

Academic:

JAMTTC News Letter

No.19-2

15

トピックス (P4参照)

1. 第20回学術集会は別府市で
2. 平成27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

目 次

理事長就任挨拶	2
理事長退任挨拶	3
日本がん分子標的治療学会Information	4
第20回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	5
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2015	6
平成26年度 鶴尾 隆賞を受賞して	8
平成26年度研究奨励賞授与される	9
第19回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	16
第19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	17
サマリー	
基 調 講 演 1 がんゲノムと分子標的治療法	30
基 調 講 演 2 新たな時代を迎えたがん免疫療法：現状と将来展望	32
Year in Review 1 Cruising inside cells	33
Year in Review 2 Liquid biopsyの現状と臨床応用	34
Year in Review 3 分子標的薬耐性	35
Year in Review 4 BCR経路のシグナル阻害薬	36
Year in Review 5 iPS細胞技術を用いたがん研究	38
Year in Review 6 マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明	39
シンポジウム 1 がんゲノム解析が解き明かす新規治療標的	40
シンポジウム 2 核酸医薬からバイオマーカーまで	44
シンポジウム 3 がん免疫療法Update～進む臨床応用と併用療法への視点～	46
シンポジウム 4 日本発創薬の現状と課題－製薬企業からの視点－	48
ワークショップ 1 微小環境	50
ワークショップ 2 がん幹細胞、核酸製剤を用いた標的治療の展開	52
ワークショップ 3 転移・浸潤1	54
ワークショップ 4 転移・浸潤2	56
ワークショップ 5 遺伝子治療、分子標的治療薬	58
ワークショップ 6 キナーゼ阻害薬	60
ワークショップ 7 エピジェネティクス・細胞死	62
ワークショップ 8 腫瘍免疫、抗体療法	65
ワークショップ 9 ケミカルバイオロジー	67
ワークショップ10 イメージング、データベース解析	69
ワークショップ11 耐性因子・感受性因子	71
ワークショップ12 がん遺伝子産物・増殖因子	73
ワークショップ13 バイオマーカー	75
ワークショップ14 ホルモン受容体・サイトカイン	77
ワークショップ15 細胞周期	79
優秀演題賞	81
ポスター賞	87
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	94
日本がん分子標的治療学会 役員	95
日本がん分子標的治療学会 会則	98

会員状況

(2015年8月1日現在)

名誉会員：	18名	
個人会員：	817名	
学生会員：	131名	
法人会員：	18社	(登録会員 287名)
合 計	1,253名	

理事長就任挨拶

理事長 長田 裕之

理研・環境資源科学研究センター・副センター長

2015年6月に開催された理事会で、宮園浩平・前理事長の後を受けて新理事長を拝命いたしました。どうぞよろしく申し上げます。

日本がん分子標的治療学会は、がん分子標的治療研究会を前身として、2008年から学会となりましたが、それ以来、鶴尾隆先生、曾根三郎先生、宮園浩平先生が理事長として、本学会の発展にご尽力されてきました。

私は、歴代理事長が目指してきた基礎と臨床の融合、産学共同の路線を継承するとともに、さらに分子標的治療研究を加速するため、本学会を研究者の情報交換の場、切磋琢磨できる場にしたいと思えます。有望な分子標的の探索、新薬の開発、治療法の確立には、しっかりとした基礎研究を行い、研究結果を整理・精査して、臨床応用上の問題点を検討することが必須です。それには産官学で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す。特に、今年6月に松山で開催された第19回日本がん分子標的治療学会学術集会（JAMTTC2015）では、本学会が果たす役割の重要性を再認識しました。例えば、我が国の本庶先生、間野先生らの基礎研究が出发点となって、国内外の製薬企業によって抗PD-1抗体やALK阻害剤などの分子標的薬が開発されました。今後も、我が国の分子標的治療研究を担う学会であるとともに、社会からの期待に応える学会になるよう、次の3項目を重点項目として学会運営をしていきたいと思えます。

1. 基礎研究の充実と応用研究の加速
2. 学術集会、ワークショップの充実
3. 収支バランスが取れた健全な運営

すなわち、産官学のシーズとニーズを拾い上げて連携をさらに加速するとともに、トランスレーショナルリサーチの推進、グローバル化の推進を図りたいと思えます。学会の存在意義は、同じ研究分野に興味を持つ人が科学の楽しさを共有しながら、自分の研究を発展させるために、互いに切磋琢磨することにあると思えますので、学術集会と研究集会の充実を図るとともに、若手研究者の育成にも貢献したいと思えます。

学会の運営に関しては、限られた収入で最大限の会員サービスを提供できるよう、学会の運営基盤を強化していきたいと思えます。日本癌学会、日本臨床腫瘍学会と連携しつつ、社会および患者の負託にこたえ得る学会として、本学会独自の活動にも取り組みたいと思えます。

1961年に、第35代アメリカ合衆国大統領に就任したJ.F. Kennedy は、就任演説で、「ask not what your country can do for you--ask what you can do for your country」と言っています。私自身は浅学菲才の身ではありますが、本学会の発展をめざし責務の遂行に全力を傾注いたしますので、会員の皆様におかれましてはご協力ご支援のほど、よろしく願いいたします。

理事長退任挨拶

宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科・教授

日本がん分子標的治療研究会は平成8年に鶴尾隆先生をはじめ多くの皆様のご尽力で発足し、その後平成20年より日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）となり、鶴尾隆先生、曾根三郎先生をそれぞれ初代、第2代理事長として発展してきました。私は平成24年より第3代の理事長を拝命し、3年間にわたって多くの先生方のご協力のもとで微力ながら学会の発展のために努力してきましたが、平成27年度の第19回学術集会をもって退任させていただくこととなりました。ここにあらためて役員、会員、関係の皆様のご協力に心より御礼を申し上げます。

JAMTTCの大きな特徴はがん分子標的治療に関わる産官学の研究者が集まって、自由な雰囲気のもとで議論を交わすことと思います。私の在任中は、京都（戸井雅和会長）、仙台（石岡千加史会長）、松山（今村健志会長）で学術集会が開催されましたが、いずれの集会においても多くの方々にご参集いただき、熱心かつ和やかな雰囲気の中で学術集会が開催されたことが印象的でした。また毎年1月に開催されるTRワークショップは、間野博行先生、田原栄俊先生、西岡安彦先生に実行委員長をお願いしましたが、毎回タイムリーなトピックをテーマに選んでいただき、多くの参加者を集めてこのワークショップがすっかり定着したことに感謝しています。

TRワークショップでのテーマからも分かる通り、がん分子標的治療の分野は大きく発展しつつあり、今やがん研究の中でも最も注目される分野の一つとなりつつあります。最近では、新たなチロシンキナーゼ阻害剤が次々と登場して臨床の場で使われるようになり、さらにはPD-1やPD-L1に代表される免疫チェックポイントを標的とした薬剤の登場でがんの免疫療法は新たな展開を迎えつつあります。今後も核酸医薬をはじめ新たな分子標的治療薬等が出現すれば、この分野は大きく変わって行くと思われ、その意味でも本学会の役割は極めて大きいと思います。

曾根前理事長から本学会の運営を引き継いで以来、JAMTTCで最も印象に残ったことは、毎年開催される学術集会やTRワークショップで、多くの研究者が和やかに議論を交わすことでした。大きな学会と小さな学会にはそれぞれに特徴があると思いますが、JAMTTCは規模は小さいものの、参加者が情報を共有し、親密に交流を交わすという点では極めて貴重な機会を研究者コミュニティに提供し続けていると自負してきました。平成27年6月からは長田裕之理事長を中心にJAMTTCは新たな体制で運営されて行くこととなりますが、新たな視点のもとで本学会がさらに発展するように祈念しております。

最後になりましたが、学会運営に常にご尽力いただきましたJAMTTC事務局の藤田直也博士、清宮啓之博士はじめ、関係の皆様にご心より感謝申し上げます。

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会は別府市で

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2016年5月30日（月）～6月1日（水）に三森功士会長のもと、別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza（大分県別府市）を会場として開催されます（5頁参照）。

2. 第11回トランスレーショナルリサーチワークショップを開催します

第11回TRワークショップ「がんの多様性と複雑性をもたらすがん幹細胞、微小環境、ゲノム変異の統合的理解と革新的がん治療のパラダイム創出を目指して」を、佐谷秀行実行委員長のもと、2016年1月15日（金）都市センターホテル（東京）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

3. 平成27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。応募書類は11月に発送いたします。詳細はホームページの募集要項にてご確認ください。

4. ホームページをご利用下さい

当学会のホームページでは、今後の予定、過去の学術集会での演題一覧、入会申込書などご覧いただけます。ぜひご利用下さい。URL:<http://jamttc.umin.jp/>

5. 次回の発送は11月予定です

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会演題募集要項、研究奨励賞募集要項などをお送りいたします。

◆ 入会申込、年会費送付などのお問い合わせ ◆

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

（公財）がん研究会がん化学療法センター内

TEL:03-3520-0111（内線：5418）FAX:03-3570-0484

E-mail:jamttc@jfc.or.jp

ホームページ：<http://jamttc.umin.jp>

*入会申込書は学会ホームページからもダウンロードできます

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

～次世代の革新的な研究シーズの温泉群に浸り、がん撲滅を語り合おう！～

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 三森 功士

九州大学病院別府病院長

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会開催を仰せつかりました九州大学病院別府病院の三森功士（みもりこおし）でございます。伝統と情熱に溢れ、学術的にも重要かつ先鋭的なテーマに挑んできた本会開催をお任せいただく榮譽を賜りましたこと、宮園浩平前理事長、長田裕之理事長はじめ、役員、評議員、会員のすべての皆様に深く心からの感謝を申し上げます。

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2016年5月30日（月）～6月1日（水）、別府国際コンベンションセンター（別府市）での開催を予定しております。多くの皆さまにご参加いただきますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

さて、わが国では日本医療研究開発機構（AMED）が創設され、がん研究は『治療標的分子あるいは診断用バイオマーカーの同定』という出口指向に関心が高まって参りました。本会は先達の炯眼により黎明期からそこに照準を合わせて発展して参りましたが、折しも平成28年度は、次世代がん研究シーズ戦略育成プログラムにおいて新たなシーズが求められる、タイムリーな時期となりました。そこで、第20回のスローガンを『次世代の革新的な研究シーズの温泉群に浸り、がん撲滅を語り合おう！』としました、新時代にむけたすばらしいご研究をたくさんご発表いただき、分野を越えて本音で！裸で！議論できる場をご提供できたと存じております。特に今回は外科医に多くの参加をお願いしておりますので真の癌治療、癌撲滅にむけての議論が深まるのではないかと期待をしています。

掲げるテーマは既存のチロシンキナーゼ阻害剤などに加えて、次の10を柱としました。(1) ビッグデータとシミュレーションによる新たな治療法の勘案、(2) ナノテクノロジーとDDS/治療法開発、(3) 革新的な免疫療法のその後の展開、(4) マイクロバイオームや生体内微小環境要因、(5) ゲノム/エピゲノム標的分子療法の前線、(6) メタボローム解析による新たな治療法の開発、(7) がん予防法の分子レベルの開発、(8) がん幹細胞を標的とした治療法の新たな展開、(9) Precisional medicine実現への取り組み、(10) 創薬にむけてのマイルストーンと企業導出までの課題。以上でございます。

別府は、世界一の湧出量を誇る別府八湯とよばれる8カ所の温泉郷がございます。もちろん硫黄を香りつつの温泉入浴は格別に心地よいのですが、別府市内の街中どこからも立ち上る湯気・蒸気の風景はNHKが取材した「21世紀に残したい日本の風景」の第2位に選ばれたほど風光明媚なものです（1位は富士山）。また、関アジ関サバ、豊後牛をはじめとする美味しい食材も豊富です。地獄めぐり、高崎山サル群、うみたまご水族館、サファリパーク、城島高原後楽園遊園地などもございまして、訪れた皆さまの歓喜の声に溢れるなど、街中が“五感を潤すテーマパーク”となっております。ぜひ、ご家族連れでおこしいただき、日頃の疲れを癒し鋭気を養っていただきたいと存じます。

多くのみなさまのご参加、お待ちしております！

第20回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項（予定）

- テ — マ : 次世代の革新的な研究シーズの温泉群に浸り、がん撲滅を語り合おう！
会 期 : 2016年5月30日（月）～6月1日（水）
会 場 : 別府国際コンベンションセンター（大分県別府市）
事 務 局 : 九州大学病院別府病院外科 江口 英利
〒874-0838 大分県別府市鶴見原4546番地 TEL; 0977-27-1650
演題募集等 : 後日演題募集要項を発送します。締切は2016年2月末日（予定）

承認された分子標的抗がん剤一覧 2015

1980年代のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、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が多数登場し、現在世界で60を超える薬剤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。

次ページの表には、これまでに世界で承認されている主要な分子標的抗がん剤をまとめました（2015年7月13日時点）。本表にある62剤を化学的特性で分類すると、40剤が低分子医薬品、22剤が抗体医薬品（1剤の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質を含む）となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、核酸医薬品、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などのビタミンA誘導体、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

標的別に見ると、全62剤の58%に相当する36剤がキナーゼを標的とします。この36剤のうち、6剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab(22; 表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。)、Trastuzumab emtansine(44)とPertuzumab(37)はHer2を、Cetuximab(11)とPanitumumab(17)は上皮成長因子受容体（EGFR）を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体2を抗原とします。残りの30剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。30剤のうち、9剤（Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)）は複数のキナーゼに対して阻害作用をもつ“マルチターゲット”型阻害剤です。残りの21剤のうち、14剤（Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Lapatinib(20)、Afatinib(47)、Crizotinib(32)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Ruxolitinib(33)、Ibrutinib(49)）はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btkなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です。残る7剤のうち、6剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirrolimus(21)、Everolimus(23)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)はBRAF（V600E変異）を、Trametinib(46)はMEKを、Palbociclib(60)はCDK4/6を標的とします。残る1剤（Idelalisib(55)）は、リン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase（PI3K）を標的とします。

全62剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り42%に相当する26剤の内、15剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Rituximab(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)の5剤はCD20を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Alemtuzumab(4)はCD52を、Bevacizumab(10)はVEGFを、Denosumab(27)はRANKLを、Ipilimumab(28)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)とPembrolizumab(56)はPD-1を、Blinatumomab(58)はCD19/CD3（二重特異性）を抗原とします。また残りの11剤のうち1剤はVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-aflibercept(39)であり、10剤は低分子医薬品です。10剤の低分子医薬品のうち、6剤はエピゲノム薬であり、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤のAzacitidine(13)、Decitabine(19)とヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat(18)、Romidepsin(26)、Belinostat(52)、Panobinostat(62)です。その他の4剤は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomib(9)とCarfilzomib(38)、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegib(35)、poly（ADP-ribose）polymerase（PARP）阻害剤のOlaparib(59)です。

なお前回のNews Letter（No.19-1）のご報告以降、Panobinostat(62)の1剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水上民夫（本学会評議員）

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤 (2015年7月13日時点)

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
1 Rituximab/Rituxan *1	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
2 Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	乳がん, 胃がん	1998	2001
3 Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
4 Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5 Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6 Ibrutinomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7 Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	状況不明
8 Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
9 Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
10 Bevacizumab/Avastin *1	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, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbitux *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
12 Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
13 Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
14 Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15 Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16 Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
17 Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
18 Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19 Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1/2
20 Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん	2007	2009
21 Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22 Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23 Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
24 Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25 Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
26 Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	Phase 1/2
27 Denosumab/Ranmark *1	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変, 骨関連事象予防, 骨巨細胞腫	2010	2012
28 Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ	2011	2015
29 Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	申請中
30 Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2011	2014
31 Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫	2011	2014
32 Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2011	2012
33 Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
34 Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35 Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未開発
36 Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	Phase 3	2012
37 Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	乳がん	2012	2013
38 Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 3
39 Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	Phase 3
40 Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014
41 Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST	2012	2013
42 Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2012	Phase 1
43 Ponatinib/Inclusig	Bcr-Abl(T315I)**	CML, Ph+ALL	2012	Phase 1/2
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん	2013	2013
45 Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	申請中
46 Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	申請中
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺癌 (EGFR /exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL	2013	Phase 3
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	申請中
50 Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺癌, 大腸がん	2014	2015
51 Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2014	Phase 3
52 Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	状況不明
53 Nivolumab/Opdivo *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌	2014	2014
54 Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	Phase 3	2014
55 Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	状況不明
56 Pembrolizumab/Keytruda *1	PD-1	メラノーマ	2014	Phase 3
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺癌	2014***	2015
58 Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	状況不明
59 Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	Phase 3
60 Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	乳がん	2015	Phase 3
61 Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015

*1 非修飾抗体, *2 抗体薬物複合体, *3 放射性物質標識抗体, *4 VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質,

*5 二重特異性を有する T 細胞誘導抗体, ** キナーゼ標的, *** 欧承認年, **太字**: 日本発の分子標的抗がん剤を示す

平成26年度 鶴尾 隆賞

平成26年度鶴尾隆賞を受賞して

(公財) がん研究会 がん化学療法センター
藤田 直也

この度、本学会の名誉ある鶴尾隆賞をいただき、身にあまる光栄に存じます。受賞テーマであります「がん転移を促進する血小板凝集誘導分子の発見と治療法の開発」は、長い年月をかけて地道に研究してきた基礎研究成果を元にしたがん転移阻害薬の開発研究です。この研究を10年以上も続けてこられたのは多くの研究者との出会いがあったからこそといつも感謝しております。特に、鶴尾先生が始められたカルシウム拮抗薬によるがん転移抑制の研究から、血小板凝集を起こす高転移細胞株を矢守隆夫先生が樹立し、マウスAggrusに対する機能阻害抗体を杉本芳一先生が作製され、Aggrusに付加している糖鎖を中島元夫先生が解析されたことが、Aggrus研究の礎となっています。また、本研究の根幹であるAggrus分子の発見や応用展開を見据えた阻害剤のスクリーニングは、学生として来ていた加藤幸成先生、中澤侑也君、高木聡君達と一緒に成し遂げたものであり、紙面を借りまして御礼申し上げます。

受賞講演の際にも述べさせていただきましたが、私のがん研究を始めたのは、東大にあった鶴尾先生の研究室の門をくぐってからでした。その後、助手・助教授として15年以上にわたり鶴尾先生の元で研究を続けさせていただきました。さらに、鶴尾先生が務めていたがん研究会がん化学療法センター基礎研究部の部長ポストを受け継がせていただき、がん研でも一緒に過ごさせていただきました。そのため、全体では20年近く鶴尾先生のお世話になっていたこととなります。思い返せば、なかなか成果が出なかった東大でのAggrus研究を長年にわたり辛抱強くご支援いただいたからこそ、今日があるのだといつも思っております。そこで私もその恩返しではないですが、部下の成長を辛抱強く待つよう心がけております。また、学生であった時期を含めて、丸投げでいろいろなことをやらされてきましたが、今振り返れば研究以外の雑務を素早く処理することの大切さをそこで経験できましたし、がん特の会議などで多くの著名な先生方にご紹介いただき、それを契機に共同研究へと発展したこともあります。現在、スタッフや学生をさまざまな場に連れていくように心がけておりますが、これも、鶴尾先生が願ってきた次代のがん研究者育成に少しでも貢献できればと願っているからです。

私は現在も、スタッフや共同研究者とともにAggrusに関する研究を進めています。鶴尾先生が始められたAggrus研究を、臨床へと還元できるまで、今後も精進してまいりますので、どうぞ宜しくお願い致します。

平成26年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

平成26年度 研究奨励賞選考審査委員会

今村 健志

愛媛大学大学院医学系研究科

本がん分子標的治療学会では、優れた研究成果を有する40才未満の学会会員の若手研究者に対して、毎年研究奨励賞を授与しております。1999年から昨年までに29名の方が受賞され、受賞者の多くがその後がん分子標的治療研究分野で活躍されています。

平成26年度研究奨励賞には、全国から8名の推薦がありました。委員長（学術集会会長が指名）と4名の委員から構成される研究奨励賞選考審査委員会によって厳正なる審査が行われた結果、今年度は3名の候補者が選出されました。その後、委員会で選出された候補者は理事会において承認され、最終的に下記の3名の方々が今年の受賞者と決定しました。

記

日本がん分子標的治療学会 平成26年度研究奨励賞受賞者（あいうえお順）

受賞者 片山 和浩 先生
所属 慶應義塾大学薬学部
研究テーマ ABCトランスポーターの発現制御機構の解明

受賞者 西條 憲 先生
所属 東北大学加齢医学研究所
研究テーマ HDAC/PI3K 2重阻害作用を有する新規デブシペプチド類縁体の開発

受賞者 二村 友史 先生
所属 理化学研究所長田抗生物質研究室
研究テーマ がん細胞の形態変化を基にした抗がん剤創薬

今年度ご推薦頂いた8名の推薦者の方々は、いずれも素晴らしい研究業績で、甲乙付け難く、審査は難航しました。研究成果の質はもちろんですが、研究内容から本学会への貢献まで含めて吟味し、総合的に判断し、候補者を選出しました。なお、授与式は第19回学術集会会期中の総会時に執り行われ、宮園浩平理事長から3名の受賞者に賞状と副賞が贈呈されました。

この度研究奨励賞を受賞された3名の若手研究者の方々には、誠におめでとうございます。今後の御研究の益々の御発展を祈念しております。また、会員の皆さまには、来年も素晴らしい若手研究者のご推薦をお待ちしております。

以上、御報告申し上げます。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成26年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座

片山 和浩

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誠にありがとうございました。理事長の宮園浩平先生、学術集会会長の今村健志先生、選考委員の先生方に御礼申し上げます。また、学会の諸先生方のご厚情に深く感謝いたします。

私は北里大学薬学部を卒業後、同大学院医療系研究科修士課程に進学しました。当時の研究テーマはCDK4の機能解析でしたが、医学部病理学教室に所属したこともあり、がんを始めとする様々な病気について病理解剖や組織検体を通して学ぶ機会に恵まれました。修士課程修了後はがん細胞の増殖メカニズムをより深く研究したいと考え、東京大学大学院医学系研究科に進学し、鶴尾隆教授の研究室の門を叩きました。鶴尾研究室では藤田直也先生のご指導の下、AktによるG2/M期制御タンパク質WEE1の制御や、Akt経路によるp15^{INK4B}やp19^{INK4D}の発現制御を明らかにしました。学位取得後は杉本芳一教授にお声掛けいただき、2005年に共立薬科大学に就職しました（合併により2008年より現所属）。杉本研究室では以前よりABCトランスポーターの研究を進めており、私が学んだ細胞内シグナルの研究を融合しようと考え、今回の受賞研究テーマであります「ABCトランスポーターの発現制御機構の解明」に着手しました。

ABCトランスポーターの中でもP-糖タンパク質は最も有名な分子であり、鶴尾先生をはじめ多くの研究者が基質や阻害薬の研究・開発を進めてきました。しかし、P-糖タンパク質のライフサイクルに関する知見は乏しく、これを解明できれば抗がん剤耐性の克服において創薬基盤になり得るだろうと考えました。そこで最初にP-糖タンパク質の発現を変動させる細胞内シグナルを探索するために種々の阻害薬を用いてスクリーニングしたところ、MAPK経路の阻害によりP-糖タンパク質発現が低下することを見出しました。後にMAPK経路がプロテアソームでのP-糖タンパク質分解を抑制することが明らかになりましたが、当時はP-糖タンパク質の分解メカニズムについて分かっておりませんでした。そこでP-糖タンパク質のユビキチン化機構について検討したところ、SCF^{FBX15}により捕捉されたP-糖タンパク質はUBE2R1（CDC34）によってユビキチン化されることを明らかにしました。この研究の過程においてPKAやPKCによりリン酸化されたP-糖タンパク質をプロテインフォスファターゼ複合体PP5/PPP2R3Cが脱リン酸化し、P-糖タンパク質発現を低下させることも見出しました。また、2008年秋からの1年間はNIH/NCIに留学し、Michael M. Gottesman先生、Suresh V. Ambudkar先生のご指導の下、細胞膜上のP-糖タンパク質はリソソーム／プロテアソームで分解されることを明らかにしました。

P-糖タンパク質と同じくABCトランスポーターに属するBCRPについても当初より研究を進めており、非小細胞肺癌でのBCRP発現はgefitinib耐性の一因になることや、フラボノイド類がnMレベルの低濃度でBCRPの機能を阻害することを見出しました。私たちはABCトランスポーターの発現と活性の制御について幅広く研究してきました。これらの知見を基盤として、今後は分子標的薬の開発に着手していきたいと考えております。

末筆ながら、ご指導ご助言いただきました諸先生方や、研究に携わっていただきました学生らに厚く御礼申し上げます。今後も日本がん分子標的治療学会の発展に貢献したいと思っておりますので、会員の先生方におかれましては、ご指導ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い申し上げます。

片山 和浩 (かたやま かずひろ)
慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座

1999年3月	北里大学薬学部薬学科 卒業
2001年3月	北里大学大学院医療系研究科修士課程 修了 (医科学修士)
2005年3月	東京大学大学院医学系研究科医学博士課程 修了 (博士 (医学))
2005年4月-2007年3月	共立薬科大学 助手
2007年4月-2008年3月	共立薬科大学 助教
2008年4月-2010年3月	慶應義塾大学薬学部 助教
(2008年9月-2009年8月)	Visiting Scientist, NCI, NIH
2010年4月～現在	慶應義塾大学薬学部 講師



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成26年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
西條 憲

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授与していただき、誠にありがとうございました。理事長の宮園浩平先生、学術集会会長の今村健志先生をはじめ、選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。

私は、2年の研修医さらに3年の消化器内科医、腫瘍内科医としての診療経験を経て、平成20年に東北大学大学院医学系研究科へ進学し、加齢医学研究所臨床腫瘍学分野の石岡千加史教授のご指導の下、がんの薬物療法の研鑽を積むとともに、がんの研究という非常に興味深い世界へ関わらせていただくことになりました。当時は、日本の大腸癌の診療においても、ベバシツマブ、セツキシマブなど分子標的治療薬が次々と使用されるようになり、がんの薬物療法が当に大きく様変わりしようとしていた時期であり、新しい世界に、新しい時代に遭遇している興奮と、その変化のスピードに少しの不安を併せ持っていたのが思い出されます。

大学院では、石岡教授のご指導の下、「出芽酵母を用いた新規PI3K阻害剤のスクリーニング」をテーマに研究を開始しました。PI3Kの反応基質であるPIP2は、出芽酵母においてはシグナル伝達のメッセンジャーとしての役割はなく、細胞骨格の維持に働いています。そこで、ヒトのPI3Kを出芽酵母に発現させると、PIP2が減少するため成長障害が生じます。しかしPI3K阻害剤と一緒に培養すると、その成長障害は見られません。この事象を利用し、PI3K阻害活性を有する化合物をスクリーニングできます。出芽酵母では、薬剤排泄ポンプの存在が化合物スクリーニングの障害になることが知られており、ABC transporterがロックダウンされた株を用いることでスクリーニングがスムーズに行えました。文科省新学術領域研究化学療法基盤支援活動（SCADS）の寄託化合物ライブラリーを供与いただき、このシステムを用いてスクリーニングを行ったところ、これも御縁であったと思いますが、同じく仙台の東北薬科大学医薬合成化学教室の加藤正教授が寄託されたロミデプシンを含むデブシペプチド類縁体がヒットしました。それらに確かにPI3K阻害活性があることを無細胞系/細胞系のアッセイにて確認しました。デブシペプチドはHDAC阻害剤として知られておりますが、PI3Kの直接阻害活性を有することを、この研究において初めて報告いたしました。

平成24年に学位を取得後は、東北大学病院腫瘍内科および加齢医学研究所臨床腫瘍学分野にて、診療と研究に従事してまいりました。研究を「HDAC/PI3K 2重阻害活性を有するデプシペプチド類縁体の開発」へと発展させ、2重阻害活性の強い類縁体を探索すべく、構造活性相関の解析をとおして、最適化研究に取り組みました。その結果、開発候補化合物を選定するに至り、動物実験にて抗腫瘍効果を確認いたしました。平成26年度からは、文科省橋渡し研究加速ネットワークプログラム（平成27年度より日本医療研究開発機構AMED）の支援を受け、非臨床での開発研究に取り組んでいるところであります。本薬剤の感受性、バイオマーカー探索にも取り組んでおりますが、アンメットメディカルニーズに応え、社会貢献につながる薬剤の開発ができればと考えております。今回の受賞を励みにより一層、精進して参りたいと思っております。

最後に、大学院入学時よりご指導を頂いております東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野の石岡千加史教授、本研究において多大なお力添えをいただいております東北薬科大学医薬合成化学教室の加藤正教授をはじめ、ご指導とご協力を賜った先生方に厚く御礼申し上げます。また、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。

西條 憲 (さいじょう けん)

東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野

2003年3月	山形大学医学部医学科 卒業
2003年4月	国立病院機構仙台医療センター・内科 研修医
2005年4月	国立病院機構仙台医療センター・消化器科 レジデント
2007年4月	国立病院機構仙台医療センター・腫瘍内科 レジデント
2008年4月	東北大学大学院医学系研究科博士課程 入学
2012年3月	東北大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2012年4月	東北大学病院がんセンター 助手
2012年12月	東北大学病院がんセンター 助教、東北大学加齢医学研究所 兼務
2014年4月	東北大学病院腫瘍内科 助教、東北大学加齢医学研究所 兼務



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成26年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

理化学研究所 環境資源科学研究センター
ケミカルバイオロジー研究グループ

二村 友史

この度は、栄誉ある「日本がん分子標的治療学会学術集会研究奨励賞」を賜り大変光栄に存じます。理事長の宮園浩平先生、学術集会会長の今村健志先生をはじめ、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。受賞テーマは「がん細胞の形態変化を基にした抗がん剤創薬」であり、様々な抗がん剤が誘導する細胞の形態変化データベース『モルフォベース』の構築と活用に関する研究になります。

私が縁あって長田裕之先生の研究室の門戸を叩いたのは2008年春。慶應義塾大学・井本正哉先生の下で学位を取得し、「天然物化学に根ざしたケミカルバイオロジー研究で一生食っていこう」と気炎をあげていました。入所してすぐに、「なにをやりたいのかゆっくり考えなさい」とお言葉を頂き、がんや神経変性疾患、オートファジー、iPSなどテーマをもとめてひたすら論文を読むだけの日々が続きました。しばらくして出した答えは、「抗がん剤が誘導する細胞の形態変化」。

細胞形態変化を指標としたスクリーニングは、20年前に長田先生自身も精力的に実施されていたテーマでした。多少(?)古くさくはあれども、性に合ったテーマに落ち着き、早速がん細胞を正常化させる化合物を天然化合物ライブラリーNPDepoより探索し始めました。ところがその過程で「これが本当に同じ細胞なのか」と目を疑う形態変化を誘導する化合物を見出しました。このとき、がん細胞の正常化活性にこだわらず、特異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考えるようになりました。数日後、偶然評価した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、非常に落胆しました。しかし、図らずもこれが契機となり、標的既知化合物が誘導する形態変化を網羅的に収集したデータベース『モルフォベース』の作製を着想しました。

手始めに2種類のがん細胞 (*src^{ds}-NRK*とHeLa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たところ、高分子合成阻害剤や細胞骨格系作用薬などは作用が同じであれば類似の形態変化を示し、容易に判別できることがわかりました。一方で、形態の認識は個人差があり、観察者の主観に左右されがちでした。そこでイメージングサイトメーターを使って客観的に細胞形態を評価し、「薬剤-作用-形態変化」を定量的に関係付けたデータベース『モルフォベース』を構築しました。さらに、作用未知薬剤が誘導する形態変化をデータベースに照合し、その薬理作用を予測する『モルフォベースプロファイリング法』を確立しました。実際、この方法を用いることで抗がん物質NPD6689が微小管に作用すること、また糸状菌由来新規抗がん物質pyrrolizilactoneがトリプシン様活性を標的とする新奇プロテアソーム阻害剤であることを明らかにしました。

今回開発したモルフォベースは、簡便な形態比較で薬剤の作用機序を予測し、抗がん剤創薬研究を加速することが期待できます。またデータベース内の既存クラスターに分類されない化合物を選べば、これまでに抗がん剤の標的として重要視されていなかった標的分子に作用する“First-in-class”を見出せる可能性もあります。今後、そのような活性物質を天然より探索し、新しいがん分子標的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。

長田先生は常々、「不易流行」を我々室員に説いてくださいます。私の研究人生はまだ道半ばですが、この受賞を励みに「天然物を基盤としたケミカルバイオロジー」を「不易」として、新しい「流行」を創れるよう一層精進して参りたいと思います。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程、何卒宜しくお願い申し上げます。

最後に、これまでの研究を支えてくださった長田先生、井本先生をはじめ多くの先生方にこの場をお借りして厚く御礼を申し上げます。また本研究を遂行するにあたってご指導・ご協力頂いた研究室の皆様にも深く感謝申し上げます。

二村 友史 (ふたむら ゆうし)

理化学研究所 環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ

2008年3月	慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程 修了
2008年4月-2008年9月	理研長田抗生物質研究室 協力研究員
2008年10月-2011年9月	理研長田抗生物質研究室 基礎科学特別研究員
2011年10月-2013年7月	理研長田抗生物質研究室 特別研究員
2013年8月-2015年3月	理研長田抗生物質研究室 訪問研究員 (兼) 公益財団法人肝炎ウイルス研究財団 リサーチレジデント
2015年4月-現在	理研環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ 研究員

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 今村 健志

愛媛大学大学院医学系研究科

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会（JAMTTC 2015）を、2015年6月10日(水)～12日(金)の3日間、松山全日空ホテル（愛媛県松山市）で開催をさせて頂き、ご指導、ご支援、ご厚情に深く心から感謝を申し上げます。宮園浩平理事長をはじめ理事、評議員、会員、関係の方々に厚く御礼を申し上げます。

会期初日には、濃霧のため飛行機が松山空港に到着できないなどの交通が乱れる事態が起りましたが、非会員を含め約600名の方々にご参加頂き、ほぼ予定通りにすべてのプログラムを開催し、盛会裡に無事終了することができました。最終的には、基調講演2演題（東京大学 間野博行先生、慶應義塾大学 河上裕先生）、鶴尾隆賞受賞講演1演題（がん研究会 藤田直也先生）、Year in Review 6演題、シンポジウム18演題、ワークショップ75演題、ポスター発表85演題、ランチョンセミナー6演題、テクニカルセミナー2演題、の総演題数195演題をご発表頂き、活発な討論を展開して頂きました。ワークショップ演題の中から6演題を第19回学術集会優秀演題賞、ポスター発表演題の中から7演題を第19回学術集会ポスター賞に採択し、閉会式で授賞式を行い、受賞者に賞状と副賞が贈呈されました。素晴らしいご講演を頂いた招請演者および多くの演題をご登録頂いた会員の皆さま、賞を受賞された方々、各会場で活発な議論を行って頂いた方々、すべての関係者の皆さまに心より感謝申し上げます。

本学術集会では“学際的がん分子標的治療研究戦略～異分野とのコラボレーション～”をメインテーマとし、特に異分野との連携・融合、特に革新的技術の進歩とその応用の可能性や将来性について皆さんと一緒に考えたいと思い、新しい試みのプログラムをいくつか企画致しました。具体的には、Year in Reviewやランチョンセミナーで積極的にテクノロジー関連講演を企画し、さらに、2つのテクニカルセミナーを開催し、活発な議論を行って頂きました。また、テクノロジーに関する11の展示を準備しましたところ、多くの方々に展示を訪問して頂き、心より感謝申し上げます。

このような素晴らしい企画を行うにあたりましては、プログラム委員会委員の多大なご支援を頂き、さらに前学術集会（石岡千加史会長）事務局から貴重なご助言を頂き、また学会事務局から手厚いご支援を頂きました。心より御礼を申し上げます。最後に、学術集会事務局の大嶋佑介先生、友松小耶子さん、二宮寛子さん、山本浩未さんをはじめ研究室の皆さんのご尽力に感謝します。

なお、来年の第20回学術集会は三森巧士先生（九州大学別府病院外科）が平成28年5月30日(月)～6月1日(水)に別府市で開催される予定です。皆さまと来年もお会いできることを楽しみにしております。

第19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

がんゲノムと分子標的療法

モデレーター 曾根 三郎 (徳島市民病院)
演 者 間野 博行 (東京大学大学院医学系
研究科 細胞情報学分野)

基調講演2

新たな時代を迎えたがん免疫療法： 現状と将来展望

モデレーター 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系
研究科 分子病理学分野)
演 者 河上 裕 (慶應義塾大学 医学部 先
端研 (細胞))

Year in Review 1

Cruising inside cells

モデレーター 菊地 和也 (大阪大学大学院工学研
究科 生命先端工学専攻物質生命工
学コース)
演 者 宮脇 敦史^{1,2} (理化学研究所脳科学
総合研究センター、²理化学研究所
光量子工学研究領域)

Year in Review 2

Liquid biopsyの現状と臨床応用

モデレーター 畠 清彦 ((公財)がん研究会がん
化学療法センター 臨床部)
演 者 荒金 尚子 (佐賀大学医学部 血液・
呼吸器・腫瘍内科)

Year in Review 3

分子標的薬耐性

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学 大学院医学系
研究科 分子病態医学)
演 者 矢野 聖二 (金沢大学 がん進展制御
研究所 腫瘍内科)

Year in Review 4

BCR経路のシグナル阻害薬

モデレーター 直江 知樹 (国立病院機構名古屋医
療センター)
演 者 照井 康仁 (がん研究会がん化学療
法センター臨床部)

Year in Review 5

iPS細胞技術を用いたがん研究

モデレーター 戸井 雅和 (京都大学医学部附属病
院 乳腺外科)
演 者 山田 泰広 (京都大学・iPS細胞研究
所)

Year in Review 6

マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明

モデレーター 石岡 千加史 (東北大学加齢医学研
究所 臨床腫瘍学分野)
演 者 曾我 朋義 (慶應義塾大学先端生命
科学研究所、AMED-CREST)

シンポジウム1

がんゲノム解析が解き明かす新規治療標的

モデレーター
間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情
報学分野)
薬師神 芳洋 (愛媛大学医学部 臨床腫瘍学)

浸潤性胃癌のRHOA変異

- 石川 俊平¹、垣内 美和子²、加藤 洋人¹、
鈴木 良平¹、深山 正久³、油谷 浩幸²
¹東京医科歯科大 難治研究 ゲノム病理学
²東京大 先端研 ゲノムサイエンス部門
³東京大 大学院医 人体病理学

横紋筋肉腫におけるMYOD1遺伝子変異による発がん 機構の解明

- 高阪 真路¹、Ladanyi Marc²、間野 博行^{1,3}
¹東京大学院・医 ゲノム医学講座
²Memorial Sloan Kettering Cancer Center
³東京大学院・医 細胞情報学分野

末梢性T細胞リンパ腫のクローン進化

- 坂田 (柳元) 麻実子
筑波大学 医学医療系 血液内科

IDH変異を標的とした癌治療

- 北林 一生
国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍

RB1不活性化シグナチャー解析による新規分子標的探索

- 高橋 智聡
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍分子生物学

シンポジウム2

核酸医薬からバイオマーカーまで

モデレーター
田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院
細胞分子生物学)
日浅 陽一 (愛媛大学大学院医学系研究科 消化
器・内分泌・代謝内科)

miRNA/Exosomeの体液診断の実現に向けて

- 落谷 孝広
国立がん研究センター

膀胱がんを標的とした体液診断・治療薬の開発

- 田原 栄俊
広島大学 院医歯薬保 細胞分子生物学

機能的スクリーニングによるがん関連マイクロRNAの探索

- 稲澤 讓治^{1,2}
 - ¹東京医歯大難治研分子細胞遺伝
 - ²東京医歯大疾患バイオリソースセンター

Nek2を標的とした膀胱癌治療に関する臨床試験

- 國料 俊男
 - 名古屋大学大学院 医学系研究科 腫瘍外科

日本における核酸医薬品の開発・実用化のためのガイドライン策定

- 小比賀 聡
 - 大阪大学薬学研究科

シンポジウム3
がん免疫療法Update
～進む臨床応用と併用療法への視点～

- モデレーター
- 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野)
 - 安川 正貴 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学)

免疫チェックポイント阻害薬の臨床展開の最前線

- 山崎 直也
 - 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

がん分子標的治療薬による免疫修飾

- 門脇 則光
 - 香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科

がん分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬の接点：併用療法に向けて

- 星野 友昭
 - 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

CAR-Tを用いたがん免疫遺伝子細胞療法の展開と併用療法への視点

- 大嶺 謙
 - 自治医科大学 内科学講座 血液学部門

シンポジウム4
日本発創薬の現状と課題－製薬企業からの視点－

- モデレーター
- 秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社 研究開発本部)
 - 青木 裕子 (中外製薬株式会社 臨床開発本部)
 - 高井 信治 (小野薬品工業株式会社 メディカルアフェアーズ部)

日本におけるアカデミアシーズの開発の現状 (がん分野) 日本創出FIH&FICを目指して

- 土井 俊彦
 - 国立がん研究センター

日本がん分子標的治療学会
第19回学術集会
2015年6月10日(水)11日(木)12日(金)
松山全日空ホテル
愛媛県松山市一掃町3丁目2-1 TEL: 089-833-5511
学術集会会長 今村 健志 愛媛大学大学院医学系研究科・医学部 分子病態医学 教授

JAMTTC
http://jamttc.uim.in.jp
日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC)
理事長 宮園浩平

プログラム・抄録集
[JAMTTC事務局]
〒135-8550 東京都江東区有明3-9-31
(公財)がん研究会がん化学療法センター
TEL : 03-3520-0111 (内線:5418)
FAX : 03-3570-0484 E-mail: jamttc@jrcr.or.jp

6月10日(水)		抄録掲載ページ
第1会場 (ダイヤモンドボールルーム 1&中)		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16	16:00-17:30 Year in Review p54 [1] Cruising inside cells [モレーター] 森地 和也 (大阪大学) [演 者] 宮脇 敦史 (理化学研究所) [2] Liquid biopsyの現状と臨床応用 [モレーター] 山口 俊晴 (がん研究会) [演 者] 荒金 典子 (佐賀大学) [3] 分子標的薬毒性 [モレーター] 島 清彦 (がん研究会) [演 者] 矢野 聖二 (金沢大学)	
17	17:40-18:20 基調講演1 p52 がんゲノムと分子標的療法 [モレーター] 曾根 三郎 (徳島市民病院) [演 者] 岡野 博行 (東京大学)	
18		

Best-in-class ALK阻害剤 Alectinib

○青木 裕子
中外製薬(株) 臨床開発本部

新規 VEGFR/FGFR/RETトリプルキナーゼ阻害剤
レンバチニブの研究開発

○野本 研一
エーザイ オンコロジー創薬ユニット

日本で創薬され、欧米先行で開発が進んだ薬剤
(アカデミアの視点から) MEK阻害剤 trametinib

○酒井 敏行
京都府立医科大学 分子標的癌予防医学

日本で創薬され承認に至った代表的薬剤
-セッションのまとめと今後の課題

○秋永 士朗
協和発酵キリン(株) 東京リサーチパーク

ワークショップ1

微小環境・血管新生・低酸素

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)
高橋 俊二((公財)がん研究会有明病院 総合腫瘍科)

VEGF-A/NRP1シグナルはがん細胞の増殖と転移を促進する

○吉田 亜佑美¹、清水 昭男^{2,3}、門之園 哲哉⁴、近藤 科江⁴、瀬尾 美鈴^{1,2}
¹京都産業大学大学院 工学 生物工学
²京都産業大学 総合生命科学 生命システム
³ハーバード大学 医 Boston小児病院
⁴東京工業大学 生命理工学

テネシシンC由来のインテグリン活性化ペプチドによる神経膠腫細胞の悪性化進展

○長井 怜雄¹、日向野 篤¹、伊豫田 拓也^{1,2}、深井 文雄^{1,2}
¹東京理科大学 薬学部 分子病態学教室
²東京理科大学 総合研究機構 TRセンター

癌関連線維芽細胞由来LOXL2は胃癌細胞の浸潤・転移能を促進する

○笠島 裕明、八代 正和、北山 紀州、増田 剛、木下 春人、櫻井 克宣、豊川 貴弘、久保 尚士、田中 浩明、六車 一哉、大平 雅一、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

GAPDHの分泌を介した間質細胞によるがん細胞の増殖抑制

○川田 学、吉田 潤次郎、大庭 俊一、増田 徹
微生物化学研究所 沼津支所

6月11日(木)

Table with 4 columns: 第1会場, 第2会場, 第3会場, ポスター会場. Rows 8-19 containing session details.

6月12日(金)

Table with 4 columns: 第1会場, 第2会場, 第3会場, ポスター会場. Rows 7-16 containing session details.

抗がん活性を示すGAPDHから設計した低分子ペプチドの機能解析

- 吉田 潤次郎、川田 学
微生物化学研究所 沼津支所

ワークショップ2

がん幹細胞、核酸製剤を用いた標的治療の展開

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)
嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門)

急性骨髄性白血病におけるヘッジホッグ阻害剤投与のバイオマーカーおよび遺伝子プロファイリング解析

- 南 陽介¹、垣内 誠司²、福島 庸晃³、南 博信²、直江 知樹⁴
¹神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部
²神戸大学 医学部 腫瘍血液内科
³名古屋大学 医学部 血液腫瘍内科
⁴国立病院機構 名古屋医療センター

脳腫瘍幹細胞を治療標的としたBMPによる分化誘導メカニズムの解析

- 田邊 諒、岩田 要、宮園 浩平
東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野

3次元初代培養を利用した新規肝内胆管がんモデルの確立と個別化医療への応用

- 筆宝 義隆
千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

がん細胞増殖抑制活性を有するmiRNA阻害剤によるDNA損傷応答の誘導

- 岡本 有加、富田 章弘
(公財) がん研 がん化療セ ゲノム研究部

PTB1関連microRNAs miR-1,-133bの大腸がんにおけるWarburg効果の破綻と細胞増殖抑制

- 酒井 美来¹、谷口 高平^{2,3}、熊崎 実南²、篠原 悠²、倉永 祐希¹、岩附 綾子¹、杉山 太郎⁴、内山 和久³、赤尾 幸博²
¹岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻
²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
³大阪医科大学 附属病院 一般・消化器外科
⁴岐阜大学 医学部 腫瘍外科

ワークショップ3

転移・浸潤1

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)
向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野)

ASK1は血小板の機能及び肺へのがん転移を制御する

- 神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲
東大 院薬 細胞情報

Aggrus依存的な血小板凝集はEMTを介してがん転移を促進する

- 竹本 愛、大原 智子、藤田 直也
(公財) がん研究会がん化学療法センター

卵巣癌細胞におけるTGF-βとHB-EGFによる協調的な悪性化機構の解明

- 越川 直彦^{1,2}、清木 元治^{2,3}
¹神奈川県立がんセンター研究所
²東京大学医科学研究所
³高知大学医学部附属病院

乳癌における血漿中のCCL2/MCP1の発現の臨床的意義と治療ターゲットとしての可能性

- 増田 隆明、江口 英利、杉町 圭史、三森 功士
九州大学別府病院 外科

放線菌由来migracin Aによるvasohibin発現を介した卵巣がん細胞遊走の抑制

- 宇梶 珠未、林 音知、梅澤 一夫
愛知医科大学 医学部 分子標的医薬講座

ワークショップ4

転移・浸潤2

モデレーター

- 小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座)
大谷 直子 (東京理科大学 理工学部 応用生物科学科)

口腔扁平上皮癌の転移における

HRAS 活性化変異の関与

- 田中 宏史、中城 公一、岩本 和樹、徳善 紀彦、日野 聡史、浜川 裕之
愛媛大学大学院 口腔顎顔面外科学講座

膀胱癌悪性化規定因子である新規核小体蛋白質DDX31の機能解析

- 大豆本 圭^{1,2}、小松 正人¹、吉丸 哲郎¹、金山 博臣²、片桐 豊雅¹
¹徳島大・疾患プロテオゲノム・ゲノム制御
²徳島大学 大学院 HBS研究部 泌尿器科

タンキラーゼ結合蛋白質TAB182による細胞浸潤能の制御

- 大石 智一、村松 由起子、清宮 啓之
がん研・化学セ・分子生物治療

多発性骨髄腫、随外転移のメカニズムおよび分子標的の探索

- 三嶋 雄二、国吉 良子、照井 康仁、畠 清彦
がん研 化療セ 臨床部

炎症性モノサイトにおけるMint3を標的とした転移性ニッチ形成の制御

- 坂本 毅治¹、清木 元治²
¹東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野
²高知大医学部附属病院 先端医療創造センター

ワークショップ5

遺伝子治療、分子標的治療薬

モデレーター

堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学)

田代 悦 (慶應義塾大学理工学部 生命情報科学)

癌抑制遺伝子p14の機能的局在とペプチドによるがん増殖制御技術

○齋藤 憲、近藤 英作

新潟大学大学院医歯学総合研究科 病理学分野

アゾール系抗真菌薬によるWnt/beta-catenin経路阻害を介した抗腫瘍活性

○西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅

岩手医科大学 薬学部

KRASコドン12変異を標的としたDNAアルキル化剤

○永瀬 浩喜

千葉県がんセンター研究所

新規ゴルジ阻害剤M-COPAによる*In vivo*抗がん効果とPOC研究

○赤塚 明宣¹、岡村 睦美¹、大橋 愛美¹、椎名 勇²、

吉松 賢太郎³、矢守 隆夫^{*1}、且 慎吾¹

¹(公財)がん研究会 がん化療セ 分子薬理部

²東京理科大学 理学部 応用化学科

³エーザイ株式会社

*現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新規ゴルジ阻害剤M-COPAのMET依存がんに対する抗がん効果

○大橋 愛美¹、岡村 睦美¹、玉城 尚美¹、椎名 勇²、

吉松 賢太郎³、赤塚 明宣¹、矢守 隆夫^{*1}、

且 慎吾¹

¹(公財)がん研究会 化療セ 分子薬理部

²東京理科大学 理学部 応用化学科

³エーザイ株式会社

*現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ワークショップ6

キナーゼ阻害薬

モデレーター

佐治 重衡 (福島県立医科大学附属病院)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部 微生物薬品創薬学)

MEK1/2選択的阻害剤SMK-17によるβ-catenin変異癌特異的アポトーシス誘導活性

○木我 真基^{1,2}、笹澤 有紀子³、田代 悦²、井本 正哉²

¹第一三共株式会社癌研究所

²慶應義塾大学理工学部 生命情報学科

³慶應義塾大学理工学部 応用化学科

RAF/MEK阻害剤 CH5126766/R05126766はRAS変異腫瘍細胞に対して治療選択肢の一つになりうる

○和田 誠^{1,2}、堀中 真野²、酒井 敏行²

¹京都府立医科大学 院医 皮膚科学

²京都府立医科大学 院医 分子標的癌予防医学

PKC/MEK阻害剤によりoxaliplatin誘導末梢神経障害を抑制できる

○椿 正寛¹、武田 朋也¹、藤田 亜里沙¹、木野 稔己¹、
中橋 拓也¹、小川 直希^{1,2}、山添 讓³、石坂 敏彦²、
西田 升三¹

¹近畿大・薬・薬物治療

²市立堺病院薬剤部

³近畿大学医学部附属病院薬剤部

クリゾチニブ耐性モデルに対するALK阻害剤アレクチニブの抗腫瘍効果

○児玉 達史、坂本 洋

中外製薬株式会社 研究本部

Ph陽性白血病に対するAIC-47のbcr-abl転写抑制とイマチニブとの併用効果

○篠原 悠¹、熊崎 実南¹、谷口 高平¹、倉永 祐希²、

岩附 綾子²、酒井 美来²、直江 知樹³、赤尾 幸博¹

¹岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

²岐阜大学大学院 工学研究科

³国立病院機構 名古屋医療センター

ワークショップ7

エピジェネティクス・細胞死

モデレーター

清宮 啓之 ((公財)がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

生細胞内でのヒストンH3K9トリメチル化を検出するための蛍光プローブの開発

○佐々木 和樹¹、伊藤 昭博^{1,2}、吉田 稔^{1,2,3}

¹理研 環境資源 ケミカルゲノミクス

²理研 吉田化学遺伝学研究室

³科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

トリプルネガティブ乳癌における新規腫瘍抑制遺伝子Zing finger protein-X(ZNFX)の不活化機構の解明

○小松 正人¹、吉丸 哲郎¹、井本 逸勢²、片桐 豊雅¹

¹徳島大疾患プロテオゲノム研究センター

²徳島大学大学院 人類遺伝学

BMI-1を標的とした急性骨髄性白血病の治療戦略

○西田 有毅、小島 研介、木村 晋也

佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

sulindac sulfidelによるMZFF1発現調節を介したTRAIL感受性増強

○堀中 真野、吉田 達士、曾和 義広、酒井 敏行

京都府立医大 院医 分子標的癌予防医学

新規低分子抗がん物質DHPによる活性酸素捕捉と細胞死

○倉永 祐希^{1,2}、熊崎 実南²、篠原 悠²、谷口 高平²、

岩附 綾子^{1,2}、酒井 美来^{1,2}、赤尾 幸博²

¹岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻

²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

ワークショップ8 腫瘍免疫、抗体療法

モデレーター

- 片井 洋 (大鵬薬品工業株式会社 つくば研究所 第一研究所)
浜川 裕之 (愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座)

新規抗ポドoplanin抗体LpMab-7の抗腫瘍効果の検討

- 大木 弘治^{1,3}、西岡 安彦²、加藤 幸成¹
¹東北大学大学院 医学系研究科
²徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野
³山形大学医学部 整形外科

内在化活性を有する抗体の探索技術開発とメラノーマの分子標的

- 福原 武志¹、渡部 徹郎^{1,2}
¹東京薬科大学生命科学部 腫瘍医科学研究室
²科学技術振興事業団 さきがけ

抗体結合ペプチドZ33を用いたチューブリン重合阻害剤Plinabulinの抗体-薬物複合体創製研究

- 六車 共平¹、福原 武志²、渡部 徹郎²、林 良雄¹
¹東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室
²東京薬科大学 生命科学部

子宮頸癌に対するヒトパピローマウイルス(HPV)分子を標的とした粘膜免疫誘導型癌免疫療法およびsiRNA-DDSの開発

- 川名 敬
東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座

Vδ1 T細胞を起点とする炎症によるがん悪性化メカニズムの理解と治療への応用

- 早川 芳弘^{1,2}、入村 達郎²、済木 育夫¹
¹富山大学 和漢医薬学総合研究所
²東京大学 大学院薬学系研究科

ワークショップ9 ケミカルバイオロジー

モデレーター

- 片山 和浩 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)
井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部 生命情報学科)

化合物アレイを用いた新規MTH1阻害剤の探索

- 河村 達郎、川谷 誠、長田 裕之
理研CSRS ケミカルバイオロジー

NFκB DSE-FRET assayを用いたNFκBのDNA結合阻害剤の探索

- 山本 拓弥¹、城間 喜智¹、塩谷 文章²、梅澤 一夫³、吉田 稔⁴、嶋本 顕¹、田原 栄俊¹
¹広島大学細胞分子生物学研究室
²国立がん研究センター研究所
³愛知医科大学 分子標的医薬探索寄付講座
⁴理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室

選択的SIRT2阻害剤の同定と立体構造解析

- 伊藤 昭博^{1,2}、吉田 稔^{1,2,3}
¹理研・化学遺伝
²理研 環境資源 ケミカルゲノミクス
³科技機構 CREST

TACC3分解誘導剤によるがん細胞のユビキチン関連死

- 大岡 伸通、服部 隆行、内藤 幹彦
国立医薬品食品衛生研究所

初代培養がんスフェロイドによる休眠がん細胞標的薬剤の探索と評価

- 門之園 哲哉¹、口丸 高弘¹、井上 正宏²、近藤 科江¹
¹東京工業大学大学院
²大阪府立成人病センター

ワークショップ10 イメージング、データベース解析

モデレーター

- 富田 章弘 ((公財) がん研究会がん化学療法センター ゲノム研究部)
近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 生体分子機能工学専攻)

胆管がん吸収性環状化ペプチドによる腫瘍イメージング

- 近藤 英作、齋藤 憲
新潟大学大学院医歯学総合研究科 病理学分野

がん代謝作用薬解析におけるChemProteoBaseの利用

- 室井 誠、田中 美帆、川谷 誠、長田 裕之
理研CSRS ケミカルバイオロジー

がん分子標的薬の標的分子経路の評価と同定のための包括的遺伝子発現データベース構築と解析

- 馬島 哲夫¹、富田 章弘²、国政 和宏²、且 慎吾³、清宮 啓之¹、矢守 隆夫^{3,4}
¹(公財) がん研 がん化療セ 分子生物治療
²(公財) がん研 がん化療セ ゲノム
³(公財) がん研 がん化療セ 分子薬理
⁴医薬品医療機器総合機構

モルフォベースを基盤とした抗がん物質探索：特異な線状構造体を誘導するNPD4152の発見

- 二村 友史、川谷 誠、室井 誠、青野 晴美、田中 美帆、長田 裕之
理研 環境資源科学研究センター

肝癌予防薬非環式レチノイドが肥満マウス肝発癌モデルに及ぼす影響：メタボローム解析を用いた検討

- 秦 咸陽、小嶋 聡一
理研ライフサイエンス技術基盤研究センター

ワークショップ11 耐性因子・感受性因子

モデレーター

- 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)
且 慎吾 ((公財) がん研究会がん化学療法センター 分子薬理)

培養細胞株と患者検体を用いたALK阻害薬耐性機構の解析

- 片山 量平¹、小池 清恵¹、西尾 誠人²、藤田 直也¹
¹(公財) がん研究会 がん化学療法センター
²(公財) がん研究会 有明病院 呼吸器内科

BAX/BAKに着目した悪性黒色腫に対する 新規薬剤併用法の探索

- 横山 悟、早川 芳弘、済木 育夫
富山大学和漢医薬学総合研究所 病態生化学

Aurora kinase阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の 探索

- 野口 耕司、片山 和浩、杉本 芳一
慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座

TRAIL耐性メカニズムの解明と新しいTRAIL -アジュバント療法

- 熊崎 実南¹、篠原 悠¹、谷口 高平¹、倉永 祐希²、
岩槻 綾子²、酒井 美来²、赤尾 幸博¹
¹岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
²岐阜大学大学院 工学研究科

プール型shRNAライブラリを使ったがん細胞に 対する2-デオキシグルコースの感受性規定因子の同定

- 小林 大貴、吉田 稔
理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室

ワークショップ12

がん遺伝子産物・増殖因子

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)
宮澤 恵二 (山梨大学医学部 生化学講座第2教室)

脂質ラフトによるSrcの空間的制御とがん進展

- 小根山 千歳^{1,2}
¹愛知県がんセンター研究所 感染腫瘍学部
²大阪大学微生物病研究所 発癌制御研究分野

EphA2チロシンキナーゼ型受容体の セリンリン酸化による細胞運動制御

- 櫻井 宏明¹、小泉 桂一²、済木 育夫³
¹富山大学 薬学部 がん細胞生物学
²富山大学 和漢研 漢方診断学
³富山大学 和漢研 病態生化学

大腸癌細胞はBMP-4を自己分泌しBimタンパクの 分解を促進することでアポトーシスを抑制する

- 横山 雄一郎^{1,2}、江幡 正悟¹、宮園 浩平¹
¹東京大学医学部医学系研究科 分子病理学分野
²東京大学医学部腫瘍外科学

細胞がん化におけるTRB1の生理機能と がん分子標的としての可能性

- 井上 靖道
名古屋市立大学 大学院薬学研究科

RNAヘリケースDDX6の胃がんにおける機能解析

- 岩附 綾子¹、谷口 高平^{2,3}、熊崎 実南²、篠原 悠²、
倉永 祐希¹、酒井 美来¹、杉山 太郎⁴、内山 和久³、
赤尾 幸博²
¹岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻
²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報
³大阪医科大学 附属病院 一般・消化器外科
⁴岐阜大学 医学部 腫瘍外科

ワークショップ13

バイオマーカー

モデレーター

- 矢守 隆夫 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
井本 逸勢 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 人類
遺伝学分野)

ヒト乳癌のY-box binding protein-1 (YB-1)発現はER α とHER2発現を負と正に制御し治療適正化に貢献する

- 柴田 智博¹、渡 公佑¹、和泉 弘人²、河原 明彦³、
村上 雄一^{1,4}、鹿毛 政義³、桑野 信彦^{1,4}、
小野 眞弓¹
¹九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学
²産業医科大学 産業生態科学研究科 呼吸病態学
³久留米大学病院 病院病理部
⁴聖マリア健康科学研究科

トリプルネガティブ乳癌に対する術前化学療法に おけるアンドロゲン受容体発現の臨床的意義

- 浅野 有香¹、柏木 伸一郎¹、倉田 研人¹、野田 諭¹、
川尻 成美¹、高島 勉¹、小野田 尚佳¹、大澤 政彦²、
平川 弘聖¹
¹大阪市立大学大学院 腫瘍外科
²大阪市立大学大学院 診断病理学

進行性ヒト肝細胞癌のmTOR Ser2481の 自己リン酸化はrapamycinの治療感受性の 予測バイオマーカーとなる

- 渡 公佑¹、柴田 智博¹、村上 雄一^{1,2}、河原 明彦³、
鹿毛 政義³、小野 眞弓¹
¹九州大学大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学
²聖マリア健康科学研究科
³久留米大学病院 病院病理部

C型肝細胞癌におけるProtein kinase Rの役割 -c-Fos, c-Jun活性化を介した細胞増殖促進作用-

- 渡辺 崇夫、小泉 光仁、日浅 陽一
愛媛大学医学部消化器・内分泌・代謝内科学

肝癌と肺癌の異常なシグナル経路プロファイルの比較

- 弘津 陽介¹、後藤 太郎²、雨宮 健司¹、望月 仁^{1,3}、
小俣 政男^{1,3,4}
¹山梨県立中央病院 ゲノム解析センター
²山梨県立中央病院 呼吸器外科
³山梨県立中央病院 消化器内科
⁴東京大学医学系研究科

ワークショップ14

ホルモン受容体・サイトカイン

モデレーター

- 片桐 豊雅 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究セ
ンター ゲノム制御分野)
松井 順二 (エーザイ株式会社 オンコロジー創薬
ユニット)

エストロゲン受容体制御分子BIG3を標的とした新規 ER陽性乳がん治療法の開発

- 吉丸 哲郎¹、小松 正人¹、田代 悦²、長田 裕之³、
井本 正哉²、片桐 豊雅¹
¹徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター
²慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科
³理研 CSRS・ケミカルバイオロジー

新規抗前立腺がん物質androprostamine Aの抗腫瘍活性

- 山崎 洋子、増田 徹、川田 学、百瀬 功
微生物化学研究所 沼津支所

Bisphosphonates及びstatinsによる骨髄腫でのMIP-1 α 分泌抑制効果—ドラッグリポジショニングによる骨破壊因子抑制剤の開発—

- 武田 朋也¹、椿 正寛¹、藤田 亜里沙¹、木野 稔己¹、中橋 拓也¹、眞下 恵次^{1,2}、藤原 大一朝^{1,2}、山添 譲³、阪口 勝彦²、西田 升三¹
¹近畿大・薬・薬物治療
²日本赤十字和歌山医療センター薬剤部
³近畿大学医学部附属病院薬剤部

腫瘍関連線維芽細胞を標的とする抗がん治療法の可能性の検討

- 田辺 和、向田 直史
金沢大・がん進展制御研究所・分子生体応答

子宮間葉系腫瘍に対する標的分子の探索：カベオリンの分子の生物学的解析

- 林 琢磨¹、堀内 晶子²、八重樫 伸生³、小西 郁生⁴
¹信州大学医学部免疫制御
²ほりうちレディースクリニック
³東北大学医学部産婦人科
⁴京都大学医学部産婦人科

ワークショップ15

細胞周期

モデレーター

- 馬島 哲夫（（公財）がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部）
吉田 稔（独立行政法人理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室）

核小体ストレス応答機構による腫瘍化進展制御と抗癌治療

- 河原 康一¹、川畑 拓斗^{1,2}、堀口 史人^{1,2}、上條 陽平^{1,2,3}、新里 能成¹、南 謙太郎¹、有馬 一成^{2,3}、濱田 季之²、古川 龍彦¹
¹鹿児島大院・医歯学総合・分子腫瘍分野
²鹿児島大院・理工学・生命化学専攻
³鹿児島大院・理工学・システム情報科学専攻

生薬センソに含まれるresibufogeninによるがん細胞増殖抑制効果の解析

- 市川 雅美、曾和 義広、酒井 敏行
京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学

新規経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤TAS-102の抗がん作用機序解析

- 北尾 洋之¹、松岡 和明²、新美 晋一郎^{2,3}、飯森 真人¹、渡邊 すぎ子³、木庭 守^{2,3}、佐伯 浩司⁴、沖 英次⁴、前原 喜彦^{3,4}
¹九州大学 医学研究院 がん分子病態学講座
²大鵬薬品工業（株）
³九州大学 レドックスナビ研究拠点
⁴九州大学 医学研究院・消化器・総合外科

スライシング阻害は異常な染色体分配を引き起こす

- 甲斐田 大輔
富山大学 先端ライフサイエンス拠点

γ -チューブリン特異的阻害剤Gatastatinによる微小管阻害と細胞増殖阻害

- 白井 健郎
筑波大学 生命環境系

ポスターセッション1

増殖因子・サイトカイン・がん遺伝子1

モデレーター

- 井上 靖道（名古屋市立大学 大学院薬学研究科・薬学部 医薬品代謝解析学）

R-spondin3におけるC-mannosylationの役割解析

- 藤原 未帆¹、丹羽 祐貴¹、堂前 直²、清水 史郎¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
²（独）理化学研究所 グローバル研究クラスター

FGF9が肺上皮細胞に及ぼす影響の検討

- 石岡 宏太¹、川田 一郎¹、西野 誠¹、荒井 大輔¹、猶木 克彦²、副島 研造¹
¹慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科
²慶應義塾大学 医学部 腫瘍センター

ミトコンドリア内代謝酵素MTHFD2は、新規分子標的である

- 西村 建徳^{1,2}、中田 飛鳥¹、後藤 典子^{1,2}
¹金沢大学 がん進展制御研究所
²東京大学 医科学研究所

アクチン細胞骨格制御タンパクFascin 1によるインターフェロン産生調節機構の解析

- 松村 富穂、谷口 俊一郎
信州大学 分子腫瘍学

膜微小ドメインを介したc-Srcがん化シグナルの定量的機能解析

- 齋藤 卓
愛媛大学医学部附属病院

ポスターセッション2

増殖因子・サイトカイン・がん遺伝子2

モデレーター

- 櫻井 宏明（富山大学薬学部 がん細胞生物学）

YAP・TAZがん遺伝子産物の機能を阻害する化合物の探索

- 奥 裕介、西谷 直之、上原 至雅
岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学

FGFR3-BAIAP2L1融合蛋白の機能解析とFGFR阻害剤CH5183284/Debio 1347の抗腫瘍

- 秋山 貫則、中西 義人
中外製薬株式会社 研究本部

胃癌に対するSOCS1を用いたG2/M細胞周期停止による抗腫瘍効果の検討

- 高橋 剛^{1,2}、中塚 梨絵^{1,2}、世良田 聡²、藤本 穰²、宮崎 安弘¹、牧野 知紀¹、黒川 幸典¹、山崎 誠¹、中島 清一¹、瀧口 修司¹、仲 哲治²、森 正樹¹、土岐 祐一郎¹
¹大阪大学消化器外科
²医薬基盤研究所 免疫シグナルプロジェクト

アミノ酸トランスポーターLAT1 特異的阻害薬による胸腺癌抑制

- 林 啓太郎¹、安西 尚彦¹、遠藤 仁²
¹獨協医科大学医学部薬理学講座
²ジェイファーマ株式会社

再発乳癌例におけるctDNA (Liquid Biopsy)の連続的な解析

- 中込 博¹、弘津 陽介²、井上 正行¹、坂本 育子²、雨宮 健司²、望月 仁²、小俣 政男²
¹山梨県立中央病院 外科
²山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

FPO01を用いた新規三次元培養法による増殖因子特異的な足場非依存性増殖/EMT評価法の構築

- 金木 達朗
日産化学工業株式会社 生物科学研究所

ポスターセッション3

DNA修復・テロメア

モデレーター

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)

BRCA2安定化因子DSS1 ノックダウンによる乳がん細胞の抗がん剤感受性増強はBRCA2非依存性の新規経路を標的とする

- 桑原 一彦¹、阪口 薫雄²
¹愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学
²熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学分野

TIQ-AをリードとしたPARP阻害剤の創製

- 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

DSE-FRET法を用いた

テロメア結合タンパク質TRF2阻害剤の探索

- 城間 喜智¹、嶋本 顕¹、山本 拓弥¹、塩谷 文章²、新家 一男³、清宮 啓之⁴、田原 栄俊¹
¹広島大学 細胞分子生物学研究室
²国立がん研究センター研究所
³産業技術総合研究所
⁴(公財) がん研究会 がん化学療法センター

ヌクレオチド除去修復を阻害する低分子化合物のがん化学療法増強剤としての可能性

- 松永 司¹、長田 裕之²、遠藤 良夫³
¹金沢大学医薬保健研究域薬学系
²理化学研究所基幹研ケミカルバイオロジー
³金沢大学がん進展制御研究所

新規化合物キノフラシン類のp53依存的な細胞増殖阻害

- 立田 大輔、飯島 正富、大庭 俊一、川田 学、百瀬 功
微化研

ポスターセッション4

エピジェネティクス・転写・アポトーシス・オートファジー

モデレーター

野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部 化学療法学)

17q23アンプリコンにおける

新規トランスフォーミング遺伝子TBX2の機能解析

- 公地 将大¹、藤元 次郎^{1,3}、仙波 憲太郎^{1,2}
¹早稲田大学先進理工学研究科
²福島医大・医産TRセンター
³バイオ産業情報化コンソーシアム

ABH3によるRNA脱メチル化制御の破綻が膀胱癌の進行に寄与する

- 上田 裕子¹、川上 竜司¹、神宮司 健太郎¹、古川 龍彦²、辻川 和丈¹
¹大阪大学薬学研究科 細胞生理学
²鹿児島大学医歯学総合研究科 分子腫瘍学

Dimethyl fumarateによるNF-kappaB阻害を介したアポトーシス誘導効果

- 木野 稔己¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、藤田 亜里沙¹、中橋 拓也¹、小川 直希^{1,2}、山添 譲³、石坂 敏彦²、西田 升三¹
¹近畿大・薬・薬物治療
²市立堺病院薬剤部
³近畿大学医学部附属病院薬剤部

成人T細胞性白血病におけるアポトーシス誘導体へのオートファジーの関与

- 中西 司^{1,2}、宋 媛¹、森田 健太郎¹、吉田 安宏¹
¹産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学
²産業医科大学 血液内科

肺がん細胞におけるハイブリッドリポソームによるセラミド産生及び浸潤抑制

- 市原 英明、松本 弓美、松本 陽子
崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

ポスターセッション5

微小環境・血管新生・低酸素/腫瘍抗体

モデレーター

江幡 正悟 (東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野)

テネイシンCに由来するペプチドは細胞老化誘導を介して腫瘍形成および悪性化に関与する

- 萩原 裕、伊豫田 拓也、深井 文雄
東京理科大学薬学部 分子病態学研究室

USP10/USP13阻害剤spautin-1の小胞体ストレス応答抑制作用分子機序の解析

- 国政 和宏¹、旦 慎吾²、矢守 隆夫^{*2}、富田 章弘¹
¹(公財) がん研・がん化療セ・ゲノム
²(公財) がん研・がん化療セ・分子薬理
^{*}現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

カルボラン骨格を有する新規Hsp60阻害剤の開発

- 李 廣哲¹、峯岸 秀充²、佐藤 伸一¹、中村 浩之¹
¹東京工業大学 資源化学研究所
²学習院大学 理学部化学科

幹細胞移植におけるTrametinibを用いた選択的免疫抑制と抗腫瘍効果の温存

- 板村 英和、進藤 岳郎、久保田 寧、木村 晋也
佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

肺癌に対する抗PD-L1抗体治療の基礎的検討

- 大塚 憲司、埴淵 昌毅、後東 久嗣、西岡 安彦
徳島大学 呼吸器膠原病内科学分野

ポスターセッション6

転移・浸潤

モデレーター

古川 龍彦 (鹿児島大学医歯学総合研究科 分子腫瘍)

Aryl hydrocarbon receptor (AhR)を標的とした転移抑制機構の解析

- 陸 彦¹、井手 久満¹、山口 雷蔵¹、武藤 智¹、堀江 重郎²
¹帝京大学 医学部 泌尿器科
²順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

SALL4によるIntegrinの発現調節を介した乳癌細胞の運動能制御メカニズム

- 田中 直、伊東 潤二、佐藤 史顕、戸井 雅和
京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学

膵癌進展におけるB細胞活性化因子の作用

- 小泉 光仁、渡辺 崇夫、大野 芳敬、日浅 陽一
愛媛大学 消化器・内分泌・代謝内科学

左心室移植モデルに代わる新規骨転移マウスモデル

- 口丸 高弘、片岡 直也、中川 賢治、門之園 哲哉、近藤 科江
東京工業大学 生命理工学研究科

ポスターセッション7

キナーゼ阻害剤1 (PI3K経路阻害剤)

モデレーター

中城 公一 (愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座)

ATP競合性mTOR阻害剤Torin2は成人T細胞白血病細胞株のG2/Mにおける細胞周期の停止を誘導し生育を抑制する

- 渡邊 達郎¹、佐藤 明美²、小林 直美²、荒金 尚子²、木村 晋也²、末岡 榮三朗^{1,3}
¹佐賀大学医学部附属病院 検査部
²佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
³佐賀大学医学部 臨床検査医学講座

肉腫細胞ゼノグラフトモデルマウスに対するPI3K阻害剤ZSTK474の抗がん効果

- 玉城 尚美¹、岡村 睦美¹、生田目 奈知^{1,2}、矢守 隆夫*¹、矢口 信一^{1,2}、且 慎吾¹
¹がん研・がん化療セ・分子薬理部
²全薬工業(株) 中央研究所
*現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

肉腫細胞株パネルに対するPI3K阻害剤ZSTK474の抗がん効果

- 生田目 奈知^{1,2}、玉城 尚美¹、岡村 睦美¹、矢守 隆夫*¹、矢口 信一^{1,2}、且 慎吾¹
¹(公財)がん研 化療セ 分子薬理部
²全薬工業(株) 中央研究所
*現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

デブシペプチド類縁体のPI3K阻害活性についての検討

- 西條 憲¹、成田 紘一²、下平 秀樹¹、加藤 正²、石岡 千加史¹
¹東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野
²東北薬科大学 医薬合成化学教室

Pyrrocidine AによるPI3K/Akt経路阻害作用

- 上杉 祥太¹、大庭 俊一²、川田 学²、木村 賢一¹
¹岩手大学大学院 連合農学研究科
²微生物化学研究所 沼津支所

ポスターセッション8

キナーゼ阻害剤2 (RTK阻害剤)

モデレーター

藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部)

変異型EGFR選択的阻害剤TAS-121はNSCLC同所移植モデルにおいて延命効果を示す

- 伊藤 公裕¹、加藤 正徳¹、青柳 芳美¹、宮寺 和孝²、岩沢 善一¹、米倉 和比古²、宇津木 照洋³
¹大鵬薬品工業株式会社 研究本部
²大鵬薬品工業株式会社 EDT統括部
³大鵬薬品工業株式会社

BIM遺伝子多型を有するEGFR遺伝子変異肺癌に対する次世代EGFR阻害薬の効果とHDAC阻害薬併用の有用性

- 谷本 梓、竹内 伸司、南條 成輝、衣斐 寛倫、矢野 聖二
金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科

新規FGF受容体選択的阻害剤E7090の創製

- 宮野 沙里
エーザイ株式会社

共有結合型FGFR阻害剤TAS-120のビオチン化標識体を用いたFGFR阻害様式の解析と薬力学的マーカーとしての有用性

- 三浦 晃敬¹、五月女 裕¹、岩沢 善一¹、平井 洋²、宇津木 照洋³
¹大鵬薬品工業株式会社 研究本部
²大鵬薬品工業株式会社 EDT統括部
³大鵬薬品工業株式会社

レンバチニブとVEGF受容体キナーゼのX線共結晶構造解析に基づく新規結合様式の発見

- 岡本 淳
エーザイ株式会社

ポスターセッション9 キナーゼ阻害剤3 (その他)

モデレーター

澤崎 達也 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター)

分子標的薬における薬疹の
リスク・アンド・ベネフィットバランスについて

○清原 祥夫

静岡がんセンター 皮膚科

ヒト腫瘍細胞におけるGSK3阻害剤抗腫瘍効果の検討

○佐京 智子、北川 隆之

岩手医科大学 薬学部 細胞病態生物学講座

抗がん剤とオーロラキナーゼB阻害剤AZD1152-
hQPAの併用効果

○和泉 弘人¹、中山 善文²

¹産医大 産業生態科学研究所 呼吸病態学

²産医大 若松病院 消化器・一般外科

BRAF^{V600E}変異型癌細胞株におけるOncogenic sig-
nal阻害によるIntegrated stress response eIF2 α -
ATF4経路の活性化

○永澤 生久子^{1,2}、国政 和宏¹、小山 清隆²、

富田 章弘¹

¹(公財)がん研究会 がん化療セ ゲノム

²明治薬科大学 生薬学教室

MEK阻害薬trametinibによる *Apc* ^{Δ 716}マウスの
腸管ポリープ形成抑制効果と間質COX-2の関与

○青木 正博¹、武藤 誠²、藤下 晃章¹

¹愛知県がんセンター研究所

²京都大学医学研究科

ポスターセッション10 耐性因子・感受性因子

モデレーター

川田 学 ((公財) 微生物化学研究会微生物化学研究
所 沼津支所)

血漿を用いたafatinib再投与効果予測因子の検討

○中村 朝美¹、佐藤 明美¹、小林 直美¹、梅口 仁美²、

小宮 一利¹、木村 晋也¹、荒金 尚子¹

¹佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

²JCHO 佐賀中部病院

線維細胞 (fibrocytes) が関わる血管新生阻害剤に
対する獲得耐性メカニズム

○三橋 惇志、後東 久嗣、西條 敦郎、埴淵 昌毅、

西岡 安彦

徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学

Vincristine耐性多発性骨髄腫においてシグナル伝達
経路を介したSurvivin発現増加が耐性獲得の中心的役
割を果たす

○中橋 拓也¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、藤田 亜里沙¹、

木野 稔己¹、眞下 恵次^{1,2}、藤原 大一郎^{1,2}、

山添 譲³、阪口 勝彦²、西田 升三¹

¹近畿大・薬・薬物治療

²日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

³近畿大学医学部附属病院薬剤部

P-糖タンパク質/ABCB1のプロテアソーム分解に
おけるRSKの関与

○片山 和浩、野口 耕司、杉本 芳一

慶應義塾大学・薬学部・化学療法学講座

ポスターセッション11 耐性因子とバイオマーカー

モデレーター

二口 充 (名古屋市立大学大学院医学研究科 分子

毒性学分野)

ヒト肺がん転移モデルマウスを用いたEGF受容体
チロシンキナーゼ阻害剤耐性機構のモニタリング

○佐藤 明美¹、荒金 尚子¹、小林 直美¹、渡邊 達郎²、

末岡 榮三朗²、岡田 誠治³、木村 晋也¹

¹佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科

²佐賀大学附属病院検査部

³熊本大学エイズ学研究センター

EGFRファミリーマルチキナーゼ阻害剤アファチニブ
耐性肺がん細胞は代替経路としてSFK/FAKを活性化する

○村上 雄一^{1,2}、渡 公佑²、小野 眞弓²

¹聖マリア健康科学研究所

²九州大学大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学

"Universal CTC-Chip"による

EpCAM陰性循環腫瘍細胞の捕捉

○米田 和恵、田中 文啓

産業医科大学 第2外科学

CTOS (Cancer Tissue-Originated Spheroid) 法
を用いた子宮体癌に対する分子標的薬剤のスクリーニ
ングとバイオマーカーの探索

○清原 裕美子^{1,2}、井上 正宏¹

¹大阪府立成人病センター研究所 生化学部門

²大阪大学 医学部 産科婦人科学教室

ポスターセッション12 バイオマーカー

モデレーター

武森 信暁 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター
プロテオミクス部門)

肺扁平上皮がんにおけるDiscoidin Domain
Receptor 2の機能解析

○小林 直美¹、佐藤 明美¹、渡邊 達郎²、小島 研介¹、

末岡 榮三朗^{2,3}、木村 晋也¹、荒金 尚子¹

¹佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科

²佐賀大学医学部附属病院 検査部

³佐賀大学医学部臨床検査医学講座

肺癌症例での血液中circulating tumor cells、
骨髄中disseminated tumor cellsの存在に関する
遺伝子学的検討

○後藤 太一郎¹、弘津 陽介²、雨宮 健司²、

小俣 政男²

¹山梨県立中央病院 呼吸器外科

²山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

肝癌シグナル伝達系網羅的解析のためのSomatic mutation reference のin silico 解析

○望月 仁^{1,2}、弘津 陽介¹、雨宮 健司¹、小俣 政男^{1,2,3}

¹山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

²山梨県立中央病院 消化器内科

³東京大学

新規大腸がんバイオマーカー確立に向けたヒト大腸がん組織およびエキソソームにおける

Ct-OATP1B3 mRNAの発現解析

○孫 雨晨、降幡 知巳

千葉大学大学院 薬学研究院 薬物学研究室

上部尿路上皮癌におけるErythrocyte protein band 4.1-like5(EPB4.1L5)発現の意義

○大門 達明、小坂 威雄、菊地 栄次、宮嶋 哲、大家 基嗣

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

ポスターセッション13

核酸医薬への今後の展開

モデレーター

松下 夏樹 (愛媛大学医学部附属病院 先端医療創生センター)

テロメスタチン誘導体による神経膠腫幹細胞の増殖抑制メカニズム

○中村 貴大^{1,2}、岡部 幸子¹、飯田 圭介^{1,3,4}、矢守 隆夫^{5,*}、新家 一男⁶、長澤 和夫²、清宮 啓之¹

¹がん研・化療セ・分子生物治療

²東京農工大・院・工・生命工学

³埼玉大・院・理工学・戦略的研究部門

⁴埼玉がんセ・臨床腫瘍研究所

⁵がん研・化療セ・分子薬理

口腔扁平上皮癌における新規治療標的分子 CDCA5の同定

○徳善 紀彦、中城 公一、岩本 和樹、田中 宏史、浜川 裕之

愛媛大学大学院 口腔顎顔面外科学講座

PTB1関連microRNAsの生体内組織及びがん細胞における発現とWarburg効果調節機構における役割

○谷口 高平^{1,2}、杉山 太郎³、熊崎 実南¹、篠原 悠¹、倉永 祐希⁴、杉戸 信彦⁴、酒井 美来⁴、岩附 綾子⁴、内山 和久²、赤尾 幸博¹

¹岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

²大阪医科大学附属病院 一般・消化器外科

³岐阜大学医学部 腫瘍外科

⁴岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻

ヒトおよびイヌメラノーマにおけるデシタビンの抗がん作用：脱メチル化によるがん抑制microRNA-203の発現亢進

○野口 俊助

山口大・共同獣医・分子診断治療

MicroRNA-1289は口腔扁平上皮癌で癌抑制型microRNAとして機能する

○岩本 和樹、中城 公一、田中 宏史、徳善 紀彦、浜川 裕之

愛媛大学大学院 口腔顎顔面外科学講座

ポスターセッション14

がん幹細胞によるがん病態・治療標的へのアプローチ

モデレーター

清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)

癌細胞集団における低増殖性細胞の遺伝子工学的手法による解析

○伊東 潤二、田中 直、佐藤 史顕、戸井 雅和
京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学

小胞体ストレス下における

幹細胞マーカー分子LGR5及びCD44の発現変動

○土岐 珠未^{1,2,3}、岡本 有加¹、永澤 生久子¹、富田 章弘¹

¹(公財)がん研究会 がん化学療法センター

²慶大 政策メディア研究科

³慶大 先端生命科学研究所

膀胱癌幹細胞がもつ薬剤耐性へのJNKの関与

○鈴木 修平、吉岡 孝志

山形大学医学部 臨床腫瘍学講座

神経膠芽腫幹細胞に発現するイオン輸送体を標的とした新規治療ターゲットの探索

○高田 哲也、芦原 英司

京都薬科大学 病態生理学分野

腎癌幹細胞におけるTGF-βの機能解析

○西田 純、江幡 正悟、宮園 浩平

東京大学 医学系研究科 分子病理学

ポスターセッション15

ケミカルバイオロジー1

モデレーター

川谷 誠 (独立行政法人理化学研究所 CSRS ケミカルバイオロジー)

新規チアゾール含有ポリケチドtomurulinによる栄養飢餓選択的な細胞死誘導機構の解析

○大野 修¹、田代 悦²、清水 史郎³、井本 正哉²、末永 聖武¹

¹慶應義塾大学 理工学部 化学科

²慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

³慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

均一スフェア培養系を用いた悪性神経膠芽腫に対する天然抗癌物質のスクリーニング

○加賀谷 紀貴¹、岡部 幸子²、清宮 啓之²、新家 一男¹

¹産総研 バイオメディカル研究部門

²がん研 化学療法センター

低酸素環境選択的ながん細胞増殖阻害物質dictyocerin-Cの標的分子解析

○河内 崇志、荒井 雅吉、古徳 直之、小林 資正
阪大院薬

MorphoBaseおよびChemProteoBaseを用いたGN39482の標的同定

- 青野 晴美¹、川谷 誠¹、二村 友史¹、室井 誠¹、
峯岸 秀充²、中村 浩之²、長田 裕之¹
¹理研 CSRS ケミカルバイオロジー
²東工大 資源化学研究所

Conophyllinellによるオートファジー誘導と標的タンパク質の同定

- 松木 葵¹、笹澤 有紀子¹、梅澤 一夫²、清水 史郎¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
²愛知医科大学 医学部 分子標的医薬講座

ポスターセッション16 イメージング、ケミカルバイオロジー2

モデレーター

井上 啓史 (高知大学医学部附属病院 泌尿器科)

がん診断のためのラマン分光・イメージング技術の開発

- 大嶋 佑介¹、今村 健志^{1,2,3}
¹愛媛大学大学院医学系研究科
²愛媛大学プロテオサイエンスセンター
³愛媛大学医学部附属病院

近赤外免疫複合体蛍光プローブを利用した生体内がん検出性の向上

- 古賀 繁宏¹、大嶋 佑介²、渡部 祐司¹、今村 健志²
¹愛大・医学・消化管腫瘍外科学
²愛大・医学・分子病態医学

2光子励起顕微鏡を用いたがん転移モデルの解析

- 審良 太郎¹、大嶋 佑介¹、古賀 繁宏²、今村 健志¹
¹愛大・医・分子病態医学
²愛大・医・消化管・腫瘍外科学

リダイフェン-Fのプロテアソーム阻害作用向上のための新しい方法

- 田中 誠¹、椎名 勇²、佐々木 隆造¹、水上 民夫¹、
長谷川 慎¹
¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部
²東京理科大学 理学部 応用学科

ケミカルプローブを用いたレンパチニブと標的受容体型チロシンキナーゼの結合評価

- 木村 剛之
エーザイ株式会社

ポスターセッション17 発がん機構

モデレーター

西谷 直之 (岩手医科大学 薬学部)

腎癌モデル動物の幹細胞を用いたTsc2欠損による腫瘍発生機序の解明

- 河野 春奈¹、伊藤 敬孝²、小林 敏之³、樋野 興夫³、
堀江 重郎¹
¹順天堂大学大学院 泌尿器外科学講座
²順天堂大学大学院 脳神経外科学講座
³順天堂大学大学院 分子病理病態学

胃癌の内視鏡的粘膜下層剥離術標本を用いたClinical Exome Sequencing

- 小嶋 裕一郎¹、弘津 陽介²、雨宮 健司²、
小俣 政男^{1,2,3}
¹山梨県立中央病院 消化器内科
²山梨県立中央病院 ゲノム解析センター
³東京大学医学系研究科

マウス初代培養細胞による膵管がん発がん過程の再現

- 松浦 哲也^{1,2}、筆宝 義隆³
¹国立がん研究センター 研究所
²横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学
³千葉県がんセンター 研究所 発がん制御部

Birt-Hogg-Dube症候群における肺の腫瘍形成・癌化の機序的考察

- 矢寺 和博¹、田中 文啓²、迎 寛¹
¹産業医科大学 医学部 呼吸器内科学
²産業医科大学 医学部 第2外科学

ポスターセッション18 治療予測

モデレーター

鯉沼 代造 (東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野)

ALK陽性非小細胞肺癌に対してHSP90阻害薬を用いた際のHSP群の変化

- 吉田 遼平、佐々木 高明
旭川医科大学 呼吸器センター

β1インテグリン活性化ペプチドTNIIA2を用いた新規分化誘導療法の基礎的検討

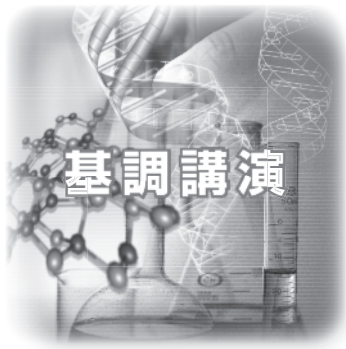
- 笹田 学¹、野原 佑介¹、伊豫田 拓也^{1,2}、
深井 文雄^{1,2}
¹東京理科大学 薬学部 分子病態学研究室
²東京理科大学 総合研究機構 TRセンター

アルド-ケト還元酵素群を標的とした前立腺癌治療の可能性

- 井手 久満¹、陸 彦¹、武藤 智¹、山口 雷蔵¹、
堀江 重郎²
¹帝京大学 医学部 泌尿器科
²順天堂大学大学院 医学研究科 泌尿器外科学

転移性腎細胞癌に対する分子標的薬治療の予後予測因子についての検討

- 寺井 一隆、青木 悠介、長屋 直哉、芦澤 健、
高畑 創平、知名 俊幸、新井 貴博、青木 裕章、
塩澤 真司、久末 伸一、和久本 芳彰、堀江 重郎
順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学



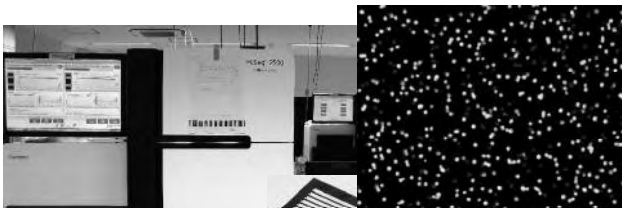
基調講演1 がんゲノムと分子標的治療法

モデレーター 曾根 三郎 (徳島大学 / 徳島市民病院)
 演者 間野 博行 (東京大学大学院医学研究科
 細胞情報学分野)

がんの悪性化に関わる分子(細胞増殖、浸潤、転移、血管新生など)を標的とした医薬品(分子標的薬)の創薬から臨床開発への動きは目覚ましいスピードで進んでおり、日本ではリツキサン、ハーセプチン、グリベックの医薬品承認が2001年になされて以後、多くはキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体などであるが、15年間で40種類近く上市されている。方法論的にも、次世代シーケンサー(図1)の開発が進み、多くのDNA断片を一度に解析し、多数のデータが

得られる時代となり、創薬への牽引役として期待されている(図2)。

間野先生は、融合型がん遺伝子であるEML4-ALKがある種の肺がんが存在し、治療に適した強力ながん標的分子であることを発見した。その後も、本質的な発がん原因分子を制御する薬剤は極めて有効な分子標的治療に結びつくという仮説をもとに新たな展開を試みられている。ALK遺伝子に関連した異常は他に10種類のがんにも見つかっており、Alkomaとして分子標的治



220 bp x (1.8x10⁹ clones) x
 2 flowcells =
 6-9 × 10¹¹ bp = 600-900 Gbp

図1 次世代シーケンサー

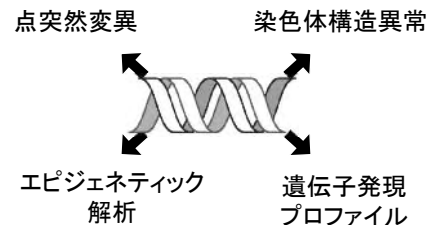


図2 次世代シーケンサーで得る情報

Kinase	Cancer type
PDGFRA/B	Leukemia
FLT3	Leukemia
RET	Thyroid cancer, lung cancer
ROS1	Lung cancer
FGFR1/2/3	Glioblastoma, lung cancer, cholangiocarcinoma, etc
NTRK1/3	Lung cancer
ABL	Leukemia
JAK2	Leukemia
SYK	Leukemia

図3 the PTK fusions

療の格好のターゲットとして開発研究されている。他にもROS1, RET, FGFRなどの融合型がん遺伝子の同定もなされ（図3）、PIK3CA, AKT, RAC1, RIT, ERBb2などの点突然変異による活性化などとドライバーがん遺伝子の発見に大きく貢献している。また、開発スピードも加速されており、以前は承認までに10数年かかった期間が、最近では5年以内となり、臨床試験の在り方も質的に変化しつつある（図4）。

一方、分子標的治療は個別化医療に向けた大きな流れを作っており、がん遺伝子診断の進歩にも貢献している。最近、米国のベンチャー企業 Foundation Medicineが5,800ドルの費用で236遺伝子と47イントロン解析を受注し、2週間で結果を出すなど網羅的なゲノム解析の商業化が現実化している。がんゲノム解析にて今後とも分子標的薬による個別化医療はさらなる進展が期待

できるが、臨床的には治癒に至りにくいことや薬剤耐性化の問題があり、その要因としてがん細胞のheterogeneity（増殖能、運動能、転移能など）だけでなく（図5）、健常個体にも高齢化に伴う遺伝子変異が起こるなど細胞レベルでのheterogeneity（異種性）の存在を考慮した克服アプローチが完治のためには必要とされる。最近、PD-1やPD-L1を標的とした免疫療法が難治性肺がんに着効を示すとの報告があり、分子標的薬との併用による生存期間延長も重要なアプローチとして期待できる。

以上、がん化の初期に発現する遺伝子異常やエクソン領域に発がん変異を持たないケースもあり、がんゲノムとともにエピゲノム解析法の進歩によって、新たながん標的分子の発見とその制御を目指した分子標的治療が日本発として創薬され育薬されることを大いに期待したい。

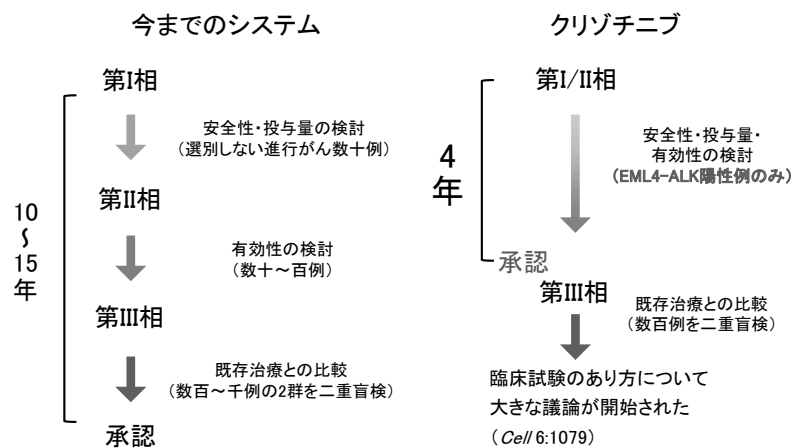


図4 抗悪性腫瘍薬の開発が変わる

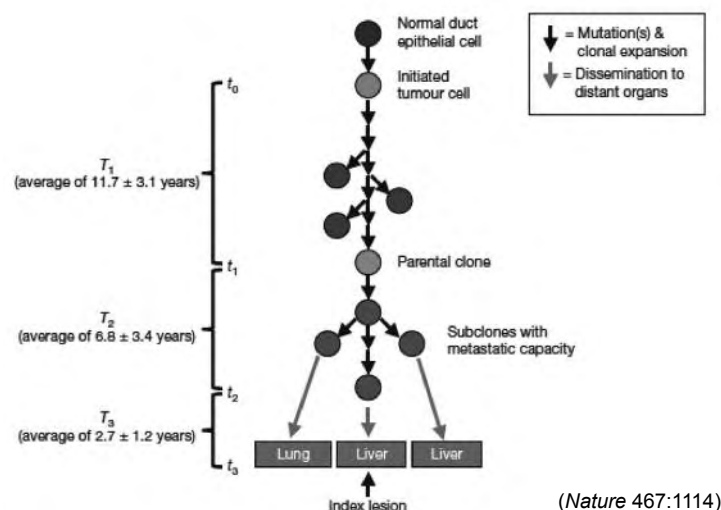
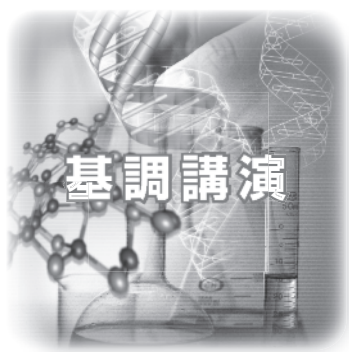


図5 Tumor heterogeneity



基調講演2

新たな時代を迎えたがん免疫療法：現状と将来展望

モデレーター 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科
分子病理学分野)

演者 河上 裕 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所)

基調講演2は慶應義塾大学の河上裕教授に、がん免疫療法の現状と将来展望についてご講演いただいた。最近のがん免疫療法は抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体による抗腫瘍T細胞をエフェクターとする免疫チェックポイント阻害療法と、培養T細胞利用養子免疫療法の二つによって大きな転換期を迎えつつある。これらにより、従来、免疫療法が効くと言われてきた悪性黒色腫や腎臓がんはもちろんのこと、それ以外のがんにも有効性が認められるようになり、臨床の場でのがん免疫療法の位置づけが一変したとも言われている。がん免疫療法は、去る1月に行われた本学会のTRワークショップでも取り上げたところである。河上教授は米国NIHのRosenberg研究室で長年活躍されたこともあり、この分野の世界の動向をまとめつつ、短い時間の中で最近のがん免疫療法についてご講演いただいた。

新しいがん免疫療法はこれまで治療効果が期待できなかったがんにも有効であるが、一方で、効果が認められない症例も多く、治療効果を予測するバイオマーカーの同定が今後の大きなトピックとなると思われる。また、抗PD-1/PD-L1抗体に加えて抗CTLA-4抗体を用いた併用療法、さらには放射線治療や化学療法なども含めた複数の免疫応答調節ポイントの制御法を併用する複合免疫療法の重要性が今後さらに注目を浴びることと思われる。

最近の研究ではミスマッチ修復遺伝子に異常のある大腸がんなど、遺伝子変異の多い症例に免疫チェックポイント阻害療法がより有効であ

るとの報告が見られ、全ゲノムシーケンスが今後はさらに重要となると思われる。また抗PD-1抗体の治療においては、治療前にすでに腫瘍内に抗腫瘍CD8陽性T細胞が浸潤している場合に高い治療効果が得られることも明らかとなっている。河上教授のグループではT細胞応答に個人差が見られる原因として、悪性黒色腫ではがん細胞のpassenger変異由来の変異抗原に対するT細胞が重要で、がん遺伝子のdriver変異はむしろ免疫抑制を誘導することを明らかにしている。免疫療法においてはこうしたことに加えて、個々の症例での免疫体質、喫煙や腸内細菌叢などの環境因子の影響も重要である。

河上教授はサマリーとしてあらためてバイオマーカーの同定と複合免疫療法の重要性を強調し、より有効な免疫療法の実現のためにヒトが免疫病態の解明による個別化免疫療法の開発、日本で臨床試験を行うことにより新しい免疫療法を開発することの期待を述べて講演を終えられた。



Year in Review 1 Cruising inside cells

モデレーター 菊地 和也 (大阪大学大学院工学研究科)
演者 宮脇 敦史 (理化学研究所 脳科学研究センター)

天候不順のため、開始時間を遅らせて始まった最初のYear in Reviewでは、理研BSIの宮脇敦史副センター長が蛍光蛋白質 (FP, Fluorescent Protein) を用いたイメージング技術の近年の進歩についてレビューを行った。

まずは20年前にさかのぼり、R.Y.Tsien研時代に宮脇博士が手がけたFPを用いた細胞内分子をイメージングしたCameleonの開発経緯から紹介された。さらに同博士の帰国後の新規FPの発見とプローブ化応用への発展が紹介された。まず、刺胞動物としてクラゲと同門の珊瑚類からのFPのスクリーニングによって発見した、色素バリエーションFP及び光学特性変化型FP (Kaede, Dronpa, Keima) の応用について、経緯説明と最先端の応用について紹介された。特にユビキチン経路を利用したFP分解を細胞周期検出に用いたFucciは現在でも驚くべき応用例が、数多く報告されている。このうち、酸素濃度勾配と細胞周期の関連について、きれいな相関例が示された。

さらに本Reviewでは、上記の刺胞動物由来のFPに留まらず、近年報告されたウナギ科魚類由来のFPであるUnaGについての紹介もあった。刺胞動物由来FPの色素団は、自身のアミノ酸の縮合・酸化によって形成されるが、UnaGはヘムの酸化代謝物であるBilirubinが色素団である。同博士の研究室によって外来性リガンド (色素団) としてBilirubinが同定されるまでの経緯 (苦労話) が紹介され、如何にこのリガンドが意外な化合物であったか、が紹介された。さらに、このリガンド結合性を生体酸化還元状態をモニターするために応用する試みが紹介された。生体酸化

状態をメタボローム解析から可能とする、有用になり得るモニタリング法として、非常に興味深いと考えられる。

最後に、近年盛んに研究されている組織や動物個体の透明化法の開発経緯と応用について紹介された。同博士は世界に先駆けて組織の可視化法であるScale法を2011年に発表した。その後、2013年にはDeisserothらがCLARITY法を、2014年には上田らがCUBIC法を報告しているが、これら各手法の利点にふれながら、偶然に見つけたゲルの透明化現象を、生体組織に最適化する試み (試薬カクテルの組成と濃度の最適化) へと展開し、この技術開発の鍵となるポイント (4MのUreaを用いること) と、応用について紹介された。

以上、同博士の開発してきた技術の発展の経緯と、最先端研究が紹介された非常に教育的価値の高い講演であった。



Year in Review 2 Liquid biopsyの現状と臨床応用

モデレーター 畠 清彦 ((公財)がん研究会がん化学療法センター
臨床部)

演者 荒金 尚子 (佐賀大学医学部 血液呼吸器腫瘍内科)

感銘を受けました。

バイオマーカーとしての可能性を秘めている検査法としてのCTC（末梢循環がん細胞）はVeridexが日本での承認取得をあきらめており、せつかく乳癌、大腸癌、前立腺癌と世界的には検査法の一つとしても採用されているのに残念である。

しかし、Liquid biopsyはご存知の通り、腫瘍組織ではなく、血液を末梢から採取して、腫瘍細胞を同定し、研究する方法であり、近年ではさらに、エクソソームやmiRNAやcirculating DNAなども含めて応用されて来ている。

演者は、呼吸器内科の専門家であるので、肺癌における研究が主であり、他の領域を含めた総括をまずされて、その後、自身の研究である、血漿遊離DNAを用いて、EGFR-TKIに対する耐性化機序の同定、次期治療薬の決定などを、主として、MBQ-QPという高感度全自動変異検出系を用いて行われている。非常に全体の進歩、問題点、今後の発展などわかりやすかった。CTCと異なり、検体の保存もしやすいように思うので、今後発展させやすく、検査センターのような中央化をして施設から利用しやすい体制も出来る可能性がある。

現在多施設共同前向き試験で、血漿T790Mの変異を検討しているとの事で、結果が楽しみである。HGF-met系の活性化やその他の耐性機序の研究や耐性の頻度研究が再生検をしなければできないという、肺からの再生検は患者に負担が大きいであろう。今回の発表ではますます可能性を示し、検出感度もすでに大きく向上して

おり、臨床応用、最終的にはコンパニオン診断法、検査法として、確立する時が近いと感じた。会場からは非常にたくさんの質問やコメント、私自身も多く質問させていただき、非常に内容も良かったと思う。毎年聞きたくなるくらい進歩している分野というか技術、研究である。ぜひ機器メーカーには検査または診断方法としての承認を取得していただきたいと期待した。



Year in Review 3 分子標的薬耐性

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科
分子病態医学講座)
演 者 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

近年、がん分子標的治療において、治療ターゲットや治療コンセプトのトランスレーショナルリサーチの成功には目を見張るものがある。一方で、治療の個別化、再発や耐性の克服については、まだまだ課題が多く、臨床上大きな問題となっている。すなわち、がん分子標的薬は、標的を有するがんに対して一旦奏効し、一定の延命効果を示すが、獲得耐性により再発することや一部の症例においては初期耐性を示すことが、次なる臨床的問題となっている。

本年度のYear in Review 3では、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科教授の矢野聖二先生に、分子標的薬の耐性機構や耐性克服治療の最近の知見をオーバービューして頂き、特に分子標的薬による個別化医療が進んでいる肺がんの現状と今後の問題点を概説して頂いた。

具体的には、まず、ROS-1融合遺伝子、BRAF変異、MET skipping mutation、RET融合遺伝子を有する肺がんにおいて、それぞれの分子標的薬による臨床試験の有効性が報告された。次に、EGFR変異肺がんにおけるEGFR-TKI耐性の代表的耐性機構であるEGFR-T790M変異に対し阻害活性を有する第3世代EGFR-TKIが、EGFR-T790M変異陽性症例において約70%の奏効率を示したことから、今後の耐性克服治療の軸になると紹介された。さらに、矢野先生が精力的に研究されている、BIM遺伝子多型に起因するEGFR-TKI耐性をHDAC阻害薬ボリノスタット併用で克服する医師主導試験の取組みや、EMTに関連した耐性や髄膜がん腫症に対する治療法開発を目指した基礎研究の成果を解説して頂いた。

上記研究は、分子標的薬の耐性メカニズムを臨床的、基礎的に検討し、さらに臨床検体を用いた検討によって、前臨床試験の成果を臨床へ還元することを目指したもので、今後の発展が期待される。



Year in Review 4 BCR経路のシグナル阻害薬

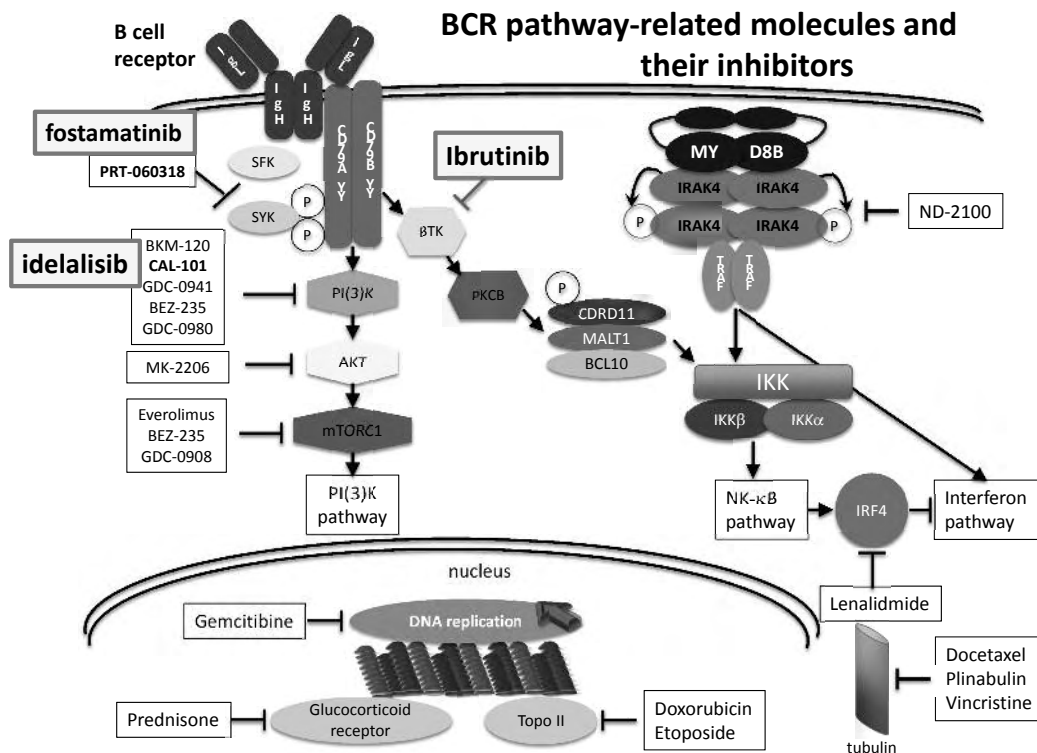
モデレーター 直江 知樹 (国立病院機構名古屋医療センター)

演者 照井 康仁 ((公財)がん研究会がん化学療法センター臨床部)

B細胞は細胞表面の免疫グロブリン (Ig) で特徴付けられ、このIg (別名、B細胞受容体BCR) に抗原刺激が加わるとBCRシグナル経路が活性化し、B細胞は生存促進、接着・遊走、さらには分化・増殖を開始する。一方、B細胞腫瘍では

BCRシグナルに関わる分子群に変異が認められており、抗原の結合とは無関係にこの経路が活性化し、悪性化に関与している。

BCRはCD79A、CD79Bと複合体を形成するが、この複合体を起点とするシグナル経路は複雑で



- ・ B細胞抗原受容体 (BCR) 膜結合型免疫グロブリン (mIg) 分子と会合したIgα/Igβ (CD79a/CD79b) ヘテロ二量体 (α/β) から構成
- ・ mIgサブユニットは抗原に結合し、受容体の凝集 α/βサブユニットは細胞内に向かってシグナルを伝達
- ・ BCRが凝集すると、チロシンキナーゼのSyk及びBtkと同様に、SrcファミリーキナーゼのLyn、Blk、及びFynを速やかに活性化
- ・ BCR、前述のチロシンキナーゼ、CD19とBLNKのようなアダプタータンパク質、及びPLCγ2、PI3KやVavのようなシグナル伝達酵素から構成される「シグナロソーム (Signalosome)」の形成を開始
- ・ シグナロソームから発するシグナルが、キナーゼやGTPase、及び転写因子を含む多数のシグナルカスケードを活性化
- ・ 細胞の代謝、遺伝子発現、及び細胞骨格の構成が変化
- ・ 生存、耐性 (アネルギー; 抗原に対する過敏反応の欠如) またはアポトーシス、細胞分裂、抗体産生細胞または記憶B細胞への分化など

ある。抗原刺激が一過性であればPI3K-AKT-mTOR系のみであるが、慢性であればこれに加えてMAPK系や、BTK \Rightarrow PKC β \Rightarrow CARD11/MALT1/BCL10 \Rightarrow IKK γ と続くNF- κ B系の活性化をもたらす。B細胞には他にも自然免疫系受容体(TLRやTNFR)、サイトカイン受容体、CD19などからのシグナルが複雑にからみ合っている。

現在、BCRシグナルに関わる阻害剤が盛んに開発されており、講師の照井康仁先生(がん研究会がん化学療法センター臨床部)はB細胞性腫瘍を対象とした開発状況についてレビューを行った。講演で取り上げたのは1) Syk阻害薬fostamatinib、2) BTK阻害薬ibrutinib、3) PI3K γ 阻害薬idelalisibの3つである。

- 1) 再発性のCLL/リンパ腫や自己免疫疾患を対象に開発されてきたが、第2相試験の結果はネガティブで、併用療法も副作用の懸念があることから開発は思わしくない。
- 2) 2015年にはindolent B cell lymphomaやワルデンストレームマクログロブリン血症に対してFDAから承認されている。最近ではクロランブシルとの比較第3相試験で、未治療の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者の予後を有意に改善した。びまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)ではR-CHOP療法との併用が行われており、ABC型に有効であると期待されている。一方、BTKのC481S耐性変異なども紹介された。
- 3) 2014年、CLL/SLL、濾胞性B細胞リンパ腫に対し欧米で承認された。PI3K γ はB細胞特性が高く、第1相試験ですでに再発/治療抵抗性CLLの半数に奏効が認められ注目を集めた。治療歴のあるCLLを対象にした試験で、idelalisib+リツキシマブがリツキシマブ単独より優れていた。非ホジキンリンパ腫でも開発が進められており、有効性は期待できるものの肝障害には注意する必要がある。

照井先生の話は大変わかりやすかった。欧米ではCLL患者が極めて多く、これら薬剤の開発格差はしかたがないとはいえ残念である。TCRシグナル阻害剤では日本も頑張ってもらいたい。



Year in Review 5 iPS細胞技術を用いたがん研究

モデレーター 戸井 雅和 (京都大学医学部附属病院 乳腺外科)

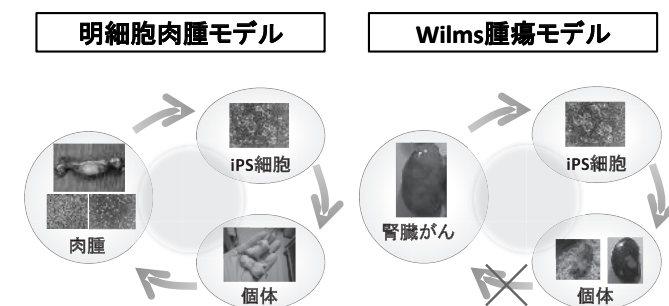
演者 山田 泰広 (京都大学・iPS細胞研究所)

人工多機能性幹細胞 (iPS細胞) 樹立過程で、体細胞は自己複製能を獲得し、無限増殖可能になるが、体細胞における無限増殖能の獲得は発がん過程においても必要であることから、iPS細胞作成技術を応用した発がん機構の分析を行うことにより新たながん研究が進展している。特にiPS細胞作成プロセスにおいてはエピジェネティック修飾状態の改変が重要であり、それらの調節機構の研究は発がん過程におけるエピジェネティック制御機構の研究に有機的に応用できると考えられている。京都大学iPS細胞研究所の山田泰広教授はこの分野を先導する研究を展開しているが、今年のYIR5では明細胞肉腫を用いたモデル研究とWilms腫瘍モデル研究によって明らかにされたがんのエピジェネティック調節の役割、がんのゲノムの異常とエピジェネティック制御の関わりが紹介された。

腫瘍細胞の完全初期化が困難で、特にoncogene addiction に関わる遺伝子変異の存在は細胞初期化の障壁になることが示唆されている。そこで、

明細胞肉腫の原因遺伝子であると考えられているEWS/ATF1 をドキシサイクリン存在下に誘導できるマウスモデルを作製し、同マウスにドキシサイクリンを投与すると明細胞肉腫に類似した腫瘍が形成され、その腫瘍細胞株が樹立された。このEWS/ATF1 関連腫瘍細胞株で、ドキシサイクリン非存在下において山中4因子を誘導するとiPS/ES細胞に類似した細胞株がえられ、腫瘍細胞が初期化された。この腫瘍由来iPS細胞から形成されるマウス個体では皮下に肉腫が認められる。これに対して、発がんのエピゲノム制御が深く関与するWilms腫瘍由来の細胞を用いた検討においても腫瘍細胞が初期化されマウス個体が形成されたが、このWilms腫瘍モデルにおける易腫瘍形成性は認められない。発がん機構の解明に関して極めて示唆に富む研究であり、遺伝子、染色体異常、エピゲノム制御の異常の役割を明確にしてゆくものと考えられる。

がん細胞の初期化と再分化





Year in Review 6

マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明

モデレーター 石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野)

演者 曾我 朋義 (慶応義塾大学 先端生命科学研究所、
AMED-CREST)

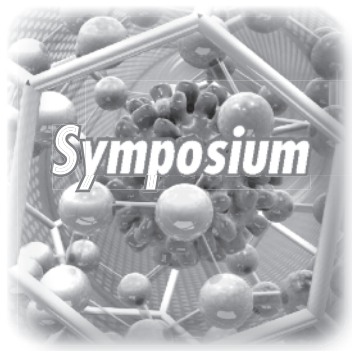
がん細胞は、嫌気環境のみならず好気環境でも解糖系に偏ったブドウ糖代謝がみられることは古くから知られている(腫瘍学におけるワールブルク効果)¹⁾。その後、がん細胞内の代謝に関する研究により、多くのがん細胞は代謝が解糖系にシフトし、ATPのみならず核酸、タンパク質ならびに脂質などの生体高分子の前駆物質の産生が高まっていることが明らかになった(細胞内代謝のリプログラミング)。このような細胞内代謝のリプログラミング状態が、がん細胞またはがん組織全体でどのような状態にあるか俯瞰し、がん細胞の代謝プロファイルを網羅的に明らかにする方法(メタボローム解析法)として、演者らはキャピラリー電気泳動・飛行時間型質量分析計(CE-TOFMS)を独自に開発した²⁾。この講演で、演者は大腸がん275例のメタボロームをこのCE-TOFMSを用いて明らかにした。

演者は、メタボローム解析の結果、正常組織との比較において、大腸がん組織における代謝物質の変化から、解糖系、ペントースリン酸経路、メチオニン経路、グルタチオン生合成経路および脂肪酸合成経路の亢進、酸化的リン酸化反応および脂肪酸酸化の抑制が強く示唆されると報告した。興味深いことに、このようなメタボロームの変化は、腺腫の段階から認められ、臨床病期I期からIV期への進展過程においてもほとんど変わらずに認められた。さらに、大腸癌の発がん過程で高頻度に認められるAPC遺伝子、KRAS遺伝子またはTP53遺伝子の変異の有無とメタボロームの違いについて検討したが、いずれの遺伝子についても変異の有無でメタボロームの違

いは認めなかったとされる。がんの進展によりがん細胞の取り巻く環境が変化することや、遺伝子変異の違いが発がん過程やその機序の違いを示唆するため、メタボローム全体またはその一部に何らかの変化を示す可能性が容易に考えられる。このため、大腸がんの臨床病期と発生・進展過程に関わる遺伝子変異は、観察されたメタボロームの変化と関連しなかったことはやや意外な結果であった。メタボロームの変化から、将来、大腸がんの治療標的が見つかることが期待されているが、今回の報告結果からは、現時点においては未だにその糸口にたどり着いていないとの印象を受けた。講演では詳細な解析結果の報告は無かったが、演者らはさらにトランスクリプトーム解析やゲノム解析を合わせて行うことにより、代謝リプログラミングの制御機構の解明に取り組んでいると報告している。今後、これらの解析結果から、がん細胞の代謝特性を標的とする研究の発展を期待したい。

文献

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science 123; 309-314. 1956.
2. Toya Y, et al. Direct measurement of isotopomer of intracellular metabolites using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry for efficient metabolic flux analysis. J Chromatogr A. 1159(1-2):134-41, 2007.



シンポジウム 1 がんゲノム解析が解き明かす新規治療標的

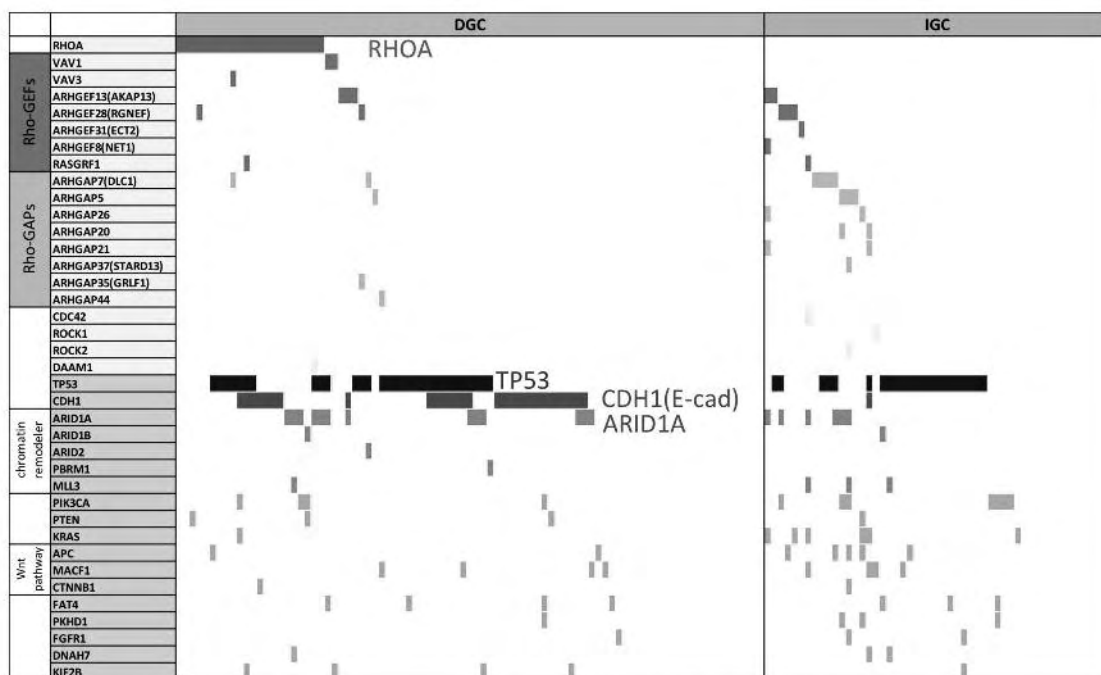
モデレーター 間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野)
薬師神芳洋 (愛媛大学医学部 臨床腫瘍学)

近年のゲノム解析技術の急速な進歩によって、がんゲノム解析が国内外の研究室によって広く行われ、体細胞変異のカatalog化と新規治療標的の探索が進んでいる。本シンポジウムは、我が国の研究者によってもたらされたそのような治療標的候補について議論する場として企画された。

東京医科歯科大学の石川俊平博士は浸潤性胃がんの大規模エクソームシーケンズプロジェクトの成果を発表した。高頻度に体細胞変異を有する遺伝子としてTP53、CHD1、ARID1Aが同定されたが、興味深いことに低分子量GタンパクをコードするRHOA遺伝子の変異もrecurrentに存在した(図1)。RHOA内の変異箇所は広く認めら

れたがR5、G17、Y42などがホットスポットであった。RHOAをshRNAによって発現低下させるとRHOA変異胃がん細胞株は細胞死が誘導されたが、野生型RHOAを有する胃がん細胞株においては細胞死は誘導されなかった。これまで有効な治療法がほとんど存在しない浸潤性胃がんに対して、RHOAあるいはその下流分子を標的とすることによって新たな治療法が期待される。

東京大学の高阪真路博士は、横紋筋肉腫検体のエクソームシーケンズによりMYOD1転写因子のL122R変異を発見した。MYOD1は筋分化のマスターレギュレーターだが、L122R変異を有するMYOD1は筋分化を誘導できず分化ブロックをもたらす。L122RはMYOD1タンパクのDNA結合



Nature Genetics 46, 583–587 (2014)

図1 Mutational profile of 138 gastric cancers

ドメインに存在するが、122番目のアミノ酸がアルギニンになることによって、DNA結合ドメインはMYC転写因子のDNA結合ドメインと似た配列になる。さらにエクソンシーケンスデータから、MYOD1 (L122R) はPIK3CAのがん化変異H1047Rと共存することも示された。実際、ヌードマウスの腫瘍形成能を調べると、両遺伝子変異は協調的に働くことが示された (図2)。

筑波大学の坂田麻実子博士は末梢T細胞性悪性リンパ腫のエクソームシーケンスを行い、RHOAの体細胞変異が高頻度に存在することを示した。RHOA変異の場所はG17に集中しており、石川らのデータによる胃がんのRHOA変異部位とは、一部重なるものの異なった分布を示した。RASのがん化変異が、GTP結合部位のloop 1やloop 2に集中しているのに比べ、G17はGTP結合には関与していない部位に存在する (図3)。意外にも、RHOA

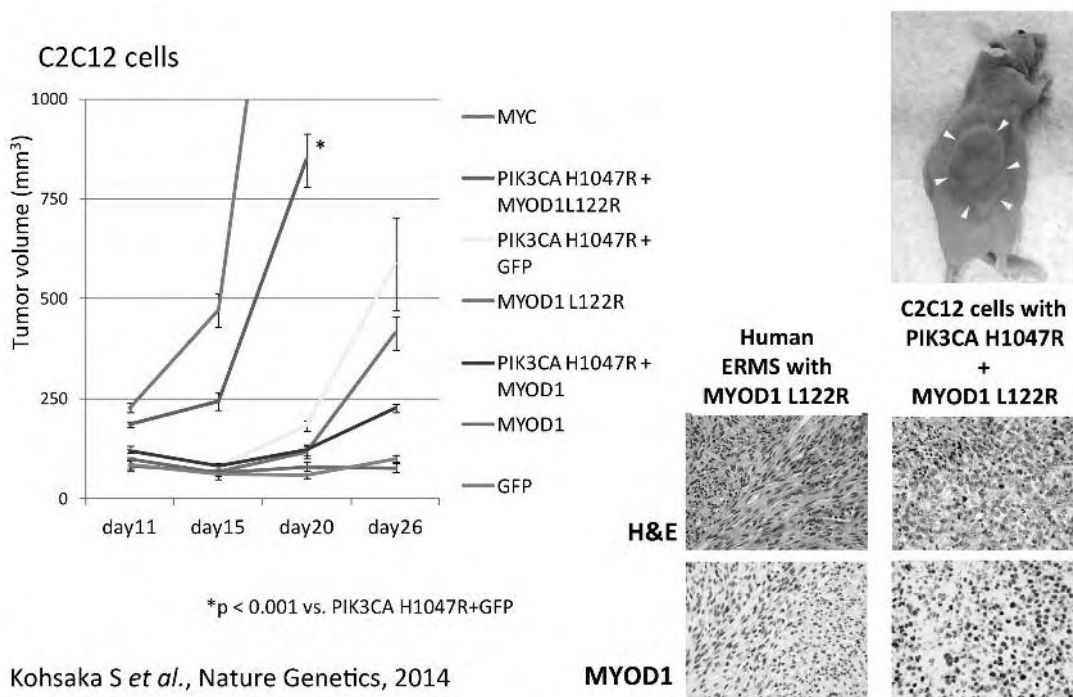


図2 C2C12 cells with PIK3CA H1047R and MYOD1 L122R form aggressive tumors

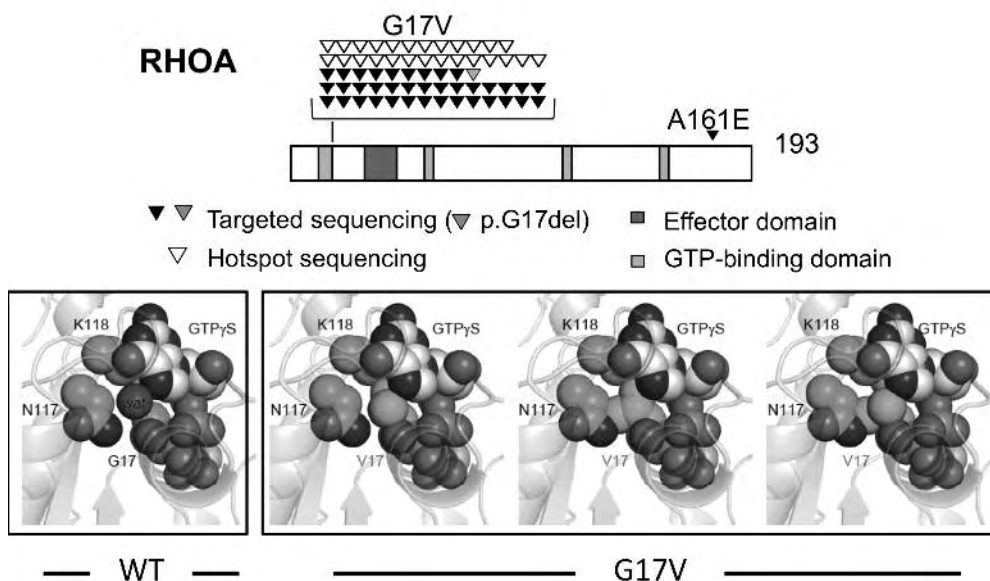


図3 A G17V RHOA hotspot mutation in AITL and AITL-related disease

(G17V) 陽性リンパ腫患者の末梢血において、同変異は他のlineageの血液細胞にも認められ、血液幹細胞レベルで変異が生じていることが示唆された。

国立がん研究センター研究所の北林一生博士は、急性骨髄性白血病（AML）にしばしば認められるIDH2変異がAMLの治療標的となるかについて動物モデルを用いて解析した。エクソーム

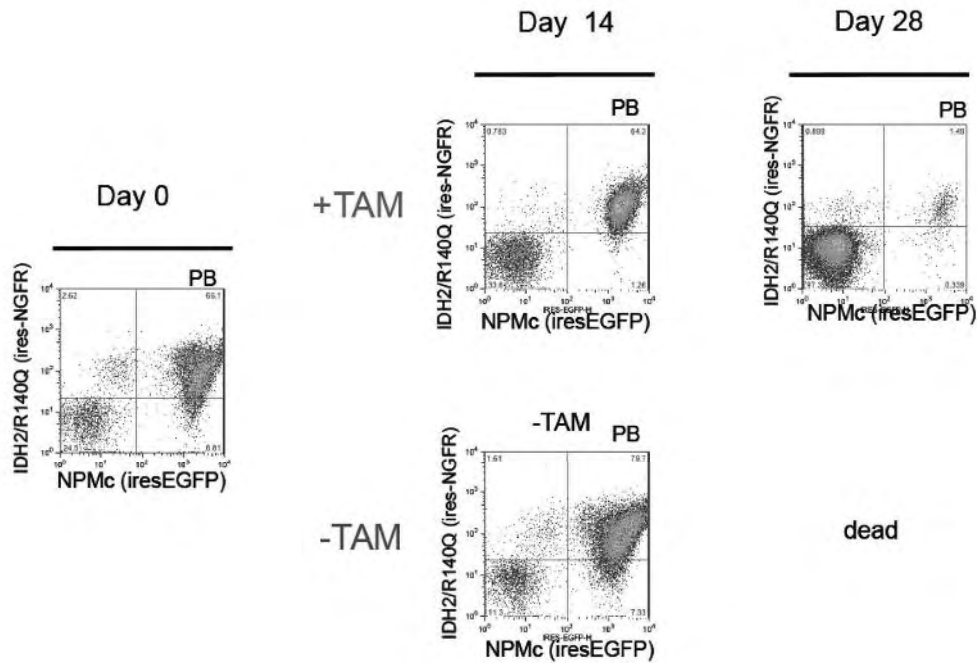


図4 Mutant IDH2 expression is required for maintenance of AML

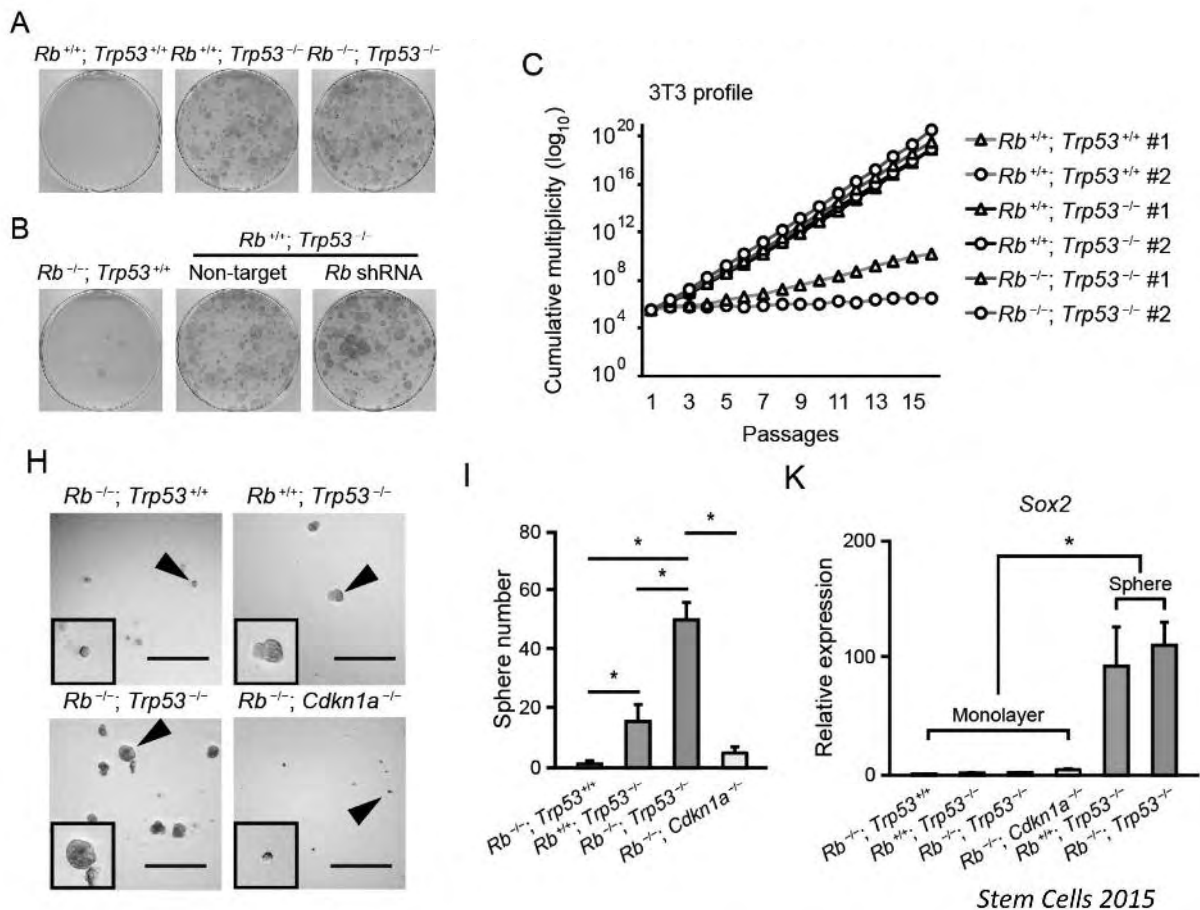
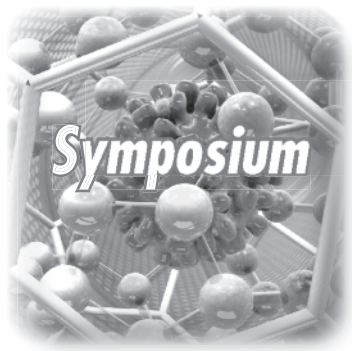


図5 Spherogenic activity in *p53* KO vs. *p53-Rb* DKO MEFs

解析データより、IDH2 (R140Q) 変異は変異NPM、DNMT3A (R882H)、FLT3-ITD変異などと同時に存在することが多い。これら変異遺伝子を造血幹細胞に発現させマウスの造血を再構築させると、各遺伝子変異はAML発症に協調的に働き、特に4変異遺伝子を全て導入するとAMLは速やかに発症した。IDH2 (R140Q) 発現を誘導可能にした状態でAMLをマウスに発症させ、その後でIDH2 (R140Q) の発現をシャットダウンすると、2週間後はコントロールマウスと大きな差がないが、4週間後にはAML細胞はほぼ消失した。このことはIDH2 (R140Q) はAMLの幹細胞維持に必須の分子であることを示唆する。変異IDH2特異的な薬剤を開発することにより全く新しいAML治療薬が実現すると期待された。

金沢大学がん進展制御研究所の高橋智聡博士は、広くヒトのがんで機能失活変異を生じるRB1が、細胞周期の制御だけでなく、がん細胞の様々な形質に寄与することをしめした。TP53ホモ欠失マウス胎児線維芽細胞 (MEF) と、さらにRB1を欠失したMEF細胞は細胞の増殖様式は変わらないが、未分化状態でのsphere formationはRB1-/-で優位に増加した (図5)。このことはRB1欠失が細胞周期制御とは独立にがんの未分化性を維持することにも働くことを示す。

以上のように本シンポジウムでは、ゲノム解析から導かれたがんの新規治療標的に関する最新の知見が披露され、同時にこの分野への我が国の研究者の寄与の大きさが示されたといえる。フロアからも活発な質疑応答がなされ、本学会会員の関心の高さが伺えるシンポジウムであった。



シンポジウム 2 核酸医薬からバイオマーカーまで

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院
細胞分子生理学)

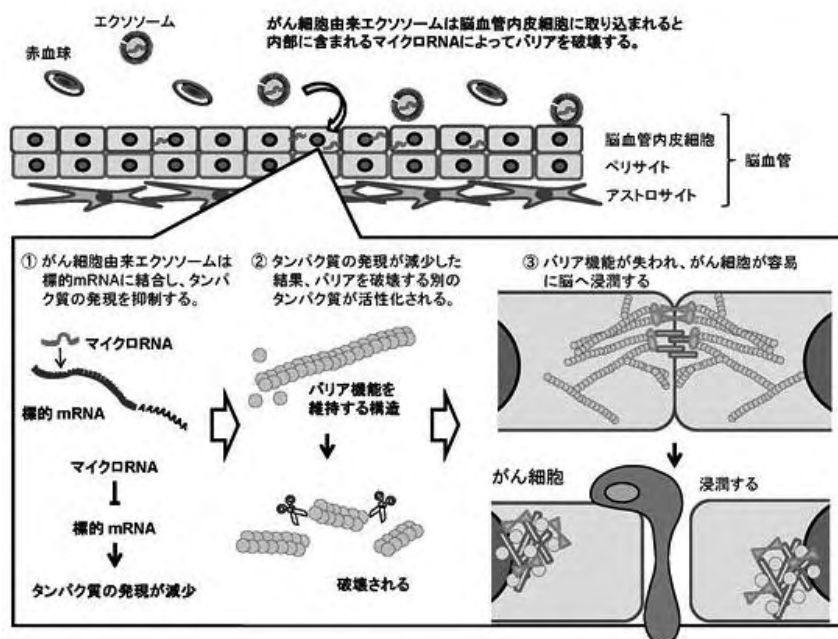
日浅 陽一 (愛媛大学大学院医学系研究科
消化器・内分泌・代謝内科学)

近年マイクロRNA (miRNA)が体液診断のツールとして、また治療薬としてその研究の進歩がめざましい。本セッションでは、非侵襲的な手法である体液診断におけるmiRNAの可能性について、またmiRNAを用いた標的治療開発の現状と可能性について、日本を代表する4人の先生方に研究成果の発表とレビューをいただき、最後に総合討論した。

落谷孝広氏 (国立がん研究センター) は、まず「miRNA/エクソソームの体液診断の実現に向けて」講演し、体液中を循環するmiRNAは細胞外小胞(extracellular vesicles)の一部であるエクソソームに内包されて細胞外に分泌されることから、エクソソームそのものについての生物学的意義とがんにおける転移などの病態の理解や診断・治療への応用が大切だと説明した。また検査対象の体液は血液の他に尿、唾液、リンパ液、

脳脊髄液、腹腔内浸出液など様々である。同氏は大腸癌の診断の他、乳がんの脳転移へのエクソソーム解析の有用性を述べ、またmiRNAそのものがエクソソームの分泌をコントロールしていることを示した。そしてがん細胞でのエクソソームの分泌を阻害するとがんの転移が起らなくなることより、エクソソームはがんの分身として全身への伝達物資となることを述べた。エクソソームの分泌に作用するがんとしては腺がんが多く、エクソソームおよびそれにより伝播するmiRNAによって転移や腹膜播種、悪性化、薬剤耐性、癌免疫を制御していることを説明した。

田原栄俊氏 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生理学) は「膵がんを標的とした体液診断・治療薬の開発」について講演された。miRNAが生体内における遺伝子ネットワー



クの要として合成された細胞内のみならず、細胞癌コミュニケーションに関わっていることを説明し、体液中のmiRNAが診断、病態の把握に有用であることを述べた。早期発見が難しい膵がんが焦点をあて、膵がんでmiRNAが大きく変化することを示し、網羅的解析から診断に有用な特異的に変化するmiRNAの組合わせに成功し、診断ツールとしての可能性を示した。また、治療薬としてのmiRNAの可能性について、がん細胞が老化を逸脱して増殖していることに注目し、老化を誘導する

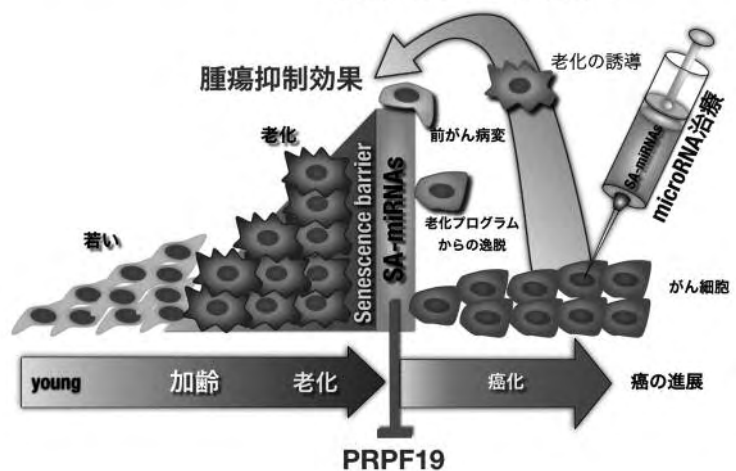
miRNAの同定を目指していることを述べた。老化誘導関連miRNAであるSA-miRNA (Senescence-associated miRNA) について、p53依存的に作用するSA1-miRNAと、p53に依存しないSA2-siRNAに分類してがんにおける生理的意義をみるとともに、その下流で機能するPRPF19遺伝子を標的とした核酸医薬についても述べた。

稲澤讓治氏（東京医科歯科大学難治研分子細胞遺伝）は「機能的スクリーニングによるがん関連マイクロRNAの探索」と題して、EMT、酸化ストレス、アポトーシスに関わるmiRNAを中心に講演された。同氏はプロモーター活性を指標とした機能的スクリーニング法（function-based screening）を確立し、その機能評価によってがんの病態に深く関わるmiRNAを探索した。その結果、新規EMT抑制性miRNAとしてmiR-655とその標的遺伝子であるZEB1、TGFB2を同定した。がんには可塑性があり、ずり応力で活性化し酸化ストレス適応反応を制御するNRF2を標的とした4種類のmiRNAを同定した。またアポトーシスに関連するmiR-634を同定した。絶対量の変化によってmiRNAを抽出するのと異なり、機能評価をすることによって今まで注目されていなかったmiRNAが同定できる可能性を示した。

小比賀聡氏（大阪大学薬学研究科）は「日本における核酸医薬品の開発・実用化のためのガイドライン策定」と題して、行政および施策に

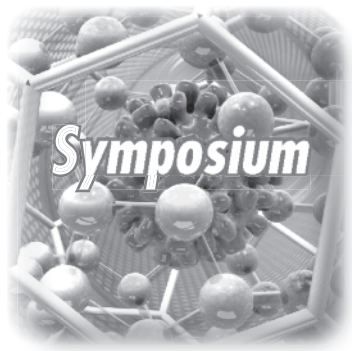
がん細胞への老化誘導する核酸医薬の開発

老化プログラムの起動！



絡めて、核酸医薬品を創出する上での問題点、現状について講演した。同氏はまず核酸医薬品の種類の多様性、作用の多様性に触れ、そのための規範づくりの困難性について解説した。世界でこれまでに上市された核酸医薬品はわずか3品目である現状を紹介し、その開発・実用化のためのガイドラインが十分に整備されていない問題点を提起した。その上で、大阪大学が厚生労働省、PMDA、国立衛生研究所とともに進めている核酸医薬に対するガイドライン策定の取り組みを紹介し、核酸医薬だからという視点からガイドラインを作るのではなく、何が必要かをみてきめていくことが重要で、miRNAの安定性の品質管理をどうするか、合成過程で生じる可能性のある目的配列と長さ異なる核酸や不純物に対する評価方法、オフターゲット作用に由来する毒性をどう評価するか、動物と人との効果の差をどう評価するか、など未解決の問題が多いことを挙げ、対象医薬品にケースバイケースで対応していくことの必要性を述べた。

総合討論では、核酸アナログの効果とそのデリバリーシステムをどうするか、医薬品として臨床の場で使用するに際しての問題点について議論され、内容の濃い討論がなされた。



シンポジウム 3 がん免疫療法Update ～進む臨床応用と併用療法への視点～

モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部
呼吸器・膠原病内科学分野)
安川 正貴 (愛媛大学大学院医学系研究科
血液・免疫・感染症内科学)

最近のがん免疫療法の進歩において、臨床効果の観点から注目されている治療法が免疫チェックポイント阻害薬と遺伝子改変T細胞である。特に免疫チェックポイント阻害薬はサイエンスの分野でもブレイクスルーと称されるほどの想像を超えた治療効果が報告されつつある。がん分子標的治療における新たな分子標的としての注目度も高く、本学会の第10回トランスレーショナルワークショップにおいても熱い議論が行われたのは記憶に新しい。本シンポジウムでは、このようながん免疫療法の現状の理解をさらに深めるとともに既にいくつかの臨床試験が開始されている化学療法や分子標的治療との併用療法に視点を進め、複合免疫療法の観点から一歩進んだ議論を目指し、4名の先生に講演をいただいた。

第一演者の国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科の山崎直也先生から「免疫チェックポイント阻害薬の臨床展開の最前線」と題して、急速な展開を見せる免疫チェックポイント阻害薬の最新の臨床試験結果について、主にメラノーマにおける成績から報告いただいた。欧米では抗CTLA-4抗体イピリムマブと抗PD-1抗体ニボルマブがメラノーマに対して承認されている。最近イピリムマブと抗がん剤であるダカルバジンとの併用効果に加え、ニボルマブとイピリムマブの併用による相乗効果も報告され、様々なパターンの併用療法への期待が高まっている。特に免疫チェックポイント阻害薬同士の2剤併用は、奏効率や無増悪生存期間等のパラメーターにおいても増強効果が確認されるとともに、PD-

L1/PD-L1以外の分子も含めた展開が開始されている。さらに、第二の抗PD-1抗体ペンプロリズマブにもニボルマブ同様の効果が確認されること、ニボルマブにおいては肺扁平上皮がんに対する高い臨床効果が示されFDAで承認されたこと、免疫チェックポイント阻害薬、特に抗PD-1抗体には日本人においても重篤な有害事象が少ないことなどの注目すべきポイントが紹介された。

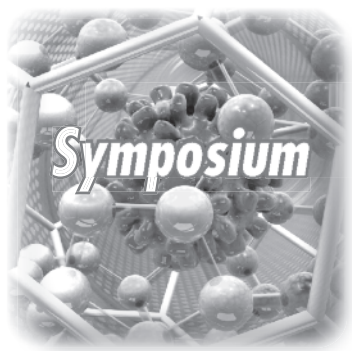
第二演者の香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科の門脇則光先生からは、「がん分子標的治療薬による免疫修飾」と題して、がん分子標的治療薬の免疫機能に及ぼす作用について講演いただいた。これまで免疫系へのoff-target効果として報告されてきた作用ではあるが、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的治療薬の併用の臨床試験は既に始まっており、今後このような視点からの検討が重要な研究テーマとなることが予想される。門脇先生は、慢性骨髄性白血病およびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するがん分子標的治療薬ダサチニブが、*in vivo*では抗サイトメガロウイルス免疫に働くNKG2C陽性NK細胞を活性化・増加させることを報告した。今後の複合免疫療法を考える上で、様々ながん分子標的治療薬、特に低分子化合物の免疫修飾効果についての検討を進める必要性を感じた講演であった。

第三演者の久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門の星野友昭先生からは、「がん分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬の接点：併用療法に向けて」というテーマで、EGFR遺伝子変異陽性肺腺がんにおけるPD-L1発

現の解析結果ならびにEGFR阻害薬エルロチニブ投与によるPD-L1発現の変化について報告がなされた。抗PD-1抗体ニボルマブは、メラノーマに続くがん種として肺がんに対する臨床試験が進んでおり、免疫チェックポイント阻害薬とEGFR阻害薬の併用療法は実臨床における喫緊の検討課題と言える。星野先生らの検討では、EGFR遺伝子変異陽性肺がんにおいてPD-L1発現が高いこと、PD-L1発現は予後不良因子の一つであることが報告された。また、EGFR阻害薬エルロチニブの処理により、PD-L1発現が低下することを認めており、EGFR阻害薬治療後の肺腺がんに対する抗PD-1抗体の臨床効果等、臨床試験も含めた展開の必要性が示された。

第四演者の自治医科大学内科学講座血液学部門の大嶺 謙先生の「CAR-Tを用いたがん免疫遺伝子細胞療法の実用化と併用療法への視点」ではキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor: CAR）を導入したT細胞（CAR-T）の養子免疫療法の現状と今後の展開について講演いただいた。大嶺先生のグループでは、再発・難治性B細胞リンパ腫患者に対するCD19を標的としたCAR-Tの第1/2相試験を進めている。細胞培養や遺伝子導入における独自の工夫の紹介とともに、CAR-T輸注後のサイトカインストームに対する有害事象対策等に関するプロトコルの詳細と、今後の展開としての併用療法の可能性を提示いただいた。

がん免疫療法の高い臨床効果と少ない有害事象の報告は、今後のがん治療が少なくとも一部のがん種においては免疫チェックポイント阻害薬を主軸として展開されることを示唆している。既に複合免疫療法に関する臨床試験が急速に展開される中、がん分子標的治療薬の低分子化合物やCAR-Tを含めた養子免疫療法をどのように組み合わせるべきかに関するしっかりした基礎研究の必要性も再認識したシンポジウムであった。



シンポジウム 4 日本発創薬の現状と課題－製薬企業からの視点－

モデレーター 秋永 士朗（協和発酵キリン株式会社 研究開発本部）
青木 裕子（中外製薬株式会社 臨床開発本部）
高井 信治（小野薬品工業株式会社 メディカルアフケアーズ部）

長浜バイオ大学の水上民夫博士によって毎年本学会のニューズレターに寄稿されている「承認された分子標的抗がん剤一覧2015年版」に拠れば、2015年3月の時点で承認された薬剤は62剤であり、その中で日本発創薬と明確に定義出来る薬剤は6剤に留まっている。本セッションではこうした現状を踏まえて、今後日本発創薬を更に活発化したいとの産官学共通の思いから企画された。

国立がん研究センター・先端医療開発センターの土井俊彦博士はアカデミア発抗がん剤開発の視点から最近の状況をレビュー。我が国におけるベストインクラスを中心とする抗がん剤開発は企業治験、承認申請のレベルでは欧米のactivityにほぼ追い付き、極端なドラッグラグは解消されつつある。一方、ファーストインクラス創薬に関しても、がん研究センターを中心に実施された医師主導治験によるPOC取得（一例としてTAS102の胃がんでのPhase II試験）等の経験を経て、今後の実施に向けた体制が整備され、新たな治験も開始されている。この数年で免疫療法ががん治療において注目されているが、PD-1/PD-L1抗体単独での有効性には限界があり、複合免疫療法に向けた国内での医師主導治験も開始された。

中外製薬の青木裕子博士はベストインクラスALK阻害剤alectinib創薬の経緯をレビュー。同社では2007年に間野らが肺癌でのEML4-ALK融合遺伝子の同定を論文発表した直後よりALK阻害剤創薬を目指してHTSスクリーニングを開始。ALK阻害選択性と新規化学構造に焦点を絞った

多面的SAR展開を実施し、創薬の過程で先行薬となったcrizotinib耐性（ALKのgatekeeper変異L1196等）にも有効なalectinibの創製に至った。2010年から日本国内においてALK変異陽性NSCLC患者にセグメントを絞った画期的なPhase I/II試験を実施し、奏効率94%という好成績を持って、製造販売承認申請から9カ月後の2014年7月に承認を取得した。Crizotinib不応患者での有効性も見られており、海外ではRoche社が臨床開発を引き継いで実施中。

エーザイの野本研一博士はベストインクラス・トリプルキナーゼ阻害剤lenvatinib創薬の経緯をレビュー。同社は1992年から血管新生阻害剤の探索研究を開始し、その中で樹立されたin vitroおよびin vivo血管新生阻害剤評価系を用いたphenotypicなスクリーニング法とKDR酵素アッセイ、更にはin vivo延命効果評価系を駆使することでlenvatinibの創製に至った。臨床開発では甲状腺がんでのPhase II試験を経て、放射性ヨウ素抵抗性甲状腺がんでのプラセボ対象Phase III試験を実施しPFSの明確な改善を認めた。本試験結果によりlenvatinibは米国および日本で承認を取得しており、適応拡大試験を実施中。

京都府立医大の酒井敏行博士は独自のコンセプトに基づく“Rb再活性化スクリーニング”創薬をレビュー。中でもp15誘導剤としてJTとの共同研究で見出されたMEK阻害剤trametinibは、GSKに導出された結果、BRAF V600E変異を有する転移性melanoma患者の治療薬として、単剤では欧米その他、BRAF阻害剤dabrafenibとの併用では米国で承認を取得した。併用での奏効率は75%、

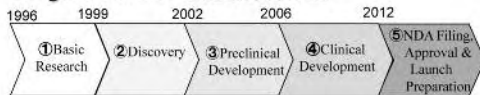
PFSは9カ月に達している。一方、副作用についてはdabrafenibによる皮膚SCC発症抑制作用を持つとされており、同領域での標準治療となる可能性がある。欧米メガフォーマと対等に戦う為には、研究者が独自の視点でスクリーニング系を持つことが重要であり、今後アカデミアでのDrug Hunter育成が課題。

協和発酵キリンの秋永士朗博士はセッション全体のまとめも兼ねて、上記3剤以外の日本発薬剤3剤(HDAC阻害剤romidepsin、抗CCR4抗体mogamulizumab、抗PD-1抗体nivolumab)の成功の鍵についてレビュー。創薬の初期段階、特にファーストインクラス薬剤では、アカデミアと企

業とのオープンイノベーションが必須であり、その後のTRで適応疾患を選択することが重要である。一方、ベストインクラスについては製薬企業の創薬力とプロジェクト推進力が基本的なエンジンとなる。創薬の後期課程では未充足ニーズ領域での臨床開発をKOLと共同で進めることが成功の鍵であり、近年はPMDAとの密接な相談により適切な疾患での迅速な承認が進んでいる。今後、産官学共同での創薬推進に向けてアカデミアの高い研究レベルと企業の創薬システム力の融合が必須であり、官を含めた相互理解が重要である。

以上、5演題の発表が行われた。

Mogamulizumab: 開発成功の鍵

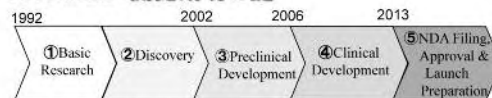


- ① 京大・松島らの画期的なケモカイン基礎研究
- ② 協和発酵キリンと松島による新規抗体作製(作製技術) 協和発酵キリンの抗体改変技術ポテリジェントの応用
- ③ 名市大(当時)上田らによるトランスレーショナルリサーチ ATLおよびPTCL/CTCLでの臨床研究および非臨床研究
- ④ 協和発酵キリンによる日本でのFirst in Human試験およびpivotal試験 ATLおよびT細胞リンパ腫の専門医、患者団体、開発チーム
- ⑤ 医薬品医療機器総合機構との連携による試験デザイン・オーファン指定 小規模試験での製造販売承認および追加承認

150612JAMTTC Symposium 4

14

Nivolumab: 開発成功の鍵

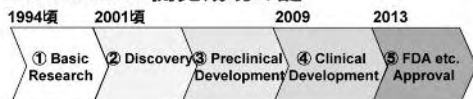


- ① 京大・本庶らによるPD-1単離・同定と機能解明
- ② 京大・本庶ら、小野薬品によるトランスレーショナルリサーチ(共同研究)
- ③ 小野薬品・メダレックス社による新規抗体作成 ヒト型抗体作製技術(UltiMab®)の応用
- ④ 小野薬品・メダレックス社・BMS社によるFIH試験および日本でのピボタル試験 がん免疫学・腫瘍内科・皮膚科の専門医、開発チーム
- ⑤ PMDAとの緊密な連携による試験デザイン、オーファン指定、小規模試験での製造販売承認

150612JAMTTC Symposium 4

15

Trametinib: 開発成功の鍵

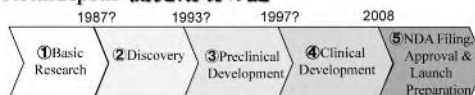


- ① 種々のRB再活性化スクリーニング系の構築
- ② ③ p15誘導物質をJT医薬総合研究所でスクリーニング、合成展開、標的がMEKであることの同定、MEK阻害剤であるため主にBRAF変異腫瘍に対する効果の検討
- ④ GSKに導出後、First in Human試験、Harvard大Flahertyらによるグローバルな進行性BRAF変異メラノーマ患者を対象とした臨床試験
- ⑤ 2013年にFDAで進行性BRAF変異メラノーマ患者を対象に承認、その後EU他でも承認。BRAF阻害剤dabrafenibとの併用もFDAで承認。日本は2015年4月に承認申請。計103個の臨床試験が施行されてきたため、適応拡大が期待される

150612JAMTTC Symposium 4

1

Romidepsin: 開発成功の鍵

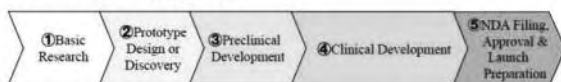


- ① ② Phenotypic screening + 微生物screening 日本でのHDACの基礎的な研究(理研・吉田稔先生)
- ③ アステラス製薬(当時・藤沢薬品)によるGMP製造・非臨床開発
- ④ アステラス製薬(当時・藤沢薬品)によるPhase I試験(NCI) Gloucester社への導出、NCI(Bates)によるCTCL有効性報告 皮膚科/リンパ腫の専門医、開発チーム
- ⑤ FDAとの緊密な連携による試験デザイン、USオーファン指定、小規模試験での製造販売承認

150612JAMTTC Symposium 4

13

Alectinib: 開発成功の鍵



- ① 自治医大・岡野らの画期的な基礎研究 (EML-ALKの発見)
- ② キナーゼ阻害剤全体の状況分析による非臨床戦略(選択性・新規骨格・耐性変異への活性など)の早期明確化と迅速な推進
- ③ 非臨床試験結果(大規模キナーゼ/腫瘍細胞/臨床検体パネル・動物実験・差別化試験など)に基づく効率的なPOC試験の立案
- ④ 岡野らによる国内診断コンソーシアム(ALCAS)立ち上げ、少数患者で可能な臨床プロトコル、Phase I開始時からの厳密なALK変異患者選択
- ⑤ 国内におけるオーファン指定・小規模臨床試験結果に基づく迅速承認、USにおけるbreak through designation指定

PHC '15 Jun. 12

62

Lenvatinib: 開発成功の鍵



- ① 血管新生に関する臨床・非臨床知見の蓄積
- ② 求める薬効プロファイルに合致した前臨床評価モデルを作成、使用し、化合物をスクリーニング
- ③ 他のKDR阻害剤開発状況分析によるfirst-in-diseaseとなる開発薬種・セグメントの選定
- ④ 日本を含むグローバルPhase 3試験デザイン
- ⑤ オーファン指定獲得

62



ワークショップ 1 微小環境・血管新生・低酸素

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)
高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院 総合腫瘍科)

ワークショップ1は、微小環境・血管新生・低酸素をテーマとし、以下の5つの演題によって構成された。

最初の演題において京都産業大学の吉田らは、がん細胞におけるVEGF-A/NRP1シグナルの意義について発表した。VEGF-Aは、血管内皮細胞のVEGFR2を介して血管新生を促進するが、NRP1にも結合することが知られている。吉田らは、がん細胞がNRP1を発現していること、VEGF-Aはがん細胞が発現するNRP1に結合すると、VEGFR2非依存的にNRP1の細胞内領域と足場タンパク質G1PC1との結合、さらにRhoGEF、Syxとの複合体を形成してRhoAを活性化することでがん細胞の増殖を促進することを明らかにした。このがん細胞の増殖促進効果は、VEGF-A、NRP1、G1PC1またはSyxのノックダウン、あるいはG1PC1とSyx間の結合を阻害する膜透過型ペプチドの添加により抑制され、NRP1の細胞内領域末端の3つのアミノ酸SEAを欠損させた変異体を発現させたがん細胞のマウスへ移植実験において、腫瘍内の微小血管密度に差は認められなかったが、腫瘍発育と近位リンパ節転移は抑制されることを示した。

2番目の演題において東京理科大学の長井らは、神経膠腫細胞の悪性化進展に対する生体由来因子Xの機能について発表した。長井らの研究室ではテネイシンC分子内の機能部位を含むペプチドTNIII A2は β 1インテグリンの活性化を介して線維芽細胞のPDGF依存性の増殖能を増強することを明らかにしている。今回は、このインテグリンの活性化を阻害する生体由来因子Xを単

離・同定、これがテネイシンC由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫細胞の悪性化の指標としての細胞生存、増殖、細胞分散を強く抑制することを明らかにした。

3番目の演題において大阪市立大学の笠島らは、胃癌細胞および胃癌間質線維芽細胞が発現するLysyl Oxidase like 2 (LOXL2)の胃癌細胞に与える影響について発表した。胃癌細胞のFAKのリン酸化と遊走能・浸潤能は胃癌間質線維芽細胞の培養上清により有意に亢進され、線維芽細胞のLOXL2のノックダウンにより抑制された。LOXL2は胃癌細胞および間質細胞の細胞質に発現を認め、LOXL2発現は胃癌浸潤・転移と関連した。LOXL2陽性患者は有意に予後不良であり、間質細胞のLOXL2発現は独立した予後因子となることを示した。

4番目の演題において微生物化学研究所の川田らは、胃間質細胞が分泌する胃がん細胞の増殖抑制活性を指標に精製した結果、ハウスキーピング蛋白質GAPDHが同定されたことを発表した。GAPDHは細胞外に分泌され細胞の形態に影響を及ぼすことは報告されていたが、増殖抑制活性については報告されていなかった。今回の解析においてGAPDHはがん細胞膜のE-cadherinに結合し、mTOR-p70S6キナーゼ経路を抑制することで増殖を阻害する可能性を示した。

4番目の演題に引き続き5番目の演題において微生物化学研究所の吉田らは、GAPDHの胃がん細胞に対する増殖抑制活性中心を決定し、その配列より抗がん活性を示す低分子ペプチドを得ることを目的に解析を進め、N末端領域10アミノ

酸が活性の最小単位であることを決定し、さらに当該ペプチドは、細胞膜表面に結合し、p21の発現誘導によりG1/S移行期で細胞周期の進行を抑制することを示唆した。

いずれの演題も、微小環境・血管新生・低酸素の領域において、これまで十分に解明されていない、あるいは認識されていないような新しい内容を含んでおり、今後の展開次第では臨床診断や治療への応用が十分に期待できるものであった。



ワークショップ2 がん幹細胞、核酸製剤を用いた標的治療の展開

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)
嶋本 顕 (広島大学大学院 医歯薬保健学研究院
細胞分子生物学研究室)

ドライバー遺伝子変異を中心にシグナル伝達系キナーゼをおもな標的とした近年のがん分子標的薬の開発は、特定のがん種には余命延長に劇的な改善をもたらした。一方、再発やヘテロジェナイティーの原因となるがん幹細胞に対しても、選択的な薬効と個別化医療に向けた分子標的の探索研究が盛んに行われている。また、標的分子に一对一で極めて特異的に作用するsiRNAに代表される核酸医薬の分野において、細胞内に天然に存在しsiRNAと同様に配列特異的に作用し、且つ数十から数百のmRNAを標的とするmicroRNAは、副作用が少ない補充療法型の核酸医薬として期待が集まっている。本ワークショップではがん幹細胞の領域からは急性骨髄性白血病、脳腫瘍幹細胞、肝内胆管がんについて、そして核酸製剤の領域からは増殖抑制活性を有するmicroRNA阻害剤とワーバーグ効果を制御するmicroRNAについて、あわせて5題が発表された。

神戸大学の南らは、急性骨髄性白血病におけるヘッジホッグ阻害剤投与のバイオマーカーおよび遺伝子プロファイリング解析について発表した。近年、種々のがんでヘッジホッグ経路の活性化が示されている。またヘッジホッグ経路の活性化は、白血病幹細胞の維持に必要と考えられている。PF-913はヘッジホッグ経路の制御分子であるSMOの阻害薬であり、急性骨髄性白血病(AML)の治療薬としての開発が行われている。本研究では、AML細胞をマウスに移植してPF-913を投与し、別のマウスに移植するserial transplantation実験において、2代目以降の移植マウスで造腫瘍能の低下が見られたことから、PF-913は

AML細胞の幹細胞性を減弱させると結論した。PF-913を投与したAML細胞では、cancer stem cellやcell cycle regulationに関連する遺伝子群の変化が起こっていた。AML幹細胞では細胞周期はG0期にあるが、PF-913投与でAML幹細胞をG1期に移行させることにより、シタラビンなどの抗がん剤の効果を増強する可能性が考えられる。

東京大学の田邊らは、脳腫瘍幹細胞を治療標的としたBMPによる分化誘導メカニズムの解析について発表した。最も悪性度の高い脳腫瘍であるglioblastomaには、薬剤や放射線に抵抗性を示す脳腫瘍幹細胞の存在が指摘されてきた。この脳腫瘍幹細胞に対する分化誘導療法が検討され、BMPにより脳腫瘍幹細胞の自己複製能が失われることが報告されている。本研究では、脳腫瘍幹細胞のモデルであるTGS-01細胞をBMP-4処理したところ、幹細胞マーカーであるCD133の発現の低下がみられた。そこで、BMP-4により発現が誘導される遺伝子が、脳腫瘍患者の予後良好因子であるかを検索したところ、EMTを誘導するホメオボックス転写因子であるPRRX1が抽出された。PRRX1は神経幹細胞の分化との関連が報告されている。マウスに移植した脳腫瘍モデルにおいて、PRRX1の発現により腫瘍形成能が低下することが示された。PRRX1は脳腫瘍幹細胞に対する新しい治療標的となることが期待される。

千葉県がんセンター研究所の筆宝らは、自ら開発したマウス腸管初代培養細胞を用いた3次元培養法を応用し、肝内胆管がんのモデルの確立を報告した。3次元培養した腸管初代培養細胞に

においてAPCを抑制し活性化型KRASを導入すると強い腫瘍形成能を呈する。これはVogelstein博士が提唱した大腸がんの多段階発がんモデルを部分的に再現したものであるが、胆管上皮細胞の3次元培養においても、既に報告のある変異遺伝子を導入することにより肝内胆管がんのモデルを確立することができるかどうかを検討した。肝内胆管がんの遺伝子変異にはFGFR2融合遺伝子に加えてIDH1/2, ARAF, KRAS, BRAF, FGF19などが知られているが、活性化型KRASとがん抑制遺伝子であるp53やPTENの抑制を組み合わせることにより、腫瘍形成能を呈する肝内胆管がんモデルの確立に成功した。そしてFGFR2融合遺伝子とp16の抑制の組み合わせによっても腫瘍形成能を誘導することに成功し、さらにFGFR2阻害剤によって腫瘍形成を抑制することが示された。このことから、肝内胆管がんの3次元培養モデルは、腫瘍形成に関わるドライバー遺伝子変異を評価するだけでなく、効果的な治療法の開発にも有用であることが明らかとなった。今後、更なる遺伝子の同定と治療法開発のモデルとして大いに期待が掛かる成果である。

がん研究会がん化学療法センターの岡本らは増殖抑制活性を有するmicroRNA阻害剤のスクリーニングについて報告した。がん細胞の増殖抑制を指標としてmiR阻害剤ライブラリーのスクリーニングにより得られた5種類のmiR阻害剤(anti-miR)について、作用機序の解析を行った。5種類のmiR阻害剤それぞれの標的microRNAは開示されなかったものの、これらmicroRNAによる標的mRNAの選択的抑制効果をレポーターアッセイにより確認し、それぞれのmiR阻害剤が特定のmicroRNAの阻害を介した作用であることを示した。そしてそれぞれのmiR阻害剤を導入した細胞における網羅的な遺伝子発現の解析から、これらmiR阻害剤は抗がん剤Camptothecinと共通した作用を有することが明らかとなった。さらに、これらmiR阻害剤を導入した細胞ではDNA損傷マーカーである γ H2AXの核内フォーカスの形成が見られたことから、microRNAの阻害ががん細胞

に染色体不安定性を誘導しDNA損傷をともなう増殖抑制を引き起こすことが示唆された。今後は、DNA損傷応答によって誘導される細胞死のp53依存性やチェックポイント阻害剤との併用による相乗的増殖抑制など、応用に向けた解析結果が待たれる。

岐阜大学の酒井らは、Warburg効果の確立に重要なピルビン酸キナーゼ(PKM)のPKM1アイソフォームからPKM2アイソフォームへのスイッチングに機能する、polypyrimidine tract-binding protein 1(PTB1)のmicroRNAによる発現制御機構について報告した。miR-1とmiR-133bは筋肉に選択的に発現するmiRNAであるが、大腸においても比較的高発現しており、これらのmiRNAはPKM1からPKM2へのalternative splicingに機能するPTB1を抑制することによって、酸化リン酸化によるエネルギー産生を維持していると考えられる。大腸がん検体の多くではmiR-1及びmiR-133bの発現低下とPTB1の発現上昇が見られ、大腸がん細胞にmiR-1またはmiR-133bを導入すると標的であるPTB1の発現抑制にともなうPKM2からPKM1へのアイソフォームのスイッチングが誘導され、がん代謝機構の破綻によるオートファジーが引き起こされた。これらの結果から大腸がんのWarburg効果の維持機構を標的としたがん治療の可能性が示唆された。PKM2が優位に発現している大腸以外の組織におけるがん化とWarburg効果の確立機構の解明やがん治療への応用にも成果が期待される。



ワークショップ3 転移・浸潤1

モデレーター 濟木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所
病態生化学分野)
向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所
分子生体応答研究分野)

イントロダクション

転移・浸潤はがんの予後に決定的な影響を与え、手術・放射線治療などの局所的治療は有効ではないことから、薬剤治療の対象である。転移・浸潤過程の分子機構を解析することによって、これらの過程に関与する分子を同定することは、転移・浸潤に対する新たな分子標的治療薬の開発に繋がるのが期待される。本ワークショップでは、転移過程での血小板や種々の生理活性分子に関わる5つの研究が紹介された。

サマリー

Apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) は、種々のストレスによって活性化され、JNK経路・p38MAPK経路を制御するMAP3K分子の一つとして報告されており、細胞死・炎症過程の制御を通して発がんに関与していることが知られている。東京大学の神山らは、肺高転移性Lewis肺癌細胞をマウス尾静脈に接種することで、肺転移を引き起こすモデルを用いて、ASK1の肺転移過程での役割を検討した。野生型マウスと比較すると、ASK1欠損マウスでは、尾静脈接種直後の腫瘍細胞の肺への移動が減弱していたことから、がん細胞の血管外遊出以前の早い過程にASK1が関与している可能性が示唆された。がん転移の初期段階に関与していると想定されている血小板に着目して検討した結果、ASK1欠損血小板は、*in vitro*におけるコラーゲン・ADPによる凝集能が低下していることが明らかとなった。しかしながら、血小板特異的にASK1を欠損したマウスでは、肺転移が減弱しなかったことから、ASK1は血小板以外の細胞で作用することで、肺

転移過程の初期過程に関与している可能性が示唆された。

血行性転移への血小板の関与は古くから想定されているが、その分子機構については未だ不明な点が多い。がん研究会の竹本らのグループは、血小板が発現しているI型膜貫通型タンパクAggrus/Podplaminが、血小板凝集を介して血行性転移に関与していることを報告してきた。今回竹本らは、Aggrus/Podplaminを介して起きる血小板凝集の結果、血小板顆粒内に貯留されていたTGF- β 1・PDGFが速やかに放出されることを報告した。さらに、放出されたTGF- β 1・PDGFが、がん細胞の上皮-間葉転換(EMT)ならびに浸潤能の亢進を引き起こすことによって、転移を促進している可能性も報告した。

卵巣がんの悪性化過程に、TGF- β ・ヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF)が関与していることが報告されている。神奈川県立がんセンターの越川らは、両者が協調的に悪性化に関与している可能性について、卵巣がん細胞株SKOV-3を用いて検討した。通常の2次元培養条件では、TGF- β ・HB-EGFはSKOV-3の増殖には影響を与えず、HB-EGFのみが運動性を亢進させた。しかし、3次元培養条件下では、TGF- β ・HB-EGFは、SKOV-3の増殖・運動性・アクチン重合化を、単独ならびに共存下で亢進させた。これらの結果は、種々の分子の作用を、通常の2次元培養条件ではなく、3次元培養条件で検討することの重要性を示唆している。さらに、越川らは3次元培養条件下でのTGF- β ・HB-EGF刺激下での遺伝子発現を包括的に検討し、EMT関連遺伝子の発現変

化が認められない一方で、focal adhesion kinase (FAK) のリン酸化の誘導を認めることを報告した。

がん間質細胞でSCF ubiquitin ligaseであるFBXW7が欠損したマウスでは、Notchシグナルの活性化により、産生が亢進するケモカインCCL2によって、転移が誘導されることが九州大学の中山らによって報告されている。九州大学の増田らは、乳がん患者での血漿CCL2濃度を測定し、その病態との関連をretrospectiveに検討した。その結果、CCL2濃度の高い患者では、再発が有意に多いことが明らかとなった。今後、prospectiveな研究でこの点が明らかになることが期待される。

愛知医科大学の宇梶らは、乳がん細胞の遊走能阻害活性を指標に、放線菌から分離されたmigracin Aの作用機構を、明卵巣がん細胞株ES-2株を用いて検討した。その結果、migracin Aは遊走能を抑制する作用を有するvasohibin-1の発現を直接的に誘導することが明らかとした。vasohibin-1の遊走能抑制作用は、卵巣がん細胞株の増殖・走化能に対して促進的に働くインスリン様成長因子 (IGF) -1の発現の抑制を介することも明らかにした。さらに、migracin Aは、IGF-1の発現も抑制することも明らかにした。これまでの検討からmigracin Aが正常細胞に対する細胞毒性が低いことが判明しているため、以上の結果から、IGF-1を分子標的とした新たな抗転移薬としてのmigracin Aの可能性が示唆された。今後、がん転移病態モデルを用いた抑制効果が明らかになることが期待される。



ワークショップ4 転移・浸潤2

モデレーター 小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院
創薬腫瘍科学講座)

大谷 直子 (東京理科大学 理工学部 応用生物科学科)

がん治療において克服すべき重要な課題の一つは“がん転移”をいかに制御するかである。増殖能の獲得に加えて、接着、遊走、浸潤、上皮間葉転換などの形質ががんが特異的に獲得するメカニズムを明らかにすることは“抗転移薬”の創出に向けて非常に重要な課題である。

ワークショップ4では、転移・浸潤をテーマとした5演題が発表された。

W4-1の田中(愛媛大)らは口腔扁平上皮癌の転移におけるHRas活性化変異の関与について発表した。原発巣、リンパ節転移巣、癌性胸水から初代培養細胞を作製し、様々な遺伝子変化を調べた結果、転移巣由来細胞においてのみ、活性化型変異を持つHRas遺伝子が検出され、原発巣由来細胞では検出されなかった。またHRas遺伝子の発現抑制により、様々な浸潤・転移に関わる遺伝子の発現が抑制され、細胞増殖や遊走抑制効果を認めた。これらの結果から、HRasの活性化が浸潤・転移に関わる遺伝子発現を制御し、口腔扁平上皮癌の転移を促進していることが示唆された。活性化型HRasは口腔扁平上皮癌の新たな治療標的および転移予測のマーカーになる可能性が示唆された。

W4-2の大豆本(徳島大)らは、膀胱癌悪性化規定因子の可能性のある新規核小体タンパク質DDX31の機能解析について発表した。Muscle-invasive bladder cancer (MIBC)を対象とした網羅的遺伝子発現解析により同定した癌特異的核小体蛋白質DEAD box polypeptide 31 (DDX31)の治療標的としての可能性を検討している。演者らは腎細胞癌において高頻度に発現亢進を認め

るDDX31を同定し、その詳細な機能解析を通じて、DDX31の核小体シャペロン分子Nucleophosmin (NPM1)を介したp53-HDM2経路制御による新たなp53不活化機構を報告している。p53遺伝子変異のほとんど認められない腎細胞癌とは異なり、p53遺伝子変異が多く認められるMIBCにおいてはDDX31発現亢進による浸潤能の亢進が認められたことから、MIBCにおけるDDX31による新規悪性化機構が存在することに着眼した。臨床検体を用いた免疫染色解析と膀胱癌細胞株を用いた発現解析からDDX31が核や核小体だけでなく細胞質においても発現しており、今後MIBCに対する新規治療標的として期待される結果となった。

W4-3の大石(がん研)らはテロメア結合タンパクであるタンキラーゼと相互作用するタンパク質TAB182による細胞浸潤能の解析について発表した。解析の結果TAB182はアクチン細胞骨格と共局在しており、TAB182を抑制すると、アクチン細胞骨格からなるストレスファイバーならびに接着斑の数が増加し、培養解析系において細胞の浸潤能が亢進することが明らかとなった。逆に、TAB182を過剰発現させると細胞の浸潤能が抑制された。このことから、TAB182はアクチン細胞骨格を介して、細胞の浸潤能を制御している可能性が示唆された。一方で、フロアからテロメアやタンキラーゼとの関係について質問があり、それについては今後の検討課題であるとの回答であった。

W4-4の三嶋(がん研)らは、多発性骨髄腫の髄外転移のメカニズムおよび分子標的の探索に

ついて発表した。本研究は、一般に予後不良である多発性骨髄腫の二次性髄外浸潤の機序を解明することを目的に、マウスモデルにより樹立した髄外組織指向性を有する細胞株の解析を実施した。肝臓に浸潤した細胞をin vivoで選択を繰り返すことにより樹立したサブラインは、髄外が多臓器へ浸潤することを示し、遺伝学的および生化学的な解析により、骨髄指向性のサブラインと比較して、CXCR4が高発現することが見いだされた。髄外骨髄腫におけるCXCR4の発現の亢進は臨床検体の解析によっても確認された。演者らはさらにマウスモデルを用いたgain of function、loss of functionの解析よりCXCR4の発現が骨髄腫細胞の髄外浸潤において重要な役割を担っていることを示し、CXCR4が髄外腫瘍の治療法確立において有用な治療標的となりうる可能性を提示した。今後CXCR4の髄外転移における詳細なメカニズムの解析が期待される。

W4-5の坂本（東大）らは、炎症性モノサイトにおけるMint3を標的とした転移性ニッチ形成の制御について発表した。演者らはこれまでにMint3がマクロファージのエネルギー産生および細胞機能を制御し、Mint3欠損マウスにおいてLPS誘導のエンドトキシンショックに耐性を示すことを報告した。今回Mint3欠損マウスへの皮下移植腫瘍の増殖は野生型マウスと同等だが、肺転移数が有意に低下することを報告した。Mint3欠損マウスでは炎症性モノサイトにおけるVEGF-Aの発現が低下しており、血管内皮細胞におけるE-selectinの発現が誘導されない。結果、がん細胞の血管外遊走が抑制されるために肺転移が抑制されることを明らかにした。以上より炎症性モノサイトにおけるMint3はがん転移巣での転移促進微小環境の形成を誘導し、転移抑制における有用な治療標的分子の一つとなり得る可能性が示唆された。



ワークショップ5 遺伝子治療、分子標的治療薬

モデレーター 堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学)
田代 悦 (慶應義塾大学理工学部 生命情報学科)

慢性骨髄性白血病治療薬グリーベックの登場は、がんの根治を目指す我々ががん研究者にとってあまりに衝撃的な出来事であった。それからおよそ15年の月日が流れた今、キナーゼだけでなくエピジェネティクスに関わるHDACや脱メチル化酵素、そしてHedgehogやNotchなど、標的分子は多岐にわたり、多くの分子標的治療薬が上市、もしくは承認を待っている段階である。今後の更なる基礎研究の充実とそれに基づく産官学を挙げての遺伝子治療および分子標的治療薬開発が大いに期待されている。本ワークショップでは、5件の研究成果が紹介された。

W5-1では、新潟大学の齋藤らがゲフィチニブ耐性非小細胞肺癌と感受性肺癌の相違点の解析から見出したp14ペプチドについて報告した。齋藤らは、EGFR阻害剤ゲフィチニブ耐性非小細胞肺癌と感受性肺癌での分子学的相違点として、がん抑制遺伝子p14^{ARF}の発現上昇とミトコンドリア移行がゲフィチニブによるアポトーシス誘導に重要であることを報告してきた。さらにp14^{ARF}の38-65番目のアミノ酸からなるペプチドを開発し、これがゲフィチニブ耐性を克服させることも併せて見出してきた。本発表では、そのペプチドのさらなる最適化と様々ながん種への*in vitro*効果、さらに膵がん細胞移植担癌モデルマウスによる*in vivo*効果について報告があった。今後のさらなる効果的な機能性ペプチドの創製が期待出来る。

W5-2では、岩手医科大学の西谷らがアゾール系抗真菌薬であるクロトリマゾールによるWnt/ β -catenin経路の阻害について報告した。西谷らはこ

れまで、ゼブラフィッシュ胚発生を利用したWnt/ β -cateninシグナル阻害活性評価系においてクロトリマゾールなどアゾール系抗真菌薬がWnt/ β -catenin経路を阻害することを見出している。クロトリマゾールは β -cateninの発現量を減少させており、またクロトリマゾールによる β -catenin/TCF転写活性の阻害は分解耐性型 β -cateninの過剰発現によってキャンセルされた。したがって、クロトリマゾールによる β -catenin発現減少がWnt/ β -catenin経路の阻害メカニズムであると考えられた。一方でクロトリマゾールを添加すると翻訳開始因子eIF2 α のリン酸化レベルの上昇が観察され、eIF2 α のキナーゼとして知られるPKRやHRIをsiRNAでノックダウンするとクロトリマゾールによるeIF2 α のリン酸化および β -catenin/TCF転写活性阻害が抑制された。よって、クロトリマゾールによる β -catenin発現減少のメカニズムの一つとして、eIF2 α のリン酸化を介した翻訳停止が関与していることが示唆された。多くの大腸がんではWnt/ β -catenin経路の変異が確認されていることから、既存医薬品のリポジショニングとしてのクロトリマゾールの応用が期待出来る。

W5-3では、千葉県がんセンター研究所の永瀬らが難治性がんでの高発現が観察されるKRAS遺伝子の変異を標的にした薬剤開発について報告した。永瀬らは、KRAS遺伝子のG12DまたはG12V変異した2重らせん構造を配列特異的に認識できる化合物を合成し、さらにその化合物にDNA副溝のアデニンのN3位を特異的にアルキル化するアルキル化剤を付加した化合物を合成した(KR12)。次にKR12の抗がん活性を検討した

所、期待通りKRAS遺伝子に変異を持つ大腸がん細胞SW480やLS-180にp53依存的な細胞死を誘導する一方で、KRAS遺伝子が野生型のHT29などには効果が無かった。同様に、KRAS遺伝子変異選択的な抗がん活性が*in vivo*マウスゼノグラフトモデルにおいても示された。したがって、KR12はKRAS遺伝子に変異したがん細胞への有望な化学療法剤として期待でき、さらに、他の変異ドライバーオンコジーンを標的にした化合物も同様の手法で開発することが期待される。

W5-4では、がん研究会の赤松らが新規化合物M-COPAの抗がん活性について報告した。M-COPAは小胞体・ゴルジ体間タンパク質輸送を阻害し、またその標的分子はBrefeldin Aと同じくArf-1であることを報告してきた。またM-COPAを培養細胞に添加するとゴルジ体の散在化が観察されるが、実際にアガラクト型のN型糖鎖を増加させた。このM-COPAによるアガラクト型N型糖鎖の増加はマウスゼノグラフトでも認められたことから、*in vivo*においてもM-COPAはゴルジ体の散在化を誘導することがわかった。さらにM-COPAは小胞体ストレスも誘導するが、小胞体ストレスセンサーの一つPERKをロックダウンさせるとM-COPAによる細胞死が抑制されたことから、M-COPAの抗がん活性に小胞体ストレスが関与していることが示唆された。

W5-5では、がん研究会の大橋らが前演題に引き続きM-COPAの抗がん活性メカニズムについて報告した。M-COPAは小胞体・ゴルジ体間のタンパク質輸送を阻害することから、受容体型チロシンキナーゼの細胞表面発現量に影響を与えることが期待された。実際に、MET遺伝子が増幅した胃がん細胞にM-COPAを添加すると細胞増殖抑制が引き起こされるが、M-COPA添加によって細胞表面のMET量が実際に減少し、それに伴いMETの下流で活性化するAKTやS6タンパク質のリン酸化が減少した。さらにMET遺伝子増幅細胞株MKN-45を用いた*in vivo*マウスゼノグラフトモデルにおいてもM-COPAは抗がん作用を示した。したがって、M-COPAによる細胞増殖抑制は

METの細胞表面への輸送阻害であることが示唆され、MET依存性がんへの化学療法として有望であることが期待される。



ワークショップ6 キナーゼ阻害薬

モデレーター 佐治 重衡 (福島県立医科大学 腫瘍内科学講座)
上原 至雅 (岩手医科大学薬学部
微生物薬品創薬学講座)

近年の抗体、キナーゼ阻害薬を中心とした分子標的治療薬の開発は目覚ましく、産学の連携の成果により年々新しい薬剤が登場している。本ワークショップでは、キナーゼ阻害薬に焦点をあて、新規のMEK阻害薬、RAF/MEK阻害薬、ALK阻害薬に関する発表と、PKC阻害作用を介したtamoxifenの末梢神経障害に対する治療的作用、イマニチニブの抗腫瘍効果を増強する新規併用薬に関する報告がおこなわれた。

木我(慶應義塾大学/第一三共)らは、MEK1/2選択的阻害化合物SMK-17のアポトーシス誘導効果を様々ながん細胞株で評価し、SMK-17がMEK上流のK-ras変異やBRAF変異のstatusに関わらず、 β -catenin 活性化型変異を有するがん細胞株に対して選択的にアポトーシスを誘導することを見出した。さらに、 β -catenin野生型細胞に活性化型 β -cateninを強制発現させるとSMK-17によりアポトーシスが誘導されること、また、 β -catenin変異がん細胞でWnt pathwayを不活化することによりSMK-17によるアポトーシス誘導効果が減弱することを確認した。さらに、in vivoにおいても β -catenin変異を有する腫瘍のxenograftでのみSMK-17投与による腫瘍退縮が確認されたことから、 β -catenin変異がんがMEK阻害薬の新たな治療標的になり得る可能性を示唆した。

和田(京都府立医科大学)らは、RAS変異細胞株に対する新規RAF/MEK阻害剤CH5126766の抗腫瘍効果を検討した。その結果、CH5126766はRAS変異細胞に対してp27を誘導しcyclinD1を低下させることでG1細胞周期停止を導いた。CH5126766はMEK阻害剤よりも強くコロニー形

成を抑制し、MEK阻害剤によるCRAFの再活性化が関与していることを見出した。またin vivoでもCH5126766はNRAS変異メラノーマ細胞の増大を抑制し、RAS変異腫瘍に対する治療選択肢になり得る可能性が報告された。

oxaliplatinは大腸癌のキードラッグとして汎用されている。しかし、その副作用として末梢神経障害が高頻度に発症し、治療効果が持続していても投与中止を余儀なくされることもある。椿(近畿大学)らは、tamoxifenによるoxaliplatin誘発末梢神経障害抑制効果を調べた。その結果、oxaliplatinによる末梢神経障害はtamoxifenにより完全に抑制され、その機序は脊髄におけるPKC/ERK/c-Fos経路の抑制であった。さらにoxaliplatin及びtamoxifen併用時においてoxaliplatinの抗腫瘍効果を増強することが認められた。このことから、oxaliplatin誘発末梢神経障害にはtamoxifenなどのPKC阻害剤が有用であることが示唆された。

児玉(中外製薬)らはALK阻害剤アレクチニブに関する研究発表を行った。まずALK阻害剤クリゾチニブの耐性を模倣した薬効評価モデルを構築し、アレクチニブの薬効を評価した。ALK二次的変異(ALK L1196M及びG1269Aなど)を有するEML4-ALK融合遺伝子陽性細胞をマウスに移植した複数のモデルに対して、またマウスの頭蓋内にEML4-ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌細胞株を移植したモデルに対して、アレクチニブは強い薬効を示すことが明らかになった。アレクチニブはクリゾチニブに耐性を示したALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対し

ても効果が報告されており、今後の臨床試験の結果が期待される。

イマチニブはPh陽性白血病の画期的な分子標的治療薬であるが、断薬による耐性の獲得や幹細胞の残存による再発が問題となっている。その克服方法の1つとして併用薬の開発が進められている。篠原（岐阜大学大学院）らはローヤルゼリーに含まれる中鎖脂肪酸の構造を基に、AIC-47を合成し慢性骨髄性白血病に対する抗がん活性を評価してきた。本研究では、イマチニブの併用薬としてのAIC-47の有用性を検討した。AIC-47はイマチニブとの併用で相乗的な増殖抑制効果を示し、単剤と比較してWarburg効果の破綻をより強く誘導していた。また、イマチニブはbcr-ablのリン酸化のみを阻害するのに対し、AIC-47はbcr-ablの転写を抑制していた。さらに、Ph+ALLのCD34+分画にも同様の機序によって2剤の併用が有効であることが示唆された。



ワークショップ エピジェネティクス・細胞死

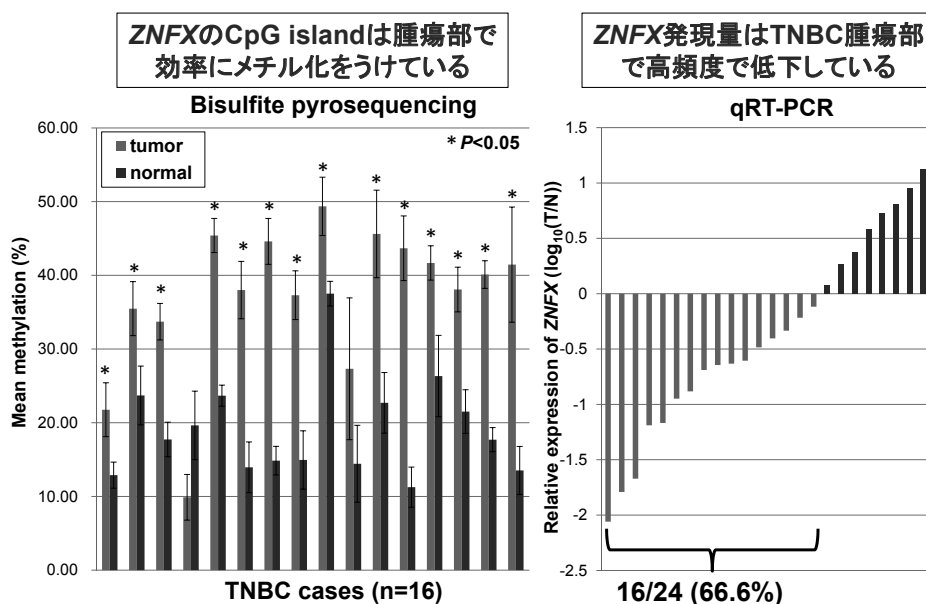
モデレーター 清宮 啓之 ((公財) がん研究会がん化学療法センター
分子生物治療研究部)
三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

理化学研究所の佐々木和樹先生は、生細胞内におけるヒストンメチル化を時空間的に検出する秀逸な技術として、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を利用したヒストンH3K9トリメチル化の蛍光プローブを紹介した。本プローブは、ヘテロクロマチンタンパク質であるHP1αのクロモドメインを利用しており、したがって同ドメインによって認識されるH3K9トリメチル化のリアルタイム観察を可能にしている。従来のヒストンメチル化の検出技術としては、ウェスタンブロットティング・免疫蛍光染色・クロマチン免疫沈降 (ChIP) ・ChIP-seqなどが挙げられるが、いずれも時空間的な高解像度観察は困難であった。今回紹介された新技術は、そのような従来の手

法では検出することができない即応変動のモニタリングや、がん分子標的創薬シーズとして期待されるヒストンメチル化酵素阻害剤の開発・POC研究に有用である。

徳島大学の小松正人先生は、乳がん105症例の次世代シーケンス解析により、腫瘍抑制遺伝子 ZNF9 の新たな機能喪失型変異を見出した。ZNF9 は通常、DNAメチルトランスフェラーゼとの結合を介して腫瘍抑制機能を発揮すると考えられている。きわめて重要なことに、上述の変異はZNF9 とDNAメチルトランスフェラーゼの結合を完全に消失させるものであった。同グループはさらに、予後不良でその克服が待たれているトリプルネガティブ乳がん (TNBC) において、

ZNF9 はDNAメチル化によりTNBCの腫瘍部で発現抑制される



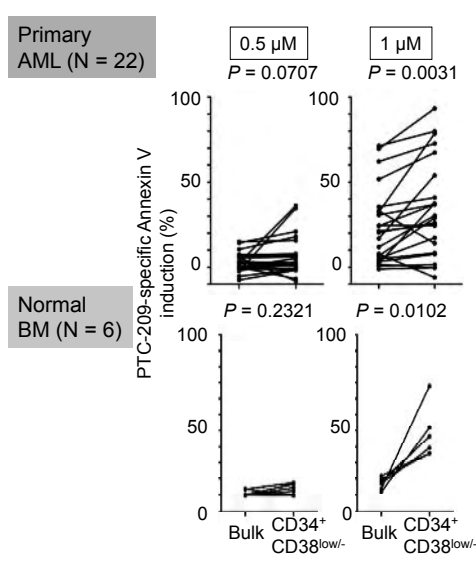
ZNF143のプロモーター領域が腫瘍組織で高頻度にメチル化され、同遺伝子がサイレンシングを受けていることを見出した。興味深いことに、ZNF143の発現抑制は腫瘍抑制遺伝子BRCA1の発現抑制をもたらすことが実験的に示された。ZNF143の機能欠損がいわゆる“BRCAness（相同組換え修復能の低下）”をもたらすのであれば、PARP阻害剤の治療効果も期待され、意義深い。

佐賀大学の西田有毅先生は、造血幹細胞および白血病幹細胞の自己複製に寄与するポリコム群タンパク質BMI1が、急性骨髄性白血病(AML)の有望な治療標的であることを示した。まず、511人のAML患者におけるBMI1タンパク質レベルを測定し、同分子が予後不良因子であることを見出した。BMI1の産生を抑える小分子化合物PTC-209は、種々のAML細胞株のアポトーシスと細胞周期停止を誘導するばかりでなく、初代分離AMLにおいても顕著なアポトーシスを誘導した。重要なことに、このアポトーシス頻度はAML全細胞集団に比べ、同がん幹細胞に相当するCD34⁺CD38^{low/-}細胞で有意に高かった。正常な造血幹細胞への影響を今後さらに精査していく必要があるものの、本アプローチはAML

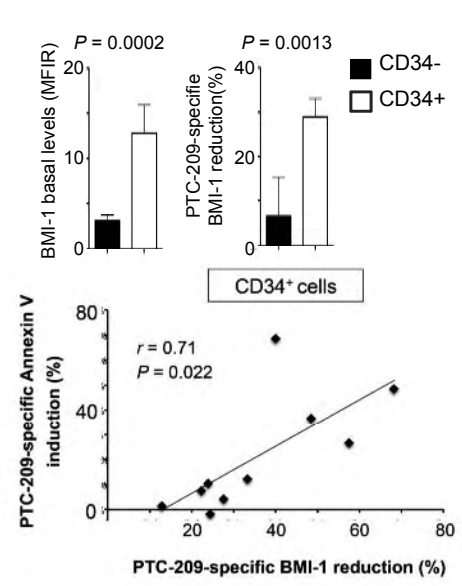
の根治療法として有望であるばかりでなく、がん幹細胞標的薬の臨床レベルでのPOCの在り方を考察するうえでも有用である。

京都府立医科大学の堀中真野先生は、インドール酢酸系非ステロイド性抗炎症薬（スリンドク硫化物）の大腸発癌予防効果について機序解明の報告をした。すなわちスリンドク硫化物が転写因子MZF1の発現誘導を介してDR5プロモーターを活性化。そして活性化したDR5が抗腫瘍性サイトカインTRAIL感受性を増加させることで大腸発癌を化学的に予防するという機序である。これまでに大腸発癌リスクの逡減については低用量アスピリンによるCOX2活性阻害を介したprostaglandin E2を抑制が知られていたが、今回新たにスリンドク硫化物とTRAIL併用によるアポトーシス増強とその機序を明らかにしている。本発表におけるすべての分子の検証は明確であり、個々のデータが仮説通りに示されていた。また近い将来の臨床応用を鑑みた際に、スリンドク硫化物が分子標的薬として、MZF1が適応症例の診断用バイオマーカーとして用いることが期待され、新たな発癌治療（予防）のシーズとして期待される。

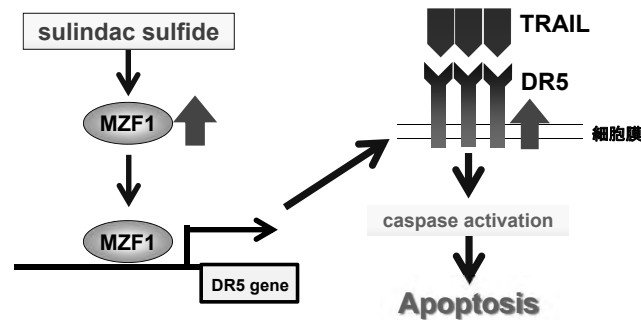
PTC-209 induces apoptosis in CD34⁺CD38^{low/-} cells



Reduction of BMI-1 correlates PTC-209-specific apoptosis in CD34⁺ cells



sulindac sulfideによる MZF1発現調節を介したTRAIL感受性増強



Horinaka et al., Scientific Reports 2014

堀中真野、吉田達士、曾和義広、酒井敏行 (共同研究者: 友杉充宏、安田周祐)
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

2015.6.11 第19回日本がん分子標的治療学会(松山)

岐阜大学の倉永祐希先生は、新規低分子がん物質ジェミナルパーオキシド (DHP) により誘導された物質12AC3Oによる活性酸素捕捉と細胞死について発表した。すなわち骨髄性白血病細胞株K562に12AC3Oを投与し増殖抑制のメカニズムを明らかにしている。本発表で最も興味深い知見は、12AC3OがPI3K/Akt経路を介して活性酸素 (ROS) を増加させて細胞死を誘導するものと考えられていたが、実際は細胞内のROSをtrapして、ROSが完全に消去された状態になったことによりアポトーシスが誘導された点である。適度な酸化ストレスの存在は期待とは裏腹に癌細胞の生存を幫助してしまうことを明らかにした。すなわち、過剰なROSを誘導するか、あるいは完全にROSを消去しなければアポトーシスの誘導はなく、実際に治療法を勘案する上では、その調整は現実的にはむずかしいところではあるが、ROSを介する新しい治療概念として興味深い発表であった。



ワークショップ 8 腫瘍免疫、抗体療法

モデレーター 平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社

つくば研究所 第一研究所)

浜川 裕之 (愛媛大学大学院医学系研究科

口腔顎顔面外科学講座)

ワークショップ8では抗体療法と腫瘍免疫に関する研究成果がそれぞれ3演題、2演題報告された。

W8-1

東北大学大学院医学系研究科の大木氏らは新規抗ポドプラニン抗体LpMab-7を樹立した。ポドプラニン (PDPN) はCLEC-2と結合することで血小板凝集を引き起こし、がんの血行性転移に関わる因子である。大木氏らはヒトがん細胞に強制発現させたPDPNをマウスに免疫、抗体産生株を単離、選択することで既存のPDPN抗体 (NZ-1) とは異なる、PLAG domain以外をエピトープとする抗体を得た。さらにヒトキメラ抗体LpMab-7はPDNP発現細胞株に対して高い抗体依存性細胞傷害 (ADCC) /補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を示し、担がんマウスに対して抗腫瘍効果を示した。LpMab-7はPDNPを標的とした新たな抗体医薬として期待出来る。

W8-2

東京薬科大学生命科学部福原氏らは内在化活性を有する抗体に探索について発表した。DT3Cはジフテリア毒素と抗体Fc結合ドメインの融合タンパクである。これにがん細胞表面抗原分子、抗体が免疫複合体を作り、かつ内在化されると細胞傷害性が誘導される。福原氏らはメラノーマ細胞をマウスに免疫して調整したハイブリドーマライブラリーをDT3C共役型イムノトキシンアッセイでスクリーニングしたところ、内在化活性を持つNS66抗体を得た。抗原プロファイル解析により同抗体はIL13R α 2に特異的な抗体であることが分かった。組織アレイ、病理学的解析

からメラノーマには一部ではあるがIL13R α 2陽性群が存在することが分かり、NS66抗体はIL13R α 2陽性がん細胞株の増殖を抑制した。この結果からDT3Cイムノトキシンアッセイが内在化抗体を得る手法として有用であることが示された。

W8-3

東京薬科大学薬学部六車氏らは抗体結合ペプチドを用いた抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 創製研究について発表した。ADCは抗がん剤をがん細胞選択的に送達する方法として注目されている。六車氏らはProtein A由来の抗体Fc部位結合ペプチドZ33をリンカーとして用い、チューブリン重合阻害剤Plinabulinの非共有結合型ADC創製を目指した。両者の架橋体は抗HER2抗体、Herceptinに結合能を示し、出来たADCはHER2陽性乳癌培養細胞株に対して抗原選択的殺細胞効果を持つことが分かった。同架橋体は他の抗体への適用が可能であり、汎用性が期待される。

W8-4

東京大学産婦人科の川名氏はHPV E6/E7を標的としたがん免疫療法を開発した。まず、E7発現乳酸菌 (GLBL101c) をGMP製造し、第I/IIa相自主臨床試験として子宮のCINに投与したところ80%でdowngradingを認めた。子宮頸部粘膜浸潤リンパ球の抗E7 IFN γ 産生細胞率は病理学的退縮と相関した。しかし、E7阻害のみではHPVによるP53不活化が持続する。そこで、より高い抗腫瘍活性を得るため、E6/E7 siRNA内包ミセルを子宮頸がん細胞移植マウスに投与した。腫瘍増殖

が有意に抑制され、腫瘍内P53, P21シグナル経路が回復した。今後、E6/E7二重標的がん免疫療法はナノミセルによるDDSとの組み合わせで、HPV陽性子宮頸がん、頭頸部がん治療に応用されるであろう。本ワークショップ内の優秀演題と評価した。

W8-5

局所において炎症とがんの密接な関連が報告され、その分子メカニズムが解明されつつある。富山大学和漢医薬学総合研究所の早川氏は炎症によるがん悪性化メカニズムにV δ 1 T細胞が関連していることを発表した。自然退縮型マウス線維肉腫細胞株QR32を移植し、スポンゼルで炎症誘導すると、本細胞は自然退縮せず悪性転化する。この現象にIL-17を介する免疫応答が関与し、IL-17産生細胞がV δ 1 T細胞であること、その産生にTNFR2が重要であることを解明した。すでに、オゾン誘発肺炎ではTNFR2阻害でIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞を減少させることが明らかになっている。このメカニズムのみでがん化の阻止となるか疑問が残るが、TNFR2モノクローナル抗体治療の道を開く研究成果である。



ワークショップ 9 ケミカルバイオロジー

モデレーター 片山 和浩 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)
井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部 生命情報学科)

がん治療における新しい分子標的の提案は急務であり、様々な取り組みがなされている。中でもケミカルバイオロジー研究は、新しい分子標的に作用する化合物の開発だけでなく、薬理活性評価および作用機構解析までカバーしていることからその重要性はますます高くなるものと考えられる。本ワークショップでは5演題の講演があったが、いずれも高いレベルの研究であり、活発な議論が行われた。

W9-1は河村(理研)らによって「化合物アレイを用いた新規MTH1阻害剤の探索」と題する講演が行われた。がん細胞内は活性酸素(ROS)が多く、これにより酸化型ヌクレオチドが生じる。酸化ヌクレオチドを加水分解する酵素MTH1はがん細胞では高レベルで発現しており、酸化型ヌクレオチドによるDNA損傷から身を守っている。正常細胞ではMTH1の作用は重要ではないために、MTH1が新しいがん治療の標的分子の可能性が考えられた。理研天然化合物バンク(NPDepo)のライブラリーから化合物アレイを用いてMTH1と結合する化合物が探索した結果*in vitro*でMTH1を阻害する化合物が見出され、さらにその類縁体の活性評価から強力な1化合物が見出された。この化合物はMTH1の発現量が高いHeLa細胞に細胞死を誘導した。会場からはこの化合物のがん細胞に対する細胞死誘導効果とMTH1の発現量に相関関係があるか、など大きな関心を持って活発な議論がなされた。

W9-2は山本(広島大)らによって「NFκB DSE-FRET assayを用いたNFκBのDNA結合阻害剤の探索」と題する講演がなされた。NFκBはがん

細胞において慢性的に活性化し、悪性化に関わることが知られている。その構成因子の中でRelAのノックダウンがTNF-αの感受性を向上させ、細胞死を誘導することを演者らは既に見出していたことから、このRelAのがん治療の標的分子と考えられた。そこで演者らが開発したNFκB DSE-FRET assayを用いてRelAのDNAへの結合を阻害する化合物の探索が行われた。その結果、数μMのIC₅₀を示す化合物が見出され、ヒト膀胱がん細胞PK8を用いた検討ではKi67の発現低下、AnnexinV-PI陽性細胞が観察された。会場からはこの化合物のDNA結合阻害の特異性などについての質問があり、がん治療薬シードとしての可能性について今後の展開が期待される。

W9-3は伊藤(理研)らによって「選択的SIRT2阻害剤の同定と立体構造解析」と題する講演が行われた。NAD依存性脱アセチル化酵素SIRT2は近年、がん治療の新たな標的分子として注目されている。NPDepo化合物ライブラリーからSIRT2阻害物質を探索したところ複数の化合物が見出され、その中でもSIRT2に対する選択性、阻害活性が高い1化合物が得られた。この化合物とSIRT2の共結晶構造解析ではSIRT2の基質結合ポケットの奥に化合物が入り込み、活性中心近傍の立体構造を変化させることが示された。この化合物を白血病細胞に処理するとeIF5Aのアセチル化が亢進され、アポトーシスが誘導された。会場から構造-活性相関に関する質問があり、この化合物が有するアリル基がSIRT2の阻害活性に重要であることが説明された。本化合物がSIRT2阻害剤のシーズとして利用されることを期

待したい。

W9-4は大岡（衛研）らによって「TACC3分解誘導剤によるがん細胞のユビキチン化関連死」と題する講演が行われた。演者らは既にスピンドル制御タンパク質TACC3を標的としたKHS101とmethyl-bestatinのハイブリット低分子化合物SNIPER（TACC3）を開発しており、SNIPER（TACC3）によるがん細胞の細胞死誘導機構について検討した。SNIPER（TACC3）によるがん細胞の細胞死の過程でタンパク質の凝集体形成、小胞体ストレスの誘導、空胞形成が順に観察され、SNIPER（TACC3）はパラトーシス様の細胞死を誘導すると推測された。一方、タンパク質合成阻害剤やチオール抗酸化剤処理はこの空胞形成を抑制した。会場からはSNIPER（TACC3）の構造に関する質問などが出され、活発な討議が展開された。

W9-5は門之園（東工大）らによって「初代培養がんスフェロイドによる休眠がん細胞標的薬剤の探索と評価」と題する講演が行われた。低酸素や低栄養などの微小環境下ではがん細胞は増殖や代謝活動を停止した休眠状態になり、抗がん剤に抵抗性を示す。演者らは腫瘍の根治のために休眠がん細胞を標的とした新たな薬剤の開発を目指し、化学療法基盤支援活動より提供された標準阻害剤キットを休眠初代がんスフェロイド（CTOS）に作用させた。364化合物のうち数種類が休眠CTOSの再増殖を抑制し、細胞死を誘導した。また結腸がん細胞のCTOS、単層培養、スフェロイドでの IC_{50} 値は大きく異なることが示された。会場からはCTOSのサイズコントロールや細胞死誘導メカニズムに関する質問などが出された。腫瘍根治のために休眠CTOSの利用価値は高く、今後の展開が期待される。

本セッションでは幅広い内容が発表されたが、いずれも分子標的を通じてがん治療を目指すという本学会の精神を汲んだ研究成果であった。今回見出された化合物がリードとなり、ベッドサイドに届けられる薬剤に発展していくよう、今後を期待したい。



ワークショップ 10 イメージング、データベース解析

モデレーター 富田 章弘 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター
ゲノム研究部)

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科
生体分子機能工学専攻)

革新的かつ広く応用可能な創薬関連技術は、がんの基礎研究の成果を治療や診断に素早く応用するために、大変重要な役割を果たすと考えられる。こうした技術には、例えば、生体内で腫瘍を可視化する分子イメージング技術や腫瘍選択的な薬剤の送達を可能にするDDSなどがある。また、様々なオミクス解析技術も創薬支援技術としても大変重要な役割を果たしている。さらに、オミクス解析結果のデータベース化が進むにつれ、データベース解析技術を、薬剤の作用機序の推測や新しい作用機序を有する薬剤の探索などの創薬研究に、積極的に活用しようという動きもある。本ワークショップでは、こうした新しい技術の開発研究やオミクス解析・データベース解析を活用した創薬研究に関する、以下の5つの演題が発表された。

近藤(英)ら(新潟大学大学院医歯学総合研究科病理学分野)は、胆道がんに対する生体腫瘍イメージング技術について発表した。胆道がんにおいては、胆管内浸潤や周囲臓器への浸潤の精確な拡がりが見えづらく、肉眼的あるいは画像的に判定しにくい現状がある。演者らは、mRNA Displayを応用し作成したランダムペプチドライブラリーをソースとして、特定のがん細胞系統に対し高度吸収性を発揮する細胞透過機能を持つ特殊オリゴペプチドの開発技術を確認した。今回は、環状化フォームの“胆道がん高吸収性ペプチド”(胆管がんホーミングペプチド)について、in vitro study およびヒト胆管がん細胞移植担癌マウスモデルを用いたin vivo study を実施検討した研究成果を報告した。

室井ら(理研CSRS ケミカルバイオロジー)は、プロテオーム解析を用いた薬剤作用解析システムChemProteoBaseによって、がん代謝に作用する薬剤を処理した際に起こる、代謝関連タンパク質の変動を解析した。解糖系の阻害剤、呼吸阻害剤ではいずれも、解糖系の酵素の発現量が顕著な増加傾向が認められた。それに対して、mTOR 阻害剤では解糖系のタンパク質の発現量の減少傾向が認められた。また、ハイポキシアの条件やハイポキシアの状態をミミックする鉄キレーターでは、解糖系のタンパク質の増加傾向が認められた。これらの実験成績から、ChemProteoBaseを用いることによって、がん代謝作用薬の作用情報が迅速に得られることが期待されると報告した。

馬島ら((公財)がん研がん化療セ分子生物治療)は、がん分子標的薬および細胞傷害性制がん剤など、83化合物をヒトがん細胞株に処理し、網羅的遺伝子発現変動データを取得した。クラスター解析や主成分分析では、ドライバーがん遺伝子産物の阻害剤群(キナーゼ阻害剤など)は、他分類の制がん剤とは明確に異なる発現変動を共有するばかりでなく、それぞれの標的経路ごとに高精度に分類されることなどが明らかになり、各化合物の遺伝子シグネチャーはその標的分子や標的経路を反映することが確認された。これらの結果などにより、本系は新規化合物の標的予測や再評価に有用と考えられるものと報告された。なお、文部科学省新学術領域研究・がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動「化学療法基盤支援活動」の公開HP

(<http://scads.jfcr.or.jp/db/gene.html>)にて、同様の解析が実施可能とのことである。

二村ら（理研 環境資源科学研究センター）は、理研天然化合物ライブラリーNPDepoを用い探索し、カルボリン化合物NPD4152がsrc^{ts}-NRK細胞やHeLa細胞に対して顕著な増殖阻害活性を示すこと、また特異な線状構造を誘導することを見出した。次に、様々な抗がん剤が誘導するがん細胞の形態変化を数値化し、統計的に薬理作用と表現型を関連づけたデータベースであるモルフォベースに照合したところ、高いスコアで分類される標的は見つからず、新規な活性物質であることが示唆された。タイムラプス解析での検討から、NPD4152は、微小管やアクチン、中間径フィラメントなどの細胞骨格には影響を与えずに、細胞内に顆粒状の構造体や線状体構造を形成させることが明らかにされた。

秦ら（理研ライフサイエンス技術基盤研究センター）は、網羅的メタボローム解析を駆使し、肥満マウス肝発癌モデルにおける非環式レチノイドACRの抗癌作用について検討した。db/db肥満マウスに化学肝発癌物DENを投与し、その後ACRを投与した後、マウス肝組織を回収しメタボローム解析を行った。DEN単独群と比較してACR処理によって有意に変動した代謝物のPathway Cluster解析を行ったところ、“ABCトランスポーター”、“タンパク質の消化と吸収”、“不飽和脂肪酸の生合成”が抑制されていることが分かった。この結果を受け、ACRがこれらの経路から癌化進展過程における活発な細胞増殖に必要なタンパク質や脂質の供給を阻害する可能性が示唆されたと、報告した。

以上のように、本ワークショップでは、新しいイメージング技術やオミクスデータを活用した化合物探索・作用機序解明など、興味深い研究が報告された。こうした研究が、有用な診断薬や有効な治療薬の開発といった、がんの分子標的治療法の更なる進展につながっていくことを期待したい。



ワークショップ 11 耐性因子・感受性因子

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)
且 慎吾 ((公財) がん研究会がん化学療法センター
分子薬理部)

ワークショップ11 (耐性因子・感受性因子) は、臨床・前臨床の分子標的薬の耐性に関わる5つの演題が発表された。

ALK遺伝子の遺伝子融合は、一部の非小細胞肺癌で認められる。これまでにクリゾチニブをはじめいくつかのALKチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) が開発され、臨床で効果を上げているが、他のTKIと同様、薬剤耐性が問題となっている。片山ら (がん研) は、アレクチニブやセリチニブといった次世代のALK-TKIに対する薬剤耐性を、細胞株モデルおよび日本人患者サンプルを用いて解析した結果、ALK遺伝子の複数の耐性変異を同定した。スーパーコンピュータを用いた構造立体シミュレーションを行ったところ、これらの耐性変異はTKIへのアフィニティが低下していること、また、出現した薬剤耐性変異がTKIによってアフィニティが異なることが予想され、実際にアレクチニブ耐性変異であるI1171Tがセリチニブには感受性を示すことを実験的に明らかにした。以上の成果は、ALK患者に対する複数のALK-TKIを用いたより効果的な治療戦略を立てる上で非常に重要な知見であり、さらなる研究の発展が期待される。

悪性黒色腫で高頻度に認められるBRAF V600Eを特異的に抑制するベムラフェニブは、悪性黒色腫に著効を示すが、やはり耐性獲得後の再発が問題となっている。横山ら (富山大) は、アポトーシス誘導分子であるBAX/BAKに注目し、ベムラフェニブと併用することで顕著な抗がん効果を示す薬剤のスクリーニングを*in vitro*で行ったところ、ベムラフェニブがBAX依存的な抗がん

効果を示すこと、複数のCDK阻害剤がBAK依存的な抗がん効果を示すこと、両者の併用により相乗的な抗がん効果を示すことを明らかにした。今後、動物モデルを用いた相乗効果の確認が待たれる。

分裂期キナーゼであるAuroraキナーゼは、新たながん分子標的として注目されており、複数の阻害剤が臨床試験で評価中である。野口ら (慶應大) は、ヒト大腸がん細胞株HCT-116を用いてVX-680など複数のAuroraキナーゼ阻害剤の獲得耐性株を樹立して、その性状解析と耐性メカニズム解析を行った。その結果、単離したすべての耐性細胞株は多倍体化しており、1株でMDR1の発現上昇が、4株でAKT3の過剰発現が認められた。実際に、活性化型AKT3を遺伝子導入することにより、耐性が誘導されることから、AKT経路の活性化がAuroraキナーゼ阻害剤耐性に関わることが実験的に示された。これらの耐性機構がどのように実際の治療に応用されるか、研究の進展が期待される。

デスレセプターの1つであるDR5やそのリガンドであるTRAILは、がん細胞のアポトーシスを誘導することから、抗DR5抗体やヒト組み換え型TRAILを用いたがん治療法が開発され、現在臨床試験が行われている。熊崎ら (岐阜大) は、TRAIL耐性のメカニズム解析を行い、DR5の発現低下を明らかにした。また、DR5の発現低下を介した耐性克服薬のスクリーニングを行い、Xanthone誘導体である α -マンゴスチンを同定し、同化合物がmiR133bを介してDR5の表面発現を回復させることを示した。このことから、Xanthone

誘導体は、TRAIL-DR5を介した抗がん剤の効果増強のためのアジュバンドとして開発が期待される。

がん細胞ではワーブルグ効果により解糖系が活性化されており、有望ながんの治療標的と考えられている。小林ら（理研）は、解糖系阻害剤による効果的ながん治療法実現のために、解糖系阻害剤2-デオキシグルコース（2DG）の感受性を変化させるshRNAをスクリーニングしたところ、小胞輸送制御因子であるCOPB1とARCN1の発現ノックダウンにより2DGの抗がん作用が増強されることを明らかにした。脂肪分解酵素ATGLは脂肪滴においてトリグリセリドの分解に関わるが、ATGLの脂肪滴への局在はCOPB1とARCN1のノックダウンにより阻害された。また、ATGL阻害剤atglistatinでも同様に2DGの抗がん効果を増強した。以上のことから、解糖系阻害と脂肪分解阻害を併用することにより顕著な抗がん効果を示すことが示された。このコンセプトを利用したがん治療法開発が期待される。



ワークショップ 12 がん遺伝子産物・増殖因子

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)
宮澤 恵二 (山梨大学医学部 生化学講座第2教室)

イントロダクション

細胞増殖因子のシグナル伝達経路上には多くのがん遺伝子産物がマップされている。このため、分子標的探索の対象としての研究の歴史も長く、現在でも新しい知見が蓄積されつつある。本セッションでは、c-Src下流で働くFerキナーゼ、EphA2による細胞運動能の制御、BMP4によるBim1分解促進、TRB1によるCD44とROS産生制御、及びRNAヘリケースDDX6によるHer2とMycの発現制御に関する研究が報告された。

サマリー

W12-1では、愛知県がんセンターの小根山がc-Srcの下流因子の解析について発表した。c-Srcは脂質ラフトへの局在により活性が制御されており、ラフト外に移行すると異常なシグナル伝達により細胞にがん化の形質を誘導する。小根山は今回、ラフト外でのc-Srcシグナルに関与する標的分子としてチロシンキナーゼFerを同定した。Ferはc-Srcによるリン酸化により活性化し、さらにEzrin等をリン酸化してシグナルを伝達する。また、Ferのノックダウンが腫瘍形成能を低下させること、腫瘍組織においてc-Srcの発現/活性化に対応するようにFerのリン酸化が亢進していることが報告された。

W12-2では、富山大学薬学部の櫻井らがりガンド非依存的なEphA2シグナルの解析結果について発表した。EphA2はSer-897がリン酸化されると細胞運動性が亢進する。櫻井はTNF- α 刺激時のSer-897のリン酸化がRSK1/2によることを見いだした。また、EphA2のSer-897が恒常的にリン酸化している乳がん細胞株MDA-MB-231の運動性

もRSK阻害剤により低下した。さらにMDA-MB-231細胞のEphA2ノックダウンによる細胞運動性低下は、野生型やチロシンキナーゼ不活性型のEphA2によりレスキューできたが、Ser-897のアラニン変異体ではレスキューできなかった。RSK-EphA2経路の活性化と予後に負の相関があることも報告され、がん悪性化における本経路の重要性が示唆された。

W12-3では、東京大学医学部の横山らがBMP-4による大腸がんアポトーシス抑制機序について、新しい知見を発表した。大腸がんはBMP-4を自己分泌することによりアポトーシス抵抗性になっている。横山らはBMP-4シグナルを遮断した時に発現変化するタンパク質の解析からBimの関与を明らかにした。BMP-4はpro-apoptoticな分子であるBimの発現を低下させ、アポトーシスを抑制する。これは転写レベルの抑制ではなく、BMP-4はBimのプロテアソーム依存的な分解を促進することを見いだした。したがって、BMP-4によりBimを標的とするユビキチンリガーゼあるいは脱ユビキチン酵素の機能・発現が調節されている可能性が示唆された。

W12-4では、名古屋市立大学の井上が細胞がん化におけるTRB1の生理機能とがん分子標的としての可能性について発表した。TRB1はスキャフォールドタンパク質としてタンパク質分解やキナーゼを制御する事が報告されており、骨髄系腫瘍だけでなく固形腫瘍にも過剰発現が認められ、腫瘍の維持に関与する事が示唆されている。井上は、CRISPR/Cas9システムを利用してMCF7乳がん細胞でゲノム編集を行い、TRB1ノックア

ウト細胞を作成した。TRB1ノックアウト細胞はスフェア形成能の低下、ERK1/2リン酸化の低下、多くの抗がん剤に対する抵抗性の低下などが観察された。またCD44及びCD44vの発現が低下し、ROS産生が増加している事が明らかになった。これらの結果から、TRB1は、CD44vの転写を介してROS産生をコントロールする事により、腫瘍の進展と維持に關与する事が示された。

W12-5では、岐阜大学の岩附らがRNAヘリケースDDX6の胃がんにおける機能について発表した。ヒトB細胞リンパ種の染色体転座から見つかったDDX6はRNAヘリケースをコードしており、大腸がん等でもがん遺伝子として機能している事が報告されている。岩附らは今回胃がんでのDDX6の機能を解析し、胃がん臨床検体の約半数の症例でDDX6発現亢進が認められること、DDX6発現亢進症例の多くはHER2も発現亢進している事を明らかにした。胃がん細胞株でDDX6の発現を抑制すると、HER2、Myc、FGFR2の発現低下と増殖能の低下が認められ、また5-FU耐性の胃がん細胞株では、耐性が解除される傾向を示した。これらの結果からDDX6は多くの増殖シグナル経路を介してがん細胞の増殖制御に關与する事が示唆された。



ワークショップ 13 バイオマーカー

モデレーター 矢守 隆夫 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA))

井本 逸勢 (徳島大学大学院医歯薬学研究部
人類遺伝学分野)

がん分子標的治療薬は、標的分子を発現するがんに着効を示す一方で、標的分子が発現していない場合には治療効果が減弱する。したがって、分子標的の選択には、発がん過程に密接に関与しているとともにその機能を解明することが必要である。さらに、治療の対象となる患者の選択や治療結果の予測に有用なバイオマーカーを同定することも必須である。本ワークショップでは、分子標的治療法ならびに各種のがん治療における標的分子や分子経路の解明からバイオマーカーの開発を目指した5つの研究が紹介された。

柴田 (九州大学) らは、乳がん細胞株でのYB-1の発現誘導によりHER2発現上昇とER α 発現低下がER α 陽性細胞株のみで認められ、この時ER α がユビキチン化して分解が促進すること、ER α 強制発現でHER2発現低下とYB-1のHER2プロモータ領域の結合が減少が認められること、免疫組織化学的には閉経後の乳がん患者のみで核内YB-1発現とHER2発現が正に相関しER α 発現と負に相関することが認められることを報告した。その成果は、特定の乳がん患者においては、YB-1発現が、ホルモン療法やHER2標的薬治療のバイオマーカーになり得ることを示すものであった。

浅野 (大阪市立大学) らは、61名のトリプルネガティブ乳がん (TNBC) 患者を含む177名の術前生検標本を用いたアンドロゲン受容体 (AR) の免疫組織化学染色から、TNBC例におけるAR陽性率は非TNBC例より少ないものの、陽性者はNeo-adjuvant chemotherapy (NAC) 後の病理学的なCR率が低く再発率が高く非再発生存期間も短

いことを報告した。AR陽性TNBCは化学療法抵抗性であることから、この場合には抗アンドロゲン療法が有効な可能性があり、治療選択のマーカーとしての利用が期待される発表であった。

渡 (九州大学) らは、ヒト肝がん症例のがん組織から高分化型のHAK-1Aと低分化型のHAK-1Bの2つの細胞株を樹立して比較検討した。HAK-1Bは、通常のin vitroでの増殖はHAK-1Aと変わらないものの3次元培養やin vivoでの造腫瘍性は亢進し、mTORC1阻害剤に高感受性を示し、さらにmTORC1の自己リン酸化部位Ser2481のリン酸化がmTORC1阻害剤やRaptor siRNAにより選択的に阻害された。未分化な肝がんのmTORC1経路への依存は、詳細なmTORC1経路活性化の分子機構は不明で原因となる変異の有無もまだ検討されていないが、分子標的経路として有望であることが期待された。

渡邊 (愛媛大学) らは、HCVウイルスの増殖を阻害するProtein kinase R (PKR) が肝がんのがん部に高発現していることに着目し、肝がん細胞株にHCVを感染させた亜株を作製して、PKRがErk1/2のリン酸化によりc-Fosの発現を、JNKのリン酸化によりc-Junの発現を上昇させて、細胞増殖を亢進させ、またC型に限らず肝がん組織ではPKRとc-Fos・c-Junの発現量が相関することを報告した。ERKやJNKのリン酸化がPKRによる直接的なものかどうかは不明であるものの、PKRが肝がん細胞増殖のバイオマーカーになり得ることが示された発表であった。

広津 (山梨県立中央病院) らは、肝がん、肺がんのSignificantly mutated gene (SMG) のターゲ

ットリシーケンスの結果から、数少ない頻度の高い変異経路と頻度の低い様々な変異経路を検出したことを報告した。治療対象になり得る変異経路の検出により、有効な分子標的治療薬の選択が可能になることが予測され、今後の分子標的治療の発展に寄与する発表であった。

バイオマーカー研究の発展には、治療の選択、治療効果の予測やそのモニターに寄与することが証明されていくことが必要である。今回示された様々な候補は、今後その有用性が後ろ向き、さらに前向きに検討され、真のバイオマーカーとして発展していくことを期待させるものであった。



ワークショップ 14 ホルモン受容体・サイトカイン

モデレーター 片桐 豊雅 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター
ゲノム制御分野)
松井 順二 (エーザイ株式会社
オンコロジー創薬ユニット)

EGF受容体阻害剤に代表されるような発がん重要な役割を果たすドライバー遺伝子を標的とした治療薬やホルモン受容体を標的とした治療薬は、標的分子の活性化型遺伝子変異や高発現している癌に対して劇的な治療効果を示してきた。しかしながら、完全寛解に結びつくケースは多くなく、いずれは標的分子の新たな変異の出現やバイパス経路の活性化、癌細胞の上皮間葉転換、薬剤排出機構の亢進などにより治療抵抗性を示すことが、臨床上大きな課題となっている。そのため、既治療薬とは異なるメカニズムで重要な役割を果たすがん分子標的の同定および新規薬剤の発見・開発は喫緊の課題となっている。また難治性の癌においては、癌の早期発見・診断につながるバイオマーカーの検討も必要である。本ワークショップではホルモン受容体・サイトカインに関係する5演題(①新規がん分子標的としてエストロゲン受容体(ER α)陽性乳がんを高発現するBIG3を標的とした化合物の新たな発見、②前立腺がんにおけるアンドロゲンシグナルを阻害するandroprostamine Aの基礎検討、③ドラックリポジショニングによる骨破壊因子抑制剤Bisphosphonates/Statinの開発の可能性、④腫瘍関連繊維芽細胞を標的とするケモカイン受容体CCR5阻害剤の抗がん剤治療法の可能性、⑤子宮間葉系腫瘍に対するカベオリンの標的分子としての生物学的解析)分子の生物学的解析が発表された。

徳島大学の吉丸らは乳がんの分子標的の一つであるER α の新たな活性化制御分子としてBIG3をこれまでに同定し、BIG3を標的とした乳がん

治療法の創製について報告した。BIG3はER α の阻害因子であるProhibitin 2 (PHB2) と結合することにより、ER α をPHB2から開放して恒常的な活性化を誘導する。新たな治療薬開発を目的とした結合阻害ペプチド(ERAPペプチド)、また代謝的な安定性も期待できる天然物キサントフォーム(XN)を作成、および抽出し、PHB2のER α 活性抑制機能の再活性化により、E2依存的な遺伝子発現誘導(genomic経路)を抑制した。また、乳がんのホルモン療法耐性に関与するとされるE2依存的なIGF-1R β を介したリン酸化経路(non-genomic経路)を抑制することを明らかにした。さらにはこれらはE2依存的な乳がん細胞の増殖を抑制するだけでなく、ホルモン療法耐性乳がん細胞に対しても増殖抑制効果を示すことを明らかにした。今後、既存の内分泌療法とは異なった新たな治療薬へと発展することを期待したい。

微生物化学研究所の山崎らはヒト前立腺癌細胞株LNCapを用いて、アンドロゲン依存性増殖とアンドロゲン非依存性(血清下)での増殖に対する、約10万の微生物代謝物のスクリーニングから新規構造を有するandroprostamine A (APA)を発見した。癌細胞の増殖阻害パネル実験では、増殖阻害活性は全く示さず、アンドロゲン依存的な前立腺癌細胞株にのみ増殖阻害活性を示す、極めて高い細胞選択性を示す化合物であった。一方ではアンドロゲンレセプター(AR)に直接アンタゴニストとしては作用せず、またAR自身の発現を変化させなかったが、アンドロゲン刺激下における下流分子であるPSAのmRNAおよび

タンパクレベルで阻害した。今後の研究により、APAのメカニズムの解明の究明と、さらなる合成展開によるin vivo試験での検討により新規薬剤としての可能性がさらに探求されることが期待される。

近畿大学の武田らは破骨細胞分化促進分泌タンパク質であるMIP-1 α が多発性骨髄腫患者の血清中に多量に存在することに着目し、既に多発性骨髄腫において臨床応用されているbisphosphonatesおよび脂質異常症治療薬であるstatinsがMIP-1 α の発現および分泌を抑制することを証明した。その作用機序としては、多発性骨髄腫細胞において、Rasの細胞膜へのプレニル化を阻害による下流シグナルERKおよびAKTのリン酸化を抑制し、その下流の転写因子であるAML-1Aの発現低下を導くことでAML-1A 標的遺伝子であるMIP-1 α の発現を抑制することが明らかとなった。これらの結果はbisphosphonatesおよびstatinsが既報とは異なる作用としてMIP-1 α の転写抑制を通じたものであり、これらが多発性骨髄腫に対するドラッグリポジショニングとしての可能性を示唆するものであった。

金沢大学の田辺らはこれまでに多発性大腸腫瘍の発症にはケモカインCCL3 (MIP-1 α) とその受容体であるCCR5を介した繊維芽細胞の集積が重要であることを明らかにしており、本会ではCCR5阻害作用を示す低分子化合物Maravirocを、アゾキシメタン (AOM) およびデキストラン硫酸 (DSS) 投与による多発性大腸腫瘍発症マウスに経口投与することで大腸腫瘍内繊維芽細胞数の抑止、大腸腫瘍の発生を顕著に抑制することを明らかにした。さらに、異なる大腸腫瘍発生マウスモデル (大腸癌細胞株の盲腸漿膜下摂取による発症) においてもMaravirocは大腸腫瘍の発生を顕著に抑制した。投与による副作用として若干の体重減少があるものの大きな影響は認められず、今後治療薬としての可能性がさらに探求されることが期待される。

信州大学の林らはプロテアソーム構成因子LMP2欠損マウスにて子宮肉腫が高頻度に発症す

ることを発見し、子宮間葉系腫瘍の生検組織のうち、特に子宮肉腫においてLMP2の高頻度の発現低下を明らかにした。さらに、LMP2に着目したDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイル解析により、血管形成に関与するカベオリン (caveolin-1) の発現を見いだした。カベオリンの子宮間葉系腫、特に子宮肉腫における特異的マーカーとなる可能性が示唆され、今後のさらなる解析が期待される。



ワークショップ 15 細胞周期

モデレーター 馬島 哲夫 ((公財) がん研究会がん化学療法センター
分子生物治療研究部)
吉田 稔 (国立研究開発法人理化学研究所
吉田化学遺伝学研究室)

がん細胞は正常細胞に比して高い増殖性を示す。このことからその増殖に伴う細胞周期進行の亢進は、細胞分裂を標的とするチューブリン標的薬剤など種々の古典的な制がん剤の標的とされてきた。さらに近年、CDK阻害剤やAurora、Polo-like kinase阻害剤など、細胞周期の制御因子を標的としたよりがん選択的作用をもつ薬剤も開発され、その臨床治験が盛んに進められている。このような背景の中、本ワークショップでは、細胞周期やチェックポイント制御に関わるより新しい機構や分子メカニズムを標的とした薬剤に関する発表がされた。またこれらの発表に対して活発な討論がなされた。

核小体ストレスは、薬剤や栄養飢餓などによるリボソーム異常に応じて発動されるストレス

応答であり、リボソーム蛋白質が核小体から放出され、核小体外にあるMDM2との結合を介してp53を安定化、活性化させるものである。河原(鹿児島大院)らは、ヒトグリオーマの予後決定に関わる19q13領域にあるPICT1遺伝子の機能解析から、PICT1遺伝子欠損や発現低下によって核小体ストレスが誘導され、DNA損傷なしにp53を増大させて細胞増殖が停止することを見いだしていた。そこで、核小体ストレスを誘導する新しい抗がん剤開発を目指し、Fluoppi法という蛋白質間相互作用を細胞内で可視化するシステムを用いて核小体蛋白質とMDM2の結合を誘導する化合物のスクリーニングを行った。その結果、がん化学療法支援班の阻害剤キットや既存薬ライブラリーなどから活性物質としてCDK阻害剤

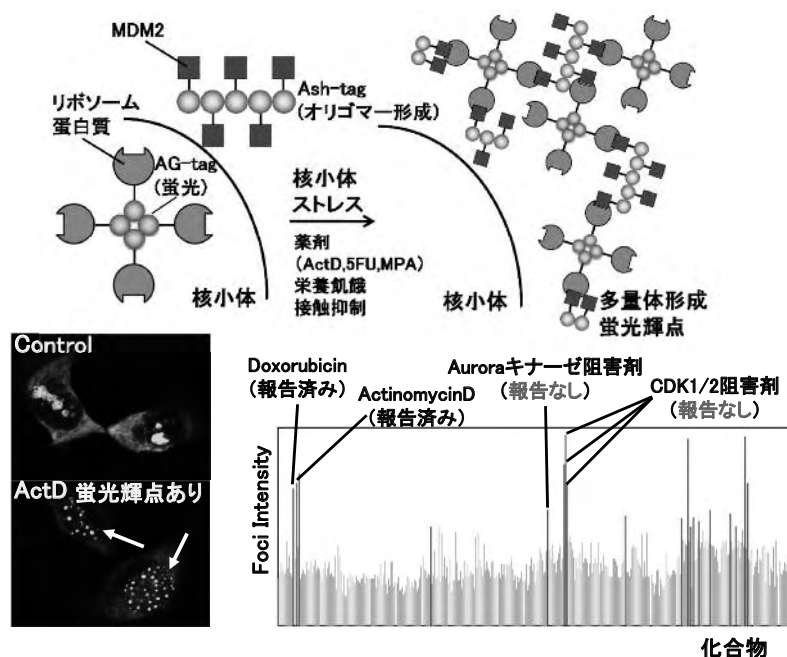


図1 核小体ストレスを誘導する薬剤の探索系と同定された化合物

やAuroraキナーゼ阻害剤などを見いだした(図1)。これらの化合物によるM期進行阻害と核小体ストレスとの新たな関係が示唆された。

曾和(京都府立医大)らは、漢方の強心剤として有名な生薬センソに含まれる抗腫瘍活性成分であるresibufogeninによって誘導されるヒト大腸がん細胞株HT-29の細胞周期阻害について詳細に解析した。本化合物はサイクリンD1の低下とリン酸化RBの減少を伴ってG1期停止を誘導した。サイクリンD1の減少はプロテアソーム依存的事であったことから、GSK-3 β によるサイクリンD1のリン酸化を介した分解系を促進していることが示唆された。実際、GSK-3 β 阻害剤がresibufogeninによるサイクリンD1の発現低下を回復させた。すなわち、resibufogeninはGSK-3 β を活性化することによって、サイクリンD1の分解とRBのリン酸化阻害を誘導し、細胞周期のG1期停止を誘導するユニークな作用機構をもつことが明らかになった。

北尾(九州大)らは、昨年に切除不能進行再発結腸・直腸がんに対して承認された新規経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍薬TAS-102の抗がん作用機序を解析し、報告した。TAS-102の主成分であるトリフルリジン(FTD)でヒト大腸がん細胞株を処理すると、処理後の初期段階でChk1リン酸化の誘導やp53、p21蛋白質の蓄積が生じ、G2期停止が見られた。さらにFTDはゲノムDNAに多く取り込まれた。しかし、FTDは、flurodeoxyuridineのようなDNA鎖切断はほとんど誘導しなかった。これらの結果より、TAS-102が臨床において、DNA鎖切断を誘導する標準化学療法に不応性の大腸がんにも有効性を示す機序として、DNA鎖切断を介さないDNA損傷応答の関与の可能性が示唆された。

甲斐田(富山大)らは、がんの新しい標的経路として、RNAスプライシングに着目し、スプライシング阻害剤、とくにスプライソスタチンA(SSA)によるG2/M期停止のメカニズムを解析した。その結果、SSAはG2/M期の進行に重要な役割を果たすサイクリン遺伝子群の発現を遅延さ

せることがわかった。SSA処理細胞では、紡錘体が形成されず、染色体がドット上に存在する像が観察された。この表現型はAurora kinaseやPolo kinaseの阻害によりみられる。SSA処理によりサイクリン遺伝子群やAurora kinase、Polo kinaseの発現低下が見られることから、これらがG2/M停止の機序であることが示唆された。RNAスプライシングがどのような機構でがん選択的な増殖阻害を誘導するのかの分子機序については今後さらなる解析が待たれる。

白井(筑波大)らは、細胞内微小管伸長に関わる中心体蛋白質である γ -チューブリンを新たながん分子標的として着目し、その阻害剤(特異的な結合物質)を探索した。その結果、glaziovianin A類縁体のひとつgatastatinを新規 γ -チューブリン阻害物質として同定した。Gatastatinは、*in vitro*で、 γ -チューブリンのGTPや微小管との結合を阻害し、また γ -チューブリン依存的な微小管重合も阻害した。またがん細胞への効果を検討したところ、 γ -チューブリンの中心体局在を制御するPolo-like kinase1阻害剤との併用により強い増殖抑制活性が示された。Gatastatinは、細胞レベルでの検討では一部のがん細胞に毒性が見られるようであり、その機序については現在検討中とのことである。こうした解析から、 γ -チューブリンを標的とする薬剤が新しいタイプの制がん剤となる可能性が示唆された。

以上のように、本ワークショップで発表および討論された分子機構や薬剤は、新しい切り口による分子標的薬の創製への足がかりとなるアカデミアからの研究成果である。ただし、その阻害ががん選択的に治療効果を示すことを理論的により明確にするため、さらなる研究の進展が期待される。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

がん細胞増殖抑制活性を有する miRNA 阻害剤による DNA 損傷応答の誘導

岡本 有加 (公財) がん研究会がん化学療法センター
ゲノム研究部

この度は、『第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞』を受賞させて頂き、誠にありがとうございます。会長の今村 健志先生、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に深く感謝致します。今回は、天候不順により、今村先生をはじめ諸先生方、運営委員会の方々も本当に大変なご苦労があったと存じます。そんな中、こうした賞を賜りまして、大変記憶に残る学会となりました。受賞対象演題は、『がん細胞増殖抑制活性を有するmiRNA阻害剤によるDNA損傷応答の誘導』です。

マイクロRNA (miRNA, miR)は、遺伝子発現制御を介してがんの発症・進展に深く関与しており、分子マーカーや治療標的への応用に向けた研究が進んでいます。本研究では、がん治療における新規核酸医薬として応用可能なmiR阻害剤の同定を目的として、これまでに約1000種類のmiR阻害剤ライブラリーを培養がん細胞株に処理し、細胞の増殖抑制を指標としたスクリーニングを実施してきました。その結果、高い増殖抑制効果を認めた5種類のmiR阻害剤に対して、増殖抑制活性の作用機序の解析を進めました。まず、miR阻害剤の標的選択性を検討し、選択性を有するmiR阻害剤を選抜しました。次に、miR阻害剤による増殖抑制の作用機序解明のため、マイクロアレイ法によるmiR阻害剤を処理した細胞の網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、驚いたことに、これらの阻害剤は共通した遺伝子の発現変動を誘導することを見出しました。また、これらの阻害剤のそれぞれの標的miRの内一つが共通して発現低下していることも見出しました。更に、既知の化合物との発現シグネチャーの比較解析から、この共通する遺伝子発現変動パターンが、DNA損傷を誘導する抗がん剤、

特にCamptothecin類に類似することが明らかとなりました。DNA損傷応答の誘導は、マーカーの一つであるリン酸化H2AXの増加によっても確認されたことから、同定したmiRNA阻害剤による細胞増殖抑制にはDNA損傷応答の異常が関与すると考えております。今後は、共通して発現低下していたmiRの、がん分子標的としての可能性をより詳細に検討し、新規分子標的薬への展開に繋がるような研究に発展させていきたいと考えております。

最後に、本研究は、がん研究所 がん化学療法センター ゲノム研究部部長の富田章弘先生、並びに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行っております。この場を借りて深く御礼申し上げます。特にデータ取得にご協力頂いた谷さん、塚原さん、バイオインフォマティクス面を支えて下さった小井土さん、ありがとうございました。また、発表に際し貴重なご助言を下された先生方にも深く御礼申し上げます。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

培養細胞株と患者検体を用いた ALK 阻害薬耐性機構の解析

片山 量平 (公財) がん研究会がん化学療法センター
基礎研究部

この度は、「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、誠に光栄に存じます。会長の今村健志先生、選考委員の先生方ならびに関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

今回我々が発表した演題は「培養細胞株と患者検体を用いたALK阻害薬耐性機構の解析」です。肺がんにおけるALK融合遺伝子は2007年に間野博士らのグループにより発見された新規がん遺伝子であり、融合遺伝子形成の結果生じるALK融合たんぱく質のチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、強力ながん化を有します。従ってALK陽性肺がん細胞はCrizotinibなどのALKチロシンキナーゼ阻害薬(ALK-TKI)に高い感受性を示します。これまでの臨床試験の結果から、Crizotinibをはじめ、複数のALK阻害薬において、ALK陽性肺がんでは顕著な腫瘍縮小効果が報告されてきました。しかしながら、いずれの場合でも、1年から数年以内にほとんどの症例において獲得耐性が生じ、再発してしまうことが大きな問題となっています。我々はこれまでに、ALK-TKI特にCrizotinibの耐性機構を複数同定し発表して参りましたが、本発表では、ALK-TKIの中でも、Crizotinibに加えて2014年に日本で承認されたAlectinibに対する獲得耐性機構を、培養細胞株と、Alectinib治療後に出現した耐性腫瘍組織を用いて培養細胞株を樹立し、その耐性機構を解析しました。さらに、京都大学、理化学研究所との共同研究から耐性変異がALKのキナーゼ領域の構造に及ぼす影響を、スーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーションにより解析し、ALK-TKIとALKキナーゼの結合自由エネルギーの算出を行いました。その結果、新たなAlectinib耐性変異の同定と、その耐性変異がALKとAlectinibの結合に及ぼす影響を明らかにしました。さらに、欧米で承認されているALK阻害薬

Ceritinibが計算上は結合親和性の低下を起こさず、確かに細胞レベルの実験でも同定したAlectinib耐性変異体にも有効であることを見出しました。

本研究遂行に当たり苦勞した点は、同意を頂いた患者様の検査の残余検体などから培養細胞を樹立する点などでしたが、この演題賞を頂戴し、今後もなお一層努力し、耐性細胞の特性をより深く理解し、新たな治療法の同定をめざしていきたいと思っております。本研究は、公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 藤田直也所長、有明病院呼吸器内科西尾誠人部長をはじめ当会の多くの先生方、京都大学医学系研究科奥野恭史教授、理化学研究所荒木望嗣博士、ならびに多くの研究者の方々、そして本研究への参加の同意を頂き、残余検体のご提供を快諾くださった患者様の御協力の下行うことができました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

ASK1は血小板の機能及び肺へのがん転移を制御する

神山 美樹 東京大学大学院薬学系研究科 細胞情報学教室

この度は「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の今村健志先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に感謝申し上げます。受賞対象研究は「ASK1は血小板の機能及び肺へのがん転移を制御する」です。

当研究室で同定されたASK1は、細胞のストレス応答性シグナル伝達経路として重要なJNK経路やp38経路をリン酸化により制御するMAP3K分子の1つです。過去の研究成果から、ASK1は腫瘍形成で多様な役割を担うことが明らかになった一方、がん転移における役割は解析されていませんでした。そこで今回マウスの肺転移モデルを用いて、ASK1のがん転移における役割を検討しました。

肺への高転移性を示し、ルシフェラーゼを発現するルイス肺がん細胞をマウスに尾静脈注射して解析すると、ASK1欠損マウスでは単離した肺溶解液のルシフェラーゼ活性及びIVISで検出されるシグナルが顕著に減弱し、マウス個体の劇的な生存延長が確認できました。さらに、ASK1欠損マウスでは尾静脈注射3時間以降の肺溶解液のルシフェラーゼ活性が減弱した一方、癌転移の増殖過程に対しては有意な差が認められず、ASK1はがん細胞が血管外遊出をする前の比較的早いSeeding過程でがん転移に関与すると考えられました。以上より、Seeding過程への関与が知られる血小板でのASK1ががん転移に関わるのではないかと推測しました。血小板は血中でがん細胞を取り囲み、様々なメカニズムを介してがん転移を促進します。そこで血液成分を解析すると、ASK1欠損マウスの血小板数及び血液パラメーターは野生型マウスと差がなかった一方、血小板の活性化や凝集への関与が知られるp38や

JNKのリン酸化レベルが、ASK1欠損マウスの血小板で低下していました。さらにASK1欠損マウスは*in vivo*で出血や血栓形成遅延傾向を示し、ASK1欠損マウスの血小板は*in vitro*で特定の凝集刺激に対する凝集能が低下していました。これらの血小板機能低下の表現型は、血小板並びに前駆体の巨核球特異的なASK1のコンディショナルノックアウトマウスでも確認できましたが、このマウスの肺へのがん転移の有意な減弱は見られなかったため、他の細胞種におけるASK1のがん転移への関与が考えられます。

現在は他の候補細胞種におけるASK1のコンディショナルノックアウトマウスの作製を進めており、来年度の学術集会にて研究成果をご報告できるよう、今回の受賞を励みに今後の研究に一層邁進してまいります。そしてASK1のがん転移への関与メカニズムをさらに詳細に明らかにし、ASK1が新たな抗がん剤の分子標的となり得るかどうかを検討したいと考えております。

最後に、本研究の遂行にあたりご指導・ご協力をいただいた、東京大学・宮園浩平教授、江幡正悟特任講師、高橋恵生先生、東京薬科大学・渡部徹郎教授、山梨大学・井上克枝准教授、田村彰吾先生、白井俊光先生ならびに富山大学・早川芳弘准教授にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

核小体ストレス応答機構による腫瘍化進展制御と抗がん治療戦略

河原 康一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
腫瘍学講座・分子腫瘍学分野

このたびは、本学会の優秀演題賞を賜りまして大変光栄に存じます。本集会の会長である今村健志先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

核小体ストレス応答は近年明らかになったがん抑制因子p53を制御する機構です。p53はこれまで、DNA損傷や、発がんストレスによって活性化される機構が活発に研究されてきました。これらに加えて、核小体を起点としてp53を活性化する核小体ストレス応答の存在が新たに明らかになってきました。核小体ストレス応答は、Actinomycin D等の薬剤や、接触抑制、栄養飢餓によりリボソーム構築過程に異常が生じると起動し、リボソーム蛋白質が核小体から放出され、これが核質にあるMDM2と結合し、機能を阻害します。結果として、p53の増加により細胞増殖が抑制されます。我々は核小体ストレス応答を制御する新規分子PICT1を同定し、その遺伝子欠損マウスや、腫瘍検体を用いた解析から、このストレス応答がDNA損傷なしに、p53を増加させ腫瘍化進展を抑制することを見出しました。これらの結果から、核小体ストレス応答はDNA損傷で起こる副作用を生じない魅力的な抗がん治療標的となると考えられました。

そこで次に薬剤スクリーニングに適応できる核小体ストレス応答のレポーターシステムの構築を行いました。核小体ストレス応答にはMDM2とリボソーム蛋白質との結合という特異的な分子変化が存在することから、これら分子結合を検出するシステムが組めれば、核小体ストレス応答のレポーターシステムとして活用できると考えました。まず最初に、この分子間結合を検出できるFRETプローブの作製に試みしました。残念なことにこの検出系では、結合によるFRETシグナルが低く、様々な変異体や部分断片

の蛋白質を試すなどで改善を試みましたが、暗中模索を繰り返すだけで、感度が高く安定性があるスクリーニングシステムの構築には至りませんでした。そこで次に、分子間結合を蛍光輝点シグナルとして検出するFluoppi法を試したところ、正確性、感度ともに優れた定量値を示しました。さらに、化学療法支援活動班よりご供与いただいた阻害剤キット（約400種の既存の阻害剤）をスクリーニングし、既知の作用物質であるActinomycin Dに加え、mTOR、CDK、Auroraキナーゼ、HDAC阻害剤等のこのストレス応答への関与が知られていないヒット化合物を得ることができました。核小体はM期の初期に消失し、M期が完了すると再構築され、ダイナミックに変貌します。CDK、Auroraキナーゼ阻害剤はM期の移行/進行を障害することから、核小体ストレス応答は、M期の核小体ダイナミクスを制御する新たな役割を果たす可能性が考えられ、現在この可能性の検証を進めています。

今にして思えば、レポーターシステムの構築は、新天地の研究室で初めて取り組んだ課題であり、結果をあせるあまり気負い、FRET法に固執しすぎていたように思います。検出法を変更することで、非常にスムーズに系の構築がなり、運よく正確性の高いシステムを組むことができました。今後はこのシステムを活かし、これまで知られていない核小体ストレス応答の役割の解明やこの応答は標的とした抗がん剤の開発を進めていき、がん分子標的治療に大きく貢献できるように、研究に取り組んでいきたいと考えています。

最後に、本研究は所属研究室の古川龍彦教授をはじめ、研究室メンバーのあたたかいご支援をいただいていたものであり、この場を借りて、深くお礼を申し上げます。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

化合物アレイを用いた新規 MTH1 阻害剤の探索

河村 達郎

理化学研究所 環境資源科学研究センター
ケミカルバイオロジー研究グループ

この度は「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の今村健志先生、選考委員の先生をはじめ、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。受賞対象研究は「化合物アレイを用いた新規MTH1阻害剤の探索」です。

がん細胞では正常な細胞に比べて活性酸素種(ROS)のレベルが高く、そのため酸化ストレスによるダメージを緩和するシステムへの依存度が高いことから、レドックス制御に関わる分子はがん治療の標的として近年特に注目されています。我々が研究対象としている酸化プリンヌクレオチド加水分解酵素MTH1もこうした分子の1つであり、酸化ストレスにより生じた酸化ヌクレオチドのDNAへの取り込みとそれにより引き起こされるDNA損傷を介した細胞死を抑制することでがん細胞の生存を促進すること、さらに正常な細胞はがん細胞に比べてMTH1への依存度が低いことをHelledayらが昨年*Nature*誌に報告したことでがん治療の標的分子として注目が集まりました。

本研究で新規MTH1阻害剤の取得が奏功した要因は、所属研究室の長田裕之先生らにより開発された基盤技術である化合物アレイを活用した点です。スクリーニング系のスループットはMTH1に限らずタンパク質の阻害剤を取得する際の重要な要素ですが、本研究では最初に化合物アレイを用いたことでライブラリーの約3万化合物全てに対して時間のかかる酵素アッセイを行うことなく、一気にMTH1と結合する化合物21種類に絞り込むことができました。そして、この中の1化合物の類縁化合物のMTH1阻害活性を集中的に調べることにより、昨年報告された既知のMTH1阻害剤とは基本骨格の異なる新たな

MTH1阻害剤を見出すことが出来ました。学術集会では発表できませんでしたが、構造活性相関のデータや細胞レベルでのMTH1阻害を示唆するデータも得られており、ケミカルバイオロジーの手法を用いた抗がん活性物質の取得という点で本研究は成功したといえます。

一方で、課題も残されています。ほとんどの化合物は細胞内で複数の分子に作用しますが、我々の見出したMTH1阻害剤も特異性の検証が不可欠です。また、昨年報告された複数のMTH1阻害剤もそれぞれかなり異なるプロファイルを示すことが解析の過程で分かってきました。こうした点についてさらに解析することにより、がん治療におけるMTH1阻害剤の有用性について理解が深まるのだと考えています。今回栄誉ある賞をいただいたことを励みに、今後もより一層研究に精進していく所存です。

最後になりましたが、本研究の遂行に当たって御指導いただきました理化学研究所・環境資源科学研究センターの長田裕之先生、並びに御協力いただきました研究室員の皆様に、この場を借りて御礼申し上げます。



第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

膀胱癌悪性化規定因子である 新規核小体蛋白質 DDX31 の機能解析

大豆本 圭 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・
ゲノム制御分野

今回は「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」に選出頂き大変光栄に存じます。選考委員の方々や本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。私は浸潤性膀胱癌を対象とした網羅的遺伝子発現解析を通じて膀胱癌発症・進展の分子機構の解明および臨床現場で求められている新規療標的の臨床応用をテーマに研究に献身してきました。本学会にて発表した分子機構を発見するまでの過程は長いものでしたが、このような榮譽ある賞を受賞できたことは今後の研究の励みになりさらに一層邁進していきたいと思えます。

受賞対象の研究は、「膀胱癌悪性化規定因子である新規核小体蛋白質DDX31の機能解析」です。浸潤性膀胱癌は膀胱全摘術が行われますが再発率が高く、特に転移症例に対しては化学療法が標準治療ですが、その効果は限定されることや重篤な副作用が深刻な問題となっており、新規治療法の開発が求められています。

我々は、以前構築した浸潤性膀胱癌を対象とした網羅的遺伝子発現解析に基づき、正常尿路上皮組織と比較して顕著に癌組織で高頻度に発現亢進している核小体蛋白質DDX31(DEAD box polypeptide 31)に着目しました。これまでに、当研究室の解析によりDDX31はp53野生型の腎淡明細胞癌においても高頻度の発現亢進しており、腎細胞癌細胞においてDDX31は核小体シャペロンタンパク質であるNPM1(Nucleophosmin)との結合を介してp53-HDM2経路を制御していることをすでに証明していました (Cancer Res 2012;72: 5867-5877)。しかしながら、浸潤性膀胱癌ではそのほとんどがp53変異型を有すことから、その癌悪性化には腎細胞癌とは全く異なる分子機構が存在するのではないかという仮説をたて、p53変

異型の膀胱癌細胞株においてDDX31をsiRNAにて発現抑制した結果、驚くべきことに増殖能には全く影響せず、浸潤能が顕著に低下することがわかりました。一方、DDX31低発現細胞株に過剰発現させると浸潤能が亢進することからも、DDX31は膀胱癌において浸潤能を増強させる因子であることが示唆されました。さらに、臨床検体を用いた免疫染色解析と膀胱癌細胞株を用いた発現解析からDDX31が核小体だけでなく細胞質においても局在し、EGFR安定化およびEGFR-Aktリン酸化シグナル活性化への関与が示唆されました。今後、さらに研究を進めることでDDX31を標的とした新たな治療法を提案できればと考えています。

この研究は徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・ゲノム制御分野・片桐豊雅教授のご指導とスタッフの皆様のご協力のもと、また徳島大学大学院医歯薬学研究部・疾患病理学分野・上原久典先生、国立がん研究センター創薬臨床研究分野ユニット長 尾野雅哉先生、徳島大学大学院医歯薬学研究部・泌尿器科学分野 金山博臣教授との共同研究下に行われたものです。この場をお借りしまして厚く御礼申し上げます。



ポスター賞

幹細胞移植におけるTrametinibを用いた選択的免疫抑制と抗腫瘍効果の温存

板村 英和

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

この度は思いもかけず第19回 日本がん分子標的治療学会学術集会 ポスター賞に選んでいただき、驚いております。会長の今村先生を始め、選考委員ならびに本学会の先生方には心より感謝申し上げます。

私は元来、血液内科医として臨床に携わっていました。同種造血幹細胞移植は、そのままでは治癒を望めない難治性造血器腫瘍に治癒をもたらし得る魅力的な治療オプションです。しかしドナーT細胞による免疫反応である移植片対宿主病(Graft-versus-host-disease ; GVHD)は大きな障壁であり、実際私は何度も悔しい思いをしました。

GVHDを来すのは未分化なnaïve T細胞であり、機能分化したmemory T細胞は抗ウイルス免疫や抗腫瘍免疫などのいわば有益な反応を担うと考えられています。進藤らはT細胞におけるMAPKカスケードの一分子であるERKのリン酸化に着目し、MEK阻害剤によりnaïve T細胞を選択的に抑制できる一方、memory T細胞を温存できる事をヒト細胞で見出しました。この報告に基づき、マウスGVHDモデルでの解析を行い、京都府立医大の酒井先生らが開発され、米国では既に悪性黒色腫で承認されている、MEK阻害剤 trametinibを用いることでGVHDを抑制し、また同時に抗腫瘍免疫 (Graft-versus-Tumor effects : GVT) を温存することが可能か検証を行いました。

放射線照射したレシピエントマウスにドナーマウスの骨髄とT細胞を移植し、GVHDを発症させるというモデルを複数構築しました。当初は

これまで基礎研究へのなじみがなかった私にとってマウスを扱い実験を行う事は患者への診療・処置とは比較にならないくらいハードルが高く、不器用な私はよくマウスに噛まれたものでした。そのような手探りの中から始まった解析結果からは、trametinib投与群において有意に生存の延長に加え、体重減少の抑制や下痢などGVHD症状が改善している事を認めました。またtrametinibはドナーCD4および8陽性T細胞中のERKのリン酸化を抑制し、naïve T細胞分画を温存、memory T細胞への機能分化を抑制しました。病理組織学的にも、trametinib投与群では大腸・皮膚でのGVHD症状が改善しました。

一方、骨髄移植時に腫瘍細胞株P815を同時に輸注すると、マウスは早期に腫瘍死を来しますが、T細胞を輸注するとGVT効果によりその生存が延長します。P815とT細胞を移植した上でtrametinibを投与しても、vehicle投与群に比して生存の短縮はみられず、GVT効果がtrametinib投与によっても損なわれないことが示唆されました。またtrametinib投与群の生存はむしろ延長している傾向である事、脾細胞への障害の軽減なども見受けられ、これはtrametinibに伴うGVHDの抑制効果も併せて発揮されていると考えられました。

以上より、マウスモデルにおいて分子標的薬であるtrametinibは選択的にGVHDを抑制し、なおかつGVT効果を減弱することなく温存できる事が示されました。本研究結果を受け、早期に臨床試験を開始し、GVHDで苦勞する現場の医師や患者さんへ福音を届けられるようにより一層精進したいと思います。

最後になりましたが、本研究に関して御指導いただいた進藤岳郎先生、木村晋也教授をはじめ、多数の共同研究者の方々に深く御礼を申し上げます。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

がん診断のためのラマン分光・イメージング技術の開発

大嶋 佑介

愛媛大学大学院医学系研究科 分子病態医学講座

この度は、第19回日本がん分子標的治療学会学術集会におきましてポスター賞をいただき大変光栄に存じます。また、今年度愛媛県松山市で開催されました本学術集会では、愛媛大学大学院医学系研究科・今村健志大会長とともに、事務局として運営に携わってまいりました。至らぬ点が多々あったかと存じますが、無事滞りなく学術集会を成功裏に収めることができましたこと、この場をお借りして本学会の理事・評議員・会員の先生方始め、ご参集いただきました皆様方の御厚意に感謝申し上げます。

さて、今回ポスター演題として発表させていただきました研究は、「がん診断のためのラマン分光・イメージング技術の開発」です。「ラマン分光法」とは光と分子振動の相互作用を利用して低・無侵襲的に生体内の分子計測が可能な技術です。具体的な方法論ですが、生体組織にレーザーを照射したときに観測されるラマン散乱光（波長がシフトした散乱光）の波長シフト量やピーク幅、ピーク強度比から、試料中に分子組成や官能基、立体構造などの情報を無染色・無標識で得ることができ、生物学・基礎医学研究のための新しい分析ツールとして、さらにはがん診断など医療分野への実用化も期待されています。これまでのがん診断への応用可能性を示すために、顕微ラマン分光法を用いてヒト肺がん細胞の計測を行い、がん細胞では正常細胞と比較してチトクロムcのラマンピーク強度に有意な差があることを明らかにしてきました。また、特定のラマンピークに着目するだけでなく、

ラマンスペクトルデータの多変量解析を行うことによって、組織型の異なるがん細胞の判別分析にも応用できることを証明しました。計測ターゲットとなる分子に特異的なラマンシグナルが同定できれば、試料中の分子の局在や機能を可視化するイメージング技術としても応用が期待されます。ラマン分光法ではステージやレーザー光を走査することで、二次元あるいは三次元的にスペクトルを計測し、画像を構築（ラマンマッピング）することで画像を取得できますが、信号強度が極めて弱く、十分な解像度を得るためには膨大な時間を要するため、生体試料への応用は困難であることが課題です。これらの課題を克服し、細胞・組織・個体レベルでのラマンイメージングを実現するため、光シート型ラマン顕微鏡を開発し、生体試料のラマンイメージングに成功しました。今後は、臨床学的な知見とラマンスペクトルが持っている分子組成や構造に関する情報をリンクさせる方法論を確立し、ラマン分光法を利用したがん診断や治療法の開発にますます貢献したいと考えております。

さいごに、本研究を進めるにあたりご指導、ご協力をいただきました関西学院大学理工学部・佐藤英俊教授、愛媛大学大学院医学系研究科分子病態医学講座の皆様には感謝の意を表します。また、ラマン分光法の医療応用推進のご支援と、本学術大会においてテクニカルセミナーを協賛していただきましたレニショー株式会社に厚く御礼申し上げます。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

YAP・TAZ がん遺伝子産物の機能を阻害する化合物の探索

奥 裕介

岩手医科大学薬学部 微生物薬品創薬学講座

この度は、第19回がん分子標的治療学会学術集会にてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。選考に携わった先生方をはじめ、本学会の諸先生方に深く感謝いたします。

私が研究を行っているYAPとTAZは、TEADと結合してがん細胞の増殖や、がん幹細胞性の維持に働く転写因子として知られている比較的新しいがん遺伝子産物です。この機能を負に制御するHippo経路は、細胞の密度やactin filamentの動態変化といった物理的な変化や、GPCRシグナルといった可溶性因子によって調節されていることが次々に明らかにされています。乳がんや大腸がんをはじめとして、様々ながん種でその活性化が知られていることから、YAP/TAZの機能を阻害する化合物は様々ながんの増殖を抑制しうる抗がん剤シーズになると期待して研究を行っております。

我々はYAP/TAZの核移行を阻害する化合物として、既存医薬品であるdasatinib, statin, pazopanibを同定し、これらはいずれもYAP/TAZのリン酸化を促進することを見出しました。これらはactin filamentの動態変化を誘導し、Hippo経路を活性化しているものと考えられました。乳がん細胞のこれらの化合物に対する感受性は、YAP/TAZに対する依存性と相関することから、YAP/TAZに依存性のある乳がんに対してこれらの化合物が有用であると考えております。

さらに、YAP/TAZのユビキチン化を促進する化合物を同定するためのスクリーニング系を構

築しました。ルシフェラーゼを分割した断片を、それぞれYAPとユビキチンに融合したコンストラクトを発現し、YAPにユビキチンが近接することで再構成されるルシフェラーゼを指標にYAPのユビキチン化を評価するというものです。今後はこのプローブを用いた96 well formatでの化合物スクリーニング系のセットアップを行い、化合物の同定を行っていきたいと考えております。YAP/TAZの制御の分子機構については、近年大変進展の著しい分野になりつつあります。またそれに伴ってYAP/TAZを標的とした創薬についても競争が激しくなっていくことを実感しておりますが、より一層研究に励んでまいりたいと思います。

最後に、本研究は岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学講座 上原至雅先生、西谷直之先生のご指導のもとに行われました。また、卒業研究生として核移行を阻害する化合物の探索に携わった大坂紗也佳さん、志渡俊也君、山本泰史君、山本礼一郎君、小山千尋さん、YAPのユビキチン化の評価系の構築に携わった阿部佳祐君、加藤汐織さん、沼畑美希さん、阿部奈美子さん、村井さとみさん、研究補助員の石川千恵さん、高橋恵美さんに感謝を申し上げます。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

均一スフェア培養系を用いた悪性神経膠芽腫に対する天然抗癌物質のスクリーニング

加賀谷 紀貴

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

このたびは、栄誉ある第19回日本がん分子標的治療学会ポスター賞をいただきまして大変幸甚に存じます。交通上のトラブルを乗り越え、本大会をスムーズに遂行していただきました今村会長、ならびに審査を行っていただきました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

今回、私どもは「均一スフェア培養系を用いた悪性神経膠芽腫に対する天然抗癌物質のスクリーニング」と題して発表させていただきました。神経膠芽腫 (GBM) は、がんの中でも最も悪性度の高いものとして分類されており、未だ有効な治療法が確立されていないのが現状です。GBMの極端に未分化な性質は治療抵抗性の原因と考えられており、浸潤性も高いことから外科切除後もほぼ再発する難治性がんです。このGBMの臨床検体から樹立された株化細胞は無血清での3Dスフェア培養によりがん幹細胞の性質を維持でき、新しい評価系のモデルとして興味が持たれています。

本研究では、GBMスフェアをターゲットにした抗癌物質のスクリーニングを開始するにあたって様々なスフェア培養法を比較検討し、安定に均一なスフェア培養可能な系を構築致しました。本系における細胞死の評価は、非侵襲的な蛍光イメージング法を採用したことにより、スフェア形態や死細胞分布を含む多パラメーター解析が可能です。これにより、化合物ライブラリーのプロファイリングにも威力が発揮され、アクチン重合阻害剤や呼吸阻害剤がスフェア崩壊を伴う細胞死を誘導する一方、典型的な細胞

毒性物質はスフェアの増殖阻害を伴う細胞死を誘導することを示しました。

一方、スフェア培養系とは対照的に、血清存在下で未分化性が失われるような接着培養系も作製し、両系の比較においてスフェア培養選択的に毒性を発現するような物質を探索しました。約3万サンプルの天然物ライブラリーをスクリーニング後、ヒットサンプルの生産菌培養および精製過程を経て、活性成分として見出されたものは意外にもスタチン系の化合物でした。ところが、GBMに対するスタチンの効果はこれまで幾度か報告されており、昨年にはデンマークにおける世界初の疫学調査から、臨床的にもスタチンがGBMの進行を遅らせるのに有効であると認められました。スタチンの作用機序は大変興味深く、がん幹細胞の維持にも重要なERK経路の活性化に必要とされるRasのプレニル化を阻害するメカニズムが有力とされています。スタチン系化合物は広く使われている臨床薬であることから、その効果が明確になれば、GBM患者さんにとって、大きな朗報となると考えられます。我々は、現在もバリエーションのあるGBMのモデル系を作製し、スクリーニングに取り組んでおります。

最後に、本研究で使用したGBM細胞株はオハイオ州立大の中野伊知郎先生より提供していただきました。また、イメージング機器の借用に当たってはがん研究会のご厚意を頂きました。この場を借りて、深く感謝いたします。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

膵癌進展におけるB細胞活性化因子の作用

小泉 光仁

愛媛大学 消化器・内分泌・代謝内科学

この度は、「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。受賞にあたりまして選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。私が受賞させていただきました発表演題は「膵癌進展におけるB細胞活性化因子の作用」です。

膵癌の部位別がん死亡数は第4位で、死亡数は年々増加傾向にあります。早期発見が困難で初診時にはすでに切除不能であることが多く、有効な治療法の確立が急がれます。

私たちの教室ではB細胞の生存、分化、抗体産生に重要な役割を果たすTNFスーパーファミリーに属する分子であるB細胞活性化因子 (BAFF: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family)の研究を行ってきました。自己免疫性膵炎で血清BAFF濃度が上昇することを発見した私たちは、膵癌症例におけるBAFFの変化についてさらに検討を行いました。その結果、遠隔転移を有する膵癌症例において血清BAFF濃度が上昇することがわかってきました。造血器腫瘍や乳癌等ではBAFFが腫瘍増殖・進展に関わると報告されていましたが、これまでに膵癌での報告はありませんでした。そこでBAFFの膵癌に及ぼす作用を明らかにすれば有望な治療標的になるのではないかと考え、今回の実験を行いました。

Preliminaryな実験からさらに症例数を増やして検討したところ、膵癌症例の血清BAFF濃度はコントロール症例と比較して有意に上昇しており、とくに遠隔転移のある症例では、遠隔転移のな

い症例と比較して血清BAFF濃度が有意に上昇していました。さらに原発巣の腫瘍径と血清BAFF濃度の間には正の相関がみられ、BAFFが膵癌の遠隔転移や腫瘍進展に関わると推測しました。膵癌におけるBAFF産生部位を明らかにするためヒト膵癌組織の免疫染色を行ったところ、膵癌細胞周囲に浸潤するB細胞はBAFF染色が陽性となり、一方で膵癌細胞ではBAFF-receptor (BAFF-R)染色が陽性となりました。さらに複数の膵癌細胞株でBAFF-Rが発現しており、膵癌においてBAFFがBAFF-Rを介して作用していると考え、BAFFを膵癌細胞株の培養上清に添加したところ、膵癌細胞株PANC-1は紡錘形の形態変化を起こしました。その細胞ではE-cadherinの発現減少やvimentinおよび転写因子であるsnailの発現増加、運動能や浸潤能の亢進がみられ、BAFF-Rを高発現する膵癌細胞株でも同様の変化が確認できました。以上の結果から膵癌細胞周囲に浸潤するB細胞から産生されたBAFFはBAFF-Rを介して作用発現し、膵癌細胞に上皮間葉移行を誘導することにより膵癌の進展に寄与すると考えられ、膵癌の有望な治療標的となりえることが示唆されました。

最後に、本研究は愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学の日浅陽一教授、恩地森一前教授、研究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。日本がん分子標的治療学会の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よろしくお願い申し上げます。



ポスター賞

BRAF^{V600E}変異型癌細胞株におけるOncogenic signal阻害によるIntegrated stress response eIF2 α -ATF4経路の活性化

永澤 生久子

(公財)がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部
明治薬科大学大学院 薬学研究科

この度は「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の今村健志先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

今回、私が発表しました研究課題は、「BRAF^{V600E}変異型癌細胞株におけるOncogenic signal阻害によるIntegrated stress response eIF2 α -ATF4経路の活性化」です。近年、がん化学療法とがん細胞のストレス適応の関わりが数多く報告されています。中でも、悪性黒色腫の治療に用いられているBRAF^{V600E}阻害剤vemurafenibは、メラノーマ細胞のストレス応答シグナルを活性化させることが報告され、注目を集めています。本研究では、vemurafenib等のがん分子標的治療薬によるストレス応答シグナル活性化の分子機序と、薬剤の治療効果における意義の解明を目指して、検討を行いました。

BRAF^{V600E}変異型のメラノーマ細胞株と大腸癌細胞株を用いて、BRAF^{V600E}阻害剤vemurafenibを処理時のストレス応答シグナルの活性化を評価しました。その結果、vemurafenibはIntegrated stress response (ISR) と呼ばれるeIF2 α -ATF4経路の活性化を引き起こすことを確認しました。この経路の活性化は、様々なストレス刺激によって誘導されますが、ストレスの種類に応じて、異なるストレスセンサー分子が働きます。そこで、各ストレスセンサー分子をロックダウンし、vemurafenibによるATF4発現誘導への影響を検討

した結果、vemurafenibはアミノ酸欠乏を感知するストレスセンサー分子GCN2を介して、eIF2 α -ATF4経路の活性化を誘導することを見出しました。このことから、vemurafenibはがん細胞にアミノ酸飢餓状態をミミックし、ストレス応答シグナルを活性化させることが示唆されました。ここで興味深いことに、EGFR阻害剤gefitinibもvemurafenibと同様のがん細胞のISRを活性化させることを見出し、gefitinibも併せて、その後の検討を進めました。

次に、vemurafenibとgefitinibが誘導するストレス応答シグナルの薬理効果における意義を検討しました。ATF4をロックダウンしたメラノーマ細胞株A375に、各薬剤を処理した後、細胞の増殖能を評価した結果、ATF4のロックダウンによってvemurafenib及びgefitinibの細胞増殖阻害効果が増強されることを見出しました。この結果より、これらの薬剤によって誘導されるISRの活性化は、薬剤耐性の一因になり得ることが示唆されました。従って、vemurafenibやgefitinibの薬理効果を最大限に引き出すために、ストレス応答シグナルは良い治療標的になると考えられます。

現在までの検討より、vemurafenib及びgefitinibによるISRの活性化に、BRAFの代表的な下流シグナルであるMEK/ERK経路は関与しないことが示唆される結果を得ています。今後は、これらの薬剤によるストレス応答シグナル活性化の詳細な分子機序を明らかにし、より効果的にストレス応答を制御するための標的分子を見出したいと考えております。

最後になりますが、本研究は(公財)がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部の富田章弘先生、並びに研究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたものであり、この場をお借りして感謝申し上げます。この度、このような栄誉ある賞を受賞できたことは、今後の研究の大きな励みになります。これを機に一層邁進してまいりますので、本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



ポスター賞

線維細胞 (fibrocytes) が関わる血管新生阻害剤に対する獲得耐性メカニズム

三橋 惇志

徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学

この度は発表演題「線維細胞 (fibrocytes) が関わる血管新生阻害剤に対する獲得耐性メカニズム」につきまして栄誉ある「第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より感謝を申し上げます。

抗VEGFモノクローナル抗体であるbevacizumabは臨床において転移性大腸癌、非小細胞肺癌治療で高い治療効果が認められています。しかしながら、VEGFを標的とした治療は継続することでいずれ獲得耐性が生じ、十分な治療効果が得られなくなることが知られています。そのメカニズムとして、腫瘍の血管新生がVEGF依存のものから他の血管新生因子依存へと変化するangiogenic switchが注目されており、その原因因子、マーカーの探索が広く行われてきました。

今回我々は、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株をSCIDマウスへ同所移植し、bevacizumabを継続投与することで耐性獲得機序の検討を行いました。Bevacizumab投与により一時的に腫瘍の進展は抑制されましたが、治療継続に伴い腫瘍内血管の再増生が確認され耐性獲得が示唆されました。そこで耐性獲得時点での腫瘍組織で腫瘍細胞側(ヒト由来)、腫瘍微小環境側(マウス由来)の各種血管新生因子の遺伝子発現を解析したところ、腫瘍微小環境側のFGF2(塩基性線維芽細胞増殖因子)発現亢進が認められました。実際にマウスモデルに対しbevacizumabとFGFR阻害剤の併用実験を行ったところ単剤よりも長期に渡る治療効果が認められたことから、腫瘍微小環境側のFGF2

発現細胞がbevacizumab耐性化に関与していると考え、次にその細胞群の同定を進めて参りました。その過程で様々な宿主側細胞とFGF2の二重免疫染色を行ったところ、COL1A1・CXCR4などfibrocyte(線維細胞)として知られる細胞群のマーカーと特に強く共染色される結果となりました。

今回注目したfibrocyteは線維芽細胞と単球系細胞両方の性質・マーカーを併せ持つ細胞群として知られており、これまで間質性肺炎や喘息など主に良性肺疾患の分野でその関与が報告されています。今回耐性獲得した腫瘍組織ではCOL1A1・CXCR4二重陽性であるfibrocyte数増加が認められ耐性化への関与が考えられました。ヒト肺癌切除標本においてもbevacizumabを含む化学療法を行った症例では腫瘍内fibrocyte数が増加しており、耐性獲得の新規マーカーとして有用である可能性が示されました。また、その集積機構としては腫瘍組織が低酸素状態に晒されることでCXCL12発現が亢進し、CXCR4陽性であるfibrocyteが誘引されることが考えられました。*In vivo*におけるbevacizumabとCXCR4アンタゴニストの併用実験では単剤に比べマウスの生存期間が延長され、耐性克服に向けての新規治療として期待が持てる結果となりました。

最後になりましたが、本研究に際しまして多大なご指導・ご協力をいただきました西岡教授、後東講師を始め徳島大学呼吸器・膠原病内科学分野の皆様、また、共同研究者の先生方にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

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療率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子（これを分子標的と呼ぶ）の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法（分子標的治療）を考えようというものであります。

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

「がん分子標的治療研究会」設立の趣旨は、分子標的治療によるがんの治癒をめざし、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

長田 裕之 (理化学研究所)

理事

任期3年 (平成29年度学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)
間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科)
石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究所)
畠 清彦 (がん研究会有明病院)
青木 裕子 (中外製薬株式会社)

任期2年 (平成28年度学術集会終了日まで)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)
杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)
清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
岡本 勇 (九州大学病院ARO次世代医療センター)
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)
松井 順二 (エーザイ株式会社)

任期1年 (平成27年度学術集会終了日まで)

田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
吉田 稔 (理化学研究所)
木村 晋也 (佐賀大学医学部)
戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)
平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

監事

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)
青沼 正志 (第一三共株式会社)

評議員

青木 正博 (愛知県がんセ研)
青木 裕子 (中外製薬)
青沼 正志 (第一三共)
赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)
秋永 士朗 (協和発酵キリン)
秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)
秋山 徹 (東大分生研)
石岡千加史 (東北大加齢研)
石川 冬木 (京大院生命)
和泉 弘人 (産業医大生態科学研)
磯江 敏幸 (北大探索医療教育研究セ)
一條 秀憲 (東大院薬)
伊藤 昭博 (理研)

伊藤 研一 (信州大医)
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)
稲澤 譲治 (東医歯大難治研)
井上 啓史 (高知大医)
井上 正宏 (大阪府立成人病セ)
猪股 雅史 (大分大医)
今村 健志 (愛媛大院医)
井本 逸勢 (徳島大院医歯薬学)
井本 正哉 (慶應大理工)
入村 達郎 (聖路加国際大)
上田 享司 (ブリストル・マイヤーズ)
上原 至雅 (岩手医大薬)
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)
内海 健 (九大院医)
梅澤 一夫 (愛知医大医)
大谷 直子 (東京理科大理工)
大塚 雅巳 (熊本大院薬)
大家 基嗣 (慶應大医)
岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)
岡本 勇 (九大病院)
沖 英次 (九大院医)
尾崎 惠一 (長崎大院医歯薬総合)
尾崎 倫孝 (北大院保健科学)
長田 裕之 (理研)
小野 眞弓 (九大院薬)
小俣 政男 (山梨県立病院機構)
掛谷 秀昭 (京大院薬)
片桐 豊雅 (徳島大疾患プロテオゲノム研)
片山 和浩 (慶応大薬)
加藤 淳二 (札幌医大)
加藤 俊介 (順天堂大院医)
金倉 讓 (阪大院医)
河城 孝史 (日本化薬)
川田 学 (微化研)
川谷 誠 (理研)
木村 賢一 (岩手大農)
木村 晋也 (佐賀大医)
桑原 一彦 (愛知県がんセ研)
小島 研介 (佐賀大医)
小嶋 聡一 (理研)
小平 浩 (ヤクルト本社)
近藤 英作 (新潟大院医歯学総合)
近藤 科江 (東工大院生命理工)
近藤 亨 (北大遺伝子病制御研)
近藤 豊 (名古屋市立大院医)

濟木 育夫 (富山大和漢研)	中川 和彦 (近畿大医)
酒井 敏行 (京都府立医大院医)	中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)
阪口 薫雄 (阪大免疫学フロンティア研究セ)	永澤 秀子 (岐阜薬科大)
櫻井 宏明 (富山大薬)	中村 浩之 (東工大資源化学研)
佐々木康綱 (昭和大医)	中村 祐輔 (シカゴ大)
佐治 重衡 (福島県立医大)	中森 正二 (大阪医療セ)
佐藤 昇志 (札幌医大)	西尾 和人 (近畿大医)
佐藤 靖史 (東北大加齢研)	西岡 安彦 (徳島大院医歯薬学)
佐谷 秀行 (慶應大医)	西谷 直之 (岩手医大薬)
柴田 浩行 (秋田大医)	西山 正彦 (群馬大院医)
澁谷 正史 (上武大)	野儀優比子 (アストラゼネカ)
島田 安博 (高知医療セ)	野口 耕司 (慶應大薬)
嶋本 顕 (広島大院医歯薬総合)	橋本 祐一 (東大分生研)
清水 史郎 (慶應大理工)	島 清彦 (がん研化療セ)
執印 太郎 (高知大医)	花岡 文雄 (学習院大理)
周東 智 (北大院薬)	浜川 裕之 (愛媛大院医)
調 憲 (九大院医)	早川 洋一 (東京理科大薬)
新家 一男 (産総研)	日浅 陽一 (愛媛大院)
末岡榮三朗 (佐賀大医)	平井 洋 (大鵬薬品工業)
杉尾 賢二 (大分大医)	平岡 真寛 (京大院医)
杉谷 正文 (小野薬品工業)	藤田 直也 (がん研化療セ)
杉町 圭史 (九大別府病院)	藤本 直浩 (産業医大)
杉本 芳一 (慶應大薬)	藤谷 幹浩 (旭川医大)
杉山 雄一 (理研)	藤原 康弘 (国立がん研究セ中央病院)
清木 元治 (高知大病院)	古川 龍彦 (鹿児島大院医歯総合)
清宮 啓之 (がん研化療セ)	堀江 重郎 (順天堂大院医)
関戸 好孝 (愛知県がんセ研)	本間 良夫 (島根大医)
瀬戸 加大 (久留米大医)	前川 平 (京大医病院)
曾根 三郎 (徳島市民病院)	馬島 哲夫 (がん研化療セ)
曾和 義広 (京都府立医大院)	松井 順二 (エーザイ)
高井 義美 (神戸大院医)	松島 綱治 (東大院医)
高橋 俊二 (がん研有明病院)	松本 陽子 (崇城大院)
竹内 雅博 (アステラス製薬)	間野 博行 (東大院医)
田代 悦 (慶應大理工)	水上 民夫 (長浜バイオ大)
田中 真二 (東医歯大)	南 陽介 (神戸大医病院)
田中 伸哉 (北大院医)	三森 功士 (九大別府病院)
田中 文啓 (産業医大)	三宅 洋 (武田薬品工業)
田中 裕 (中外製薬)	宮澤 恵二 (山梨大院医工総合)
谷口俊一郎 (信州大院医)	宮園 浩平 (東大院医)
谷口 維紹 (東大生産研)	向田 直史 (金沢大がん研)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	迎 寛 (産業医大医)
田原 秀晃 (東大医科研)	百瀬 功 (微化研)
田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)	森 正樹 (阪大院医)
玉田 満 (日東電工)	八木田秀雄 (順天堂大医)
田村 友秀 (聖路加国際病院)	薬師神芳洋 (愛媛大医)
旦 慎吾 (がん研化療セ)	矢口 信一 (全薬工業)
辻 博幸 (バイエル薬品)	八代 正和 (大阪市大院)
照井 康仁 (がん研化療セ)	安川 正貴 (愛媛大院医)
戸井 雅和 (京大院医)	矢野 聖二 (金沢大がん研)
富田 章弘 (がん研化療セ)	山口 俊晴 (がん研有明病院)
内藤 幹彦 (国立衛研)	山田 忠明 (金沢大がん研)
直江 知樹 (名古屋医療セ)	山本 雅 (沖縄科学技術大)

矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)
湯浅 健 (がん研有明病院)
横溝 晃 (九大院医)
吉岡 孝志 (山形大医)
吉田 稔 (理研)

吉田 安宏 (産業医大)
吉野 孝之 (国立がん研究七東病院)
和田 守正 (長崎国際大薬)
渡邊 俊樹 (東大院新領域)
綿矢 有佑 (岡山大院医歯薬総合)

法人会員

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
協和発酵キリン株式会社
全薬工業株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
第一三共株式会社

中外製薬株式会社
日東電工株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本化薬株式会社
バイエル薬品株式会社
ブリistol・マイヤーズ株式会社
株式会社ヤクルト本社
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

名誉会員

石塚 雅章 (微生物化学研究会微生物化学研究所)
上田 龍三 (愛知医大医)
加藤 隆一 (慶應義塾大学)
金丸龍之介 (内科河原町病院)
北川 知行 (がん研究会がん研究所)
桑野 信彦 (九州大学大学院)
河野 公俊 (あさひ松本病院)
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)
菅野 晴夫 (がん研究会)

杉村 隆 (国立がん研究センター)
高久 史磨 (日本医学会)
高橋 利忠 (愛知県がんセンター研究所)
寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
豊島 聰 (日本薬剤師研修センター)
新津洋司郎 (札幌医科大学)
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
村松 正實 (埼玉医科大学)

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
平成22年9月23日改正
平成23年6月22日改正
平成24年6月27日改正
平成25年11月20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 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター（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
理事	21名
評議員	200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. 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（総務、財務、学術など）の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。理事長に事故のある場合、総務担当理事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. 評議員は、理事会の活動を補佐する。
6. 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、会則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。
7. 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。
8. 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、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。
3. 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。上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）は理事として処遇し、定数外とする。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。
4. 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
5. 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。
6. 監事は理事会が会員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。なお、監事の1名は個人会員から、もう1名は法人会員代表者から選任することを原則とする。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会で選出され、理事長が委嘱するものとする。
8. 役員等の任期は、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：各年、基礎系、臨床系理事各3名、法人系理事1名の合計21名、監事2名および定数外の理事（学術集会会長、学術集会副会長、（次期学術集会会長））で構成される。なお、学術集会時の理事会には、新任の理事も参加並びに議決に参加できるものとする。理事会は理事長を議長として開催する。理事会は理事会構成員の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、理事会の議決、もしくは、監事の要請があった時には、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）

本会の会計年度は学術集会の最終日の翌日より翌年の学術集会の最終日までの約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に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。評議員は残任期間がある場合でも当該評議員の補充はしない。

第14条（会の存続）

本会の解散は、理事会がこれを議決し、その後に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 7,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。
非会員 12,000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。

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

日本がん分子標的治療学会

理事長 長田裕之

事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 (公財) がん研究会がん化学療法センター内
TEL: 03-3520-0111 (内線: 5418) FAX: 03-3570-0484 E-mail: jamttc@jfcr.or.jp