腸がんHT-29細胞に相乗的にアポトーシスを誘導することを見出した。その作用機構として、Akt活性とオートファジーを同時に阻害することにより、アポトーシスを増強することを明らかにした。オートファジーは細胞死を促進する場合と、逆に抑制することにより細胞死を促進する場合の両方が知られているため、治療戦略として考慮する場合には注意が必要であるが、今後、その切り分けのメカニズムも解明することができれば、有用な治療戦略になりうると考えられる。

現在開発が進んでいる分子標的薬の多くは最終的にRBなどを活性化させることによる細胞周期停止効果を主な作用とするものが多いが、臨床上的有効性の指標として、腫瘍の退縮が重要であることはいうまでもない。したがって、多くの分子標的薬を用いる場合においても、アポトーシスを適正に誘導することが、今後のがんの分子標的治療において極めて重要なことであると考えられる。したがって、臨床応用まで考えると、薬剤によるアポトーシス誘導の調節機構は、今後ますますの発展を期待したい分野である。



腫瘍治療・遺伝子治療・バイオマーカー

モデレーター 高橋 俊二 (癌研)
石岡千加史 (東北大)

分子標的薬が日常診療に導入され治療成績が向上する中で、従来の化学療法剤には見られなかった様々な副作用に対する対策が求められるようになった。小分子化合物の中でも、とりわけmulti-target tyrosine kinase inhibitor (TKI)は多様な副作用が報告されている。甲状腺機能低下はmulti-target TKIのsunitinibとsorafenibに比較的高頻度に見られる副作用であるが、甲状腺機能低下の初期症状は軽度の全身倦怠感であるため、血液検査を定期的の実施しないとしばしば見落とされる。公平らは、日本人における甲状腺機能低下症の発症頻度は57.4%(sunitinibのみでは80%)で有症状は35.2%であり、適切な甲状腺ホルモンの補充療法が必要であることを報告した。今後、multi-target TKIによる甲状腺機能低下症の機序の解明、その管理の在り方についての検討が必要である。

分子標的薬のうち抗体薬cetuximab (抗EGFR抗体) とbevacizumab (抗VEGF抗体) は固形腫瘍(本邦では大腸癌、非小細胞肺癌)に対する標準薬として導入されたが、高額であり日常診療において経済的理由による不適応や中止がしばしば問題になる。英国のNICEによる抗がん剤の費用対効果の研究によると、転移性大腸癌に対するcetuximabとbevacizumabの費用対効果は抗がん剤の中で最も悪く、有効群を予測する分子マーカーの開発が必要である。このうちcetuximabに関しては、KRAS遺伝子変異の存在が不応性の予測因子となり遺伝子検査は費用対効果を改善するが、さらなる効果予測因子が必要とされる。cetuximabの作用機序にADCC活性が関与し、

ADCCに関わるFcガンマ受容体遺伝子の1塩基多型が効果を予測できる可能性が示唆されている。小峰らは、Fcガンマ受容体遺伝子FCGR2AおよびFCGR3Aの1塩基多型について調べ、日本人と欧米人の多型の頻度が異なることを明らかにした。しかし、既報と異なりcetuximabの治療効果とFCGR2AおよびFCGR3Aの1塩基多型関係は明らかにされず、今後、さらに症例を重ねcetuximabによるADCC活性の臨床的意義を明らかにする必要である。

分子標的薬とは異なり、抗がん剤の腫瘍局所へのドラッグ・デリバリーは古くて新しい挑戦的課題である。田中らは薬物代謝酵素(CYP2B1)を導入した細胞を中空マイクロカプセルに封入し、細胞培養で封入細胞を増殖させ、マウスモデル腫瘍移植モデルで封入細胞が6週間以上生存すること、また局所での抗がん剤(Ifosfamide)活性化による抗腫瘍効果を確認した。このような方法は導入細胞や遺伝子を変更することが可能であると考えられるので様々な治療モデルへの応用範囲が広いと考えられる。今後の研究の展開が期待される。近藤は、15アミノ酸残基からなる人工ペプチドを合成し、選択的細胞膜透過性を有するペプチドを同定し、ある程度細胞(臓器)特異性があることも報告した。今後、選択的細胞膜透過性ペプチドに融合しがん細胞で活性を示し、かつ選択的細胞膜透過性を失わないエフェクターペプチドのスクリーニングにより有効な抗腫瘍性人工ペプチドの開発へ進展することが期待される。



耐性因子・感受性因子

モデレーター 福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
植田 和光 (京都大学物質-細胞統合システム拠点)

抗がん剤耐性や感受性を制御する機構や標的分子の研究では、アポトーシス、シグナル伝達、幹細胞、輸送体など分子腫瘍学全般に研究分野が広がっている。本ワークショップでは、幅広い観点から耐性や感受性の決定に關与する標的分子の発表が行われた。

ヘッジホッグ (Hh) シグナルは様々な癌幹細胞の自己複製に關与している。小船 (札幌医大) らは、ヘッジホッグシグナルの急性白血病における役割について報告した。ヘッジホッグ受容

体Patched/Smoothed(SMO)の阻害剤サイクロパミンの誘導体GDC-0449が第I/II相臨床試験で基底細胞癌および髄芽腫に対して著効することが昨年明らかにされている。今回の発表では、CD34+急性白血病細胞の生存に、ヘッジホッグシグナルが關与することが示され、サイクロパミンでヘッジホッグ受容体を阻害することにより、Bcl-2の発現低下を介してAra-C耐性が解除されることが明らかになった(図1)。これからの研究が期待される。

Ph陽性白血病に対してABLキナーゼ阻害剤イマチニブが優れた効果を示すが、休薬や治療の為には白血病幹細胞 (leukemia stem cells; LSCs) を同定し、それらを標的とした治療が必要である。南 (名大) らは、イマチニブ治療中の慢性骨髄性白血病患者において、造血幹細胞分画における腫瘍細胞の相対的な残存傾向を明らかにした(図2)。免疫不全NOGマウスに移植・継代するヒト造血系を反映したLSCsモデルやストローマ共培養*ex vivo*解析系を開発し、イマチニブ投

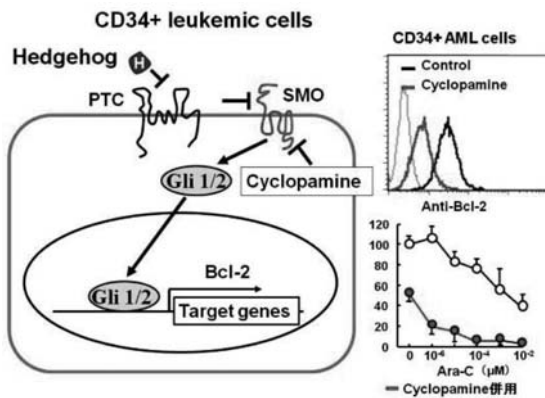


図1

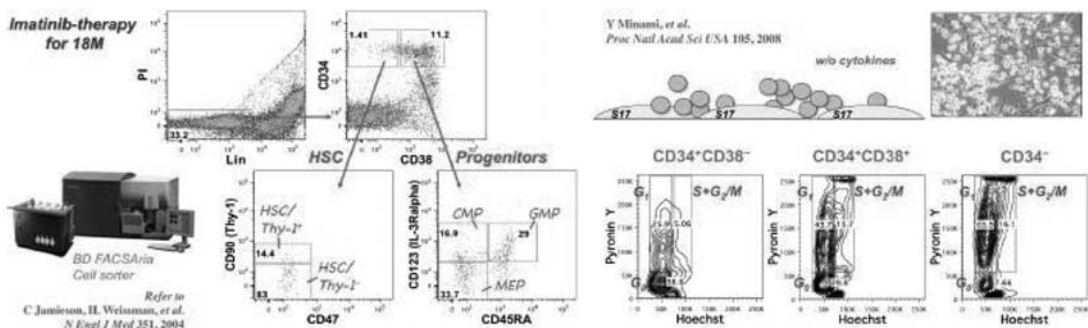


図2

Analysis of residual Ph-positive leukemia stem cells (LSCs) and development of targeted therapy for LSCs

与後のCD34強陽性/静止期細胞分画の腫瘍残存、mTORシグナル（静止期細胞やLSCsの生存に関わることが報告されている）阻害剤エベロリムス併用による耐性克服の可能性を見出した。臨床への応用が期待される。

NSCLC治療においてゲフィチニブに対する耐性獲得が問題となっている。山本（九大）らは、耐性獲得の新たな機序を解明するために、PC-9細胞からゲフィチニブ耐性株および感受性復帰変異株を単離して検討を行った。耐性株は転写レベルでPTENの発現低下を示し、復帰変異株においてPTEN発現回復を観察した。また肺癌患者由来の病理標本での免疫組織学的検索の結果、ゲフィチニブ単剤投与後に耐性を獲得した肺の組織でPTENの発現の減少が観察された。NSCLCにおけるPTEN発現の変化がゲフィチニブ耐性獲得を引き起こすことが明確に示された(図3)。

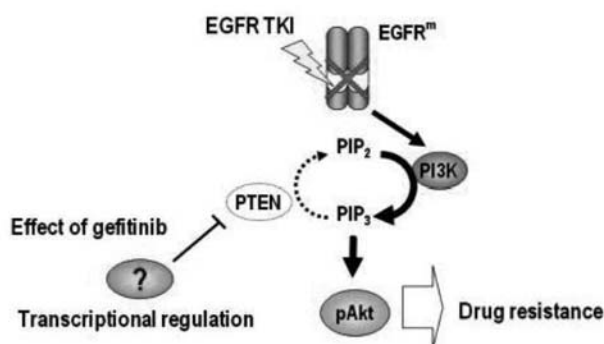


図3
PTEN発現量低下によるゲフィチニブに対する耐性獲得メカニズムに関するモデル

前田（東大）らは、過去の臨床研究の中で認められたドセタキセルの重篤な血液毒性と薬剤輸送に関与するOATP1B3, MRP2の遺伝子多型との関連を検討した。*in vitro*実験の結果、ドセタキセルの肝取り込みには主にOATP1B3が寄与することを見出し、変異による機能低下がドセタキセルのクリアランスを低下させたことが原因だと推察された。一方、MRP2に関しては、MRP2を機能阻害・欠損した骨髄細胞において、ドセタキセルのコロニー形成阻害能が増強したことから、骨髄もしくはその前駆細胞に発現するMRP2の変異による機能低下が、血球系細胞への

薬物暴露を上昇させたことが原因と考えられた。遺伝子多型と機能低下の関係の解明が期待される。



血管新生・低酸素・エネルギー代謝

モデレーター 田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)
富田 章弘 ((財) 癌研究会・癌化学療法センター・ゲノム研究部)

がんで特有に認められる微小環境を積極的に利用しようという試みが活発に行われるようになってきた。がん微小環境は、低酸素、低栄養、低pHといった特徴や腫瘍細胞と間質との相互作用など、正常組織とは異なる特徴を有するため、がんを選択性のある治療標的の宝庫と期待されている。例えば、VEGFやそのレセプターといった血管新生因子を標的とした治療法は、がん微小環境を標的とした治療研究の成功例であり、がん微小環境の生物学を理解することによって新たな治療戦略が可能であること示している。本セッションでは、こうしたがんの微小環境を意識した、低酸素適応やエネルギー代謝を標的とする治療法の開発に関連する4つの演題の発表があった。

武内ら (京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部) は、低酸素環境適応により治療抵抗性を獲得した慢性骨髄性白血病(CML) 細胞に対する治療戦略について報告した。チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)単独ではCMLの治療が困難であることと合致し、骨髄内のCML 細胞が酸素濃度1.3%以下の低酸素環境下にあり、低酸素環境適応したCML 亜株 (HA-CML) はTKI に対する治療抵抗性を示す。今回、樹立したHA-CML 細胞株 K562/HA 及びKCL22/HA を用い、低酸素選択的薬剤として放線菌より分離されたRakicidin A の有効性について検討された。その結果、Rakicidin AがHA 株に対し親株より3 倍の細胞死を誘導すること、TKI とRakicidin A の併用は相乗的殺細胞効果を示すことなどが明らかにされた。治療抵抗性の、低酸素環境CML 細胞に対する新たな

治療戦略として、今後の発展を期待したい。

中村ら (学習院大学・理学部) は、低酸素下で誘導されるHIF-1 α の活性抑制剤として見出していたGN6767 の標的タンパクについて検討し、脱SUMO 化酵素SENP-1の同定に成功した。まず、GN6767 プローブを用い、SENP-1 との相互作用を見出した。そして、*in vitro* のSENP-1 阻害活性評価系にて、GN6767 及びその誘導体がSENP-1 の脱SUMO 化活性を阻害することを明らかにした。さらに特異的抗SUMO 化抗体を用いることにより、これらの化合物は、濃度および時間依存的にSUMO 化を亢進することが明らかになった。今後、GN6767のSENP-1 阻害活性と細胞毒性との関係、さらには動物レベルでの治療効果に関する研究が進められることを期待したい。

右田ら (癌研・癌化学療法センター) は、脂質代謝酵素の阻害による制がん効果とその分子メカニズムについて報告した。さまざまなヒト臓器由来のがん細胞株に対して、脂質代謝酵素であるATP citrate lyase (ACLY), Acetyl-CoA carboxylase (ACAC), Fattyacid synthase (FASN)の発現をsiRNA により阻害したところ、多くのがん細胞株で増殖抑制やアポトーシスが検出された。ACLY 阻害によるアポトーシス誘導ではAMP-activated protein kinase (AMPK)が活性化されたが、AMPKを同時に阻害すると、アポトーシスが抑制された。ACLY の阻害に耐性を示す細胞群ではAMPK 活性のbasal level が高い傾向がみられた。脂質代謝酵素阻害を狙った新しい治療研究であり、今後の進展を期待したい。

芳賀ら (癌研・癌化学療法センター) は、が

ん細胞がglucose addiction（グルコースなしでは生きられない状態）を回避するメカニズムには、正常なミトコンドリアが必要であることを報告した。ミトコンドリアの機能が不完全な状態のがん細胞は、グルコース飢餓環境下では生存できず、このようなグルコース飢餓に対する高感受性化は、小胞体を介する適応応答のunfolded protein response（UPR）が正常に起こせないことと正の相関があることが示された。これらの結果は、ミトコンドリアが、細胞内のエネルギー産生やアポトーシス制御に加え、UPRの制御を通じて、がん細胞の環境適応に関与することを示唆しており、今後の詳細なメカニズム解析を期待したい。

以上のように、本セッションでは、低酸素適応やエネルギー代謝など、がん微小環境に立脚した代謝機構を標的とする研究が報告された。これらの興味深い発表とも呼応するように、近年、がん微小環境と関連した代謝異常が分子標的として益々期待できるようになってきた。実際、Warburg効果と呼ばれるがん細胞の異常な糖代謝が、がん抑制遺伝子やがん遺伝子の変異の結果として起こることが明らかになってきている。また、今回の発表にもあった、がん細胞のストレス応答やオートファジー、ミトコンドリアの機能変化や脂質代謝の異常が、微小環境での細胞生存に重要な役割を果たすことが世界的にも数多く報告されてきている。今後、こうした興味深い研究が、基礎的研究にとどまらず、がん特異性の高い治療法研究へと進展していくことを期待したい。

「ポスターブリーフィング」導入にあたって

且 慎吾 (財) 癌研究会癌化学療法センター

清水史郎 慶應義塾大学理工学部

今年の学術集会では、会長の長田先生のご発案で、ポスターセッション発表に「ポスターブリーフィング」形式が新たに導入されました。昨年までの発表形式では、セッション毎にモデレーターの先生に進行をお願いし、演者はポスター前で3分間程度研究内容を紹介し、その後質疑応答をしていました。しかし、すべてのセッションが同時進行のため聴衆はそのうち1つのセッションを選択せねばならなかったこと、演者は自身のセッション以外は聞くことができなかったこと、口頭発表があるために自由なディスカッションができなかったことなど、多数のデメリットがありました。一方、新形式である「ポスターブリーフィング」では、ポスター演者全89名と学会参加者がメイン会場である大ホールに一堂に会し、各自持ち時間1分半で順次発表する形式を取ったため、参加者はポスターセッションの全演題のエッセンスを効率的に把握することが可能となりました。実際、参加者の皆様には、「ポスタービューイングの際、ディスカッションの手助けになった」「ポスタービューイングへの参加者も増加した気がする」等、好評のお声を多数いただきました。また、89演題で2時間半というかなりタイトなスケジュールであったため、時間通りに進行できるかとても心配し、発表開始前にモデレーターから「持ち時間をオーバーした場合には強制的に次のスライドに換わります」とアナウンスさせていただいた時には会場内から笑いも起きていましたが、幸いそのようなケースは一回もなく、その心配は杞憂に終わりました。演者の先生方にはスムーズな進行にご協力いただきましたことをこの場を借りて御礼申し上げます。また、翌日にポスター会場で行われたポスタービューイングには、ポスターブリーフィングの効果もあってか、大変たくさんの方にご参加いただいたうえディスカッションも大いに盛り上がり、成功裏に終わりました。

ポスター発表の内容ですが、第14回学術集会のテーマである「ケミカルバイオロジーから臨床への橋渡し」という長田会長の狙い通り、全体としてケミカルバイオロジー研究に関する演題が多数発表されました。セッション名と演題数は以下の通りです。

- (1) ケミカルバイオロジー[I] (探索・合成) 8演題
- (2) ケミカルバイオロジー[II] (オミックス・イメージング) 6演題
- (3) ケミカルバイオロジー[III] (標的同定・作用解析) 7演題
- (4) アポトーシス 7演題
- (5) 転移・浸潤 5演題
- (6) 細胞周期・転写因子 8演題
- (7) 増殖因子・サイトカイン・ホルモン 11演題
- (8) がん遺伝子産物・腫瘍治療・バイオマーカー 10演題
- (9) 血管新生 6演題
- (10) 低酸素・エネルギー代謝 7演題
- (11) DNA複製と修復・テロメア・耐性因子・感受性因子 7演題
- (12) 耐性因子・感受性因子 7演題

また、矢守先生が主催された第10回研究会以降継続されています、優秀なポスター発表者に授与される特別賞も企画され、以下8名の先生方に閉会式時に長田会長より賞状と記念品が授与されました（敬称略）。おめでとうございます。

二村友史（理化学研究所）

「細胞形態変化を指標としたがん分子標的治療薬の探索研究」

有田祐子（埼玉大学）

「分裂酵母を用いた抗がん剤標的分子の網羅的な同定法の開発」

椿正寛（近畿大学）

「Statins によるRho/ROCK 経路阻害を介した肺転移抑制効果」

竹入雅敏（慶應義塾大学）

「成人T細胞白血病MT-1細胞における(-)-DHMEQによるnoncanonical NF- κ B活性化の抑制」

粟津紀香（武田薬品工業）

「新規VEGFR/PDGFR チロシンキナーゼ阻害薬TAK-593の血管新生阻害効果」

坂井和子（近畿大学）

「血清中HGFはEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の効果予測因子である」

安庭義浩（産業医科大学）

「概日リズムの乱れは腫瘍増殖・血管新生・間質新生を引き起こす」

田畑祥（鹿児島大学）

「チミジンホスホリラーゼによる活性酸素の産生機構」



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

理化学研究所基幹研究所

二村 友史

この度は、栄誉ある「第14回日本がん分子標的治療学会学術集会特別賞」を賜り大変光栄に存じます。受賞にあたり、選考委員をはじめ、本学会の諸先生方に感謝を申し上げます。受賞対象研究は「細胞形態変化を指標としたがん分子標的治療薬の探索研究」であります。

細胞形態変化を指標としたスクリーニングは、ラクタシスチンやエポラクタエンの発見を持ち出すまでもなく有効な探索手段と考えられています。また所属する研究室で表現型スクリーニングが精力的に展開されていたことから、形態変化をキーワードに研究を着手しました。がん遺伝子*v-src*の温度感受性変異株を用いたスクリーニングを始めた当初、私は*v-src*でトランスフォームした細胞を正常化させる化合物を探索していました。ところがその過程で「これが同じ細胞なのか」と目を疑う形態変化を誘導する化合物に出会い、特徴的な形態変化を引き起こす

化合物を発見すれば独創的なケミカルバイオロジー研究が展開できると確信しました。数日後、偶然、微小管作用薬が先の化合物と同じ形態変化を誘導することを見出し、がっかりしたことをよく覚えています。図らずもこれが契機となり、標的分子が明らかな化合物を網羅的に評価し、形態変化と作用機序とを対応づけたデータベースを構築することを着想しました。

3種類のがん細胞に対して、約60種類の標的既知薬剤が誘導する形態変化を観察し、表現型の類似性や薬剤標的分子間の関連性により分類しました。その結果、高分子合成阻害剤や細胞骨格系作用薬等を容易に判別できるデータベースを構築できました(図1)。気をよくした私は、このデータベースを基に理研天然化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを実施しました。その結果、NPD3483が分裂期キネシンに分類される形態変化を誘起することを見出しました。本化合物は紡錘体形成の異常を誘導しましたが、キネシンEg5阻害剤に特徴的な単極紡錘体は形成しなかったことから、別の分裂期キネシンに作用していることが示唆されました。このように特徴的な形態変化を誘導する化合物は、有用な研究ツールとしては勿論、ラクタシスチン(プロテアソーム)やエポラクタエン(Hsp60)のように新たながん分子標的の提示・治療薬開発への貢献も大いに期待できます。

本大会では、多くの先生方から様々な視点で貴重なアドバイスを賜りました。今後の研究に生かし、本賞受賞に恥じぬよう一層邁進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、並びに研究室の皆様のご指導とご協力のもとで行われたものであり、この場を借りて深く御礼申し上げます。

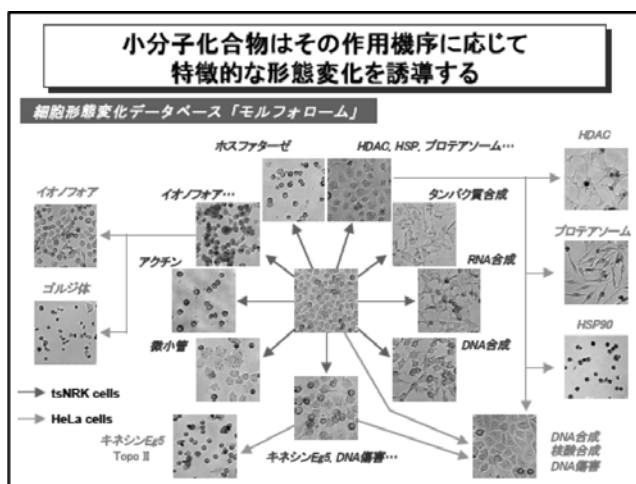


図1 細胞形態変化データベース



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

埼玉大学大学院理工学研究科
理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室

有田 祐子

この度は、日本がん分子標的治療学会特別賞を受賞させていただきまして、会長の長田裕之先生をはじめ関係諸先生方に厚くお礼申し上げます。

私は生理活性を持つ低分子化合物の作用機序に興味があり、分裂酵母の全遺伝子過剰発現株コレクションを用いた作用機序解析のための実験系の構築を行ってきました。実験系の立ち上げに取りかかった当時は、出芽酵母の遺伝子欠損株コレクションを使ったスクリーニング系による標的分子の探索が盛んに行われていました。「出芽酵母の実験系を分裂酵母でもできるようにしました」というのではインパクトが薄い、何かひと工夫できないか、と考えたどり着いたのが薬剤排出ポンプを破壊した薬剤高感受性株の作製でした。分裂酵母において二つの主要な排出ポンプを破壊した株は、予想通り低濃度の化合物でも増殖が阻害されることが示され、希少な天然物や収量がわずかしか得られない合成化

合物の解析が行いやすくなりました。さらに、これまで分裂酵母に対しては全く毒性を示さなかった抗がん剤についても毒性を示すようになり、分裂酵母における作用点の解析が可能となりました。次に、薬剤高感受性株に分裂酵母の全遺伝子を一つ一つ導入し、5,000種類の薬剤高感受性過剰発現株を作製しました。構築したスクリーニング系は、全ての過剰発現株を一つのフラスコ内で薬剤処理し、それぞれの株の増殖の変化をDNAマイクロアレイで検出します(図1)。実際に、トポイソメラーゼIIの阻害剤であるエトポシドを処理した際には、Top2の過剰発現株がエトポシドの作用と関連のある因子として取得できました。この他にもエトポシドの作用に関与していることが報告されている因子が検出され、薬剤の作用を反映した「化合物プロファイル」を得られました(図2)。さらに、今回の解析により、これまでにエトポシドとの関与が報告されていない新たな因子群を同定しており、今後これらの因子群の詳細な解析を進めていく予定です。また、本スクリーニング系は、標的分子が明らかになっていない阻害剤の作用機序を探索する上で有用なツールであり、自分の立ち上げた系を使って阻害剤の標的分子を同定することが今後の目標です。

最後に、本研究は吉田稔先生をはじめ、研究室の皆様のご指導とご協力のもと行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

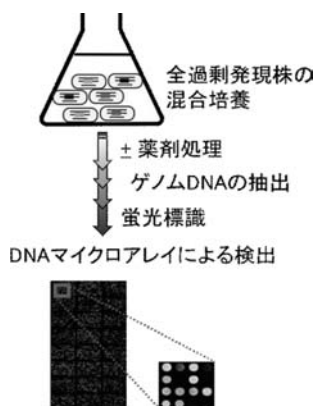


図1 スクリーニング系の概要

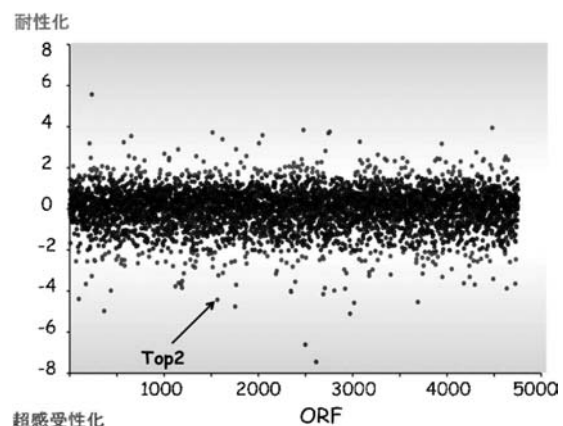


図2 エトポシドのプロファイル



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

近畿大学薬学部薬物治療学研究室

椿 正寛

この度は、栄誉ある日本がん分子標的治療学会特別賞を受賞させていただきまして、第14回学術集会会長である長田裕之先生をはじめ、本学会の諸先生方のご厚情に深く感謝致します。本学会において研究成果を発表することを毎年の目標の一つに研究してきましたので、今回特別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、「StatinsによるRho/ROCK経路阻害を介した肺転移抑制効果」であります。

Statinsは脂質異常症の治療薬として現在、汎用されている薬剤です。この効果はメバロン酸経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害することにより、コレステロールの生合成を抑制することに基づきます。しかし、メバロン酸経路ではコレステロール以外にも細胞機能に重要な因子が産生されることが知られております。我々は、このうちgeranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)が低分子GタンパクであるRhoの活性化に重要であることに着目しました。Rhoは細胞骨格形成に重要な因子であることが知られており、転移に関与することが報告されています。そこで我々は、statinsががん転移を抑制するのではないかと考え、本検討を行いました。その結果、statinsが悪性黒色腫において肺転移を抑制することを見出しました。また、statinsが細胞運動、浸潤、及び細胞外基質との接着を阻害することを明らかにしました。さらに、これらの阻害にはmatrix metalloproteinases及びintegrin α ファミリーの発現抑制が関与していることを示しました。これら抑制機序を検討した結果、statinsは

Rho/ROCK経路を阻害することにより、上記効果を示していることを認めました。以上より、statinsは抗転移薬として応用できる可能性を示しました。

当研究室において、以前よりstatinsの抗腫瘍効果について研究を行っており、statinsが造血器系腫瘍や固型癌に対してアポトーシスを誘導することを明らかにしております。本研究結果において転移抑制を明らかにしたことは、statinsの抗腫瘍効果を新たに示したと考えております。今後も、このような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す。最後に、本研究は私が所属する近畿大学薬学部薬物治療学研究室の西田升三教授のご指導と、大学院生、学部生のご協力のもと行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

慶應義塾大学大学院理工学研究科

竹入 雅敏

この度は、「日本がん分子標的治療学会・特別賞」を受賞させていただきまして、誠にありがとうございました。会長の長田裕之先生をはじめ、学会の諸先生方に心よりお礼申し上げます。

私は、大学4年生の頃から、梅澤一夫先生のご指導のもと、「(-)-DHMEQのnoncanonical NF-κB阻害の分子機構解析」といった内容で研究を続けて参りました。NF-κBは細胞の生存や増殖にとって重要な因子であります。過剰な活性化は癌や炎症、糖尿病の原因となることが知られており、しばしば癌治療の標的となります。また、NF-κB活性化経路にはcanonicalとnoncanonical NF-κB経路の2つがあり、canonical NF-κBはp65/p50を構成因子とし、即自的な免疫応答や炎症に関与する経路として知られています。その一方で、noncanonical NF-κBはRelB/p52を構成因子とし、自己免疫疾患に関与する経路として知られています(Fig.1)。最近では癌の進展にもnoncanonical NF-κB経路が重要なことが発表されています。

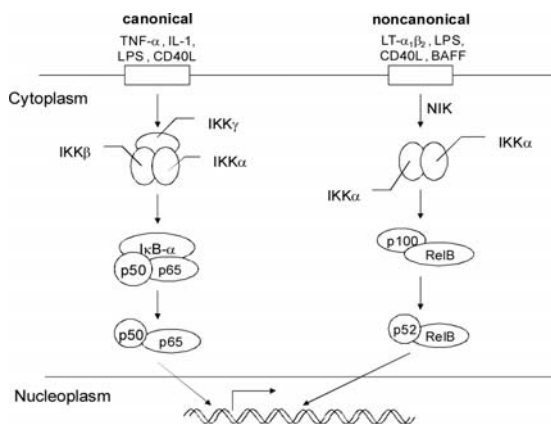


Fig.1 canonical and noncanonical NF-κB pathways

私は、これまでの研究を通して、MALDI-TOF/MSを用いたRelBの分子量測定と培養細胞でのmutation解析によって(-)-DHMEQがRelBの144 Cysに共有結合することを明らかにし、RelB/p52のDNA結合を阻害していることを示してきました(Fig.2)。さらに、活性化されたnoncanonical NF-κBに対する(-)-DHMEQの効果を検討するに当たり、HTLV-1感染成人T細胞白血病MT-1細胞に注目しました。HTLV-1は感染細胞においてTax-1を介してNF-κBを活性化することが知られています。今回、私はMT-1細胞で恒常的に活性化しているNF-κBがRelB/p52を構成因子とするnoncanonicalなものであることを確認し、(-)-DHMEQはMT-1細胞のnoncanonical NF-κBをDNA結合の段階で抑制することを明らかにしました。さらに興味深いことには、(-)-DHMEQはRelBの核内量を減らし、細胞質への局在を誘導することも分かりました。現在は、(-)-DHMEQによるRelBの核局在阻害の分子機構の解明とDNA結合阻害との関連性を明らかにするため、日々実験を行っています。

これからは、(-)-DHMEQによるNF-κB阻害の詳細な機構の解明を行うと共に、癌や白血病の悪性化に関与するシグナル伝達の解析を通して、癌や白血病の分子標的治療の発展の一翼を担えるような研究成果を目指し、研究を進めていきたいと考えています。

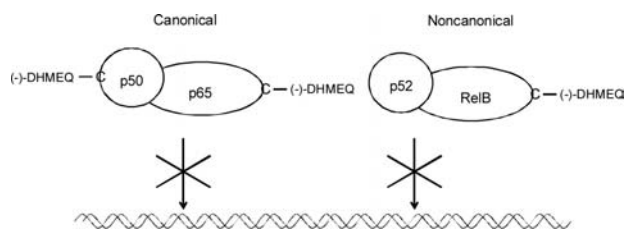


Fig. 2 (-)-DHMEQ inhibits canonical and noncanonical NF-κB DNA binding activity



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

武田薬品工業株式会社
栗津 紀香

TAK-593 は腫瘍血管新生に関わるVEGFR および PDGFR キナーゼを選択的に強く阻害する新規低分子化合物である (表1)。TAK-593はVEGFR2との複合体形成において、VEGFR2のコンフォメーション変化を引き起こし、形成された不活化状態 (DFG-out型) の酵素からの解離速度が非常に遅いために、VEGFR2キナーゼの不活化を持続させる特徴的な酵素学的性質を有している。これに起因して、TAK-593は細胞系においても非常に強い活性を示し、細胞内 VEGFR2および PDGFRβのリン酸化を強く阻害し (各IC₅₀値はそれぞれ0.34, 2.7nM)、また、リガンド依存的な血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖を選択的に強く阻害した (各 IC₅₀ 値はそれぞれ0.30, 3.5 nM)。更には、VEGF誘導性の血管内皮細胞の管腔形成に対してIC₅₀ 値0.32 nMの強い阻害作用を

Kinase	IC ₅₀ (nM)
VEGFR1	3.2
VEGFR2	0.95
VEGFR3	0.88
PDGFRα	4.3
PDGFRβ	13

表 1

示した。In vivoにおいて、TAK-593は、VEGFシグナル阻害に基づく作用として CD31陽性腫瘍内血管密度を低下させ、PDGFシグナル阻害に基づく作用として腫瘍内新生血管周囲へのαSMA陽性ペリサイトの動員を阻害し、腫瘍血管構造の安定化を妨げることで、マウス皮下移植モデルにおいて、退縮を伴う強い抗腫瘍効果を示した (図1)。また、その忍容性は高く、薬効と副作用の両面において優位性が認められた。

今回、こうした形でTAK-593の化合物プロファイルの優位性を認めていただける機会を得られ、プロジェクト関係者一同、非常に光栄に思っております。この賞を励みに、「優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する」という弊社の経営理念に従い、画期的新薬創出の実現に向けてより一層の努力を続けていきたいと思っております。

(共同発表者：武田薬品工業株式会社・堀晃、水谷明生、梶雄一、今村真一、三木啓司)

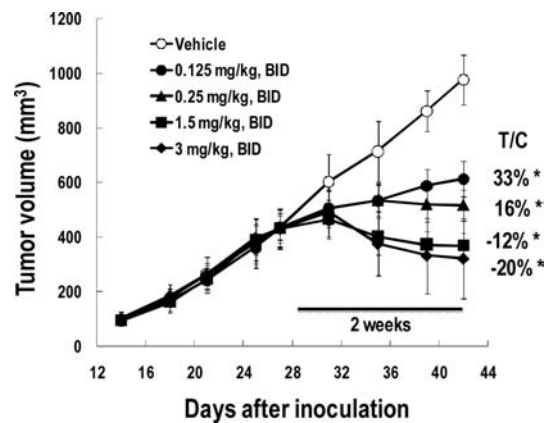


図 1



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

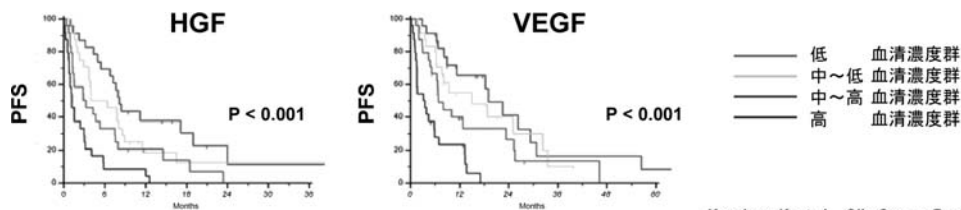
坂井 和子

このたび、日本がん分子標的治療学会学術集会での特別賞をいただきありがとうございます。私たちは、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の効果を予測するバイオマーカーを探索する目的で、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が投与された患者血清中の各種リガンドの測定を行いました。血

清中HGF、VEGFの高値の症例においてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤治療効果不良であるとの結果を報告いたしました。肺癌の分子標的薬による個別化医療につながる研究と評価いただいたものと愚察し、大変光栄に存じます。本研究は共同研究者である金沢大学、癌研有明病院、東京医科大学等の共同研究者のご努力によるものであり、受賞の機会をいただき改めて感謝しております。本研究成果をふまえて、次のステップの臨床研究がはじまります。のみならず、基礎と臨床との間をつなぐような臨床研究に取り組んでいきたいと思ひます。

Final multivariate model for PFS and overall survival

		PFS			OS		
		HR	(95% CI)	P	HR	95% CI	P
Gender	M vs F	1.29	(0.76, 2.20)	0.34	1.92	(1.06, 3.47)	0.0303
PS	2-4 vs 0-1	0.61	(0.34, 1.09)	0.10	1.55	(0.87, 2.75)	0.14
HGF		6.31	(2.60, 15.3)	<0.0001	4.01	(2.20, 7.32)	<0.0001
VEGF		2.01	(1.14, 3.57)	0.0165		n.s.	



Kasahara K. et al. Clin Cancer Res. in press

Kaplan-Meier curves for PFS and OS



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

産業医科大学医学部

安庭 義浩

この度、第14回日本がん分子標的治療学会学術集会特別賞を受賞させていただきました。第14回日本がん分子標的治療学会学術集会会長である長田裕之先生をはじめ、本学会の諸先生方のご厚情に深く感謝致します。

過去に我々の研究室では、概日リズムの制御に重要な遺伝子であるCLOCKがシスプラチン耐性に関与していることを報告しています。そこで、「概日リズムを崩した状態ではシスプラチンの抗腫瘍効果に違いが見られるのではないか」との仮説のもと、ヌードマウスにがん細胞を移植し、24時間光を当て続け概日リズムを崩した環境で飼育することをスタートしました。ところが、興味あることに、光を当て続けて飼育した担がんマウスの腫瘍は増殖が非常に速く、血管新生・間質新生も亢進するという結果が得られました。そこで、概日リズムの破綻による腫瘍増殖・血管新生・間質新生の亢進の分子メカニズム解明をまず進めることにしました。最終的に、新規血管・間質新生因子としてWNT10Aを同定でき、概日リズムの乱れによって生じる腫瘍増殖・血管新生・間質新生の亢進には腫瘍間質の線維芽細胞（Cancer Associated Fibroblast : CAF）の産生するWNT10Aが関与しているのではないかと考えています。

もちろん今回の発表にいたるまでは困難が多々ありました。最初に購入したWNT10Aの抗体はWNT10Aを認識しなかったこと、WNT10Aの発現プラスミドがなかなか作成できなかったことなどがあげられます。当時は大変だったはずなのですが、今回の受賞でよい思い出になりました。

ました。

WNT10Aの機能解析を行った研究は、本研究が初めてです。今後、WNT10Aの受容体解析、シグナル解析、WNT10Aの発現制御解析などを行うことにより、腫瘍の増殖・血管新生・間質新生のメカニズムを少しでも解明できればと思っています。

本学会は昨年初めて参加しました。今回が2回目の参加で、新しい内容の濃い発表が多く、院生の私にとりましては大変勉強になりました。多くの会員の先生方ががん治療に向けた本学会の役割の重要性を認識されており、今後とも参加、発表して少しでもがん分野の研究の発展に貢献したいと思っています。



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
特別賞

鹿児島大学医歯学総合研究科

田畑 祥

この度は、栄誉ある日本がん分子標的治療学会学術集会特別賞をいただき、第14回学術集會会長の長田裕之先生をはじめ関係諸先生方に心から御礼申し上げます。

今回、受賞させていただいた演題は「チミジンホスホリラーゼによる活性酸素の産生機構」であります。チミジンホスホリラーゼ (TP) はチミジンからチミンと2-デオキシ-D-リボース-1-リン酸への変換を触媒する酵素です。これまでに我々は、TPが血小板由来血管内皮細胞増殖因子 (PD-ECGF) と同一のタンパク質であり、血管新生活性を有することを見出しました。TPの血管新生機構としては、チミジンの代謝産物である2-デオキシ-D-リボース (2DDR) が活性酸素種 (ROS) の産生を介してVascular endothelial growth factor (VEGF)、Matrix metalloproteinase (MMPs)、Interleukin-8 (IL-8) などの血管新生に関与する因子を発現亢進することが報告されています (図1)。TPの血管新生活性にROS産生は鍵と考えられますが、TPによるROSの産生は間接的にしか証明されておらず、その産生機構に

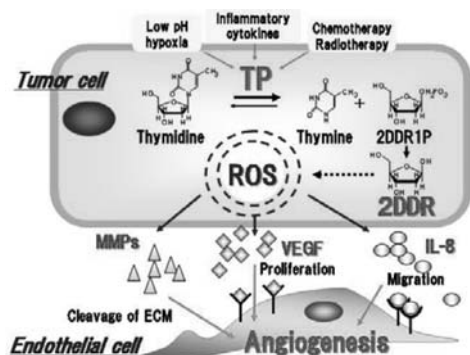


図1 TPによるIL-8、MMPs、VEGFの発現亢進

についても明らかになっていません。そこでTPによるROSの産生およびその機構の解明を目的とし、検討を行ないました。解析の結果、以下のことを明らかにしました。1) TPは複数の細胞株でROSの産生を亢進させ、そのROSの産生を介してIL-8の発現を亢進した。2) TPによるROSの産生はTPの酵素活性に依存していた。3) TPによるROSの産生はNADPHオキシダーゼ (NOX) 阻害剤 (Apocynin, Diphenyleneiodonium) およびNOXsiRNAによって抑制されたことから、TPはNOXを介してROSを産生していることがわかった。今回の検討でTPによるROSの産生をより明らかとし、TPはNOXを介してROSの産生を亢進することを見出しました (図2)。TPがNOXによるROSの産生を亢進する機構については現在検討中ですが、TPがNOXの発現、NOXの酵素活性、NOXの基質レベルに与える影響について検討を進めています。

現在、私は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科博士課程3年生に在籍しています。鹿児島大学薬物動態学教室の山田勝士先生、徳島大学腫瘍内科学教室の曾根三郎先生、同教室の秋山伸一先生をはじめ多くの先生方のご指導のもとTPの研究を進めています。改めて、このような素晴らしい賞をいただくことができたことを先生方に厚く御礼申し上げます。今後、TPの分子機構の解明をはじめがん治療につながる研究に貢献できるよう研鑽を重ねる所存です。この度は本当にありがとうございました。

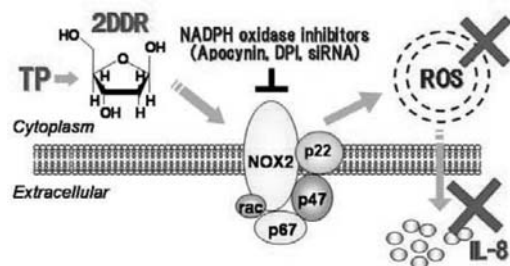


図2 TPはNOXを介してROSの産生を亢進した

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研究部)

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25年学術集会終了日まで)

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)

戸井 雅和 (京都大学大学院 医学研究科)

矢守 隆夫 (癌研究会癌化学療法センター)

矢野 聖二 (金沢大学がん研究所)

吉田 稔 (理研基幹研究所)

宇津木照洋 (大鵬薬品工業株式会社飯能研究センター)

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)

任期2年 (平成24年学術集会終了日まで)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

新津洋司郎 (札幌医科大学医学部)

長田 裕之 (理研基幹研究所)

山口 俊晴 (癌研究会有明病院)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

任期1年 (平成23年学術集会終了日まで)

今村 健志 (癌研究会癌研究所)

畠 清彦 (癌研究会癌化学療法センター)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

平岡 眞寛 (京都大学大学院医学研究科)

富田 章弘 (癌研究会癌化学療法センター)

大和 隆志 (エーザイ株式会社創薬第二研究所)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

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)

岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)

赤羽 浩一 (第一三共)

岡本 勇 (近畿大医)

秋永 士朗 (協和発酵キリン)

長田 裕之 (理研基幹研)

秋山 伸一 (徳島大学大学院ヘルスバイオ)

小澤 敬也 (自治医大)

秋山 徹 (東大分生研)

小野 真弓 (九大院薬)

新井 裕幸 (グラクソ・スミスクライン)

小俣 政男 (山梨県立中央病院)

安藤 俊夫 (埼玉医大)

掛谷 秀昭 (京大院薬)

石岡千加史 (東北大加齢研)

片桐 豊雅 (徳島大疾患ゲノム研究センター)

石川 冬木 (京大院生命)

加藤 淳二 (札幌医大)

磯江 敏幸 (協和発酵キリン)

金倉 讓 (大阪大医)

一條 秀憲 (東大院薬)

川田 学 (微化研)

稲澤 讓治 (東医歯大難治研)

木村 晋也 (佐賀大医)

井上 正宏 (大阪府立成人病七研)

桑原 一彦 (熊本大院生命科学)

今村 健志 (癌研癌研究所)

高後 裕 (旭川医大)

井本 正哉 (慶大院理工)

河野 公俊 (産業医大)

入村 達郎 (東大院薬)

河野 通明 (長崎大薬)

上田 龍三 (名市立大院医)

小平 浩 (ヤクルト本社)

上原 至雅 (岩手医大薬)

小林 淳一 (北大院薬)

薄井 紀子 (慈恵医大)

近藤 科江 (京大院医)

宇津木照洋 (大鵬薬品工業)

近藤 亨 (理研)

梅澤 一夫 (慶大理工)

済木 育夫 (富山大和漢医薬)

及川 勉 (神奈川県立保健福祉大)

西條 長宏 (近畿大医)

大塚 雅巳 (熊本大院薬)

酒井 敏行 (京都府立医大)

大家 基嗣 (慶大医)

阪口 薫雄 (熊本大医)

大和 隆志 (エーザイ)

佐々木琢磨 (愛知学院大薬)

佐々木康綱 (埼玉医大)	西尾 和人 (近畿大医)
佐藤 昇志 (札幌医大)	西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオ)
佐藤 靖史 (東北大加齢研)	西河 芳樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
佐谷 秀行 (慶大医)	西谷 直之 (岩手医大薬)
珠玖 洋 (三重大医)	西山 正彦 (埼玉医大)
柴田 浩行 (秋田大医)	野口 耕司 (慶大薬)
渋谷 正史 (東京医歯大院医歯)	橋本 順一 (ファイザー)
島田 隆 (日本医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
島田 安博 (国立がんセンター)	畠 清彦 (癌研癌化学療法センター)
清水 史郎 (理研)	花岡 文雄 (学習院大)
清水 信義 (慶大先導研)	早川 洋一 (東京理科大薬)
周東 智 (北大院薬)	板東 勝啓 (バイエル薬品)
首藤 紘一 (乙卯研)	平岡 眞寛 (京大院医)
辛 栄成 (アストラゼネカ)	福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
杉本 芳一 (慶大薬)	藤江 昭彦 (アステラス製薬)
杉山 雄一 (東大院薬)	藤田 直也 (癌研癌化学療法センター)
清木 元治 (東大医科研)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
清宮 啓之 (癌研癌化学療法センター)	伏谷 伸宏 (北大院水産)
関戸 好孝 (愛知県がんセ)	堀江 重郎 (帝京大医)
瀬戸 加大 (愛知県がんセ)	本間 良夫 (島根大医)
曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオ)	前川 平 (京大医病院)
曾和 義広 (京府医大院)	前田 浩 (崇城大薬)
高井 義美 (神戸大医)	前原 喜彦 (九大院医)
高橋 俊二 (癌研有明病院)	馬島 哲夫 (癌研癌化学療法センター)
田中 真二 (東医歯大院医歯学総合)	松島 綱治 (東大院医)
田中 秀和 (塩野義製薬)	松田 彰 (北大院薬)
谷口 維紹 (東大院医)	間野 博行 (自治医大)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	水上 民夫 (長浜バイオ大)
田原 栄俊 (広島大院医歯薬総合)	宮坂 昌之 (阪大院医)
玉田 満 (日東電工株式会社)	宮澤 恵二 (山梨大院医工)
田村 友秀 (国立がんセンター)	宮園 浩平 (東大院医)
旦 慎吾 (癌研癌化学療法センター)	向田 直史 (金沢大がん研)
照井 康仁 (癌研癌化学療法センター)	森 正樹 (大阪大医)
戸井 雅和 (京大院医)	森野 富夫 (日本化薬)
富田 章弘 (癌研癌化学療法センター)	八木田秀雄 (順天堂大医)
豊田 実 (札幌医大)	矢口 信一 (全薬工業)
内藤 幹彦 (国立衛研)	八代 正和 (大阪市立大院医)
直江 知樹 (名古屋大医)	安川 正貴 (愛媛大医)
中川 和彦 (近畿大医)	矢野 聖二 (金沢大がん研)
中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)	山口 俊晴 (癌研有明病院)
中村 篤 (サノフィ・アベンティス)	山崎 達美 (中外製薬)
中村 浩之 (学習院大理)	山添 康 (東北大院薬)
中村 祐輔 (東大医科研)	山本 雅 (東大医科研)
中森 正二 (大阪医療センター)	矢守 隆夫 (癌研癌化学療法センター)
長屋 秀明 (武田薬品工業)	吉田 稔 (理研基幹研)
南部 静洋 (日本イーライリリー株式会社)	渡邊 俊樹 (東大院新領域創成科学)
新津洋司郎 (札幌医大)	綿矢 有佑 (岡山大薬)

名誉会員

石塚 雅章 (微化研)	高久 史磨 (自治医大)
加藤 隆一 (慶應大)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)
金丸龍之介 (内科河原町病院)	竹内 富雄 (微化研)
北川 知行 (癌研)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)
桑野 信彦 (九州大学)	豊島 聡 (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
平成21年10月2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"（略称 JAMTTC）とする。

第2条（事務局）

本会の事務局は、東京都江東区有明3-8-31 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、学術集会を年に1回をめぐりに開催する。学術集会では、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
学術集会会長	1名
学術集会副会長（次期学術集会会長）	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. 学術集会会長は学術集会を開催し、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. 学術集会会長および副会長（次期学術集会会長）：学術集会副会長（次期学術集会会長）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。学術集会副会長（次期学術集会会長）の任期は、自身が学術集会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、自身が学術集会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。
学術集会副会長（次期学術集会会長）は、自身が学術集会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、学術集会会長に就任する。その任期は、担当学術集会最終日までとする。学術集会会長および学術集会副会長（次期学術集会会長）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名と上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）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、学術集会会長の下で開催される。
3. 評議員会：学術集会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) 学術集会会長・学術集会副会長（次期学術集会会長）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：学術集会会長を議長として、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：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（役員の定年）

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）を原則とする。

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. この申込書に必要な事項をご記入及び該当する事項に○を付け、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
記入漏れのある場合は再提出していただくこともございます。
2. 個人会員は当学会役員(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3-8-31 (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3-8-31
(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。