

# JAMTTC News Letter

No.20-2

July. 2016



## トピックス (P2参照)

1. 第21回学術集会は福岡市で
2. 第12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 (2017年1月17日)
3. 平成28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

巻頭言	1
日本がん分子標的治療学会Information	2
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	3
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2016	4
平成27年度 鶴尾 隆賞を受賞して	6
平成27年度研究奨励賞授与される	7
第20回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	10
第20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	11
サマリー	
基調講演 1        スパコンと人工知能が照らす明日の分子標的治療	26
基調講演 2        我が国のがん分子標的治療の展望－AMEDへの期待	27
Year in Review 1   リキッドバイオプシー	29
Year in Review 2   EGFR-TKI耐性	31
Year in Review 3   がん幹細胞と代謝制御	32
Year in Review 4   核酸医薬の開発の現状と将来展望	33
Year in Review 5   がん免疫療法 Up to Date :	
免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変T細胞療法	35
Year in Review 6   iPS細胞技術を応用したがん研究	36
シンポジウム 1    オミックス解析とがん治療	38
シンポジウム 2    微小環境を標的にした治療	40
シンポジウム 3    ゲノム・エピゲノム標的療法の最前線	42
ワークショップ 1   エピゲノム標的分子標的の最前線	45
ワークショップ 2   臨床応用に向けた基礎と臨床の最前線（大腸がん）	49
ワークショップ 3   がん免疫療法の最前線とその後の展望	51
ワークショップ 4   臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線（乳がん）	54
ワークショップ 5   キナーゼ阻害薬	56
ワークショップ 6   バイオマーカー	57
ワークショップ 7   耐性因子&感受性因子	59
ワークショップ 8   メタボローム	61
ワークショップ 9   がん幹細胞を標的にした治療	62
ワークショップ10   臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線（肺がん）	66
ワークショップ11   血管新生・低酸素・微小環境	68
ワークショップ12   臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線（胃がん）	69
ワークショップ13   創薬・企業	71
ワークショップ14   転移・浸潤	73
優秀ポスター賞	75
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	80
日本がん分子標的治療学会 役員	81
日本がん分子標的治療学会 会則	84

---

### 会員状況

(2016年7月5日現在)

名誉会員：	19名	
個人会員：	822名	
学生会員：	128名	
法人会員：	19社	(登録会員 319名)
合 計	1,288名	

# 新しいがん分子標的治療に 貢献する学会としての使命感を持って

理事長 長田 裕之

理化学研究所環境資源科学研究センター

平成27年6月に、前・宮園浩平理事長の後を受けて第4代目の理事長を拝命しましたが、あっという間に一年が過ぎました。この間、理事会の先生方と藤田直也先生はじめ事務局の方々に支えられて、以下の3つの目標を掲げて学会運営を行ってまいりました。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。

本学会の使命は、学会員が切磋琢磨し、その英知を結集して患者の皆様に貢献できるような新しいがん分子標的治療法を開拓し普及していくことにあります。そのために、例年通り以下のようなワークショップと学術集会を開催いたしました。

平成28年1月15日には、都市センターホテル（東京都千代田区）で、佐谷秀行先生（慶應義塾大学医学部）を実行委員長として第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」が開催され、立錫の余地がないほどの参加者がありました。表題の示す通り、多彩な講演者をお招きして、活発な議論がなされました。

平成28年5月30日－6月1日には、別府国際コンベンションセンター（大分県別府市）で、三森功士先生（九州大学病院別府病院）を学術集会長として第20回学術集会「次世代の革新的な研究シーズの温泉群でがん撲滅を語り合おう」が開催されました。4月に熊本県で大地震が発生したため、開催が危ぶまれましたが、幸い会場も周辺の宿泊施設も地震の被害は軽微だったため、予定通り開催いたしました。

大変充実したプログラム内容で、基調講演、シンポジウム、Year in reviewなどで最新の成果をレクチャーして頂いた講演者の皆様に敬意と謝意を表します。また、鶴尾隆賞をご受賞された酒井敏行先生（京都府立医科大学）と研究奨励賞をご受賞された大石智一先生（微生物化学研究所）にはお祝いを申し上げますとともに、ますますのご活躍をお祈りいたします。

2013年Science誌で、がん免疫療法（抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体）がBreakthrough of the Yearに選ばれていることから分かるように、最近、免疫チェックポイントの制御を中心とするがん分子標的治療が注目されており、今回の学術集会でも、多くの発表がありました。本学会の特徴は、産官学の連携、基礎研究から臨床研究へのトランスレーションにあります。今回の学術集会では、その成功例を垣間見ることができたと思います。

歴代理事長（鶴尾隆先生、曾根三郎先生、宮園浩平先生）が発展させて来られた日本がん分子標的治療学会を更に発展させていくことができるよう、努力していきたいと考えておりますので、会員の皆様方には、今後ともご協力、ご支援の程よろしくお願いいたします。

（平成28年6月）

# 日本がん分子標的治療学会 *information*

## 1. 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会は福岡市で

第21回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2017年6月14日（水）～16日（金）に小野眞弓会長のもと、九州大学医学部百年講堂・同窓会館（福岡県福岡市）を会場として開催されます（5頁参照）。

## 2. 第12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12回TRワークショップ「がんの代謝－革新的な治療法開発への新しい糸口」を、実行委員長の木村晋也先生、曾我朋義先生のもと、2017年1月17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28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21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](mailto: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21回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 小野 眞弓

九州大学大学院薬学研究院

第21回日本がん分子標的治療学会学術集会を担当させていただきます九州大学の小野眞弓でございます。このような貴重な機会を与えて頂きました長田裕之理事長をはじめ学会の皆様方に心より感謝申し上げます。

第21回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2017年6月14日（水）から16日（金）の3日間九州大学医学部百年講堂・同窓会館（福岡市）で開催する運びとなりました。多くの皆様のご参加をどうぞよろしくお願い申し上げます。

日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）は1996年世界に先駆け我が国に誕生して20年経過し、年々充実した学会として成長しております。これは本学会の皆様のご懸命なご努力に負うところが大きいと思います。この20年は分子生物学研究で明らかにされたがん細胞の個性を対象としたがん分子標的治療薬のシーズ探索と創出研究、さらに臨床への導入の歩みでもありました。現在がん分子標的治療薬は“がん征圧”にむけて確実に貢献しております。今後は進行がんや再発がんの治療薬として分子標的治療薬をさらに進歩させることが、がん薬物治療研究の大きな使命と考えました。そこで福岡での本学術集会のメインテーマは“がん分子標的治療にいま求められている新しい使命”とさせていただきます。

治療薬の標的分子やがん種が多様化しており、登場する治療薬は年々増加しております。新しい有用な標的分子探索と薬剤創出のための新技術は？ 分子標的治療薬の適正化治療のための感受性予測診断マーカーは？ 治療抵抗性を示す耐性がんの出現やがんの不均一性メカニズムとその克服は？ 等幾つかの新たな課題に取り組んでいく必要があります。次世代シーケンサー技術導入やヒト腫瘍からの直接的な細胞樹立や感受性アッセイ技術の進歩をとっても、この研究分野は大きく変革しはじめております。本学会では分子標的治療に関する新しいコンセプトや技術革新にふれると共に、がんの生物学とじっくりと向きあって治療創出研究を再考する場を提供できればと思っております。そのために魅力的なテーマを設定し、基調講演、ワークショップ、シンポジウムを企画したいと考えております。がん患者さんに大きな利益をもたらす治療研究が本学会で討論されることを切に期待しております。

福岡は地震の被害の大きかった熊本そして大分と隣接しております。九州では今多くの皆さまからのご支援を受けながら復興にむけての歩みが進められております。今回の学会ポスターは私どもの仲間と考えた“朝日がのぼる有明海”にいたしました。多くの方々に第21回日本がん分子標的治療学会学術集会へご参加頂き、がん治療研究のご成果を活発にご討論頂くことで多大の励ましと勇気を頂けることを願っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

### 第21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 : がん分子標的治療にいま求められている新しい使命
- 会 期 : 2017年6月14日（水）～6月16日（金）
- 会 場 : 九州大学医学部百年講堂・同窓会館（福岡県福岡市）
- 事 務 局 : 九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL: 092-642-6296
- 演題募集等 : 後日演題募集要項を発送します。締切は2017年2月末日（予定）

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2016

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72種の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はるかに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（2016年6月24日時点）。本表にある72剤を化学的特性で分類すると、45剤が低分子医薬品、27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、腫瘍溶解性ウイルス療法薬、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72剤の54%に相当する39剤がキナーゼを標的とします。この39剤のうち、7剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab(2；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)、Necitumumab(68)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32剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。32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23剤のうち、15剤（Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Osimertinib(66)、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8剤のうち、7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)、Cobimetinib(65)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72剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り46%に相当する33剤のうち、19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、Daratumumab(67)は CD38 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、Atezolizumab(72)は PD-L1 を、Dinutuximab(63)は GD2 を、Elotuzumab(69)は SLAMF7 を、Blinatumomab(58)は CD19/CD3（二重特異性）を抗原とします。また残りの14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、13剤は低分子医薬品です。13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7剤は、プロテアソーム阻害剤の Bortezomib(9)、Carfilzomib(38)、Ixazomib(70)、Hedgehog シグナル伝達経路の阻害剤の Vismodegib(35)と Sonidegib(64)、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤の Olaparib(59)、Bcl-2 阻害剤の Venetoclax(71)です。

なお前回の News Letter (No.20-1) のご報告以降、Venetoclax(71)、Atezolizumab (72)の2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）

右ページ「分子標的抗がん剤一覧表」注

\*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

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤 (2016年6月24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 Ibritumomab 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	未開発
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, 悪性神経腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbix *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	2015
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/ROS1 **	非小細胞肺癌 (ALK/ROS1)	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	2016
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, 腎細胞がん	2012	Phase 1
43 Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I)**	CML, Ph+ALL	2012	申請中
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん	2013	2013
45 Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	2016
46 Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	2016
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL	2013	Phase 3
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	2016
50 Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺癌, 大腸がん	2013	2015
51 Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2014	2016
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, 腎がん, 古典的ホジキンリンパ腫	2014	2014
54 Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2015	2014
55 Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56 Pembrolizumab/Keytruda *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌	2014	申請中
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺癌	2014***	2015
58 Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	Phase 2
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, 腎細胞がん	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63 Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64 Sonidegib/Odomzo	Hh signaling	基底細胞がん	2015	未開発
65 Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	未開発
66 Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/T790M)	2015	2016
67 Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	Phase 3
68 Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺癌	2015	Phase 2
69 Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	申請中
70 Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	Phase 3
71 Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic) CLL		2016	Phase 1/2
72 Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん	2016	Phase 3

## 平成27年度 鶴尾 隆賞

### 平成27年度鶴尾隆賞を受賞して

京都府立医科大学分子標的癌予防医学  
酒井 敏行

この度は、本学会の名誉ある鶴尾隆賞を受賞させていただき、身に余る光栄と存じております。

受賞講演でも少し述べさせていただきましたように、鶴尾先生は、私が若い頃からお会いする度にお声かけいただき、それが私にとっては大きな励みになりました。ところで、私の尊敬する先生のお一人に、京都府立医科大学病理学名誉教授・元学長の藤田哲也先生がおられますが、藤田先生はいつも若者に、「勇気を持って仮説をたてよ」と指導されておられました。私も若い頃は、日本で若造が仮説などを提唱すれば、きつとたたかれるのではないかと危惧致しておりました。それでも、後に「RB再活性化スクリーニング」と名付けたコンセプトの原型になる、「遺伝子調節化学療法」という考え方を、恐れ多くも本学会などで発表させていただいておりましたが、鶴尾先生始め、本学会の先生方には、寛大にも受容していただけたと感じており、今でも深謝致しております。

私の最初の研究は抗腫瘍性プロスタグランディンの研究でしたが、その時に福島雅典先生らの御指導を受け、市場に出すには、当然のことながら、企業の協力なくしてはありえないことを痛感しておりました。したがって、大学で論文を書くことだけに満足せず、がんの予防、診断、治療に関する共同研究を国内主要約10社とさせていただけたのは、たいへん幸せなことだと思っております。ただし、産学連携研究は時間がかかる上に、すぐに論文を書ける研究ではないため、大学の共同研究者は本当にたいへんだったと思います。それでも、多くの共同研究者が趣意に賛同してついてきてくれたのは私にとってたいへんありがたいことでした。今までに、診断や治療で、成果を市場に出せたのは、アカデミアでの多くの恩師、共同研究者だけでなく、企業の数多くの共同研究者、さらには、見いだした薬剤等を使って膨大なる臨床試験をしていただいた、世界中の医師や患者様たち、全ての方々のおかげであります。

私はこれからも、これらの極めて多くの方々への感謝の気持ちを忘れることなく、なお一層の努力を続け、一つでも多くのがん分子標的薬などを世に出していけるように、引き続き精進を続けていく所存でありますので、皆様方におかれましても、今後とも旧来に増して、何とぞよろしく願いいたします。



# 平成27年度研究奨励賞授与される

## 研究奨励賞を選考して

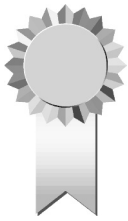
平成27年度 研究奨励賞選考審査委員会

三森 功士

九州大学病院別府病院

平成27年度は6名の応募があり、研究奨励賞選考審査委員会（学術集会会長 三森功士委員長、他委員4名）の厳正なる審査の結果、大石智一（微生物化学研究所 沼津支所）『ポリ（ADP-リボシル）化酵素タンキラーゼを標的としたがん治療法の開発』が選ばれました。概要は「TRF1によるテロメラーゼ抑制をタンキラーゼが阻害するが、このタンキラーゼを標的にしたヒット化合物を同定した」という内容です。本賞に相応しい優れたご研究として高く評価されました。

選考経緯は以下のとおりです。5名の委員それぞれが、候補者すべてに1位から6位までの順位付けを行い集計した結果、上位は大石候補、他2名に絞られました。大石候補以外の2名は僅差であったため「受賞者は単年度2名程度」という規定を考慮して、候補者を1名または3名とすべきか委員会で討論がなされました。その結果、学会への貢献（口頭発表など）も考慮するとして、1名のみ受賞候補者として選出するとの結論に達しました。また、今年度は企業からの優秀な応募もありました。惜しくも授賞には到りませんでした。企業への参加は本学会ならではの特色でもありますので、来年度以降もぜひ奮って応募をお願いしたいと思います。



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 平成27年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

公益財団法人 微生物化学研究会  
微生物化学研究所 沼津支所

大石 智一

この度は、榮譽ある「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を頂戴し、誠にありがとうございます。理事長の長田裕之先生、学術集会会長の三森功士先生、また選考委員会の先生方に心より御礼申し上げます。

私は鳥取大学の学部生時代に臨床薬理学教室（現、薬物治療学分野）にて長谷川純一教授と岸本洋輔助教授（現、藤井政雄記念病院・副院長）のご指導の下、大腸がんの治療に関する研究を学び、大学院博士前期課程では静岡県立大学の生化学研究室にて伊勢村護教授（現、静岡県立大学名誉教授）のご指導の下、お茶のカテキンによるがん予防に関する研究に打ち込みました。大学院博士後期課程では、東京大学の鶴尾隆教授の研究室の門を叩き、当時がん研究会の基礎研究部でテロメア・テロメラーゼに関する研究を精力的に展開されていた清宮啓之先生に、がん分子標的治療研究を直接ご指導いただきました。

真核生物の染色体末端はテロメアと呼ばれるDNA-蛋白質複合体を形成しており、染色体末端の保護と安定化に寄与しています。テロメアは細胞分裂に伴い短縮し（末端複製問題）、極限まで短くなったテロメア末端はDNA損傷応答を惹起させ、細胞老化につながります。約90%のがん細胞は、テロメラーゼと呼ばれるテロメア伸長酵素を活性化させることにより末端複製問題を解消し、無限の細胞分裂を可能にしていることから、テロメラーゼはがん分子標的として注目されてきました。実際、テロメラーゼ阻害剤は様々ながん細胞に対し、末端複製問題を誘導することにより制がん効果を示し、米ジェロン社が開発したGRN163L（Imetelstat）は現在臨床第I/II相試験が進行中です。しかしながら、テロメラーゼ阻害剤による制がん効果は末端複製問題に依存するため、がん細胞が分裂を繰り返してテロメア長が極限まで短くなるまで効果が期待できません。

そこで我々のグループは、テロメラーゼに次ぐがん分子標的として、タンキラーゼに着目しました。タンキラーゼは翻訳後修飾の一種ポリ（ADP-リボシル）化（PAR化）を触媒する酵素で、分子内のアンキリンリピートと呼ばれる領域を介して他の分子と結合します。その一つが、テロメア長を負に制御するテロメア結合タンパク質TRF1であり、タンキラーゼはTRF1をPAR化し分解を誘導することにより、テロメアの伸長を促進しています。我々は、タンキラーゼを阻害してTRF1をテロメア上で安定させると、テロメラーゼ阻害剤の制がん効果が増強されることを見出しました。また、TRF1は細胞分裂期のスピンドル微小管にも局在することが報告されており、スピンドル微小管による動原体の捕捉やがん遺伝子のオーロラA過剰発現による動原体の捕捉不全に、TRF1が関与することを見出しています。さらに、新規タンキラーゼ結合タンパク質TNKS1BP1ががん細胞のアクチン細胞骨格制御を介した運動能に関与し、タンキラーゼによるTNKS1BP1のPAR化ががんの浸潤に寄与することを見出しています。本研究成果は、タンキラーゼのがん治療標的としての妥当性を支持するものであり、タンキラーゼのPAR化を阻害するがん治療戦略の開発や、これを応用することでがん治療効果の改善につながるものと期待されます。

平成27年4月から現所属に移り、柴崎正勝所長および川田学沼津支所長（第1生物活性研究部・部長兼務）の下、新たながん分子標的治療薬の開発を目指した研究を展開しておりますが、今回の受賞の対象となりました「ポリ（ADP-リボシル）化酵素タンキラーゼを標的としたがん治療法の開発」の研究は、（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の清宮啓之部長のご指導の下に行いました。清宮部長をはじめ、分子生物治療研究部の皆様や、お世話になったがん研究会の皆様から心から感謝いたします。また、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何卒宜しくお願い申し上げます。

### 大石 智一（おおいし ともかず）

公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

---

2000年3月	鳥取大学医学部生命科学科 卒業
2002年3月	静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 博士前期課程 修了
2006年3月	東京大学大学院医学系研究科 博士後期課程 修了・博士（医学）
2006年～2014年	（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 特任研究員
2014年～2015年	（公財）東京都医学総合研究所 分子医療プロジェクト 主任研究員
2015年～2016年	（公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所 博士研究員
2016年～現在	（公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所 研究員

# 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

## 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

この度第20回学術集会会長を仰せつかりました九州大学病院別府病院 三森功士でございます。この度の機会をご用命くださいました、元理事長 宮園浩平先生、理事長 長田裕之先生はじめ本学会員の皆さまに深く心からの感謝を申し上げます。開催のわずか1ヶ月半前に熊本地震に見舞われ、われわれも会場変更を余儀なくされるなど開催が危惧されましたが、多くの皆さまのお陰を持ちまして、無事に会を終えることができましたことをご報告申し上げます。また、晴天に恵まれたこともあり、学会参加者は608名で、市民公開講座に参加した一般市民を加えたとのべ1300名近くの方に会場にお越し頂きました。演題数も237演題と多くの先生方にご発表を頂きましたことにこの場をお借りして御礼を申し上げます。

今回は第20回という節目の会でありましたので、三つほど拙案を掲げました。まず、学術的に興味深いプログラムを編成するために、委員の先生方をお願いをしまして、がん研究領域における今をときめくトップアスリートの先生方をシンポジウム、ワークショップそしてYIRの講師やモデレータに選んで頂きました。プログラム委員の先生方ならびに招請に応じていただきました先生方にこの場をお借りしまして、心からの御礼を申し上げます。特に基調講演1を東京大学医科学研究所教授 宮野 悟先生、基調講演2を東京大学教授 宮園浩平先生（司会 大阪大学教授 森 正樹先生）をお願いいたしまして、誠に素晴らしいご講演を頂戴いたしました。また、二つ目は、私ども臨床系の教室が担当させていただきましたので、臨床におけるトピックや問題点などが分かるようなセッションを設けました。逆に臨床医にとっても基礎研究の可能性や限界を知っていただき、お互いの立ち位置を確認できるよい機会になったのではないかと思います。さらに、三つ目として、次世代で革新的なサイエンスの取り組みを本学会で認識しあい、会員の皆さまの新たな研究シーズの着想に寄与したいと考えました。第二日目の全員懇親会の余興「唾液中の遺伝子多型から凶悪犯人を特定する（笑）」もそのひとつであり、①個別化医療の実現へのアプローチ（遺伝子多型）をご紹介いたしました。続いて最終日の市民公開講座の4課題：②最先端ロボット医療、③宇宙創薬、④iPS細胞をもちいたがん診療、⑤人工知能の医療への応用、に繋げて、がん根治に向けての未来戦略についてそれぞれの分野での現状と未来についてご講演頂きました。会場を埋め尽くしてくれた地元の高校生諸君には特に喜んで頂けた様です。演者・司会の先生方、ご多忙のところ大変ありがとうございました。

最後に、今回の準備から実務にいたるまで親身になってお支えいただいた、藤田先生、清宮先生はじめ事務局の皆さまに心からの御礼を申し上げます。大変ありがとうございました。今後ともよろしくお願ひ申し上げます。

# 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会報告

## 発表演題一覧

### 基調講演 1

#### スパコンと人工知能が照らす明日の分子標的治療

モデレーター 三森 功士（九州大学病院別府病院 外科）

演 者 宮野 悟（東京大学医科学研究所）

### 基調講演 2

#### 我が国のがん分子標的治療の展望—AMED への期待

モデレーター 森 正樹（大阪大学大学院 消化器 外科学）

演 者 宮園 浩平（東京大学大学院医学系 研究科）

### Year in Review 1

#### リキッドバイオプシー

モデレーター 畠 清彦（がん研究会がん化学療法 センター 臨床部／がん研究会有明 病院 血液腫瘍科）

演 者 木村 晋也（佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科）

### Year in Review 2

#### EGFR-TKI 耐性

モデレーター 山口 俊晴（がん研究会有明病院）

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 3

#### がん幹細胞と代謝制御

モデレーター 赤司 浩一（九州大学大学院 病態 修復内科学）

演 者 平尾 敦（金沢大学がん進展制御 研究所）

### Year in Review 4

#### 核酸医薬の開発の現状と将来展望

モデレーター 田原 秀晃（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 外科・臓器 細胞工学分野）

演 者 田原 栄俊（広島大学大学院医歯薬 保健学研究院）

### Year in Review 5

#### がん免疫療法 Up to Date：免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変 T 細胞療法

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）

演 者 玉田 耕治（山口大学大学院医学系 研究科 免疫学）

### Year in Review 6

#### iPS 細胞技術を用いたがん研究

モデレーター 石井 秀始（大阪大学最先端医療イノベーションセンター）

演 者 山田 泰広（京都大学 iPS細胞研究所）

### シンポジウム 1

#### オミックス解析とがん治療

モデレーター

小川 誠司（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座）

中山 敬一（九州大学生体防御医学研究所 分子医 科学分野）

包括的な胆道がんゲノム解析によって明らかとなった 新たな分子治療標的

○柴田 龍弘

東京大学医科学研究所・国立がん研究センター

次世代プロテオミクスを用いたがん代謝機構の解明

○中山 敬一

九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野

がんゲノム解析と進化シミュレーションによる 腫瘍内不均一性生成原理の解明

○新井田 厚司<sup>1</sup>、内 龍太郎<sup>2</sup>、高橋 佑典<sup>2</sup>、宮野 悟<sup>1</sup>、 三森 功士<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学医科学研究所

<sup>2</sup>九州大学病院別府病院 外科

成人T細胞白血病・リンパ腫の統合分子解析

○小川 誠司

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学

高悪性度漿液性卵巣癌のゲノム変異と化学療法感受性

○油谷 浩幸

東京大学先端科学技術研究センター

## シンポジウム 2

### 微小環境を標的にした治療

モデレーター

松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教室)

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)

Mint3を標的としたがん微小環境の制御

○坂本 毅治<sup>1</sup>、清水 元治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野

<sup>2</sup>金沢大学 医学系

低酸素誘導転写因子HIFが活性化したがんを標的とした融合タンパク製剤を用いた難治がん治療法の開発

○近藤 科江、門之園 哲哉、ホアン タイホンゴック、伊藤 雄大、口丸 高弘

東京工業大学生命理工学院

がん関連線維芽細胞 (CAF) を標的とする治療法の可能性

○向田 直史、田辺 和、佐々木 宗一郎

金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答

分子標的薬剤感受性に影響を与えるがん関連線維芽細胞の垂集団

○石井 源一郎

国立がん研究センター EPOC 病理

## MOB1A/1B欠損による肝がん発症機構

○鈴木 聡<sup>1</sup>、西尾 美希<sup>1</sup>、杉町 圭史<sup>2</sup>、後藤 裕樹<sup>1</sup>、宮地 洋佑<sup>1</sup>、新家 一男<sup>3</sup>、三森 功士<sup>2</sup>、鈴木 聡<sup>4</sup>

<sup>1</sup>九州大学生体防御医学研究所

<sup>2</sup>九州大学病院別府病院

<sup>3</sup>産業技術総合研究所

<sup>4</sup>神戸大学大学院医学研究科

## シンポジウム 3

### ゲノム・エピゲノム標的分子療法の最前線

モデレーター

稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)

間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野)

RNAiメディシンによるがん分子標的治療の実現

○落谷 孝広

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療

AYA世代急性リンパ性白血病原因遺伝子の発見

○間野 博行

東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野

がんの特性を制御するマイクロRNAの探索と核酸抗がん薬への応用

○稲澤 譲治<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大難治疾患研究所

<sup>2</sup>東京医科歯科大疾患バイオリソースセンター

第20回

# 日本がん分子標的治療学会 学術集会

2016年

会期 **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  
B-CON PLAZA**

学術集會会長 **三森功士** (九州大学病院別府病院 外科教授)

次世代の革新的な  
研究シーズの温泉群で、  
がん撲滅を語り合おう!

プログラム・抄録集

**JAMTC**  
http://jamtc.umin.jp

日本がん分子標的治療学会(JAMTC)  
理事長 長田裕之

[JAMTC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  
TEL : 03-3520-0111(内線:5413)  
FAX : 03-3570-0484  
E-mail: jamtc@jfc.or.jp

5月30日(月)

	第1会場 (フィルハーモニアホール)	B1F 小会議室2+3
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		15:00-16:30 理事会
16	16:45-17:45	
17	評議員会	
18	18:00-18:40 基調講演1 スバコンと人工知能が照らす明日の分子標的治療 [モデレーター] 三森 功士 (九州大学) [演 者] 宮野 悟 (東京大学)	18:00-18:40 ps2



局所進行直腸癌に対するS-1を用いた術前化学放射線療法  
の短期および長期治療成績

-多施設共同第II相臨床試験-

- 平塚 孝宏、衛藤 剛、猪股 雅史  
大分大学医学部 消化器・小児外科

ピロール・イミダゾール・ポリアミドによる  
大腸がんドライバー遺伝子標的治療薬の開発

- 永瀬 浩喜、越川 信子  
千葉県がんセンター 研究所

外科医と腫瘍内科医のコラボレーション治療法の  
最前線と限界

- 白尾 国昭  
大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座

切除不能直腸結腸癌に対するサルベージ化学療法の  
実臨床におけるTAS-102療法の有効性と安全性

- 在田 修二<sup>1,2</sup>、白川 剛<sup>3</sup>、松下 祐三<sup>4</sup>、下川 穂積<sup>2</sup>、  
平野 元<sup>5</sup>、牧山 明資<sup>5</sup>、柴田 義宏<sup>6</sup>、田村 真吾<sup>7</sup>、  
江崎 泰斗<sup>3</sup>、三ツ木 健二<sup>4</sup>、有山 寛<sup>2</sup>、草場 仁志<sup>2</sup>、  
赤司 浩一<sup>2</sup>、馬場 英司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学医学研究院 九州連携臨床腫瘍学  
<sup>2</sup>九州大学病院 血液・腫瘍内科  
<sup>3</sup>九州がんセンター 消化管・腫瘍内科  
<sup>4</sup>浜の町病院 腫瘍内科  
<sup>5</sup>JCHO九州病院 血液・腫瘍内科  
<sup>6</sup>宮崎県立宮崎病院 化学療法科  
<sup>7</sup>九州大学病院別府病院 内科

### ワークショップ 3

#### がん免疫療法の最前線とその後の展開

モデレーター

- 上田 龍三 (愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座)  
河上 裕 (慶應義塾大学 先端医科学研究所)

抗体由来標的結合ペプチドの「構造ゆらぎ」抑制に  
よる高性能な抗体代替分子の開発

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

消化管癌における免疫チェックポイント阻害薬の可能性

- 室 圭  
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

膀胱癌化学療法抵抗性のメカニズム解析とMDSCに着目  
した新規免疫療法の開発

- 土川 貴裕  
北海道大学医学部 消化器外科学分野II

PD-1経路阻害薬の今後の展望と課題：卵巣がん

- 濱西 潤三  
京都大学医学部 産科婦人科

### ワークショップ 4

#### 臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線 (乳がん)

モデレーター

- 大野 真司 (がん研究会有明病院 乳腺センター)  
佐治 重衡 (福島県立医科大学医学部 腫瘍内科学  
講座)

進行再発乳がん患者に対するアドバンス・ケア・プラ  
ンニングと早期緩和介入の取り組み

- 木谷 哲<sup>1</sup>、相良 安昭<sup>1</sup>、斎藤 豊<sup>2</sup>、江口 恵子<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>社会医療法人博愛会相良病院 乳腺科  
<sup>2</sup>社会医療法人博愛会相良病院 緩和ケア科  
<sup>3</sup>社会医療法人博愛会相良病院 看護部

がん前転移ニッチ形成を標的とした転移抑制治療の  
開発と乳癌を対象とした第1相臨床試験

- 増田 隆明<sup>1</sup>、野田 美和<sup>1</sup>、林 直樹<sup>1</sup>、古川 孝弘<sup>2</sup>、  
大野 真司<sup>3</sup>、中山 敬一<sup>4</sup>、三森 功士<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学別府病院 外科  
<sup>2</sup>国立がん研究センター東病院 乳腺腫瘍内科  
<sup>3</sup>がん研究会有明病院 乳腺センター  
<sup>4</sup>九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野

腫瘍内多様性を鑑みた乳癌治療のさらなる個別化の試み

- 中込 博<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、雨宮 健司<sup>2</sup>、望月 仁<sup>2</sup>、  
井上 正行<sup>1</sup>、小俣 政男<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 乳腺外科  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>3</sup>東京大学

トリプルネガティブ乳癌に対する術前化学放射線併用  
療法による抗腫瘍免疫応答の免疫モニタリング

- 古川 孝広<sup>1</sup>、向井 博文<sup>1</sup>、西川 博嘉<sup>2</sup>、土井 俊彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター東病院  
<sup>2</sup>国立がん研究センター先端医療開発センター

### ワークショップ 5

#### キナーゼ阻害薬

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)  
高橋 隆 (名古屋大学医学系研究科 分子腫瘍学分野)

FGFR3またはcMETの過剰活性化を介したALK阻害  
薬耐性機構の発見

- 片山 量平<sup>1</sup>、小池 清恵<sup>1</sup>、大原 智子<sup>1</sup>、西尾 誠人<sup>2</sup>、  
藤田 直也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部  
<sup>2</sup>がん研究会有明病院 呼吸器内科

肺腺癌の生存シグナルを担うROR1受容体型チロシン  
キナーゼ

- 高橋 隆  
名古屋大学医学系研究科 分子腫瘍学分野

MEK阻害剤SMK-17によるβ カテニン変異がん  
に対する合成致死誘導

- 井本 正哉  
慶應義塾大学理工学部 生命情報学科



## 核酸による大腸癌のセツキシマブ耐性克服機構の解明

- 波多 豪、森 正樹  
大阪大学大学院 消化器外科学

## リン酸化特異的プロリン異性化酵素Pin1の 新規阻害小分子の単離

- 渡辺 信元<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>理化学研究所 環境資源センター 生理活性物質探索  
研究U  
<sup>2</sup>理化学研究所 環境資源センター ケミカルバイオロ  
ジーG

## ワークショップ 6 バイオマーカー

- モデレーター  
西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)  
杉町 圭史 (福岡市民病院 外科)

## がん免疫療法で誘導される免疫応答と免疫抑制の関連

- 西川 博嘉<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター 先端医／研究所 腫瘍免疫  
<sup>2</sup>名古屋大学医学部 分子細胞免疫

## 免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義

- 北野 滋久  
国立がん研究センター中央病院 先端医療科

## 副腎性クッシング症候群における網羅的ゲノム解析

- 前川 滋克  
東京大学医学部 泌尿器科

## 大腸癌におけるRBタンパク質のリン酸化状態による イリノテカン感受性予測

- 猪飼 篤<sup>1,2</sup>、渡邊 元樹<sup>1</sup>、曾和 義広<sup>1</sup>、酒井 敏行<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 分子標的癌予防医学  
<sup>2</sup>京都府立医科大学 消化器外科学

## ラミニン $\gamma$ 2単鎖を指標とした膀胱がんの早期診断法

- 中川 将利<sup>1,2</sup>、吉田 栄作<sup>1</sup>、吉村 徹<sup>1</sup>、辛島 尚<sup>3</sup>、  
井上 啓史<sup>3</sup>、執印 太郎<sup>3</sup>、清木 元治<sup>2,4</sup>、越川 直彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>アボットジャパン 診断薬 機器事業部  
<sup>2</sup>神奈川県立がんセンター臨床研究所  
<sup>3</sup>高知大学医学部 泌尿器科学教室  
<sup>4</sup>金沢大学医薬保健研究域 医学系

## ワークショップ 7 耐性因子&感受性因子

- モデレーター  
調 憲 (群馬大学大学院 肝胆膵外科学分野)  
杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部薬学科 化学療法  
学)

## RAS-ドライブ大腸癌におけるmiR-143補充による 抗EGFR抗体の殺細胞効果

- 熊崎 実南<sup>1</sup>、篠原 悠<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>1</sup>、杉戸 信彦<sup>1</sup>、  
谷口 高平<sup>1</sup>、高井 朋聡<sup>1</sup>、関口 光明<sup>2</sup>、釘宮 啓<sup>2</sup>、  
前川 和彦<sup>2</sup>、赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>2</sup>塩野義製薬

## 食道扁平上皮癌の癌進行、治療抵抗性に関する STMN1は治療標的として有望

- 横堀 武彦<sup>1</sup>、鈴木 茂正<sup>2</sup>、金泉<sup>2</sup>、吉田 知典<sup>2</sup>、  
熊倉 裕二<sup>2</sup>、本城 裕章<sup>2</sup>、酒井 真<sup>2</sup>、宗田 真<sup>2</sup>、  
宮崎 達也<sup>2</sup>、桑野 博行<sup>2</sup>、西山 正彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>群馬大学大学院 病態腫瘍薬理学  
<sup>2</sup>群馬大学大学院 病態総合外科学

## エンザルタミド耐性を克服する新規アンドロゲン受容 体アンタゴニストの探索

- 齋藤 駿、田代 悦、井本 正哉  
慶應義塾大学理工学部 生命情報学科

## TUFT1は核周囲へのリソソーム集積を促進し mTORC1活性化を制御する

- 川崎 夏実<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>2</sup>、矢守 隆夫<sup>3</sup>、江幡 正悟<sup>1</sup>、  
宮園 浩平<sup>1</sup>、鯉沼 代造<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 分子病理学  
<sup>2</sup>がん研究会がん化学療法センター 分子薬理部  
<sup>3</sup>医薬品医療機器総合機構審査センター

## ATL細胞におけるCaspase-1は薬剤耐性の一要因で ある

- 吉田 安宏、中西 司、何 翠穎、森田 健太郎  
産業医科大学医学部 免疫学・寄生虫学

## ワークショップ 8 メタボローム

- モデレーター  
高橋 智聡 (金沢大学がん進展制御研究所 がん幹  
細胞研究プログラム 腫瘍分子生物学研究分野)  
本橋 ほづみ (東北大学加齢医学研究所 加齢制御  
研究部門 遺伝子発現制御分野)

## 腎がん細胞のglucose deprivation時の細胞応答と ミトコンドリア機能について

- 湯浅 健  
がん研究会有明病院

## PKM遺伝子スプライサーとWarburg効果

- 倉永 祐希、杉戸 信彦、熊崎 実南、篠原 悠、  
高井 朋聡、谷口 高平、赤尾 幸博  
岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

## 筋特異的microRNA-1,-133bの横紋筋肉腫における Warburg効果を介した抗腫瘍効果

- 杉戸 信彦、倉永 祐希、熊崎 実南、篠原 悠、  
高井 朋聡、谷口 高平、赤尾 幸博  
岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

## 膀胱癌細胞におけるWarburg効果関連がん遺伝子 PTBP1に対するRNA創薬

- 高井 朋聡<sup>1,2</sup>、杉戸 信彦<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>1</sup>、熊崎 実南<sup>1</sup>、  
篠原 悠<sup>1</sup>、谷口 高平<sup>1,3</sup>、赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>2</sup>大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座 泌尿器科  
<sup>3</sup>大阪医科大学 一般消化器外科

## 小胞体ストレス下におけるがん幹細胞マーカー分子 LGR5の発現制御に対するPERKの関与

- 岡本 有加、永澤 生久子、富田 章弘  
がん研究会がん化学療法センター ゲノム研究部

## ワークショップ 9

### がん幹細胞を標的にした治療

モデレーター

藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)  
加藤 聖子 (九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学)

急性骨髄性白血病に対するヘッジホッグ阻害薬投与の治療反応性バイオマーカーとしてのNANOG発現

○垣内 誠司<sup>1</sup>、南 陽介<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科

<sup>2</sup>神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

神経膠腫幹細胞に対するグアニン四重鎖リガンドの制がん作用機序

○岡部 幸子<sup>1</sup>、新家 一男<sup>2</sup>、清宮 啓之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部

<sup>2</sup>産業技術総合研究所 生命工学・創薬基盤

テモゾロミド耐性グリオブラストーマ幹細胞に対する新規治療候補薬の探索

○近藤 亨

北海道大学遺伝子病制御研究所 幹細胞生物

クロマチンリモデリング因子Brg1はIPMNおよびIPMN由来膵癌の発生を抑制する

○福田 晃久<sup>1</sup>、千葉 勉<sup>2</sup>、妹尾 浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科 消化器内科

<sup>2</sup>京都大学大学院 総合生存学館 (思修館)

乳がん、肺がんの幹細胞様細胞の分子標的

○後藤 典子

金沢大学がん進展制御研究所 分子病態

## ワークショップ 10

### 臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線 (肺がん)

モデレーター

杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座)

岡本 勇 (九州大学大学院 内科学講座呼吸器内科学分野)

進行非小細胞肺癌における癌幹細胞を標的とした治療開発

○河野 裕子<sup>1</sup>、岡本 勇<sup>1</sup>、大坪 孝平<sup>1</sup>、中西 洋一<sup>1</sup>、

佐谷 秀行<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院内科学講座 呼吸器内科学分野

<sup>2</sup>慶應義塾大学先端医科学研究所 遺伝子制御

EGFRまたはALK陽性肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤獲得耐性後の外科切除の役割

○小林 祥久、光富 徹哉

近畿大学医学部 呼吸器外科

BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんにおけるEGFR-TKI耐性の克服を目指す医師主導治療

○谷本 梓、竹内 伸司、矢野 聖二

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

肺癌における薬剤耐性機構の解明

○枝園 和彦、山本 寛齊、宗 淳一、三好 新一郎、豊岡 伸一

岡山大学病院 呼吸器外科

## ワークショップ 11

### 血管新生・低酸素・微小環境

モデレーター

高橋 俊二 (がん研究会有明病院 総合腫瘍科)

佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所 加齢医学研究拠点)

新規接着性ミエロイド細胞による腫瘍悪性化機構の解明

○椿 卓也<sup>1,2</sup>、門之園 哲哉<sup>1</sup>、口丸 高弘<sup>1</sup>、近藤 科江<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京工業大学大学院 生命理工学研究科

<sup>2</sup>日本学術振興会 特別研究員 (DC1)

ベンゾフロピラゾール類縁体の設計、合成およびHIF-1阻害能評価

○稲葉 恵、峯岸 秀充、佐藤 伸一、中村 浩之

東京工業大学 資源化学研究所

休眠がん細胞を標的とする薬剤の特異性評価と作用機序の解明

○酒井 葉<sup>1</sup>、門之園 哲哉<sup>1</sup>、口丸 高弘<sup>1</sup>、井上 正宏<sup>2</sup>、近藤 科江<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京工業大学大学院 生命理工学研究科

<sup>2</sup>大阪府立成人病センター 研究所

NDRG1による血管内皮細胞のVEGF/VEGFR2シグナルの特異的な制御

ーがん血管新生阻害剤の新規標的因子

○渡 公佑<sup>1</sup>、柴田 智博<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、村上 雄一<sup>1,3</sup>、鹿毛 政義<sup>2</sup>、小野 真弓<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学薬学研究院 創薬腫瘍科学講座

<sup>2</sup>久留米大学病院 病理部

<sup>3</sup>聖マリア健康科学研究所

テネインC由来ペプチドは間質細胞の老化誘導を介してがん化に關与する

○大澤 琢郎、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

## ワークショップ 12

### 臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線 (胃がん)

モデレーター

島田 安博 (高知医療センター 腫瘍内科)

沖 英次 (九州大学大学院 消化器・総合外科)

癌微小環境における代謝関連酵素を標的とした胃癌治療の開発

○北山 紀州、八代 正和、森崎 珠実、増田 剛、笠島 裕明、三木 友一朗、木下 春人、櫻井 克宜、

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 腫瘍外科学講座

## 胃がん治療における外科と腫瘍内科のコラボレーション —九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC) での取り組み

○佐伯 浩司<sup>1</sup>、沖 英次<sup>1</sup>、掛地 吉弘<sup>2</sup>、馬場 秀夫<sup>3</sup>、  
前原 喜彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科

<sup>2</sup>神戸大学大学院 食道胃腸外科

<sup>3</sup>熊本大学大学院 消化器外科

## 胃癌における分子標的薬治療のさらなる個別化に向けて

○岩槻 政晃、馬場 秀夫

熊本大学大学院 消化器外科

## 外科医の立場から胃がんに対する分子標的薬の 臨床応用を考える

○深川 剛生、森田 信司、和田 剛幸、片井 均

国立がん研究センター 中央病院 胃外科

## ワークショップ 13

### 創薬・企業

モデレーター

青木 裕子 (中外製薬株式会社 トランスレーショ  
ナルクリニックリサーチ本部)

松井 順二 (エーザイ株式会社 オンコロジー創薬  
ユニット グローバルバイオロジー部 筑波研究室)

## 新規CA9中和抗体は*in vivo*抗腫瘍活性を示す

○山口 理美<sup>1</sup>、元木 一宏<sup>2</sup>、榎田 和宏<sup>3</sup>

<sup>1</sup>協和発酵キリン株式会社腎研究所

<sup>2</sup>協和発酵キリン株式会社がん研究所

<sup>3</sup>協和発酵キリン株式会社創薬基盤研究所

## Intervenolin誘導体によるピロリ菌抑制効果の検討

○大石 智一<sup>1</sup>、増田 徹<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>1</sup>、雨宮 昌秀<sup>2</sup>、  
川田 学<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>微生物化学研究所 沼津支所

<sup>2</sup>微生物化学研究所 第1生物活性研究部

## ホルモン療法耐性乳がん治療を目的とした分子内架橋 型BIG3-PHB2相互作用阻害ペプチドの開発

○吉丸 哲郎<sup>1</sup>、小松 正人<sup>2</sup>、片桐 豊雅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター

<sup>2</sup>神戸大学医学部病院 病理部・病理診断科

## 低分子化合物SNIPERによる*in vivo*プロテインノック ダウン

○大岡 伸通、奥平 桂一朗、服部 隆行、内藤 幹彦  
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

## 新規化合物MO2455のpoly(ADP-ribose)集積作用と 抗腫瘍効果についての検討

○小泉 史明<sup>1</sup>、秋元 茉莉<sup>1</sup>、澤田 武志<sup>1</sup>、佐々木 由香<sup>2</sup>、  
藤森 浩彰<sup>2</sup>、石川 吉伸<sup>3</sup>、大川原 正<sup>4</sup>、入江 徹美<sup>5</sup>、  
高村 岳樹<sup>6</sup>、松野 研司<sup>7</sup>、井上 謙吾<sup>8</sup>、佐々木 貴之<sup>1</sup>、  
益谷 美都子<sup>2</sup>、下山 達<sup>1</sup>

<sup>1</sup>がん・感染症センター 都立駒込病院 臨支援

<sup>2</sup>国立がん研究センター 研究所 創薬臨床研究分野

<sup>3</sup>静岡県立大学薬学部 生命物理化学分野

<sup>4</sup>熊本保険大学大学院

<sup>5</sup>熊本大学大学院 生命科学部

<sup>6</sup>神奈川工科大学応用化学科

<sup>7</sup>工学院大学先進工学部生命化学科

<sup>8</sup>静岡県産業振興財団

## ワークショップ 14

### 転移・浸潤

モデレーター

谷口 俊一郎 (信州大学医学部 包括的がん治療学  
教室)

井上 正宏 (大阪府立成人病センター)

## 非がん細胞のFbxw7はがんニッチ形成を抑制する

○弓本 佳苗

九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野

## 細胞集塊における浸潤・転移の特性

○井上 正宏

大阪府立成人病センター

## 乳がん細胞が分泌するエクソソームによる血液脳関門 の破壊と転移メカニズム

○富永 直臣

国立がん研究センター 研究所

## 転移前の肺における局所性転移土壌の解析

○平塚 佐千枝

東京女子医科大学 医学部

## shRNAライブラリーを用いたスクリーニングによる 新規大腸がん転移抑制因子HNRNPLLの同定

○青木 正博

愛知県がんセンター 研究所 分子病態学部

## ポスターセッション 1

### キナーゼ阻害剤 (1)

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)

## レンバチニブと受容体型チロシンキナーゼFGFR1複 合体のX線結晶構造解析に基づく新規結合様式の発見

○池森 恵、松井 順二

エーザイ株式会社

## RET融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するアレクチニ 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

## レンバチニブによる治療効果を認めた原発不明扁平上 皮癌の経験

○木村 礼子<sup>1</sup>、佐々木 栄作<sup>1</sup>、佐治 重衡<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福島県立医科大学 腫瘍内科学講座

<sup>2</sup>福島県立医科大学 甲状腺内分泌学講座

<sup>3</sup>福島県立医科大学 病理病態診断学講座

## FGFR選択的阻害剤E7090の子宮内臓がん非臨床薬 理モデルでの阻害作用

○宮野 沙里

エーザイ株式会社

## ポスターセッション 2 キナーゼ阻害剤 (2)

モデレーター

野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部薬学科 化学療法学)

P-糖タンパク質による抗がん剤耐性に対する新規治療標的としてのRSKの可能性

- 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

FPO01を用いた新規三次元培養法におけるがん細胞作用に対するAkt阻害剤の効果

- 金木 達朗  
日産化学工業株式会社 生物科学研究所

Aurora kinase阻害剤が誘導する細胞分裂不全に対するAkt3の作用

- 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

ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する MEK 阻害剤 Trametinib の増殖抑制効果

- 徳善 紀彦、中城 公一、秋山 仁志、浜川 裕之  
愛媛大学大学院 口腔顎顔面外科学講座

BRAF阻害剤誘導性ストレス適応応答シグナルを標的とした選択的阻害剤の探索

- 永澤 生久子<sup>1,2</sup>、国政 和宏<sup>1</sup>、富田 章弘<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター ゲノム研究部  
<sup>2</sup>明治薬科大学

## ポスターセッション 3 キナーゼ阻害剤 (3)

モデレーター

西谷 直之 (岩手医科大学薬学部 微生物薬品創薬学講座)

ヒト大腸がん細胞におけるGSK3阻害剤の有効性とGLUT3発現制御

- 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

EGFR-TKIIによる副作用のモデル化と毒性緩和の分子戦略

- 西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅  
岩手医科大学薬学部

第三世代EGFR阻害剤TAS-121による免疫賦活化作用

- 深谷 智史、宮寺 和孝、岩沢 善一、宇津木 照洋、米倉 和比古  
大鵬薬品工業株式会社 研究本部

ボスチニブはメラノーマ細胞に対してライソソーム膜透過性亢進によりカスパーゼ非依存性細胞死を誘導する

- 野口 俊助  
大阪府立大学 獣医放射線学

肝胆膵領域におけるc-Met阻害剤の可能性：新たな分子標的薬の有望性

- 富原 英生、山田 大作、江口 英利、浅岡 忠史、野田 剛広、和田 浩志、川本 弘一、後藤 邦仁、森 正樹、土岐 祐一郎  
大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学

## ポスターセッション 4 キナーゼ阻害剤 (4)・サイトカイン

モデレーター

南 陽介 (神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部)

中鎖脂肪酸誘導体による慢性骨髄性白血病細胞のイマチニブ耐性克服

- 篠原 悠<sup>1</sup>、南 陽介<sup>2</sup>、熊崎 実南<sup>1</sup>、直江 知樹<sup>3</sup>、赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>2</sup>神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部  
<sup>3</sup>国立病院機構 名古屋医療センター

多発性骨髄腫における新規NIK阻害剤mangiferinによる細胞死誘導機構の解析

- 武田 朋也<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、木野 稔己<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、眞下 恵次<sup>1,2</sup>、藤原 大一郎<sup>1,2</sup>、阪口 勝彦<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部 薬物治療学  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター 薬剤部

多発性骨髄腫におけるNF-kappaB阻害薬mangiferinと抗がん剤併用による細胞死誘導効果及びその作用機序の解明

- 友成 佳加<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、木野 稔己<sup>1</sup>、眞下 恵次<sup>1,2</sup>、藤原 大一郎<sup>1,2</sup>、阪口 勝彦<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部 薬物治療学  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター 薬剤部

成人T細胞白血病/リンパ腫細胞におけるクルルピタシンB、DとIのNF-κBとSTAT3に対する効果の検討

- 何 翠穎、森田 健太郎、吉田 安宏  
産業医科大学 免疫学・寄生虫学

StatinsでのRasゲラニルゲラニル化阻害を介したMIP-1 alpha分泌阻害効果

- 西田 升三<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、木野 稔己<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、眞下 恵次<sup>1,2</sup>、藤原 大一郎<sup>1,2</sup>、藤本 伸一郎<sup>1,3</sup>、阪口 勝彦<sup>2</sup>、山添 譲<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部 薬物治療学  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター 薬剤部  
<sup>3</sup>近畿大学医学部附属病院 薬剤部

## ポスターセッション 5 がん遺伝子・癌抑制遺伝子 (1)

モデレーター

曾和 義広 (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)

悪性胸膜中皮腫における新規標的治療としてのAki1-CREBシグナル制御の検討

- 山田 忠明<sup>1,2</sup>、藤田 直也<sup>3</sup>、矢野 聖二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科  
<sup>2</sup>オハイオ州立大学 内科  
<sup>3</sup>がん研究所がん化学療法センター

### 新規がん遺伝子PTBP1の機能及び発現調節機構の解析

- 谷口 高平<sup>1,2</sup>、杉戸 信彦<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>1</sup>、熊崎 実南<sup>1</sup>、  
篠原 悠<sup>1</sup>、内山 和久<sup>2</sup>、赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>2</sup>大阪医科大学附属病院 一般・消化器外科

### Ertredin誘導体によるEGFRvIII発現細胞の3D-sphere形成阻害と腫瘍形成抑制

- 渥美 園子<sup>1</sup>、川田 学<sup>1</sup>、澁谷 正史<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 第1生物活性  
<sup>2</sup>上武大学

### 核小体ストレス応答による細胞分裂監視機構と抗癌剤の開発

- 河原 康一<sup>1</sup>、川畑 拓斗<sup>1,2</sup>、下川 倫子<sup>1</sup>、上條 陽平<sup>1,3</sup>、  
新里 能成<sup>1</sup>、南 謙太郎<sup>1</sup>、有馬 一成<sup>4</sup>、濱田 季之<sup>4</sup>、  
古川 龍彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍分野  
<sup>2</sup>鹿児島大学大学院理工学研究科 生命化学専攻  
<sup>3</sup>鹿児島大学大学院理工学研究科 システム情報科学専攻  
<sup>4</sup>鹿児島大学術研究院・理工学域理学系

### β1インテグリン活性化に基づくN-Myc分解による神経芽腫の新規分化誘導療法に関する基礎的検討

- 平野 悠<sup>1</sup>、笹田 学<sup>1</sup>、伊豫田 拓也<sup>1,2</sup>、深井 文雄<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京理科大学薬学部 分子病態学研究室  
<sup>2</sup>東京理科大学 RIST TRセンター

## ポスターセッション 6

### がん遺伝子・癌抑制遺伝子 (2)

モデレーター

石川 俊平 (東京医科歯科大学難治疾患研究所  
ゲノム病理学分野)

### がん遺伝子産物YAPによるAurora-A kinase阻害剤MLN8237 (alisertib)耐性の付与

- 奥 裕介、西谷 直之、上原 至雅  
岩手医科大学薬学部 微生物

### がん遺伝子YAPを標的としたプロテインノックダウン法の確立

- 中野 なおこ<sup>1</sup>、正田 卓司<sup>2</sup>、服部 隆行<sup>3</sup>、  
栗原 正明<sup>2</sup>、内藤 幹彦<sup>3</sup>、伊東 進<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>昭和薬科大学薬学部 生化学研究室  
<sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部  
<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

### 合成致死を利用したβ-catenin変異がんに対する治療薬シードの探索

- 四方 雄貴、木我 真基、田代 悦、井本 正哉  
慶應義塾大学理工学部 生命情報学科

### 肺扁平上皮癌における新規p63結合分子Syntaxinの発現と腫瘍悪性化と癌分子標的薬の探索

- 六代 範<sup>1</sup>、大高 行博<sup>1</sup>、解良 恭一<sup>2</sup>、藤枝 みちる<sup>1</sup>、  
川端 麗香<sup>1</sup>、堀越 郁子<sup>1</sup>、吉山 伸司<sup>1</sup>、伊藤 優志<sup>1</sup>、  
市原 愛美<sup>1</sup>、堀込 瑛介<sup>1</sup>、横堀 武彦<sup>1</sup>、大瀧 容一<sup>1</sup>、  
清水 公裕<sup>3</sup>、小山 徹也<sup>4</sup>、西山 正彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍薬理  
<sup>2</sup>群馬大学医学部 がん治療臨床開発学  
<sup>3</sup>群馬大学医学部 臓器病態外科学  
<sup>4</sup>群馬大学医学部 病理診断学

### 新規がんタンパク質dynAPによる腫瘍形成機構の解明：dynAP発現依存的なアノキス抵抗性に関わる因子の探索

- 徳山 奨浩、久能 樹、長谷川 慎、佐々木 隆造、  
水上 民夫  
長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部

## ポスターセッション 7

### がん遺伝子・癌抑制遺伝子 (3)

モデレーター

増田 隆明 (九州大学病院別府病院 外科)

### 胃癌における新規癌関連遺伝子PBK/TOPKの癌化機構の解明

- 大橋 拓馬<sup>1</sup>、小松 周平<sup>1</sup>、市川 大輔<sup>1</sup>、宮前 真人<sup>1</sup>、  
有田 智洋<sup>1</sup>、小菅 敏幸<sup>1</sup>、小西 博貴<sup>1</sup>、塩崎 敦<sup>1</sup>、  
栗生 宜明<sup>1</sup>、生駒 久視<sup>1</sup>、中西 正芳<sup>1</sup>、藤原 斉<sup>1</sup>、  
岡本 和真<sup>1</sup>、津田 均<sup>2,3</sup>、大辻 英吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 消化器外科  
<sup>2</sup>国立がん研究センター中央病院 病理  
<sup>3</sup>防衛医科大学校 病態病理学講座

### 脱ユビキチン化酵素によるEMT関連転写因子Snailの発現制御

- 井上 靖道  
名古屋市立大学大学院薬学研究科 細胞情報学

### 肝細胞癌における癌部と背景肝の遺伝子解析による癌発生機構の解明

- 弘津 陽介<sup>1</sup>、雨宮 健司<sup>1</sup>、望月 仁<sup>1,2</sup>、小俣 政男<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 消化器内科  
<sup>3</sup>東京大学

### レンチウイルスを用いたマウス胃細胞からの発がん誘導

- 筆宝 義隆  
千葉県がんセンター 発がん制御研究部

### 腸管腫瘍の増大化に関与する因子Tff2の同定と分子機構

- 和田 守正  
長崎国際大学 薬学部

## ポスターセッション 8

### バイオマーカー (1)

モデレーター

三宅 洋 (武田薬品工業株式会社 医薬研究本部  
癌創薬ユニット)

### 網羅的マイクロRNA解析によるユーイング肉腫の予後因子同定と分子標的治療の可能性

- 中谷 文彦<sup>1</sup>、岩本 幸英<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター 骨軟部腫瘍科  
<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院 整形外科

### 新規マイクロアレイチップによるCTC検出システム：乳がん患者における予後因子としての評価

- 澤田 武志<sup>1</sup>、荒木 淳吾<sup>2</sup>、下山 達<sup>1</sup>、澤住 庸生<sup>2</sup>、  
小泉 史明<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>都立駒込病院 腫瘍内科  
<sup>2</sup>コニカミノルタ株式会社  
<sup>3</sup>都立駒込病院 臨床研究支援室

## CTCによるHer-2標的治療の症例選択の可能性

- 三嶋 雄二、松阪 諭、國吉 良子、照井 康仁、  
島 清彦  
がん研究会がん化学療法センター 臨床部

## 新規がん診断バイオマーカーの確立に向けた大腸がん由来エキソソームにおけるCt-OATP1B3 mRNA発現解析

- 原田 まなみ<sup>1</sup>、孫 雨晨<sup>1</sup>、降幡 知巳<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>千葉大学大学院薬学研究院 薬物学研究室  
<sup>2</sup>千葉大学医学研究院 薬理学研究室

## 粒子を用いた生体液中DNA回収用デバイスの開発

- 高野 勝、加藤 大  
東京大学大学院薬学系研究科

## ポスターセッション 9 バイオマーカー (2)

### モデレーター

岩谷 岳 (岩手医科大学医学部 外科学講座)

### IPMNの悪性化におけるフコシル化の役割： レクチンマイクロアレイ法を用いた解析

- 渡邊 公紀、太田 正之、猪股 雅史  
大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

### 散発性大腸癌における抗BRAF(V600E)特異抗体を用いた免疫組織化学染色法によるBRAF変異蛋白の解析

- 中司 悠<sup>1,2</sup>、沖 英次<sup>1</sup>、中西 良太<sup>1</sup>、西村 章<sup>1</sup>、  
堤 亮介<sup>1</sup>、工藤 健介<sup>1</sup>、堤 智崇<sup>1</sup>、由茅 隆文<sup>1</sup>、  
中島 雄一郎<sup>1</sup>、杉山 雅彦<sup>1</sup>、安藤 幸滋<sup>1</sup>、  
大垣 吉平<sup>1</sup>、佐伯 浩司<sup>1</sup>、園田 英人<sup>1</sup>、小田 義直<sup>2</sup>、  
前原 喜彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科  
<sup>2</sup>九州大学大学院 形態機能病理学

### 難治性トリプルネガティブ乳癌に対する次世代型 シークエンサーによる新規治療標的の探索

- 堀込 瑛介<sup>1</sup>、六代 範<sup>1</sup>、川端 麗香<sup>1</sup>、横堀 武彦<sup>1</sup>、  
吉山 伸司<sup>1</sup>、坪井 美樹<sup>1</sup>、大高 行博<sup>1</sup>、堀越 郁子<sup>1</sup>、  
藤枝 みちる<sup>1</sup>、伊藤 優志<sup>1</sup>、市原 愛美<sup>1</sup>、田中 大輝<sup>1</sup>、  
半田 正<sup>2</sup>、小山 徹也<sup>2</sup>、西山 正彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>群馬大学医学部 病態腫瘍薬理  
<sup>2</sup>群馬大学医学部 病理診断

### 局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法感受性を 判別する80遺伝子セットの同定

- 圓福 真一郎<sup>1</sup>、中嶋 健太郎<sup>1</sup>、赤木 智徳<sup>1</sup>、  
平塚 孝宏<sup>1</sup>、田島 正晃<sup>1</sup>、柴田 智隆<sup>1</sup>、上田 貴威<sup>1</sup>、  
當寺ヶ盛 学<sup>1</sup>、白下 英史<sup>1</sup>、衛藤 剛<sup>1</sup>、白石 憲男<sup>2</sup>、  
猪股 雅史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大分大学医学部 消化器・小児外科学  
<sup>2</sup>大分大学医学部 地域医療学センター

### 胃癌の染色体不安定とUSP44発現の意義の検討

- 西村 章、沖 英次、中西 良太、中島 雄一郎、  
杉山 雅彦、園田 英人、大垣 吉平、佐伯 浩司、  
前原 善彦  
九州大学大学院 消化器・総合外科

## 術前化学療法後に切除した局所進行大腸癌に対する 網羅的遺伝子変異解析

- 杉町 圭史<sup>1,2</sup>、崎村 正太郎<sup>2</sup>、平田 秀成<sup>2</sup>、内 龍太郎<sup>2</sup>、  
江口 英利<sup>2</sup>、増田 隆明<sup>2</sup>、前原 喜彦<sup>3</sup>、三森 功士<sup>2</sup>、  
竹中 賢治<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>福岡市立病院機構福岡市民病院 外科  
<sup>2</sup>九州大学病院別府病院 外科  
<sup>3</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科

## ポスターセッション 10 耐性因子 (1)

### モデレーター

片山 量平 (がん研究会がん化学療法センター 基礎  
研究部)

### Nicotinamide phosphoribosyltransferase阻害剤 耐性ヒトがん細胞株の樹立と腫瘍生物学的特徴

- 荻野 暢子<sup>1</sup>、佐藤 聡<sup>1,2</sup>、田沼 靖一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京理科大学薬学部 生化学  
<sup>2</sup>東京理科大学ゲノム創薬研究センター

### Y-ボックス結合蛋白YB-1と乳癌の内分泌治療抵抗性 の獲得—ERαとHER2発現制御の関与

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

### 慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性にMET活性 化が関与する

- 椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、木野 稔己<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、  
眞下 恵次<sup>1,2</sup>、藤原 大一郎<sup>1,2</sup>、藤本 伸一郎<sup>1</sup>、  
阪口 勝彦<sup>2</sup>、山添 譲<sup>3</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部 薬物治療学  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター 薬剤部  
<sup>3</sup>近畿大学医学部附属病院 薬剤部

### ABCトランスポーターを介したALK阻害薬耐性

- 小池 清恵、藤田 直也、片山 量平  
がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部

### 当科における大腸癌RAS遺伝子測定と化学療法の現状

- 喜多 芳昭、盛 真一郎、馬場 研二、内門 泰斗、  
有上 貴明、上之園 芳一、又木 雄弘、喜島 祐子、  
前村 公成、夏越 祥次  
鹿児島大学大学院腫瘍学講座 消化器・乳腺甲状腺外科

## ポスターセッション 11 耐性因子 (2)

### モデレーター

横堀 武彦 (群馬大学大学院 病態腫瘍薬理学)

### ヒト膵臓がんのマウス移植モデルを用いた新規治療分子 の探索

- 高橋 恵生、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学大学院医学系研究科 分子病理学

## TAS-102の耐性機序に関わるmicroRNAプロファイルの解析

○常國 健太<sup>1,2</sup>、森 正樹<sup>1</sup>、土岐 祐一郎<sup>1</sup>、石井 秀始<sup>1</sup>、小関 準<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学

<sup>2</sup>大鵬薬品工業株式会社 育薬研究所

## Glypican-1による食道癌に対する化学療法耐性メカニズムの検討

○高橋 剛<sup>1</sup>、原 尚志<sup>1,2</sup>、世良田 聡<sup>2</sup>、藤本 穰<sup>2</sup>、宮崎 安弘<sup>1</sup>、牧野 知紀<sup>1</sup>、黒川 幸典<sup>1</sup>、山崎 誠<sup>1</sup>、中島 清一<sup>1</sup>、瀧口 修司<sup>1</sup>、仲 哲治<sup>2</sup>、森 正樹<sup>1</sup>、土岐 祐一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 消化器外科学

<sup>2</sup>医薬基盤研究所 免疫シグナルプロジェクト

## Pazopanibが奏功した心膜原発滑膜肉腫の免疫組織学的検討

○千住 博明、中富 克己、迎 寛

長崎大学病院 第二内科

## ATP7B の発現はドキシソルピシンの核から後期エンドゾームへの再局在と抗がん剤耐性に関与する

○新里 能成、南 謙太郎、河原 康一、古川 龍彦

鹿児島大学医歯学総合研究科 分子腫瘍学

## ポスターセッション 12

### 抗体・免疫療法 (1)

モデレーター

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)

## MEK阻害剤であるTrametinibはGvHDを抑制しGVT効果を温存する

○板村 英和、進藤 岳郎、木村 晋也

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

## 腫瘍微小環境におけるIL-4の役割と抗腫瘍治療効果

○伊藤 祝栄<sup>1</sup>、石岡 千加史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

<sup>2</sup>東北大学病院 腫瘍内科

## BCG膀胱内注入療法を施行した筋層非浸潤性膀胱癌におけるPD-1発現の臨床的意義

○福本 桂資郎、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

## マウス腎同所移植モデルを用いた腎癌にたいするイミキモド経皮投与とソラフェニブ経口投与併用療法

○辛島 尚<sup>1</sup>、井上 啓史<sup>1</sup>、執印 太郎<sup>1</sup>、清木 元治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高知大学医学部 泌尿器科

<sup>2</sup>金沢大学医薬保健研究域・医学系

## ポドプラニンを標的とした抗体療法とペメトレキセドの併用による悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果の検討

○阿部 真治<sup>1,2</sup>、加藤 幸成<sup>3</sup>、後東 久嗣<sup>2</sup>、埴淵 昌毅<sup>2</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院 臨床薬学実務教育学分野

<sup>2</sup>徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野

<sup>3</sup>東北大学大学院 地域イノベーション分野

## トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) は抗癌剤およびトラスツズマブ耐性HER2陽性小細胞肺癌の増殖を抑制する

○森村 治<sup>1</sup>、南 俊行<sup>1</sup>、小山 正平<sup>1,2</sup>、木島 貴志<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学医学部 呼吸器・免疫アレルギー内科

<sup>2</sup>大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

## ポスターセッション 13

### 抗体・免疫療法 (2)・核酸医薬

モデレーター

川田 学 (微生物化学研究会微生物化学研究所 第一生物活性研究部)

## 新規抗がん抗CXADR抗体6G10Aの作用機構の解析

○川田 学<sup>1,2</sup>、梶川 益紀<sup>3</sup>

<sup>1</sup>微生物化学研究所 第一生物活性研究部

<sup>2</sup>微生物化学研究所 沼津支所

<sup>3</sup>株式会社医学生物学研究所

## がんの抗体治療を志向した機能性抗体の探索技術開発

○福原 武志

順天堂大学医学研究科 神経難病治療開発講座

## ペプチド/CpG-DNA/ $\beta$ -1,3-グルカン複合体による抗原特異的CTL活性の誘導

○望月 慎一<sup>1</sup>、櫻井 和朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北九州市立大学 環境技術研究所

<sup>2</sup>北九州市立大学 国際環境工学部

## 肺がんにおけるYB-1発現抑制を目指したアンチセンスDNA送達システムの開発

○藤原 伸旭<sup>1</sup>、和泉 弘人<sup>2</sup>、望月 慎一<sup>1</sup>、櫻井 和朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北九州市立大学大学院 国際環境工学研究科

<sup>2</sup>産業医科大学生態科学研究所 呼吸病態学

## 抗腫瘍効果を示す細胞老化誘導マイクロRNAの探索と同定

○山本 佑樹<sup>1</sup>、嶋本 顕<sup>2</sup>、田原 栄俊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>広島大学大学院 医歯薬保健学研究科

<sup>2</sup>広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

## ポスターセッション 14

### 微小環境

モデレーター

西塚 哲 (岩手医科大学医学部 外科学講座)

## 新規化合物intervenolinによる間質細胞の分泌因子を介した胃がん細胞の増殖抑制

○吉田 潤次郎<sup>1</sup>、雨宮 昌秀<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>2</sup>、増田 徹<sup>2</sup>、川田 学<sup>1</sup>

<sup>1</sup>微生物化学研究所 第一生物活性研究部

<sup>2</sup>微生物化学研究所 沼津支所

## ヒト結腸癌細胞HT29におけるグルコース欠乏性ストレス応答に対する新規フェンフォルミン誘導体の効果に関する研究

○大橋 憲太郎<sup>1,2</sup>、境 崇行<sup>3</sup>、奥田 健介<sup>3</sup>、永澤 秀子<sup>3</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学工学部化学・生命工学科

<sup>2</sup>岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

<sup>3</sup>岐阜薬科大学 薬化学研究室

## 食道扁平上皮癌におけるAE2発現に関する検討

- 樋上 翔一郎  
京都府立医科大学 消化器外科

## RANK/RANKLシステムは多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得に関与する

- 木野 稔己<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、  
藤本 伸一郎<sup>1,2</sup>、山添 譲<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学薬学部 薬物治療学  
<sup>2</sup>近畿大学医学部附属病院 薬剤部

## エクソソームは胃癌腹膜播種の形成に関与する

- 南原 翔、増田 隆明、胡 慶江、佐藤 晋彰、  
小川 悠史、木戸上 真也、齋藤 衆子、小松 久晃、  
崎村 正太郎、平田 秀成、内 龍太郎、林 直樹、  
井口 友宏、伊藤 修平、江口 英利、三森 功士  
九州大学病院別府病院 外科

## Papyracillic acid およびpenicillic acidによる栄養飢餓選択的細胞毒性

- 百瀬 功、安達 勇光、川田 学  
微生物化学研究所 沼津支所

## ポスターセッション 15

### 血管新生・可視化

#### モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学 生命理工学院)

## 血管新生阻害剤スニチニブやソラフェニブ耐性の打破を目指した新規化合物の開発

- 島津 和弘、福田 耕二、吉田 泰一、井上 正広、  
柴田 浩行  
秋田大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍学講座

## ミトコンドリア局在型二価鉄蛍光プローブを使った鉄依存的細胞死の解析

- 平山 祐、奥田 健介、永澤 秀子  
岐阜薬科大学

## パーフルオロカーボン内包シリカナノ粒子を用いたシグナル増大型<sup>19</sup>F MRIナノプローブの開発

- 赤澤 一樹<sup>1</sup>、菊地 和也<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学大学院工学研究科  
<sup>2</sup>大阪大学免疫学フロンティア研究センター

## 癌細胞に高発現するγ-GGTと特異的に反応するgGlu-HMRGを用いた乳癌手術中の腋窩リンパ節転移診断

- 新田 吉陽<sup>1,3</sup>、上尾 裕紀<sup>2,3</sup>、上尾 裕昭<sup>4</sup>、夏越 祥次<sup>1</sup>、  
浦野 泰照<sup>5</sup>、三森 功士<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大学 消化器・乳腺甲状腺外科学  
<sup>2</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科  
<sup>3</sup>九州大学病院別府病院  
<sup>4</sup>うえお乳腺外科  
<sup>5</sup>東京大学大学院

## ポスターセッション 16

### 細胞周期

#### 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)

## メトホルミンはヒト膀胱癌細胞に対し、miR-221抑制を介したG1期停止作用とTRAIL感受性増強作用を示す

- 堀中 真野、曾和 義広、酒井 敏行  
京都府立大学大学院医学研究科 分子標的癌予防医学

## 抗がん活性物質スプライソスタチンAによるトランケート型CDKインヒビターp27の発現はG1期停止を引き起こす

- 甲斐田 大輔  
富山大学 先端ライフサイエンス拠点

## MYCN増幅型神経芽腫細胞においてSGO1はDNA損傷応答に関与する

- 村上 (渡並) 優子、関戸 好孝  
愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

## ジケトピペラジン型有糸分裂阻害剤KPU-300の構造活性相関研究

- 林 良樹<sup>1</sup>、六車 共平<sup>1</sup>、白井 健郎<sup>2</sup>、林 良雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京薬科大学薬学部 薬品化学教室  
<sup>2</sup>筑波大学大学院 生命環境科学研究科

## バイオイメージング技術による細胞分裂期チェックポイントとしての核小体ストレス応答の役割の解明

- 下川 倫子<sup>1</sup>、河原 康一<sup>1</sup>、川畑 拓斗<sup>1,2</sup>、上條 陽平<sup>1,3</sup>、  
新里 能成<sup>1</sup>、南 謙太郎<sup>1</sup>、有馬 一成<sup>4</sup>、濱田 季之<sup>4</sup>、  
古川 龍彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍分野  
<sup>2</sup>鹿児島大学大学院理工学研究科 生命化学専攻  
<sup>3</sup>鹿児島大学大学院理工学研究科 システム情報科学専攻  
<sup>4</sup>鹿児島大学学術研究院・理工学域理学系

## p53依存的な細胞増殖を阻害する新規アンスラキノン化合物

- 立田 大輔<sup>1</sup>、川田 学<sup>1,2</sup>、百瀬 功<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 第1生物活性研究部  
<sup>2</sup>微生物化学研究所 沼津支所

## ポスターセッション 17

### 創薬・企業

#### モデレーター

宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社 GCMO オフィス)

## 動きベクトル解析を利用した非染色の細胞増殖性、傷害性アッセイの提案

- 中川 和博  
ソニー株式会社RDSプラットフォーム

## ホウ素中性子捕捉療法BNCT増感物質boronophenylalanine (BPA)のL型アミノ酸トランスポーターによる輸送特性

- 森田 亜州華<sup>1</sup>、野原 正勝<sup>1,2</sup>、林 啓太郎<sup>1</sup>、  
安西 尚彦<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>獨協医科大学医学部 薬理学講座  
<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院 薬理学



## Am80 (タミバロテン) とエピジェネティックドラッグの各種がん細胞に対する併用効果の検討

○湯浅 磨里、影近 弘之  
東京医科歯科大学生体材料工学研究所

## 強力かつ高選択性の新規NEDD8活性化酵素阻害剤TAS4464の抗腫瘍効果

○落岩 寛明<sup>1</sup>、吉村 千穂子<sup>1,2</sup>、村岡 弘美<sup>1</sup>、大久保 秀一<sup>2</sup>、松尾 憲一<sup>1</sup>、宇津木 照洋<sup>3</sup>、岩沢 善一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大鵬薬品工業株式会社 研究本部  
<sup>2</sup>大鵬薬品工業株式会社 GCMOオフィス  
<sup>3</sup>大鵬薬品工業株式会社

## N6-ベンゾイルアデニン骨格を有する新規BRD4阻害剤の創製研究

○谷内出 友美、橋本 祐一  
東京大学分子細胞生物学研究所

## エストロゲン受容体分解誘導剤の分子デザイン

○正田 卓司<sup>1</sup>、奥平 桂一郎<sup>2</sup>、内藤 幹彦<sup>1</sup>、栗原 正明<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所  
<sup>2</sup>徳島大学

## ポスターセッション 18

### エピゲノム

モデレーター  
伊藤 昭博 (理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室)

## EEDのハプロ不全は腫瘍感受性を亢進しEvi1と協調して白血病発症に関与する

○池田 健一郎、上田 健  
広島大学原爆放射線医学研究所 疾患モデル解析研究分野

## ヒストン脱メチル化酵素Fbx110の白血病における機能解析

○上田 健、池田 健一郎  
広島大学原爆放射線医学研究所

## DNA脱メチル化異常を介した染色体不安定性の解明

○齊藤 正昭、鈴木 浩一、市田 晃佑、武藤 雄太、加藤 高晴、神山 英範、辻仲 眞康、宮倉 安幸、野田 弘志、清崎 浩一、力山 敏樹  
自治医大さいたま医療センター 消化器外科

## 小分子・蛋白質ハイブリッドプローブによるメチル化DNAの発蛍光イメージング

○西田 会友子<sup>1</sup>、菊地 和也<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学大学院工学研究科  
<sup>2</sup>大阪大学免疫学フロンティア研究センター

## 脱メチル化異常によるSatellite alpha transcript過剰発現が誘導する染色体不安定性

○市田 晃佑、鈴木 浩一、武藤 雄太、福井 太郎、高山 裕司、渡部 文昭、柿澤 奈緒、齊藤 正昭、力山 敏樹  
自治医科大学附属さいたま医療センター

## 成人T細胞白血病 (ATL) 細胞に対する新規経口HDAC阻害剤HBI-8000 (Chidamide)の効果

○長谷川 寛雄  
長崎大学病院 検査部

## ポスターセッション 19

### がん幹細胞

モデレーター  
馬島 哲夫 (がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

## 大腸がん幹細胞様CD44陽性細胞に対するタンキラーゼ阻害剤の増殖抑制作用

○馬島 哲夫<sup>1</sup>、張 明奎<sup>1,2</sup>、村松 由起子<sup>1</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部  
<sup>2</sup>東京大学大学院 新領域・メデイ・がん分子標的

## 腎細胞癌におけるTGF-β III型受容体Betaglycanの発現低下は、癌進展の複数の段階を促進する

○西田 純、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学大学院医学系研究科 分子病理学

## MICAL3は乳がん幹細胞の対称性分裂による自己複製を制御している

○富永 香菜<sup>1</sup>、後藤 典子<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京大学医科学研究所 分子療法分野  
<sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所 分子病態

## 変異型Ras依存的ガンは血清除去によりがん幹細胞様変化を示す

○内海 健  
九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学

## 白血病幹細胞に特異的な表面抗原の探索

○志村 (貫名) 有香、黒川 峰夫  
東京大学大学院医学系研究科 血液腫瘍内科

## ポスターセッション 20

### 増殖因子

モデレーター  
渡辺 信元 (理化学研究所環境資源センター 生理活性物質探索研究U)

## Notchシグナル阻害剤に耐性を示す白血病細胞の分子病態の解明

○奥橋 佑基<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京工科大学  
<sup>2</sup>東京医科歯科大学

## 新規肝(癌)細胞増殖因子リポカリンOrm1

○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

## 増殖因子によるシグナル制御から得られた耐性克服のための新規分子標的MTHFD2

○西村 建徳<sup>1</sup>、中田 飛鳥<sup>1</sup>、後藤 典子<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学がん進展制御研究所  
<sup>2</sup>東京大学医科学研究所

## 転移性去勢抵抗性前立腺癌の遺伝子発現プロファイルに着目したリプログラミング候補薬剤のスクリーニング

○本郷 周、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

## ERKを介したErbB2非定型的リン酸化によるフィードバック阻害機構

○櫻井 宏明、河崎 優希  
富山大学大学院薬学研究部 がん細胞生物学

## ポスターセッション 21

### 転移・浸潤 (1)

モデレーター

青木 正博 (愛知県がんセンター研究所 分子病態学部)

#### NF- $\kappa$ B阻害剤DHMEQによる3Dがん細胞浸潤の抑制と機構解析

○宇梶 珠未、Lin Yinzhi、梅澤 一夫  
愛知医科大学医学部 分子標的医薬講座

#### 新規前立腺癌去勢抵抗性のメカニズムとしてのLAT1の役割

○坂本 信一<sup>1</sup>、Xu Minhui<sup>1</sup>、木村 徹<sup>3</sup>、五島 悠介<sup>1</sup>、  
布施 美樹<sup>1</sup>、川村 幸治<sup>1</sup>、今本 敬<sup>1</sup>、安西 尚彦<sup>2</sup>、  
金井 好克<sup>4</sup>、関 直彦<sup>5</sup>、市川 智彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学  
<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院 薬理学  
<sup>3</sup>杏林大学 薬理学教室  
<sup>4</sup>大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座  
<sup>5</sup>千葉大学大学院医学研究院 機能ゲノム学

#### 血小板と血管内皮細胞におけるASK1が協調的に肺へのがん転移を制御する

○神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲  
東京大学大学院薬学系研究科 細胞情報学

#### SALL4-Integrin $\alpha 6 \beta 1$ ネットワークによる乳癌細胞の移動能獲得機構

○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

#### Podoplanin/Aggrus の新規血小板結合部位PLAG4の同定とそれを標的としたがん抑制効果

○竹本 愛<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>1</sup>、西尾 誠人<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部  
<sup>2</sup>がん研究会有明病院 呼吸器内科

## ポスターセッション 22

### 転移・浸潤 (2)

モデレーター

衛藤 剛 (大分大学医学部 消化器・小児外科学講座)

#### 形態学的規準による肝転移切除適応の評価

○柿澤 奈緒、鈴木 浩一、福井 太郎、市田 晃佑、  
高山 裕司、武藤 雄太、渡部 文昭、齊藤 正昭、  
力山 敏樹  
自治医科大学附属さいたま医療センター

#### 胃癌におけるEMTとCD44v9発現の意義

○枝廣 圭太郎<sup>1,2</sup>、沖 英次<sup>1</sup>、中司 悠<sup>1</sup>、北尾 洋之<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院 消化器・総合外科  
<sup>2</sup>九州大学大学院 がん分子病態学講座

#### 大腸癌臨床検体における腫瘍内不均一性を考慮した上皮間葉移行と転移の関係についての検討

○武藤 雄太、鈴木 浩一、市田 晃佑、柿澤 奈緒、  
齊藤 正昭、力山 敏樹  
自治医科大学さいたま医療センター 外科

#### マイクロアレイ解析による大腸癌間質におけるmiRNAの発現の検討

○西沢 佑次郎<sup>1</sup>、森 正樹<sup>1</sup>、三森 功士<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学大学院 消化器外科学  
<sup>2</sup>九州大学病院別府病院

#### 大腸癌再発症例における遺伝子変異の同定と転移パターンに関して

○崎村 正太郎<sup>1</sup>、長山 聡<sup>2</sup>、内 龍太郎<sup>1</sup>、平田 秀成<sup>1</sup>、  
林 直樹<sup>1</sup>、井口 友宏<sup>1</sup>、江口 英利<sup>1</sup>、伊藤 修平<sup>1</sup>、  
増田 隆明<sup>1</sup>、杉町 圭史<sup>3</sup>、外 須美夫<sup>4</sup>、三森 功士<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学病院別府病院 外科  
<sup>2</sup>がん研究会有明病院消化器センター 消化器外科  
<sup>3</sup>福岡市民病院 外科  
<sup>4</sup>九州大学大学院医学研究院 麻酔・蘇生学講座

## ポスターセッション 23

### liquid biopsy

モデレーター

長山 聡 (がん研究会有明病院消化器センター 大腸外科)

#### 比較的早期の肺がん患者由来cell free DNAの体細胞遺伝子変異検出率の臨床病理学的規定因子の検討

○坂井 和子、藤田 至彦、西尾 和人  
近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

#### リキッドバイオプシーによる癌治療のパラダイムシフト

○鈴木 浩一、武藤 雄太、市田 晃佑、柿澤 奈緒、  
齊藤 正昭、力山 敏樹  
自治医科大学附属さいたま医療センター

#### 肺癌症例でのctDNAの体内分布：原発巣、肺静脈、肋骨骨髓液、末梢血での検討

○後藤 太郎<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、雨宮 健司<sup>2</sup>、小俣 政男<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 呼吸器外科  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

#### "Universal CTC-chip"と抗ポドプラニン抗体NZ-1を用いた中皮腫細胞の捕捉

○米田 和恵<sup>1</sup>、加藤 幸成<sup>2</sup>、田中 文啓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学 第2外科学  
<sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科

#### 定量位相顕微鏡と画像認証システムを用いた新たな血中循環腫瘍細胞検出手法の試み

○尾崎 裕介<sup>1</sup>、山田 秀直<sup>4</sup>、菊池 寛利<sup>1</sup>、村上 智洋<sup>1</sup>、  
松本 知拓<sup>1</sup>、川端 俊貴<sup>1</sup>、平松 良浩<sup>1</sup>、太田 学<sup>2</sup>、  
神谷 欣志<sup>1</sup>、岡崎 茂俊<sup>3</sup>、今野 弘之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>浜松医科大学 外科学第二講座  
<sup>2</sup>浜松医科大学化学療法センター  
<sup>3</sup>浜松医科大学先端医学研究センター  
<sup>4</sup>浜松ホトニクス中央研究所

#### エクソソーム表面上のがん特異抗原を標的としたリキッドバイオプシ法の開発

○園田 光<sup>1,2</sup>、水谷 隆之<sup>2</sup>、落谷 孝広<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野  
<sup>2</sup>テオリアサイエンス株式会社

## ポスターセッション 24 DNA 修復・家族性がん

モデレーター

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 細胞分子生物学研究室)

胆管癌におけるDNA修復タンパクの核-細胞質間輸送を標的としたゲムシタピン感受性の制御

- 塚越 真梨子<sup>1,3</sup>、横堀 武彦<sup>2</sup>、調 憲<sup>3</sup>、桑野 博行<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>群馬大学大学院 病態総合外科学  
<sup>2</sup>群馬大学大学院 臨床腫瘍薬理学  
<sup>3</sup>群馬大学医学部附属病院 肝胆膵外科

DSE-FRET法を用いて得られたテロメア結合タンパク質TRF2阻害剤

- 城間 喜智<sup>1</sup>、新家 一男<sup>2</sup>、嶋本 顕<sup>1</sup>、田原 栄俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>広島大学 細胞分子生物学研究室  
<sup>2</sup>産業技術総合研究所

乳癌細胞においてTREX2複合体構成分子は薬剤感受性誘導の標的となる

- 桑原 一彦<sup>1,2</sup>、近藤 英作<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫  
<sup>2</sup>弘前大学医学部 病理部  
<sup>3</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理

家族性腫瘍関連27遺伝子のVUS(Variance of Uncertain Significance)の*In Silico* 解析

- 望月 仁<sup>1,2</sup>、弘津 陽介<sup>1</sup>、坂本 育子<sup>3</sup>、中込 博<sup>4</sup>、小俣 政男<sup>1,2,5</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 消化器内科  
<sup>3</sup>山梨県立中央病院 婦人科  
<sup>4</sup>山梨県立中央病院 乳腺外科  
<sup>5</sup>東京大学

日本初BRCA変異陽性再発卵巣癌に対するPARP阻害剤の臨床使用

- 坂本 育子<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、中込 博<sup>3</sup>、望月 仁<sup>2</sup>、小俣 政男<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 婦人科  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>3</sup>山梨県立中央病院 乳腺外科

## ポスターセッション 25 がん代謝・アポトーシス・酸化ストレス

モデレーター

和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究所  
呼吸病態学)

白血病に対するトレハロースリポソームのアポトーシス誘導による治療効果

- 桑原 啓司、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学大学院 応用生命科学専攻

ハイブリッドリポソームを用いた大腸がん治療に関する基礎研究

- 奥村 真樹、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学大学院 応用生命科学専攻

大腸がんに対するカチオンリポソームの制がん効果

- 元村 宗誠、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学大学院 応用生命科学専攻

がん代謝に作用するシグナル伝達阻害剤のChemProteoBase解析

- 室井 誠、田中 美帆、長田 裕之  
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

エネルギー代謝プロファイリングを用いたがん代謝阻害薬の探索研究

- 二村 友史、川谷 誠、青野 晴美、室井 誠、田中 美帆、長田 裕之  
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

酸化ヌクレオチド加水分解酵素MTH1阻害剤の作用解析

- 川谷 誠、河村 達郎、室井 誠、青野 晴美、二村 友史、田中 美帆、長田 裕之  
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

## ポスターセッション 26 その他

モデレーター

佐々木 慎 (大森赤十字病院 第一外科)

新規ゴルジ阻害剤M-COPAの抗がん作用メカニズムに対するERストレスの関与

- 赤塚 明宣<sup>1</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、大橋 愛美<sup>1</sup>、椎名 勇<sup>2</sup>、吉松 賢太郎<sup>3</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>、旦 慎吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 分子薬理部  
<sup>2</sup>東京理科大学 理学部応用化学科  
<sup>3</sup>エーザイ株式会社

新規ゴルジ阻害剤M-COPAのRTK依存がんに対する抗がん効果

- 大橋 愛美<sup>1</sup>、赤塚 明宣<sup>1</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、椎名 勇<sup>2</sup>、吉松 賢太郎<sup>3</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>、旦 慎吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター 分子薬理部  
<sup>2</sup>東京理科大学理学部 応用科学科  
<sup>3</sup>エーザイ株式会社

Seco-clavilactone Bによるactin重合阻害機構の解析

- 宮寄 奏<sup>1</sup>、笹澤 有紀子<sup>1</sup>、堂前 直<sup>2</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学理工学部 応用化学科  
<sup>2</sup>理化学研究所 生命分子解析ユニット

nano PARCEL: 多機能ナノキャリア素材としてのナノ粒子ゲル

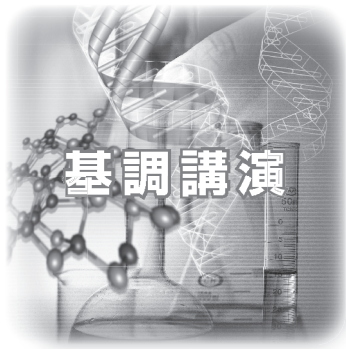
- 村山 周平<sup>1</sup>、加藤 大<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>量子科学研究開発機構放射線医学総合研究所  
<sup>2</sup>東京大学大学院薬学系研究科

複合的遺伝子変異検査の電子カルテオーダーシステムの構築

- 友松 純一<sup>1</sup>、西尾 誠人<sup>2</sup>、高橋 俊二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会有明病院 総合腫瘍科  
<sup>2</sup>がん研究会有明病院 呼吸器内科

ヒト軟部肉腫細胞に対するHDAC/PI3K二重阻害剤としてのデブシペプチド類化合物の抗腫瘍効果の検討

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



## 基調講演1

# スパコンと人工知能が照らす明日の分子標的治療

モデレーター 三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

演者 宮野 悟 (東京大学医科学研究所  
ヒトゲノム解析センター)

小生が本学会の開催を拝命いただきテーマを決めた折に、まずは宮野悟先生に基調講演をお願いしたいと考えました。それは本学会のテーマとして掲げた“新たな次世代の革新的なシーズ”の開発には先生のご研究分野が重要であり、本学会員の皆さまにご聴講いただき、新たな着想の端緒としていただきたいと思います。以下、宮野先生のご講演の内容につきまして、御纏めさせていただきたいと思います。

まず最初に、包括的アレイデータ解析に関する歴史的な経緯を紹介した。160症例の非小細胞肺がんのがん遺伝子間のネットワークを明らかにするためにnetwork profilerとモジュレーターを介した解析を実施。その結果EGFRを支持する分子ROR1を誘導する新規がん遺伝子TTF1を同定した (Takahashi T, et al. *Cancer Cell* 2012)。その後、技術革新により、シーケンスデータあるいは論文数の蓄積は莫大となり、2014~18年の5年間にシーケンスされる量は2エクサバイトを超え (Seven Bridges Genomicsより)、論文数は印刷すると2050年には大気圏外 (高度100km) に達する高さとなるなど、もはやその情報量は人智を越えていることを示した。われわれはこれを処理し活かしていかなければならない時代を迎えているが、宮野先生らの取り組みについてご紹介いただいた。

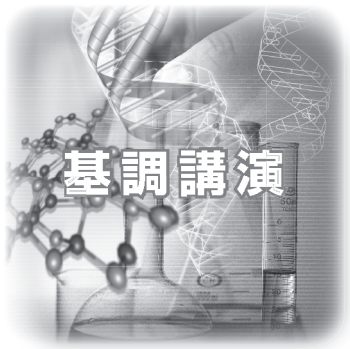
東大医科学研究所は個別化医療の実施体制を整備している。特にヒトゲノム解析センターは、我が国唯一・最大規模の医学・生命科学に特化したスパコンを運用しており、それを用いて国際がんゲノムコンソーシアムなど、我が国で最

も多くのヒトゲノムシーケンスデータの処理の経験の有しており大規模データ解析の実績がある。研究支援としては、特にがんゲノム変異の検出について取り組み、共同研究者である京都大学 小川誠司先生等を初めとする研究者のゲノム解析支援を実施された。Genomon そして Genomon 2を開発し、様々な変異についてこれまでよりも高感度かつ高正答率な検出を実現した。

最後に、これからの展望についてひとつの方向性をご紹介いただいた。それは、人工知能を医療に応用しているワトソンIBMについてである。IBM Watson Genomic Analytics (WGA) は先日の発表では十数カ所に導入されたとのこと。宮野先生のご尽力で、東大医科研にもIBM WGAを2015年7月1日に研究利用として導入した。ご講演では具体的にIBM WGAを用いた、大腸がん株化細胞を用いた薬剤選択、卵巣原発腹膜偽粘液腫症例、血液腫瘍についての解析例をお示しいただいた。

そして最後のコメントとして、「実際の患者さんに対する東大医科研の臨床シーケンス研究の現場はとても熱いです。」という言葉で締めくくられ、やはり最後は研究者の情熱が重要であることも述べて基調講演を御纏めいただいた。

大変貴重なご講演をいただきありがとうございました。第20回学術集会を代表してこの場をお借りして御礼を申しあげたいと思います。



## 基調講演2

# 我が国のがん分子標的治療の展望 —AMEDへの期待

モデレーター 森 正樹 (大阪大学大学院 消化器外科学)

演者 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

東京大学の宮園浩平先生から「我が国のがん分子標的治療の展望-AMEDへの期待」と題して基調講演2をいただいた。先生は、まずAMEDの発足の経緯について概説され、その後、ご自身がプログラムの責任者として活躍中の「次世代がん医療創生研究事業」を中心に具体的な内容について、分かりやすくお話しいただいた。以下に講演の概略を記す。

わが国の医療研究開発に関する競争的資金は文科省、厚労省、経産省を合わせると年間約1400億円あり、このほかに文科省科学研究費(約650億円)、国立研究機関の経常費(約750億円)などがある。三省が使用していた1400億円を、これまでの各省がばらばらに使用するやり方をあらためて、一元管理することにより、研究費の効率的運用と適正配分を行うやり方に方針変換することになり、健康・医療戦略推進本部がその担い手として日本医療研究開発機構(AMED)を発足させた。

AMEDには三省から資金の他に職員も派遣され、さらに内閣官房や財務省からも職員が派遣されている。これにより、省庁の壁がなくなり、より効率的な運用が可能となりつつある。

AMEDには縦の軸として7つのプロジェクトがあり、また、横の軸として5つの事業部が配置されている。これらが、縦横に密な連携をとりながら研究事業の企画、評価などを行うことで、効率性が増すと期待されている。がん領域は7つのプロジェクトのうちの一つで、この中には文科省が基盤となる「次世代がん医療創生研究事業」、厚労省が基盤となる「革新的がん医療実用

化事業」、経産省が基盤となる「医療機器開発事業」があり、さらに「臨床ゲノム情報統合事業」が新たに加えられる。宮園先生は「次世代がん医療創生研究事業」のPS(プログラム・スーパーバイザー)責任者を務めておられる。

平成27年度はAMEDがスタートした年で、この平成27年度終了の「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)次世代がん医療創生研究事業」には約50億円の予算が投入された。しかし、平成28年度開始の「次世代がん医療創生研究事業」は初年度予算が39億円に減額されてとなっており、研究者にとっては大変に厳しい状況になった。「次世代がん医療創生研究事業」ではこの39億円で治療ターゲット、異分野融合創薬システム、免疫機能の制御、診断バイオマーカー、がん多様性の5領域の公募が行われている。標的探索研究タイプと応用研究タイプがあり、さらにユニット型とチーム型に分けて公募されている。

本学会と関連の深いがん分子標的治療の研究領域は、上記5領域のいずれにも直接的、あるいは間接的に関与しているため、本学会会員の申請が採択される可能性は十分にあり、その結果、今後はより良い分子標的の創出が加速すると期待される。AMEDにおけるがん研究事業の予算を将来大幅にアップさせるためには、会員をはじめとするがん研究者の成果が全てである。われわれ研究者は是非良い成果を挙げて、がん研究予算の増額に寄与していきたいものである。また、そうすることが国民の幸福に直結することを忘れてはならない。

常に世界の学問的動向を観察しながらも、がん研究の王道をしっかりと見据えてわが国の舵取りをされている宮園浩平前理事長には、今後とも日本のがん研究の牽引車としてお元気にご活躍されることを期待したい。



## Year in Review 1 リキッドバイオプシー

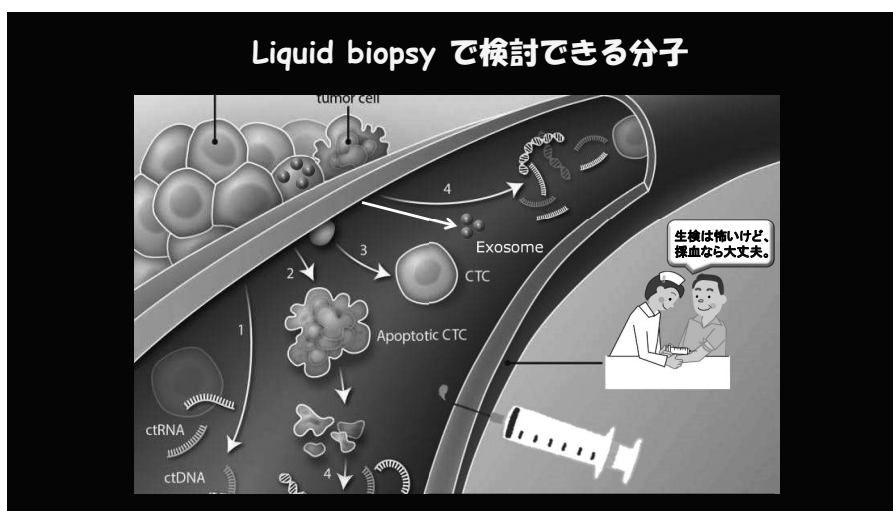
モデレーター 島 清彦 (がん研究会 がん化学療法センター 臨床部  
／有明病院 血液腫瘍科)

演 者 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)

本 Year in Review では、リキッドバイオプシーに関する最新の知見と肺がんに関する研究を紹介してくれたが、まずリキッドバイオプシーは、がんの診断・治療において急速に普及しつつある技術である。侵襲性の高い組織採取方法である生検（バイオプシー）をリキッド（多くの場合末梢血を意味する）で代用させる技術である。そして、旧来言われていた、Circulating Tumor Cell (CTC) から circulating biomarker としても有用な可能性のある幾つかの技術やエビデンスの現状に触れた。直接の生検や手術材料などとの検体としての違いや、利便性などについても概説され、その後は現在の問題点居着いても触れた。

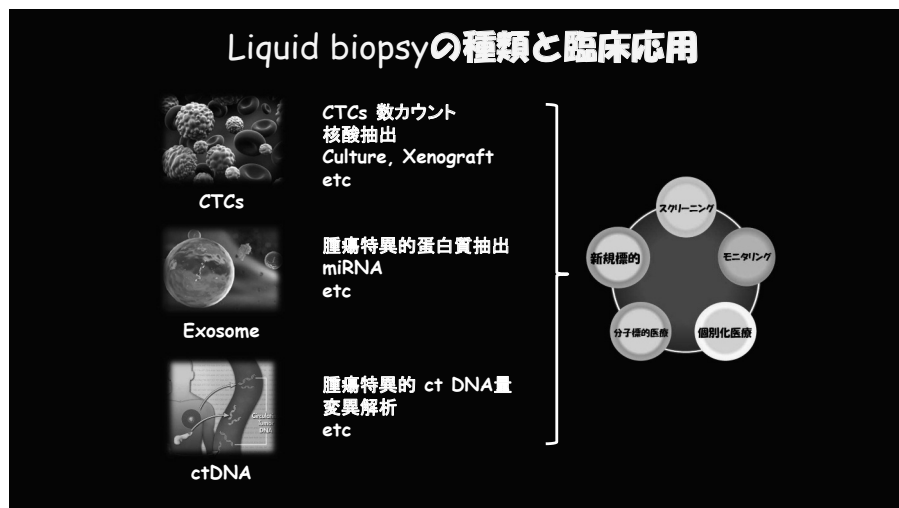
また、がん細胞は各転移巣だけでなく、一つの腫瘍内でも不均一性を示すため、小数箇所の生検では、腫瘍全体の情報を誤って捉える危険

性があり、この点においてリキッドバイオプシーが優れている。肺がんや慢性骨髄性白血病では、腫瘍に新たな遺伝子変異（例えばEGFRmt 遺伝子からT970Mなどの変異やBcr/Abl遺伝子でのT315I変異など）発生し、分子標的薬に耐性を獲得することが明らかとなった。慢性骨髄性白血病は血液での検査が可能であるため、遺伝子変異のモニタリングは比較的容易であるが、肺がんなどの固形腫瘍では腫瘍組織を再度採って遺伝子変異を調べる再生検が必要となるが、病態や患者の状態によっては困難なことが多い。したがって固形腫瘍においても末梢血でがん細胞に起こった遺伝子変異の検査ができれば、新たな変異に応じた薬剤の選択が可能になる。リキッドバイオプシーの対象となるものには、血中循環腫瘍細胞 (CTCs)、血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) やエクソソーム中のマイクロRNAなど



があり、それぞれ盛んに研究開発が進んでおり、  
実臨床に用いられるものも出てきた。

まだ検査方法として承認されて、保険で認め  
られたものが日本であるわけではない。今後は  
どこまで前向きに検査方法を取り入れた臨床試  
験を行うかである。







## Year in Review 2 EGFR-TKI耐性

モデレーター 山口 俊晴 (がん研究会有明病院)

演 者 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

がんの増殖・生存を司るdriver oncogeneが発見され、これに対する分子標的薬も登場している。このような分子標的薬が臨床応用されると、劇的に縮小する例も認められているが、多くの場合獲得耐性により再発することが明らかになっている。また、腫瘍が標的を有しているにもかかわらず分子標的薬が奏効しない初期耐性を示すものも認められる。このような感受性と耐性の分子メカニズムの理解が必須であることがまず強調された。そして、比較的解明の進んでいるEGFR-TKIを中心に臨床における治療の現状や耐性機構が概説された。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブはEGFR 活性型変異を有する肺腺癌に著効を示すが、いったん著効を示しても、獲得耐性の出現してくることがある。実際、ゲフィチニブではそのうち約25~30% は自然耐性を示すといわれており、癌の治療を目指すうえでは大きな障害となっている。EGFR-TKI耐性については、薬剤結合部位に生じるEGFRのT790M変異 (gatekeeper mutation)、標的以外の受容体シグナル伝達回路の活性化、上皮間葉移行 (EMT) や小細胞がんへの転化、あるいはアポトーシス抵抗性などが知られていることが紹介された。また、ALK-TKI やBRAF 阻害薬についても最近の知見が紹介された。急速に進歩しつつあるトピックについて、明快に整理され、直近の成果まで見事に説明された。さらに今後の研究の方向性についても、示唆に富む見解が示され、聴衆に裨益するところ大であった。



## Year in Review 3 がん幹細胞と代謝制御

モデレーター 赤司 浩一 (九州大学大学院医学研究院 病態修復内科)  
演者 平尾 敦 (金沢大学がん進展制御研究所  
遺伝子・染色体構築研究分野)

がんの悪性進展においては、増殖シグナルが原動力となる“細胞が増える”現象とともに、“過酷な環境に耐える”生存戦略もまた、極めて重要な意味を持つ。細胞を取り巻く環境に対応しながら、“増える”と“耐える”を臨機応変に切り替えることが、がんの治療耐性や再発の本質であり、この二つのモードの切り替えの鍵となるエネルギー代謝シグナルを理解することは、がんの本態解明のために重要である。本年度のYear in Review3では、金沢大学がん進展制御研究所 平尾敦教授に、がん細胞、特にがん幹細胞の代謝に関する最近の研究の進展について概説いただいた。

古くより、がんの悪性化を支える代謝制御の代表としてワーバーグ効果が知られている。ワーバーグ効果とは、酸素の存在の有無に拘わらず、主に解糖系によってATPが産生されるという状態を指し、このようなエネルギー産生様式ががんの悪性化には有利に働くと考えられてきた。ところが、ここ数年、転移や治療抵抗性など、がんの悪性進展過程において、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化の重要性を示す知見が次々と報告されている。例えば、ミトコンドリアDNAを除去した乳がん細胞株をマウス個体に移植した場合、がん細胞はホストマウス由来のミトコンドリアDNAを取り込み、呼吸鎖機能を復活させることによって、腫瘍形成能や転移能を獲得する。悪性黒色腫細胞を用いた実験では、ミトコンドリア生合成に重要なPGC1aの上昇が、酸化ストレスに対する抵抗性やBRAF阻害剤耐性の獲得に寄与していること、その場合、PGC1a

抑制や酸化的リン酸化阻害剤によって治療抵抗性が解除されることが見いだされた。白血球幹細胞(AML)においても、正常造血幹細胞と対照的に、解糖系の抑制が代謝的特徴であり、Bcl2阻害剤は、酸化的リン酸化阻害作用により治療効果を発揮することが示された。膵臓がんの中の未分化細胞集団では、ミトコンドリア優位となっており、分化に伴い、Mycを介した解糖系の活性化が顕著になることが報告されている。さらに、メトフォルミンによるミトコンドリア呼吸鎖の抑制は、膵臓がん幹細胞を減少させることには効果的であるものの、代謝状態をやや解糖系よりにシフトさせることにより、その耐性能を獲得すること、しかし、Myc阻害剤を組み合わせることでメトフォルミン耐性が克服できることが示された。以上の知見は、がん幹細胞の代謝的特徴や治療耐性機構における代謝アダプテーションの役割を理解することにより、新たながん治療法の開発に寄与できることを示すものである。

本講演は、がん幹細胞におけるエネルギー調節機構の重要性を理解する良い機会となった。今後、がん幹細胞の本態解明が進み、その延長線上にがんの根治が実現化するものと期待される。



## Year in Review 4 核酸医薬の開発の現状と将来展望

モデレーター 田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)  
演者 田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

核酸医薬とは、DNAやRNAの基本骨格であるヌクレオチドを基本骨格とするもので、化学合成によって合成される多種類の薬剤形態を持つ。

本年度のYear in Review 4では、この分野でご活躍しておられる広島大学大学院医歯薬保健学研究院教授の田原栄俊先生に、多岐にわたる核酸医薬の種類についてのわかりやすい解説から始めていただき(図1)、最新の国内外における開発状況や将来展望について概説していただいた。

核酸医薬の種類には、アンチセンスRNA、siRNA、マイクロRNA(miRNA)、デコイ、CpGオリゴアプタマー、などが含まれる。核酸医薬開発の共通の問題点としては、インターフェロン応答、オフターゲット効果、DDSなどが上げられるが、標的細胞あるいは臓器へのターゲテ

ィングはこれらすべてに関連する基盤的技術であり現在研究が進められている。

開発中のものの具体例もご提示いただいたが、特に本邦にて開発されているトリプルネガティブ乳癌に対するRPN2 siRNA治療や、肺癌根治切除不毛患者に対するNek2 siRNA局注療法などのsiRNAなどの創薬については特に詳しくご紹介いただいた。これまで海外の後塵を拝していたこの分野に関して、本邦でも画期的な新薬開発に向け活性な活動がなされていることがうかがわれた。

また、より新しいタイプの核酸医薬として、がん細胞での重要な表現型に関わっていることが報告されているmiRNAについても言及された。演者のグループは、基礎研究の結果、老化を誘導するマイクロRNAとしてmiR-22を同定し報告

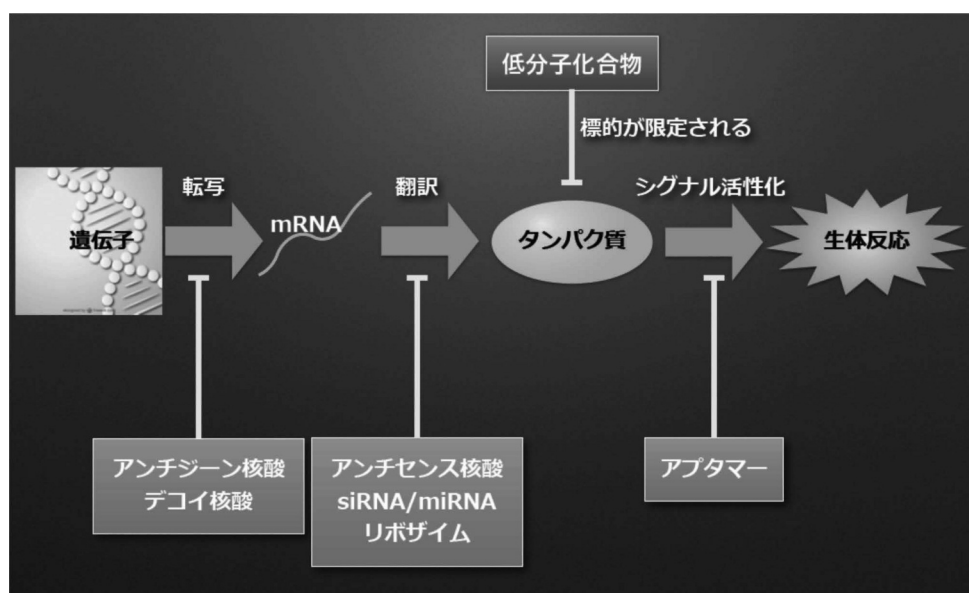


図1 核酸医薬の種類 (田原栄俊先生から提供)

している。これを利用して、乳癌や子宮頸がんの治療が可能と考えられることから、日本独自の核酸医薬として開発が進められていることが報告された。

本講演により、核酸医薬の開発は、国内外で非常に活性化しており、特に海外では後期臨床試験へと進行している例も見られること、そして国内でもアカデミアからのものを含めた有望なシーズが出てきており今後の発展に期待できることが理解された。多岐にわたる薬剤を含み、現在大きく発展を遂げつつあるこの分野について、簡潔に分かりやすくおまとめいただき、学会員の理解に大きく貢献された田原先生に深謝し、核酸医薬の研究が画期的新薬の開発につながることを願ってやまない。



## Year in Review 5 がん免疫療法 Up-to-Date : 免疫チェックポイント阻害薬と遺伝子改変T細胞療法

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)

演者 玉田 耕治 (山口大学大学院医学系研究科 免疫学)

Year in Review 5では、山口大学大学院医学系研究科免疫学の玉田耕治先生から進歩の著しいがん免疫療法についてreview講演が行われた。免疫チェックポイント阻害薬、特に抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体と新しい概念に基づく細胞療法である遺伝子改変T細胞療法の臨床開発状況と今後の課題に関する講演内容であった。玉田先生は、現在のがん免疫療法開発が「細胞傷害性T細胞がいかに抑制されないようにするか？」という視点から進められていると述べられた。その代表的な免疫療法が免疫チェックポイント阻害薬である。開発が先行しているのは抗PD-1抗体で、本邦においてもnivolumabが悪性黒色腫と非小細胞肺癌に対して承認されている。第2の抗PD-1抗体として期待されるのはpembrolizumabであり、その開発も急ピッチで進行中である。また、nivolumabは2015年12月に転移性腎がんに対して、2016年5月にホジキンリンパ腫に対してFDAより承認を受けたように、適応がん種も拡大している。一方、抗PD-L1抗体の開発状況もメラノーマ、非小細胞肺癌を中心に展開されており、atezolizumabでは膀胱がんに対する有効性が最近報告された。次の展開はもちろん併用療法ということになるが、既に単剤の試験とほぼ同時進行で企業治験が展開されている。Nivolumabと抗CTLA-4抗体であるipilimumabの併用がメラノーマに対してFDAで承認され、免疫チェックポイント阻害薬同士の2剤併用にも期待が集まっている。AACRで報告された大腸がんに対するFOLFOX+bevacizumab+atezolizumabの有効性についても紹介があった。抗PD-1・PD-L1抗体の臨床効果

において特筆すべき点はその持続的な有効性であり、講演の中で述べられた「免疫療法による進行がんの治癒」(の期待?)という言葉が印象的であった。一方で、最も大きな課題は有効性バイオマーカーの探索である。腫瘍組織のPD-L1発現や体細胞変異の関連が報告されているが、PD-L1発現にかかわらず有効性を示すがん種があること、neoantigenの質的評価の重要性を示唆する報告があることなどが紹介され、今後の研究の必要性が強調された。

最後に「強力な傷害活性を有する腫瘍反応性T細胞を確実に誘導する」治療として、遺伝子改変T細胞の開発状況が紹介された。腫瘍縮小効果を示す臨床効果の紹介とともに、キメラ抗原受容体(CAR)を遺伝子導入したT細胞(CAR-T)療法では、血液系の悪性腫瘍を中心に臨床試験～治験への展開が進んでいることが紹介された。

今後益々がん免疫療法の分野の広がり治療効果への期待が膨らむattractiveでup-to-dateな講演であった。



## Year in Review 6 iPS細胞技術を応用したがん研究

モデレーター 石井 秀始 (大阪大学  
最先端医療イノベーションセンター)

演 者 山田 泰広 (京都大学 iPS細胞研究所)

本学会長の三森功士先生（九州大学教授）のご差配により、京都大学の山田泰広先生にご講演をいただくことができた。今回、三森会長からモデレータを拝命し、私自身も以前の厚生労働省の班会議（大阪大学教授森正樹先生；現在の班はAMEDに移管）の組織で、山田先生をよく存じ上げていたので喜んでお引き受けした。軽くお引き受けはしたものの、司会とモデレータの違いがわからずにいると、モデレータは通常の司会者以上に演題の意義を咀嚼して紹介し、ニュースの原稿を書く任を負うのだと説明いただいた。

前夜に懇親会が開催され、その席上で山田先生とこの発表に関する挨拶をかわした後、この「Year in Review」といセッションの位置づけが話題に上がった。山田先生からは、Reviewと言われてもこの領域では他に同じようなことをしている方があまりいないので、困惑気味の顔をされたが、私は逆にこれは素晴らしいと思った。山田先生の学問がユニークであり、また新しい学術領域でもあるので、ご自身の仕事を紹介することがそのままこの「iPS細胞技術を応用したがん研究」というお題目のReviewに叶うのであり、これは研究者にとってのお手本とというか、真に王道であるとすら思った。また山田先生は、2012年にノーベル生理学医学賞を受賞された山中伸弥先生（京都大学教授）と一緒に研究をされた経緯をもつ、バリバリのがん研究者であることが、他のがん研究者との大きな違いであると思った。このような山田先生にご講演をいただき、参加者は皆異口同音に、感銘を受け

たと述べていた。

さて、本稿を執筆するにあたり、内容に関して正確を記すために山田先生にドラフトをお願いしたところ、ご快諾をいただいた。これも、山田先生の優れたお人柄に接した思いがした。以下にそれをそのまま紹介したい。ご本人からの文章なので正確であるし、またpublicationの問題もクリアされていると思う。

『4つの転写因子の一過性発現により人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立が可能となった。iPS細胞の樹立には、DNAメチル化などのエピジェネティック修飾状態がダイナミックに変化する一方で、遺伝子配列の変化は必要としないことが知られる。このことは、一時的な転写因子の発現は、遺伝子配列情報を保持したまま、細胞の分化状態を変化させうることを示唆している。山田らは、iPS細胞作製技術を遺伝子配列情報の意義を解析するツールとして捉え、がん細胞に応用することで、がん細胞が有する遺伝子変異が細胞の表現形、特に細胞分化に与える影響を検討している。特にがん細胞からのiPS細胞樹立を試みるとともに、樹立されたがん細胞由来iPS細胞に分化を誘導することで、遺伝子変異が細胞分化に及ぼす影響を明らかにしようとしている。

まず、Ewing肉腫に検出されるEWS-FLI1融合遺伝子を特定の遺伝子座へのノックインの手法を用いて導入し、EWS-FLI1融合遺伝子誘導可能マウスを作製した。しかし、マウスには肉腫は発生せず、EWS-FLI1融合遺伝子の発現のみでは肉腫を誘導できないことを示した。次に、レン

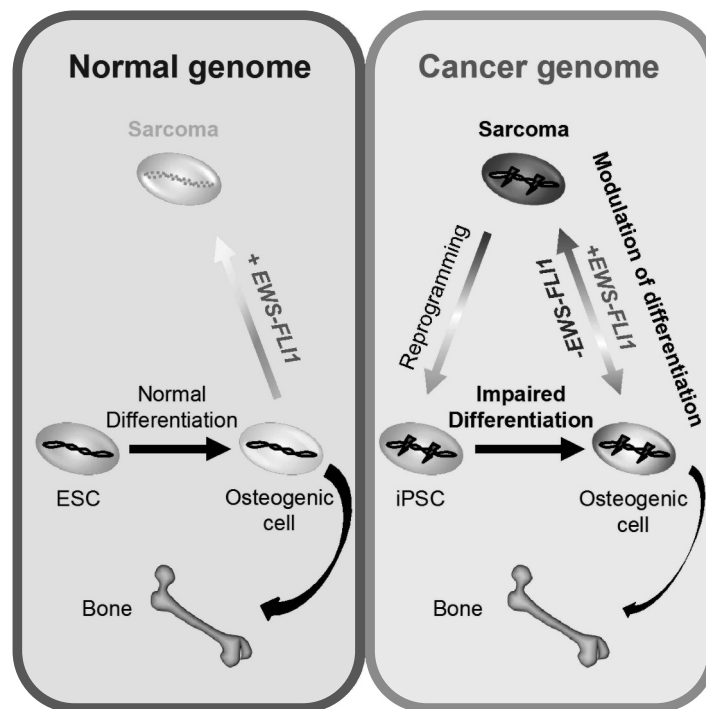
チウイルスを用いて骨髄間葉系細胞にEWS-FLI1融合遺伝子を誘導すると肉腫が形成され、発生した肉腫には様々な遺伝子異常を伴っていることを示した。肉腫発生にはEWS-FLI1融合遺伝子に加えてさらなる遺伝子異常が必要であることが示唆された。肉腫細胞においてEWS-FLI1融合遺伝子の発現を停止させると肉腫細胞が成熟骨組織へと分化することを見出し、EWS-FLI1融合遺伝子は骨分化を強く抑制していることを明らかにした。さらに細胞初期化因子を発現させることで、肉腫細胞からiPS細胞を樹立した。樹立された肉腫iPS細胞は、肉腫細胞と共通の遺伝子配列異常を有していた。この肉腫iPS細胞を骨へと分化誘導させると、EWS-FLI1融合遺伝子発現とは無関係に終末骨分化が抑制されることを示した。肉腫細胞において、EWS-FLI1融合遺伝子

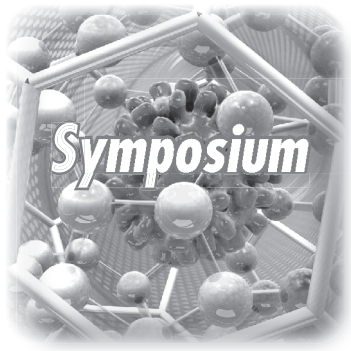
と他の遺伝子異常が、それぞれ独立して骨分化抑制に働いていることが明らかとなった。最終的には肉腫iPS細胞を用いて、試験管内で多能性幹細胞から肉腫細胞を発生させるin vitroモデルが樹立できることを示した。

これらの結果は、肉腫発生において細胞分化異常が中心的役割を果たし、細胞分化状態を標的としたがん治療戦略開発の可能性を提示したものと考えられる。さらに遺伝子配列情報を保持したまま細胞の分化状態を変化させうるiPS細胞技術が、発がんメカニズム解明に有用なツールとなりうることを示した結果である。』

以上のように、ご講演は、期待以上の素晴らしいものであった。私はモデレータとして役割を果たしか懸念は残るが、本ニュースの読者にもこの講演の熱気が伝われば幸いに思う。

### iPS細胞技術を応用したがん研究





## シンポジウム 1 オミックス解析とがん治療

モデレーター 小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座)  
中山 敬一 (九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野)

今回のシンポジウムでは、高速シーケンス・プロテオミクス技術・大規模コンピューティングなど近年、進歩の著しい技術を駆使したOmics解析をテーマとして、がんの分子標的治療とその問題点について、分野の第一線で活躍する研究者から、様々な視点で発表とディスカッションが行われた。

東京大学医科学研究所の柴田龍弘博士は、アジアに多い難治がんでありながら、希少がんであることから臨床開発が進んでいなかった胆道がんに対して、大規模なゲノム・トランスクリプトーム解析を行い、日本人胆道がんにおけるドライバー遺伝子の全体像について報告した。治療標的を含む重要なドライバー分子経路として、増殖因子/RAS経路、TGFβ/MYC/クロマチンリモデリング系、エピゲノム制御系等が抽出された。また特徴的な分子経路としてプロテインAキナーゼ経路の異常も同定された。RNAseqによる発現解析から同定された予後不良なサブグループでは、免疫活性化と細胞死抑制に関連する遺伝子群の発現が増加しており、免疫チェックポイント分子が有意に高発現していた。この結果から胆道がんに対して、免疫チェックポイント分子を標的とした臨床開発が期待される。

東京大学の新井田厚司博士は、九州大学病院別府病院と共同で行った大腸がんの腫瘍内不均一性の解析の成果を報告した。進行大腸がん9症例各々について原発巣の複数の部分から得たDNAをシーケンスする、多領域分割シーケンスを行い、広汎な塩基変異の腫瘍内不均一性が存在することを見出した。またDNAコピー

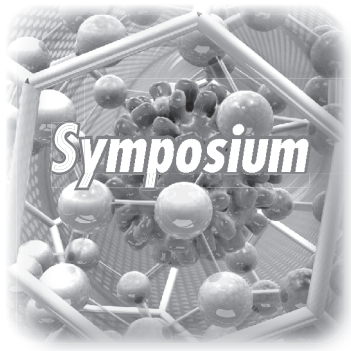
数及びDNAメチル化解析も同様にを行い、それらの一塩基変異に相関した腫瘍内不均一性の存在も明らかにした。更に、スーパーコンピュータを用いたがんの進化シミュレーションによって実験データと同様の高い一塩基変異の腫瘍内不均一性を再現することに成功し、中立進化が大腸癌の腫瘍内不均一性を生み出している一因である可能性を示した。中立進化により生み出された無数のサブクローンの存在が治療抵抗性獲得機構を説明できうることに興味を持たれた。

九州大学の中山敬一博士は、ヒトにおける全てのタンパク質を絶対定量するため、18000種に及ぶリコンビナントタンパク質を合成し、その情報に基づく新たな質量分析技術 (iMPAQT法) の開発に成功した。本シンポジウムでは、このiMPAQT法について、その原理と応用について発表した。特に応用面では、この技術を用いてヒト代謝酵素 (約1200種類) の絶対定量を行い、正常細胞とがん細胞における代謝経路全体像の差異を明らかにした。さらに数理科学的手法によって各代謝流束を推定し、がんでは特異的に増加している代謝流路を明らかにした。その結果、特に好氣的解糖系 (ワールブルグ効果) が活性化され、またペントースリン酸経路からの核酸合成系と、脂肪酸合成系が活性化されていることを明らかにし、そしてその鍵となる酵素の同定に成功した。このように代謝システム全体像の解明によって、薬剤標的として有用な分子を抽出することが将来的に可能になることが予測された。



京都大学の小川誠司博士は、全ゲノム解析・RNAシーケンス解析を含む、成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の統合的な分子解析の成果を発表した。ATLにおいてはT細胞受容体シグナルに関わる一群の分子に高頻度に集積する体細胞遺伝子異常が同定され、同シグナルの恒常的活性化のATL発症における重要性が示される一方、PD-L1遺伝子の3'-UTRに共通して生ずる構造異常によるPD-L1の異常な高発現が約1/4の症例で認められることを見いだした。同様の構造異常は、低頻度ながら、ヒトの主要ながん種においても認められ、がんの免疫回避の一般的なメカニズムとなっていることを明らかにした。これらの異常がPD-1抗体の反応予測に有用なバイオマーカーとなる可能性に興味を持たれた。

最後に、東京大学の油谷浩幸博士は、高悪性度漿液性卵巣がん81例のエクソーム解析データにもとづいて、ゲノム変異と化学療法感受性に関する成果を発表した。本邦の漿液性卵巣がんにおいて、主たる遺伝子変異は9割以上の症例に検出されるTP53変異に加えてBRCA1、BRCA2をはじめとする相同組換え修復に関わる経路の異常が高頻度に生じており、体細胞変異、生殖細胞系変異、染色体欠失およびメチル化による不活化のいずれかが40%の症例で検出された。遺伝子変異シグネチャーや体細胞変異数と化学療法感受性との間の相関についての報告もあり、今後免疫チェックポイント阻害剤やPARP阻害剤治療に関わるバイオマーカーとしての有用性が期待された。



## シンポジウム 2 微小環境を標的にした治療

モデレーター 松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科  
分子予防医学教室)  
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)

がん組織は、がんとそれを取り巻く局所環境(がん微小環境)の相互作用で構成される複雑かつダイナミックな組織である。近年、がん分子標的治療研究分野においては、がん細胞のみならず、がん微小環境の特性およびがん細胞とがん微小環境の相互作用に着目した研究が重要な役割を果たすようになってきた。具体的には、がん微小環境に存在する線維芽細胞・炎症細胞・免疫細胞・血管やリンパ管を構成する内皮細胞等の正常細胞が、がん細胞と相互作用することで、がんの発生から悪性化まで重要な役割を担っていることが明らかになり、さらに、がん微小環境には、血管形成不全のために低酸素や低グルコースといった、正常組織には見られない特殊な環境が形成され、こうした環境を利用した分子標的診断・治療の研究が急速に進んでいる。

本セッションは、がんに特徴的にみられる微小環境に注目した5つの演題からなり、低酸素からがん関連線維芽細胞まで、イメージング技術に関する演題や臨床検体での解析に関する演題など、広範囲をカバーする重要な発表がなされた。

坂本毅治ら(東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野)は、がん細胞とがん間質細胞で通常酸素下での低酸素誘導転写因子hypoxia-inducible factor (HIF)の活性化因子としてMint3を同定し、Mint3によるHIF活性化の制御機構を明らかにした。さらに、がん細胞のみならずがん微小環境のマクロファージや間質細胞でのHIFの活性化の制御を明らかにし、ノックアウトマウスとMint3阻害剤を用いた検討から、がん分子標的治療ターゲ

ットとしてのMint3の重要性を示した。

近藤科江ら(東京工業大学生命理工学院)は、HIFの酸素依存的制御を利用したユニークな融合タンパク質製剤の開発を行い、生体イメージング技術を駆使して、特に難治性膵臓がんをターゲットに臨床治療薬と融合タンパク質製剤の併用療法の有用性を示した。融合タンパク質製剤は、製造コストや安定性の問題から臨床応用が難しいとされているが、環境標的というユニークな作用が明らかになれば、新たな生物製剤として、今後、治療法開発への展開を期待したい。

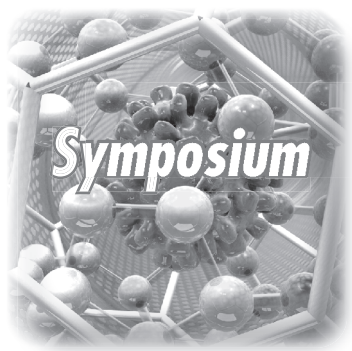
向田直史ら(金沢大学がん進展制御研究所)は、腸炎関連大腸がんモデルを用いて、白血球浸潤に加えてがん関連線維芽細胞Cancer-associated fibroblast (CAF)の集積が大腸がんの発症に必要で、このCAFの集積・活性化にケモカインCCL3/macrophage inflammatory protein 1-alphaとその受容体CCR5が役割を果たしていることを報告した。さらに、マウス乳がん骨転移モデル細胞4T1.3を樹立し、CCL3-CCR5系を介したCAF集積・活性化が、大腸がんのみならず、乳がん骨転移にも重要である報告し、CAF制御を標的とした抗がん剤開発の可能性を明らかにした。

石井源一郎ら(国立がん研究センター EPOC病理)は、CAFのsubpopulation分類について報告した。これまでCAFは起源、分子発現や機能が極めて不均一な細胞集団であることがわかってきたが、それに応じたマーカー分子がほとんど不明で、特に分子標的薬感受性に影響を与えるsubpopulationについてはほとんど研究が進んでいなかった。今回、石井らは、Podoplanin陽性

CAFsがEGFR-TKI感受性を増強するCAFsのsub-populationであることを示し、そのsubpopulationの生物像を分子的・病的に明らかにし、新たな分子標的治療方の可能性を示した。

鈴木聡ら（九州大学生体防御医学研究所）は、Hippo経路に重要でLATSキナーゼ活性を増強するMOB1A/1Bノックアウト細胞・マウスを駆使して、MOB1A/1Bの細胞増殖、脱分化、上皮間葉転換から細胞遊走における役割を明らかにし、さらにこれらの表現系がYAP1に強く依存し、TAZやTGF- $\beta$ 経路に部分的に依存していることを明らかにした。これらとヒト検体での結果を合わせ、Hippo経路の破綻によるYAP1/TAZとTGF- $\beta$ の活性化が、特に混合型肝がんと肝内胆管がんにおいて重要であることを示した。また、YAP1/TAZを標的とした天然物スクリーニングから抗寄生虫薬であるmacrocylic lactone類がYAP1活性阻害を介して混合型肝がんと肝内胆管がんの増殖抑制を示し、YAP1/TAZとTGF- $\beta$ 経路を標的とする薬剤のがん分子標的の可能性を示した。

以上のように、本セッションでは、がんにて特徴的な微小環境に焦点を絞った所謂「微小環境標的 (Microenvironment target)」のメカニズムの解析、分子標的治療の試みや、バイオマーカー検討など、興味深い研究が報告された。このような研究が、幅広く、より効果的な分子標的治療薬の開発や、個別化医療の更なる進展に繋がっていくことを期待したい。



### シンポジウム 3 ゲノム・エピゲノム標的療法の最前線

モデレーター 稲澤 讓治 (東京医科歯科大学)  
間野 博行 (東京大学、国立がん研究センター)

がんに対する有効な分子標的療法は、まず ABL、EGFR、ALK などキナーゼの阻害薬物として登場し、標的分子陽性のがん種に対して目覚ましい治療効果が示された。しかし近年、キナーゼ以外の治療標的が次々と同定され、がんの分子標的療法薬剤開発は新しい時代に突入したと言える。

国立がん研究センター研究所の落谷孝広博士は乳がんに対する新しい治療標的 RPN2 の同定から、それに対する siRNA を用いた医師主導臨床試験の実現までを講演した。RPN2 は、落谷博士らにより、乳がんの薬剤耐性誘導遺伝子として同定されたものである。RPN2 は粗面小胞体上に存在し、P 糖タンパクに糖鎖を付加することでその活性を誘導し、細胞内異物を排出する。落谷博士らは RPN2 が乳がん幹細胞に高発現しているこ

と、また RPN2 のノックダウンにより細胞死が誘導されることを確認した。さらに落谷博士らは、RPN2 に対する siRNA が治療薬として有用であることを確かめるべく、国内企業と GMP グレードの siRNA を合成し、国立がん研究センター内の先端医療開発センターを用いて医師主導第 1 相臨床試験を開始することに成功した (図 1)。

東京大学の間野博行博士は、AYA (adolescent and young adult) 世代に多いがん種である B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) の原因遺伝子を同定するべく、次世代シーケンサーを用いた RNA-seq を行い、AYA 世代 B-ALL の約 16% に DUX4-IGH 融合遺伝子を発見した。DUX4 は 4 番と 10 番染色体長腕テロメア近傍に繰り返し配列として存在するが、B-ALL の一部において、1~2 コピーの DUX4 が IGH 遺伝子座に転座して DUX4-

図 1 RPN2 siRNA による医師主導臨床試験の実現

IGH融合遺伝子が作られる (図2)。DUX4はアポトーシス誘導能を有するが、DUX4-IGHは逆に発がん能を獲得し、ネズミのモデル系でpro-B ALLを発症することがわかった。しかもDUX4-IGH陽性ALL細胞株においてDUX4-IGH転写を抑制すると細胞死が誘導されたことから、DUX4-IGHは治療標的として優れたものであることが証明された。

東京医科歯科大学の稲澤譲治博士はがん細胞にアポトーシスを誘導するマイクロRNA (miRNA) をスクリーニングし、miR-634が効率よく細胞死を誘導することを見いだした。そして、網羅的遺伝子発現解析と標的遺伝子予測プログラムを用いてmiR-634の標的遺伝子を探索した結果、抗酸化作用に関与するNRF2、ミトコンドリアの恒常性維持、および抗アポトーシス作用、オートファジーといった細胞生存に重要な遺伝子群を同時にかつ直接的に標的としている

ことが分かった (図3)。さらに食道扁平上皮がん細胞株をヌードマウスに接種した実験において、miR-634はシスプラチンの治療効果を著明に増強することも確認された。以上よりmiR-634導入は新しい形のがん治療となりうることが示された。

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) 幹細胞の維持にpolycomb repressor complex 2 (PRC2) の働きが必須であることを見いだした。PRC2はその触媒ユニットであるEZH1/2依存性にヒストンH3の27番目のアミノ酸であるリジンをトリメチル化するが、この作用によりAML幹細胞が細胞周期に入っていることを抑制していることが示された (図4)。EZH1とEZH2両者の活性をブロックするとAML幹細胞分画は消失したことから、EZH1/2の両者を阻害する薬剤はAML幹細胞を標的とした分子

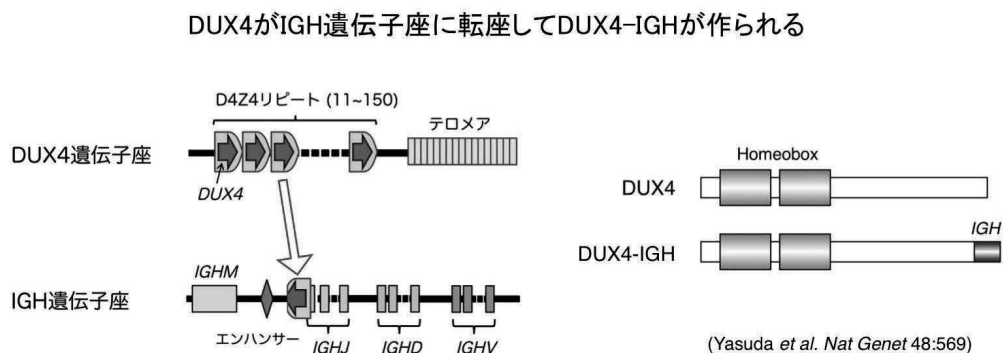


図2 DUX4転座によるDUX4-IGH融合遺伝子の誕生

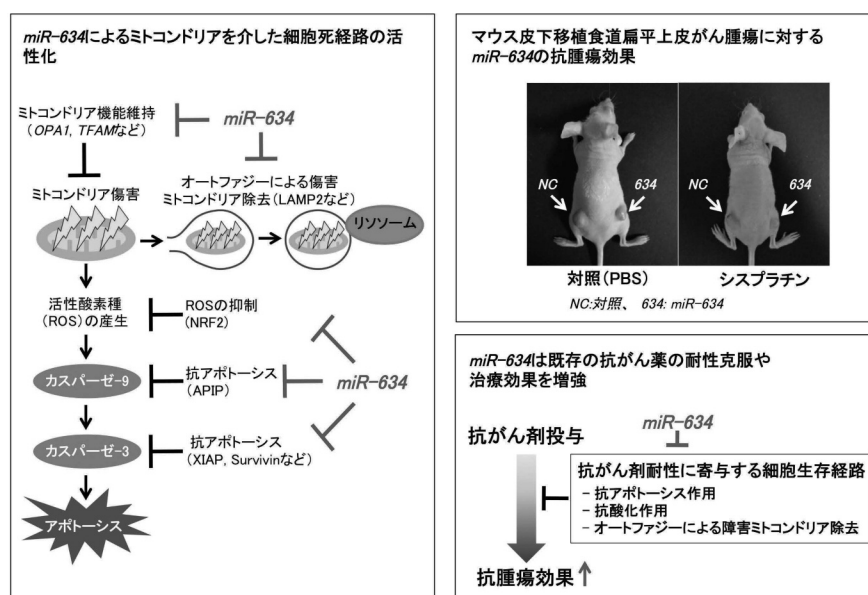


図3 miR-634導入による治療効果

標的療法に利用できると予想される。北林博士は既に企業とEZH1/2阻害剤を開発し、臨床試験を開始することに成功した。

名古屋市立大学の近藤豊博士は、発がん・がん化形質の維持に関わるlong noncoding RNA (lncRNA) を探索し、グリオブラストーマの幹細胞形質維持に関与するlncRNAを1種類同定することに成功した。その後の解析により、本lncRNAはNotchの下流シグナル伝達分子として働くことがわかり、さらに本lncRNAが他の因子が結合するscaffoldとして作用しエピゲノムを制御することを明らかにした。グリオブラストーマは血液脳関門が破綻しているため、本lncRNAに対する

アンチセンス核酸を用いてモデルマウスを用いて治療したところ、腫瘍は著明に縮小した(図5)。以上より、適切なドラッグデリバリーシステムと組み合わせることで、本lncRNAは治療標的となることが証明された。以上のように本シンポジウムでは、ゲノム・エピゲノム解析から導かれた最新の治療標的が各演者によって示され、しかも多くの例でin vivo治療実験の成功、臨床試験導出までなされており、我が国においても基礎研究と臨床応用がかつてないほど密接したものになっていることが実感された。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。

### PRCs-mediated regulation of AML stem cells

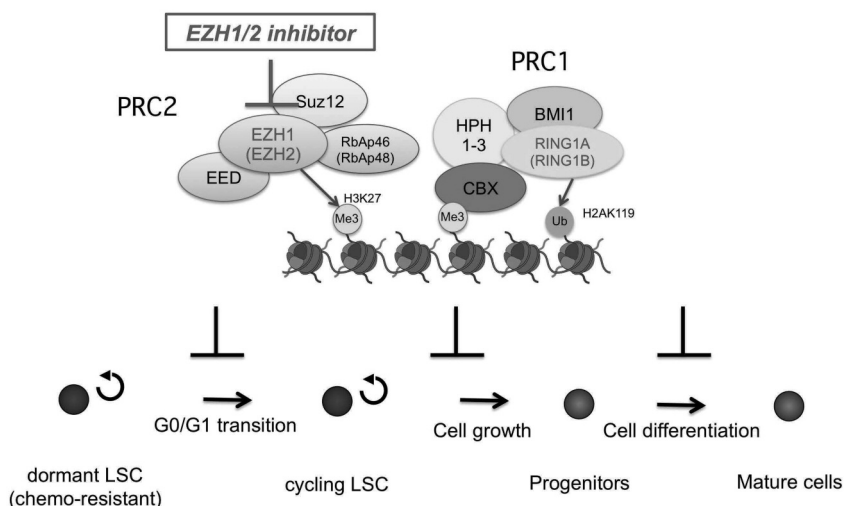


図4 EZH1/2阻害剤は白血病幹細胞特異的治療薬となる

### lncRNAはがん幹細胞性の維持にはたらく

- 細胞外シグナルに応答して、特定の遺伝子領域のエピゲノムを制御するメカニズムとして長鎖非翻訳RNAに着目した。
- 脳がん幹細胞(グリオブラストーマ)に高発現し、幹細胞性の維持に必須なエピゲノム調節に関わる長鎖非翻訳RNA (lncRNA)を同定した。

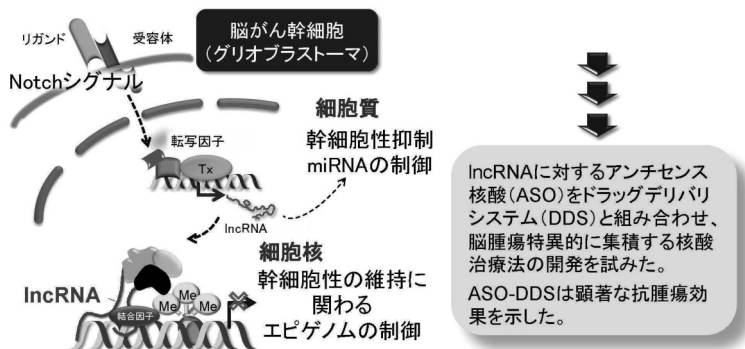


図5 グリオブラストーマ幹細胞維持に働くlncRNA



## ワークショップ 1 エピゲノム標的分子標的の最前線

モデレーター 近藤 豊 (名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学)

清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

千葉大学の岩間厚志先生は、造血器腫瘍におけるH3K27メチル化酵素EZH1およびEZH2に着目しその機能を明らかにしてきた。特にEZH2の機能低下を基盤とした腫瘍では、EZH1の部分的な代償機能が発揮され、EZH1が癌遺伝子様に機能することを見出した。今回は、EZH2とEZH1の dual inhibitor (EZH1/2阻害剤, UNC1999) とプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブとの併用療法がEZH2依存性腫瘍の一つである多発性骨髄腫に及ぼす効果について明らかにした。ボルテゾミブはp21やp27タンパク質の発現を上昇させ、Rbの活性化を介してE2Fを抑制した。E2FはEZH2の転写因子であることから、ボルテゾミブはEZH2を転写レベルで抑制した。そのため腫瘍細胞は通常状態と比較しEZH1に強く依存するが、EZH1/2阻害剤はEZH1も阻害することから、高い

抗腫瘍効果を発揮した(図1)。従ってプロテアソーム阻害剤とEZH1/2阻害剤はEZH2依存性腫瘍である多発性骨髄腫の治療法として優れたものであることが証明された。

国立がん研究センターの金子修三先生は、これまでH3K27メチル化酵素EZH2が長鎖非翻訳RNA(lncRNA)と結合し特定遺伝子のプロモーター領域にリクルートされる機構に着目してきた。今回、胚性幹細胞でのEZH2の制御機構について発表を行った。PAR-CLIP(Photoactivatable-Ribonucleoside-Enhanced-UV crosslinking and immunoprecipitation)法によりEZH2と結合するRNAの解析を行った結果、EZH2は転写開始点付近のmRNA前駆体と結合することを見出した(図2)。これらのプロモーターの転写開始点付近では、EZH2が存在するもののH3K27メチル化修飾

### EZH1/2 dual inhibitor sensitizes myeloma cells to Bortezomib

- ✓ The novel EZH2+EZH1 inhibitor UNC1999 potently inhibits the growth of MM cells.
- ✓ UNC1999 and bortezomib act synergistically in vitro and in vivo.
- ✓ UNC1999 and bortezomib cooperatively suppress PRC2 function (schema).
- ✓ Targeting both EZH2 and EZH1 alone and in combination with proteasome inhibitors could be a new therapeutic option for the treatment of EZH2-dependent cancers (MM, prostate cancer) to improve patient outcome.

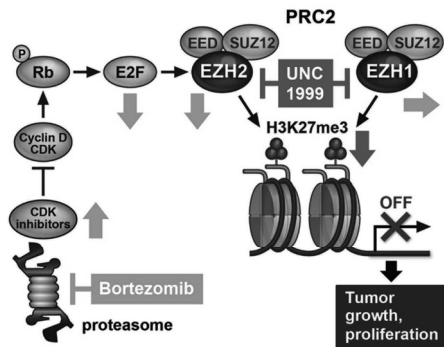


図1 EZH1/2阻害剤とボルテゾミブの併用療法による効果

は認められなかった。mRNA前駆体のノックアウトにより、転写開始点付近のH3K27メチル化レベルが上昇とその発現抑制が見られたことから、mRNA前駆体がEZH2の酵素活性を抑制し転写抑制を解除する機序が考えられた(図2)。EZH2による新たな転写の制御機構が示された。

佐賀大学の西田有毅先生は、BMI-1阻害剤PTC596の未分化AML細胞に対する効果について発表した(図3)。ポリコーム複合体の構成因子BMI-1は、白血病幹細胞の維持に重要である。彼

らはまず、PTC596がナノモルレベルでAML細胞の増殖抑制およびアポトーシスを誘導することを確認した。BMI-1の阻害はp53の活性化を促すことが知られているが、今回、p53の機能欠損細胞においてもPTC596の増殖抑制・アポトーシス誘導効果が認められた。これと一致し、p53のノックダウンはPTC596感受性に影響を与えなかったことから、同剤はp53非依存的な制がん作用点を有すると考えられた。PTC596は抗アポトーシス因子MCL-1の発現を低下させること、MCL-1

### Nascent RNA inhibits PRC2 enzymatic activity and relieves transcriptional suppression in mESC

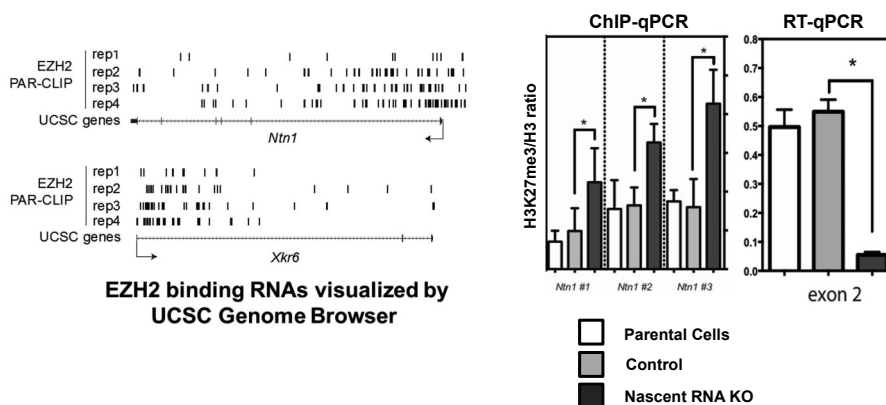
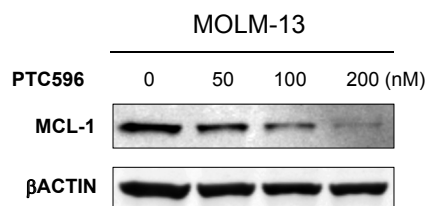


図2 mRNA前駆体はEZH2/PRC2の酵素活性を阻害し転写抑制を解除する

### PTC596 induces apoptosis in AML cell in a p53-independent manner via MCL-1 downregulation and prolongs survival in human AML xenograft model

Cell lines		ED <sub>50</sub> <sup>*</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)
MOLM-13	ShC	32.8	20.5
	Shp53	44.7	21.4
OCI-AML3	ShC	52.5	30.9
	Shp53	57.2	29.7
MV4-11	ShC	57.5	41.1
	Shp53	66.3	34.5

Effective doses which induced 50% killing measured by Annexin V<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup> cell.



#### MOLM-13 injected NSG mice

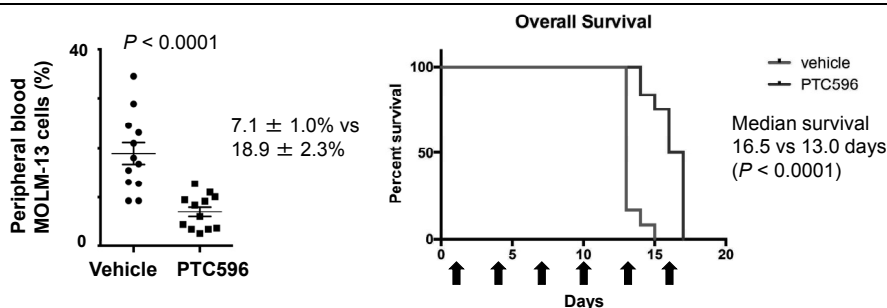


図3 BMI-1阻害剤PTC596のAML細胞に対する効果



の過剰発現は同剤の感受性を低下させることが見出された。AML患者由来白血病細胞に対するPTC596の効果は、未分化なCD34<sup>+</sup>CD38<sup>low/-</sup>細胞でより顕著であった。同剤は複数のマウスモデルで抗腫瘍効果を示す一方、正常造血系への影響は検出されなかった。p53欠損がんでの有効性、未分化AML細胞での高感受性はインパクトがあり、進行中の臨床試験の結果が待たれる。

理研の伊藤昭博先生は、アクチン重合促進因子コータクチンによる細胞運動の分子機構と同分子の脱アセチル化を標的とした創薬について発表した。コータクチンは細胞運動を亢進させ、がんの転移・浸潤を促進する。コータクチンのアクチン結合部位がアセチル化を受けると細胞運動が低下する。伊藤先生らは、コータクチン結合因子としてKeap1を同定した。細胞運動を促すPMAを細胞に処理するとコータクチンが細胞辺縁部に集積するが、Keap1をノックダウンした細胞ではそのような局在化は認められず、細胞運動能も低下していた。コータクチンのアセチル化はKeap1の結合を阻み、細胞運動の低下を招いた。これらのことから伊藤先生らは、コータクチンの脱アセチル化酵素阻害剤ががんの抗転移薬になり得ると考え、SIRT2がコータクチンの脱アセチル化を司るとともにがん細胞の増殖・運動を制御することを突き止めた(図4)。さらに、SIRT2選択的阻害剤を同定することに成功し

た。同剤はがん細胞の増殖を抑止するとともに、アセチル化の蓄積およびコータクチンの散在化を介して細胞運動を低下させた。阻害剤の最適化による実用化が期待される。

東京大学の鈴木穰先生は、シングルセル解析の最新技術と応用例を紹介した。フリータイムC1システムは、ドライバー変異や薬剤耐性のがん細胞の多様性にどのような影響を与えるかを読み解く有効なツールである。この系はRNA-seqのみならず、開いたクロマチン構造の検出など、エピゲノム解析にも利用できる。但し、解析細胞数が100個程度に過ぎないこと、細胞サイズのバイアスがかかることが課題である。これらを解決するのが、油滴の中に細胞を1個ずつ包埋するDrop-seq法である(図5)。同法では個々の油滴すなわち細胞はバーコードで識別され、それぞれが閉じた反応系になるため、シングルセル解析が可能となる。新たに開発されたChromiumシステムは1万~5万個のシングルセルを包埋できる。これにより、がん細胞や浸潤性T細胞など、腫瘍内に存在する多様な細胞群に、よりワイドに対応したシングルセル解析が可能となる。一方、従来のC1システムも薬剤探索や併用療法の評価に有効である。例として、生細胞と死細胞の応答性の差異を高解像度に描出することができる。今後、本系が実臨床にどのように投入されるかも興味深い。

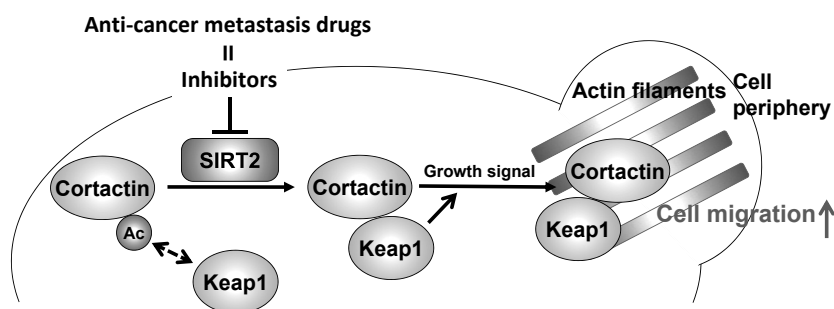


図4 コータクチンの脱アセチル化を介した細胞運動とSIRT2阻害剤による同機構の抑止

Drop-seq for single cell sequencing    single cell capture check

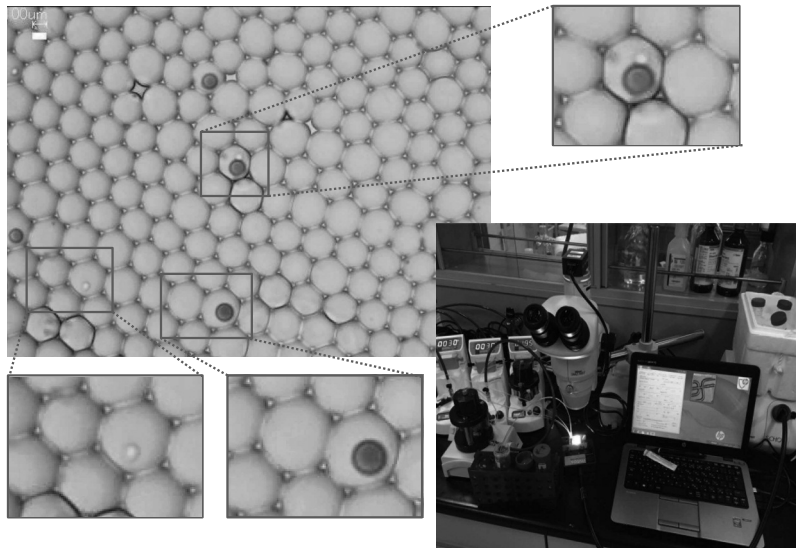


図5 Drop-seq法の基盤技術：微小油滴内へのシングルセルの取り込み



## ワークショップ 2

### 臨床応用に向けた基礎と臨床の最前線（大腸がん）

モデレーター 佐々木 慎（大森赤十字病院 外科）

猪股 雅史（大分大学医学部 消化器・小児外科学講座）

がん研究の臨床応用には、基礎と臨床のコラボレーションが重要である。今回、大腸がん領域において、臨床応用に向けた基礎と臨床の最前線の研究話題を4名の先生に発表いただき、がん研究の臨床応用の鍵となる種々のコラボレーションの取り込みについて参加者とともに討議を行った。

まず第1席目では、大分大学の平塚孝宏先生が、局所進行直腸癌に対するS-1を用いた術前放射線化学療法（CRT）の短期・長期治療成績を発表した。多施設共同第Ⅱ相試験（UMINID03396）の結果報告である。本試験では遠隔転移のないT3-4の局所進行直腸癌に対してS-1投与（80mg/m<sup>2</sup>/day）4週間（5日投与2日休薬）および放射線45Gy照射後、4-8週以内にTMEを施行した。術後補助化学療法を原則施行している。結果は、37例が登録され術前CRT完遂率は86.5%、grade3/4の有害事象発生率10.8%、grade2/3の組織学的奏効率48.6%、grade3/4の術後合併症発生率は16.7%であった。また長期成績として3年全生存率88.5%、3年無再発生存率70.9%であった。以上の結果から局所進行直腸癌に対するS-1/RTの短期成績は良好で、長期成績も許容されると考えられた。局所進行直腸癌に対する術前CRTは、その効果と有害事象の点から治療の個別化が望まれている。今回の結果は、今後の感受性予測因子の同定によって術前CRTが局所進行直腸癌に対してより効率的な集学的治療の一つになる可能性を示唆するものである。

第2席目は、千葉県がんセンターの永瀬浩喜先生が、ピロール・イミダゾール・ポリアミド(PIP)

による大腸癌ドライバー遺伝子標的治療薬の開発について発表した。PIPは抗生物質デスタマイシンをモチーフとして合成された小分子であり二本鎖DNAのマイナーグループへ塩基配列特異的に結合する。このPIPにアルキル化剤であるCBIを付加することによって癌ドライバー遺伝子変異に対して変異アレル特異的に遺伝子発現を抑制する手法を開発した。KRAS遺伝子変異は大腸癌で多くみられる変異であるが特にcodon12の遺伝子変異に対しては分子標的薬である抗EGFR抗体は無効であり難治性と考えられている。永瀬先生らはKRAS遺伝子変異を標的としたPIP-seco-CBIを設計・合成し、これにより標的遺伝子の発現量が抑制され、野生型培養細胞に比較してIC50値が低下すること、またヒト大腸癌株移植マウスにおける抗腫瘍効果についても発表した。本研究で用いた手法は様々な遺伝子への応用が可能であり、従来の分子標的薬では効果のみられない難治性の癌に対して有望な癌治療薬となることが期待される。

第3席目は、大分大学医学部腫瘍・血液内科学講座の白尾国昭先生が、外科医と腫瘍内科医のコラボレーション治療法の最前線と限界について発表した。肝転移を有するステージIV大腸癌および肝転移再発に対する治療戦略について、切除可能な場合と切除不能な場合とに分け、化学療法の意義、適切な選択レジメン、術前・術後の化学療法のタイミング、切除可能の判断など、これまでの臨床試験の結果を報告するとともに、エビデンスの不足、臨床判断のコンセンサスが得られていないなどの問題点を提示した。

有効な治療戦略の選択のためには、さらなる臨床試験のエビデンスの積み重ねが必要であり、同時に施設ごとに基準が定まっていない肝切除の適応や化学療法の切り替えのタイミングなど、集学的チームの判断が重要であることが示された。

第4席目は、九州大学医学研究院 九州連携臨床腫瘍学の在田修二先生が、切除不能直腸結腸癌に対するサルベージ化学療法の実臨床における新規抗癌剤であるTAS-102療法の有効性と安全性について発表した。九州臨床腫瘍グループ6施設において多剤耐性進行大腸癌43名に対するTAS-102療法の臨床試験の結果、奏効率3%、RFS 2.5か月、MST7.6か月、重篤な有害事象（Grade3/4）は好中球減少44%、貧血23%であった。サブ解析にて「レゴラフェニブ→TAS-102」の逐次療法の治療成績が良好であることから、サルベージラインとして、TAS-102の逐次療法のさらなる研究が期待される。

以上、本セッションでは、がん治療に関する最前線的话题を、第1席目では「臨床研究から基礎研究へ」、第2席目は「基礎研究から臨床応用へ」、第3席目は「臨床研究における外科と腫瘍内科の連携」、第4席目は「創薬から臨床研究へ」について発表いただいた。いずれも本ワークショップのテーマである「コラボレーション」がキーワードであり、多様性のある「がん」を制するためには、基礎と臨床の連携、さらに臨床における外科と腫瘍内科の連携など、「多様性のある研究チーム連携」が重要であることがあらためて示され、臨床応用に向けた各研究の今後の発展が期待される。



## ワークショップ3 がん免疫療法の最前線とその後の展望

モデレーター 上田 龍三 (愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座)  
河上 裕 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所)

最近、がん免疫療法は、さまざまながん種で、進行がんに対しても持続的な治療効果が示されたPD-1/PD-L1阻害抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の登場により、大変注目されている。一方、今後、各がん種における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果の検証が必要とされ、また多くのがん種での奏効率は10-30%程度のため、免疫チェックポイント制御法の改良や、ヒトがん免疫病態の解明による、新規診断標的(バイオマーカー)や治療標的の同定を介した、治療の個別化と免疫チェックポイント阻害を中心とした複合免疫療法の開発が期待されている。本ワークショップでは、愛知医科大学上田龍三と慶應義塾大学河上裕をモデレーターとして、これらのがん免疫療法の課題の解決に向けた、最新の研究成果、4演題が報告され議論された。

東京工業大学の門之園哲哉らは、「抗体由来標的結合ペプチドの「構造揺らぎ」抑制による高性能な抗体代替分子の開発」において、生体親和性が高く、化学合成可能なサイズの足場タンパク質を探索し、それに抗原結合ペプチドを組

み込んで「構造ゆらぎ」を抑制した分子を作成することで、高性能な抗体代替分子を開発する研究を発表した。足場タンパク質としてIgG抗体CHドメインにHER2抗体CDR3ループ内エピソード認識配列を組み込むことにより、高結合力をもつHER2結合分子(AHBP)の作製に成功し、マウス血中で少なくとも5時間は安定であることを示した。今後、足場タンパク質のさらなる低分子化、体内動態の最適化により、化学合成可能な高性能抗体代替分子を用いたがん分子標的薬の開発が期待される(図1)。

愛知県がんセンター中央病院の室主は「消化管癌における免疫チェックポイント阻害薬の可能性」において、PD-L1陽性胃癌に対する抗PD-1抗体Pembrolizumabの第1相試験結果を報告した。奏効率22%、奏効期間中央値40週、無増悪生存期間中央値1.9ヶ月、全生存期間(OS)中央値11.4ヶ月であった。また、既治療食道扁平上皮癌に対する抗PD-1抗体Nivolumabの国内第2相試験の結果も報告した。奏効率17%、免疫関連有害事象として、皮疹、甲状腺機能低下症、間質性肺炎、

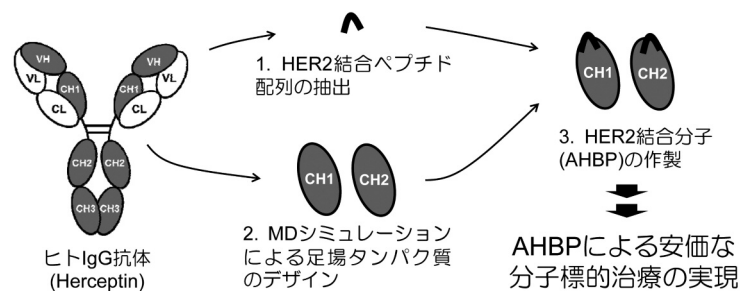


図1

肝障害などが低頻度に認められた。この胃癌と食道癌に対して示された抗PD-1抗体の治療効果から、今後、消化器癌への免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法の臨床応用が期待された (図2)。

北海道大学の土川貴裕は、「膵癌化学療法抵抗性のメカニズム解析とMDSCに着目した新規免疫療法の開発」において、膵癌化学療法抵抗性の機序として、Gemcitabineや5FUが、膵癌のGM-CSF産生を亢進させてCD14+ MDSC (Myeloid-

derived suppressor cells) などの骨髄系免疫細胞の分化を促進させて、T細胞増殖を抑制する可能性を実験的に示した。また、臨床検体を用いて、膵癌切除切片の免疫組織学的解析によりGM-CSF強発現症例は予後不良であり、術前化学療法施行症例では有意にMDSCが増加することを示した。これらの結果は、今後、難治がんである膵癌に対して、MDSCやGM-CSFを標的とした免疫治療を、術前化学療法に併用する集学的治療戦略の可能を示した (図3)。

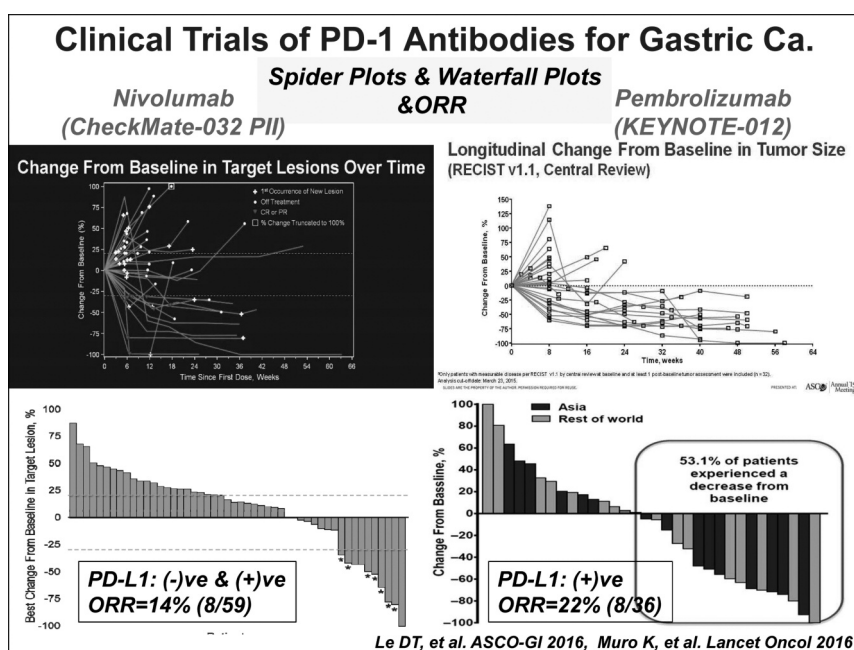


図2

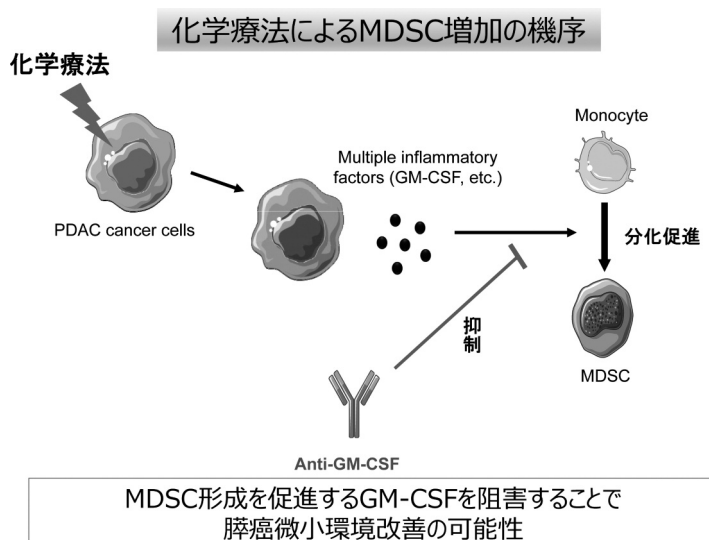


図3

京都大学の濱西潤三は、「PD-1経路阻害薬の今後の展望と課題：卵巣がん」において、当教室での卵巣がんに対する抗PD-1抗体治療の結果を報告し、その結果をふまえて、今後の課題として、1) 患者選択のためのバイオマーカーの探索、2) PD-1阻害との併用で有用となる治療法の検討、3) 免疫関連副作用の管理、4) 高額な薬剤の治療期間の短縮のために、投与量や投与回数を減らすための試験デザインの検討などがあげられ、今後のがん免疫療法の発展のために、さらなる基礎的検討の重要性が議論された（図4）。

以上のように、本ワークショップでは、胃癌、食道癌、卵巣癌に対する抗PD-1阻害抗体の臨床

試験結果として、治療効果が認められたことが報告されたが、今後の課題として、効果が期待できる症例を選択するバイオマーカーの同定や効果改善に向けた治療法の改良の重要性が議論された。そのためには、ヒトがん免疫病態のさらなる理解が必要であるが、化学療法剤の、マクロファージなどの骨髄系免疫細胞への作用を介したがん免疫病態への影響、それを考慮した新たな免疫制御法の可能性が示された。またがん治療に用いる抗体に代わる化学合成可能な薬剤開発の可能性も示され、今後のがん免疫療法の進展に向けて、大変有意義なワークショップであった。

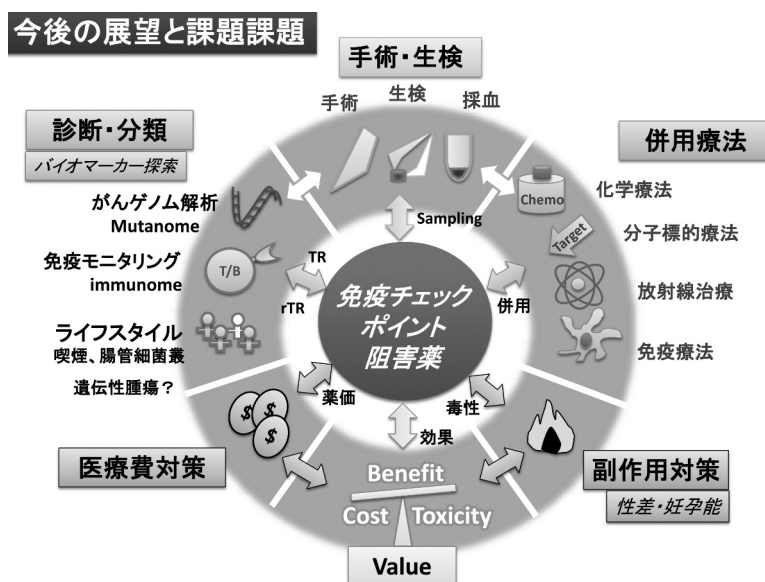


図4



## ワークショップ 4 臨床応用にもけた基礎と臨床の最前線（乳がん）

モデレーター 大野 真司（がん研究会有明病院 乳腺センター）  
佐治 重衡（福島県立医科大学医学部 腫瘍内科学講座）

本ワークショップでは、進行乳癌の治療をテーマに、臨床現場での実践的な取り組み、転移抑制治療薬の可能性、cfDNA解析を通じた個別化治療への試み、抗腫瘍免疫モニタリングの可能性などについて、4名の演者が報告をおこなった。

木谷哲氏（相良病院 乳腺科）らは臨床現場における進行再発乳がん患者へのアドバンスケアプランニングの取り組みについて報告した。アドバンスケアプランニングは、「患者が自分で意志決定ができなくなった場合の将来的な医療について、医師、患者、家族または代理意思決定者間で継続的に話し合うこと」（米国医師会）、「個人およびそのケア提供者との間で行われる自発的な話しあいのプロセス」（National Health Service ガイドライン）などとされており、治療の比較的早期から患者さんの意思・価値観を共有し、治療方針や意思決定をしていく。木谷氏は、「共に治療について考えていくための質問紙」を用いた試みを紹介し、現場でどのように実践していくことが可能か、またその成果について報告した。

転移巣の形成には、前転移ニッチと呼ばれる、宿主側の単球細胞や繊維芽細胞からなる細胞集団が必要と考えられている。増田隆明氏（九州大学別府病院外科）らは、骨髄由来の宿主細胞におけるFbxw7発現が前転移ニッチ形成に関与すると仮定し、骨髄特異的Fbxw7ノックアウトマウスにおいて、尾静脈中したメラノーマ細胞・肺癌細胞や乳腺脂肪組織に移植した乳癌細胞からの肺転移が増加することを示した。この転移組織では骨髄由来間葉系幹細胞が癌転移巣に浸潤

し、CCL2を過剰分泌することでマクロファージを誘導、前転移ニッチを形成していた。これに対し、CCL2阻害薬であるプロパゲルマニウムを投与することにより、転移抑制効果が得られることを示した。プロパゲルマニウムはB型慢性肝炎治療薬として1994年から承認されている薬剤であり、その臨床導入可能性は高い。再発抑制薬としての臨床応用を目指して乳癌患者における医師主導型治験を実施しているとのことである。

中込博氏（山梨県立中央病院 乳腺外科）は、乳癌関連53遺伝子をターゲットシーケンス解析し、乳癌原発巣、転移巣、血漿中遊離DNA（cfDNA）の体細胞変異の同定と変異部位のクラスタリング解析、系統樹解析を行い、同解析の臨床における発展性に関する検討を発表した。研究結果として、原発巣、転移巣のHR、HER2発現に不一致の認められた症例において原発巣と転移巣の遺伝子変異が完全に異なること、さらに再発時に採取したcfDNAには転移巣で同定された変異のみならず原発巣の変異が含まれたことが確認された。したがって腫瘍の不均一性、転移治療後の変化としてのクローン進展の解析から、多中心性の解析が的確な治療を行うために必要であり、さらにcfDNAの解析がすべての転移巣の多様な遺伝子変異を把握する手段として有用である可能性を示唆されたと結論づけている。

古川孝広氏（国立がん研究センター東病院）は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）に対する術前化学放射線併用療法（CRT）による抗腫瘍免疫応答の免疫モニタリングについて発表した。



TNBCに対するCRTでは腫瘍浸潤リンパ球（TILs）高値例では予後が良好であること、早期に腫瘍本体への放射線治療を行うことで抗腫瘍免疫を惹起させ、遠隔転移を減少させて予後の延長につながるという仮説を証明するための研究であった。古川氏は、腫瘍におけるTILSの浸潤ならびに免疫細胞のフェノタイプ解析、遺伝子解析、サイトカイン測定による免疫モニタリングにより、TNBCに対するCRTが抗腫瘍免疫に与える影響について研究結果を示した。



## ワークショップ5 キナーゼ阻害薬

モデレーター 高橋 隆 (名古屋大学医学系研究科)  
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)

がん治療に大きな変革をもたらした分子標的薬の多くは、キナーゼ活性を標的とした阻害活性を有する化合物であり、キナーゼは創薬開発の対象として注目を集めてきた。ワークショップ5では5人の演者によって、キナーゼを標的とする分子標的治療法の研究開発に資する、幅広いアプローチによる興味深い新知見が報告された。活発な質疑応答を通じて深い議論がなされ、極めてインフォーマティブなセッションとなった。

W5-1) がん研究会化学療法センターの片山量平氏は、第2世代のALK阻害薬のアレクチニブやセリチニブに対する耐性の獲得には多様な分子機序が関わっており、とくにFGFR3或いはMETの過剰な活性化によるバイパスシグナリングが重要な役割を果たしていることを示した。さらに、FGFR3或いはMETを介したバイパスシグナルを併せて阻害することによって、ALK阻害剤に対する耐性を克服し得ることを示唆する知見を報告した。リガンドのFGFの産生に関しての質疑がなされた。

W5-2) 名古屋大学医学系研究科の高橋隆氏は、肺腺癌のリネジ生存がん遺伝子として同定したTTF-1によって転写活性化されるROR1受容体型チロシンキナーゼが、その生存シグナルを担っていることを示した。また、ROR1が有するキナーゼ活性非依存的な分子機能として、ROR1はカベオラの2つの構成因子であるcavin-1とcaveolin-1の足場として働き、METやIGF-1RなどのRTKを介した生存シグナリングの維持に重要な役割を果たしていることを報告した。これよりROR1は多様な分子機序によるEGFR阻害剤耐性の克服に、有用な分子標的たり得ることを示唆した。

W5-3) 慶応義塾大学理工学部の井本正哉氏は、MEK阻害剤として開発されたSMK-17が、とくに変異 $\beta$ -カテニンを有するがん細胞に選択的に細胞死を誘導することを報告した。さらに、変異 $\beta$ -カテニン変異ヒト大腸癌細胞株移植マウスモデル系でのSMK-17投与による腫瘍退縮が報告された。現在shRNAライブラリーを用いて進められつつあるSMK-17に対する耐性獲得に関わる遺伝子の探索・同定を目指した研究で得られた最新の研究成果についても言及した。

W5-4) 大阪大学医学系研究科の波多豪氏は、大腸癌のセツキシマブに対する耐性克服のための核酸治療法の開発を目指して、セツキシマブ耐性大腸癌細胞株において発現低下を示すマイクロRNAの探索・同定を進めた結果、miR-200ファミリーが有意に発現低下していることを見出した。さらに、miR-200ファミリーの導入によってEMTに関連するマーカーの発現量が変化すること、またセツキシマブ耐性がある程度解除されることを報告した。

W5-5) 理化学研究所環境資源センターの渡辺信元氏は、リン酸化したセリン・スレオニンのC端側のプロリンとの結合 (pSer-Pro, pThr-Pro) を特異的に異性体化する、Pin1の新規阻害剤の探索・同定について報告した。理研NPDepo化合物ライブラリーのスクリーニングを通じて同定した新規Pin1阻害剤の特異性やヒト乳癌細胞株であるMDA-MB231に対する増殖抑制活性を提示するとともに、その分子機序にM期の進行に関わるリン酸化蛋白の異性化の阻害が関わっている可能性を論じた。



## ワークショップ6 バイオマーカー

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)  
杉町 圭史 (福岡市立病院機構福岡市民病院 外科)

がん分子標的治療は、標的分子を発見するがんに対する有効な治療であるが、一方では当然ながら標的分子が発見していない場合には治療効果は期待できない。診断や治療の有効なバイオマーカーを同定することが治療成績の向上だけでなく、昨今の重要な課題である医療経済にも重要である。本ワークショップでは、がん免疫治療からゲノム診断、抗がん剤感受性因子まで幅広い分野における分子標的治療法の新たなバイオマーカーの開発を目指した5つの最新の知見が発表され議論された。

西川博嘉先生(国立がん研究センター研究所)らは、「がん免疫療法で誘導される免疫応答と免疫抑制の関連」について発表した。がん細胞には遺伝子変異に伴って個々の患者に特有のNeo antigenと言われる新たな抗原が存在すること、そのNeo antigenに対して制御性T細胞などの免疫応答抑制は働かず、CD8+T細胞が免疫応答を果たしていることを示した。しかしCD8+T細胞上に免疫チェックポイント分子PD-1の発現が見られることから、Neo antigenに対しては抗PD-1抗体による臨床効果が期待できることを示した。がん免疫治療においても、Neo antigenやPD-L1が有用なバイオマーカーになりうるという重要な知見が示された。

北野滋久先生(国立がん研究センター中央病院)らは、「免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義」について発表した。近年免疫チェックポイント阻害薬が世界的に注目をあびているが、本発表ではTumor infiltrate lymphocyte (TIL) やTumor associated macrophage (TAM) などの免

疫抑制細胞の発現が腫瘍で見られることやCD8陽性細胞の発現が高い腫瘍は予後が良いことが示された。このような知見から、進行がん患者において免疫制御細胞によって抗腫瘍免疫応答が抑制されている可能性が示され、このような免疫制御細胞を治療ターゲットとすることで抗腫瘍効果が高まる可能性があることが示された。

前川滋克先生(東京大学)らは、「副腎性クッシング症候群における網羅的ゲノム解析」について発表した。副腎性クッシング症候群を引き起こす副腎腫瘍に対して副腎摘出をした65症例より、8例で次世代シーケンサーによる全エクソン解析、57例でサンガー法によるダイレクトシーケンスを行ったところ、PRKACA遺伝子変異を52.3%、GNAS遺伝子変異を16.9%に認めるといった新たな知見が得られた。これらの遺伝子はcAMP/PKAシグナル伝達関連遺伝子であり、これらが副腎性クッシング症候群の発症に重要であることが示された。会場での議論では副腎癌での遺伝子変異についての質問や、これらの遺伝子変異とホルモン産生との関連への質問があり、稀少な腫瘍の集積を今後さらに進めて研究を進めていく予定であるとのことであった。

猪飼篤先生(京都府立医科大学)らは、「大腸癌におけるRBタンパク質のリン酸化状態によるイリノテカン感受性予測」に関して発表した。イリノテカン抵抗性のヒト大腸癌細胞ではRBタンパク質が脱リン酸化されており、進行大腸癌切除標本においてもイリノテカン治療応答群では有意にRBタンパク質がリン酸化されていることが示された。これらの知見より進行大腸癌患者

に対するイリノテカン感受性予測マーカーとしてRBタンパクリン酸化が有用である可能性が示された。イリノテカン感受性が低い患者に対する薬物選択をどうするのか、あるいは原発巣だけではなく転移巣でのRBタンパクリン酸化の状態について会場で議論された。

中川将利先生（アボットジャパン）らは、「ラミニン $\gamma$ 2単鎖を指標とした膀胱がんの早期診断法」について発表した。ラミニン $\gamma$ 2単鎖とはがんの浸潤先進部に発現する分子であるが、今回特異抗体を用いた新たな $\gamma$ 2単鎖測定法を開発しその結果について発表した。ARCHITECT assay systemという診断法を用いて、健常者および膀胱がん患者の尿中の $\gamma$ 2単鎖の測定をおこなったところ高い感度で膀胱がん患者を診断することが可能であった。特異度においてはまだ改良する余地があるものの、膀胱がんの新たな診断マーカーとしての有用性が期待される発表であった。

今回のワークショップは「バイオマーカー」であったが、非常に幅の広い多岐にわたる内容であった。前半2演題は免疫治療に関する発表であった。最近新薬の臨床応用開始によって古くて新しいがん治療として注目が高い内容であったが、免疫治療においても薬物選択や治療効果判定のバイオマーカーが必要であることが示された。後半の演題では、ゲノム変異、抗がん剤感受性、早期診断マーカーといういずれも重要なバイオマーカーが示された。ワークショップでは時間の制限で深い議論ができなかったが、今後のバイオマーカー研究の発展によって、治療薬・方法の選択、治療効果の予測、がん早期診断など、がん治療がさらに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 耐性因子&感受性因子

モデレーター 調 憲 (群馬大学大学院 肝胆膵外科学分野)  
杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部薬学科 化学療法学)

がん分子標的治療薬は、その標的を発現するがんに着効を示すが、チロシンキナーゼ阻害薬などの低分子化合物、がん細胞表面に対する抗体のいずれにおいても、従来の抗がん剤と同様に、耐性がんの出現が大きな問題となっている。また、抗がん剤に抵抗性となったがんの性質を明らかにして、耐性がんの有効な治療法を開発するための研究も進んでいる。本ワークショップでは、5つの研究が紹介された。

岐阜大学の熊崎らはKRAS変異大腸癌においてmiR-143がKRASのmRNAや蛋白発現を低下させるとともに、下流のPI3K/AKT, MAPK経路を抑制することで増殖を抑制したとの報告をおこなった。さらにmiR-143が抗EGFR抗体の効果を再誘導することを示した。KRASをターゲットとした新たな治療として注目される。

群馬大学の横堀らは食道扁平上皮癌において微小管の不安定化を惹起するStathmin 1 (STMN 1) の発現に注目した。過剰発現症例では切除後の予後不良因子となるのみならず、ドテタキセルや放射線感受性とも関連していることを示した。STMN 1は食道癌に対する新たなバイオマーカーであるのみならず、治療のターゲットとしても期待しうるものとの報告があった。

慶應義塾大学の齋藤らは放線菌代謝産物から新規アンドロゲン受容体 (AR) 阻害剤を見出した。新規ARアンタゴニストはAntarlide類に分類され、単離、構造決定がなされた。昨今、第一、第二世代のARアンタゴニストに対する耐性機序が報告されたが、この新たなアンタゴニストは第一、第二世代ARアンタゴニストに耐性のある

前立腺がん細胞株にも効果を認めることから、薬剤開発されれば臨床的な意義は大きいものと期待される。

東京大学の川崎らは、tuftelin 1 (TUFT1) がmTORC1の活性化を制御するメカニズムについて報告した。mTORC1は、細胞の増殖と代謝を制御するキナーゼであり、活性化したmTORC1は、リソソームの表面に移行する。一方、TUFT1は、胃がん、肺がん、乳がんの予後不良因子であることが知られている。川崎らは、TUFT1をノックダウンすると、核周囲へのリソソームの集積が低下し、mTORC1の活性が低下することを示した。TUFT1のノックダウンにより、腫瘍の*in vivo*での増殖と転移が低下した。AKT阻害薬のperifosineは、リソソームの集積とmTORC1のシグナルを阻害した。また、パネル細胞株のperifosineに対する感受性は、TUFT1の発現レベルと関連していた。以上より、TUFT1が、核周囲へのリソソームの集積を制御し、mTORC1活性化を制御することが示された。TUFT1は、がん治療の標的として、また腫瘍の進展のバイオマーカーとして有用であると結論した。

産業医科大学の吉田らは、ヒトの白血病細胞株において、cucurbitacinD (CuD) がオートファジー関連因子を誘導することを見出した。今回の発表では、CuDおよびBcl-xL阻害薬の、ATL患者由来細胞のオートファジーに対する効果を検討した。Bcl-xL阻害薬のZ36は、ATL患者由来の細胞に細胞死を誘導した。またZ36は、CuD、prednisoneによる細胞死を増強した。Z36は、CuDが誘導するPARPの切断を増強した。幹細胞移植

後に再発したATL患者の細胞は、化学療法前に比べてCuDおよびZ36に抵抗性を示した。この患者の細胞では、caspase 1が高発現していた。caspase 1阻害薬により、CuDが誘導する細胞死は増強された。これらの結果より、caspase 1がATLにおける薬剤耐性のマーカーとなると結論した。



## ワークショップ 8 メタボローム

モデレーター 高橋 智聡 (金沢大学がん進展制御研究所)  
本橋ほづみ (東北大学加齢医学研究所)

本ワークショップでは、がん細胞における代謝の特徴を中心とする5演題の発表があった。

最初の演題として、がん研究会有明病院の湯浅健氏から、腎がん細胞がグルコース欠乏状態に曝された際の応答についての発表があった。本研究では、腎がん細胞株を、糖枯渴感受性株と耐性株の2群に分けて、それらの違いを、ミトコンドリア機能、糖・脂肪酸代謝の視点から比較していた。その結果、糖枯渴耐性株では、ミトコンドリアの呼吸活性が高く、脂肪酸酸化に対する依存度が高いことがわかったという。また、同耐性株では、細胞内活性酸素種レベルが低く、抗酸化酵素であるSOD2の発現が高いことがわかった。臨床検体の検討により、SOD2が高発現している症例では予後が有意に不良とのことであった。腎がんの患者検体においても、SOD2高発現による抗酸化能と糖欠乏に対する耐性の相関があるのか興味を持たれる。

2、3、4番目の演題はいずれも、岐阜大学の研究グループからの発表であった。メインテーマは、ワールブルグ効果の鍵因子であるとされているピルビン酸キナーゼPKMのアイソフォーム、PKM1とPKM2、のスプライシングによるスイッチングの制御機構であった。2番目の演題は倉永祐希氏による大腸がんに着目したもので、PKM2タイプのスプライシングをもたらし因子として、PTBP1, hnRNPA1, SRSF3が重要で、これらはいずれもがん細胞で高発現しているとのことであった。これらのスプライシング因子をそれぞれノックダウンすると、がん細胞株の増殖が抑制されるという結果が示された。この時に、実際、

細胞内のグルコース代謝がTCA回路-電子伝達系から解糖系へシフトしているかどうか、興味をもたれた。3番目の演題は杉戸信彦氏によるもので、miR-1とmiR-133bがPTBP1を標的にしてその発現を抑制すること、培養細胞株にこれらのmicroRNAを導入するとオートファジーが誘導されることが示された。また、miR-133bは、FOXO1に対しても作用することが示された。これらの作用が、PKM1-PKM2のスイッチング、さらに、グルコース代謝の変換によりもたらされているのかどうか、興味をもたれた。4番目の演題は、高井朋聡氏によるもので、膀胱がんに対するmiR-145の導入によるc-MYCやAKTシグナルの抑制とPTBP1抑制の併用による効果的な抗腫瘍効果が示された。miR-145は多くのがんで発現が低下しているとのことで、本演題で示された併用療法が幅広いがんに対して抗腫瘍効果を発揮するものと思われる。

最後の演題は、がん研究会がん化学療法センターの岡本有加氏の発表で、がん幹細胞マーカーとして知られるLGR5の発現制御に関するものであった。グルコース飢餓状態でLGR5の発現が抑制されることが示され、これには小胞体ストレスにより活性化されるPERKが大きな貢献を果たしていることが示唆された。このようにして制御されるLGR5が、がん幹細胞としての機能に対してどのような影響を及ぼしているのか、今後、臨床検体から分離した幹細胞分画を用いた研究などでさらに解析がすすむことを期待したい。



## ワークショップ 9 がん幹細胞を標的にした治療

モデレーター 加藤 聖子 (九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学)  
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)

近年のがん分子標的治療薬は、適応となるがん患者さんに劇的な延命効果をもたらしているが、残念なことにその治療薬に対して耐性を示すクローンが生じ数年以内に再発してしまうことが大きな問題となっている。こうした治療薬耐性クローンは、がん幹細胞を頂点としたがん不均一性が原因となって生じる可能性が示唆されていることから、がん幹細胞を標的にした治療法開発が模索されている。本ワークショップでは、以下の5つの演題が発表された。

神戸大学の垣内らは、急性骨髄性白血病(AML)の治療薬として開発が進められているPF-913 (PF-0444913) の白血病幹細胞に対する効果に関して報告をした。ヘッジホッグ (Hh) 経路は白血病幹細胞の維持に重要であるが、PF-913はヘッジホッグ経路の制御分子である Smoothened

(SMO) を阻害する。PF-913単治療を受けたAML患者さんの骨髄サンプルのGSEA解析によると、PF-913投与によりself renewalやcell cycleに関連する遺伝子群に変化が生じていることが明らかとなった (図1)。PF-913投与はヘッジホッグ経路の下流のGliとその転写標的分子であり分化多様性に関わるNanogの発現低下をもたらすことも明らかにしており、Gli標的分子とNanogがPF-913の治療反応性バイオマーカーとなる可能性が示唆されていた。さらに、PF-913は白血病幹細胞の細胞周期をG0期からG1期へと移行させることで、併用薬として用いられる抗がん剤の効果を増強する可能性が示唆されていた。

がん研究会の岡部らは、グアニン四重鎖 (G4) リガンドであるテロメスタチンの神経膠腫幹細胞 (GSC) 選択的な阻害作用に関して報告をした。

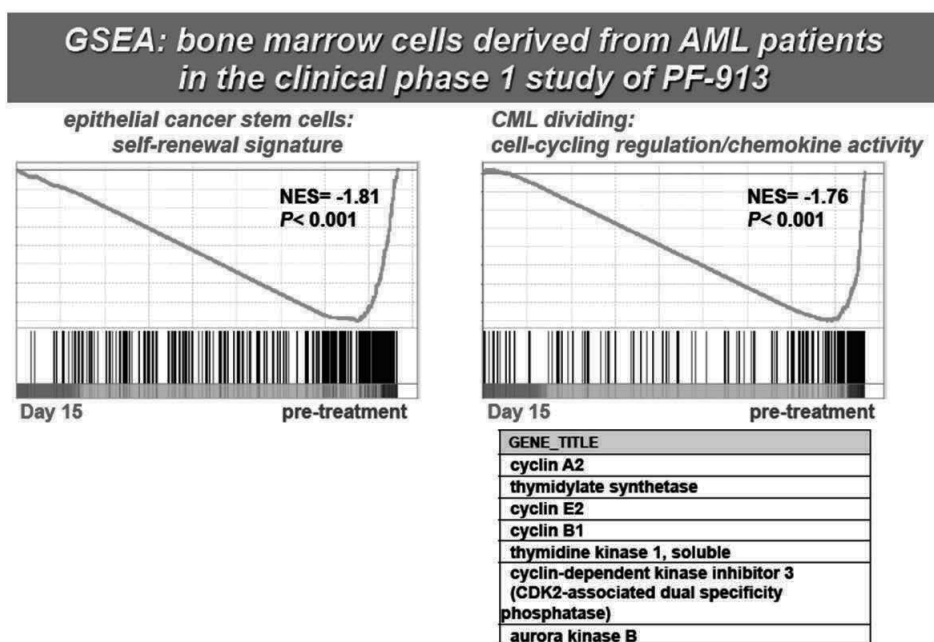


図1



FBS存在下でGSCを培養することで生じる非幹神経膠腫細胞 (NSGC) に対して、テロメスタチンは阻害活性を示さないことから、GSCとNSGCとを比較することでその阻害機構の探索を行った。まずテロメスタチンがG4構造を安定化させる作用があることから、G4形成に関してGSCとNSGCとで比較したが、差は認められなかった。染色体末端のテロメア領域がDNA損傷と誤認識されないように働くループ構造 (Dループ) の形成に関わるTRF2のテロメア領域への結合に関しては、テロメスタチンがGSC特異的に阻害することが報告されていた。さらに面白いことに、GSCはNSGCよりも複製ストレス応答キナーゼであるChk1の発現が恒常的に高く (図2)、テロメスタチンによりChk1の活性化がGSC選択的に生じていることも報告していた。よって、GSCがテロメスタチンに対して高感受性となるのは、GSCのテロメア領域の構造が脆弱であることと複製ストレス応答が起こりやすいためであることが示唆されていた。

北海道大学の近藤は、最も悪性度の高い脳腫瘍の1つであるグリオブラストーマ (GBM) の標準治療薬であるテモゾロミドへ耐性を示すGBM-

initiating cells (GICR) を樹立するとともに、このGICRに対して増殖阻害効果を示す新規薬剤とその作用機構に関して報告をした。まず、GICRをヒトGBM組織から複数樹立し、そのGICRの増殖を阻害する化合物を約1400種類の化合物を含む化合物ライブラリーをスクリーニングすることで、4種類の化合物を見出すことに成功した。そのうちの1つの化合物は1-(3-C-ethynyl- $\beta$ -d-ribofuranosyl) uracil (EUrd) であり、テモゾロミドへ耐性を示さない親株よりも耐性を示すGICRに対してより強力な増殖阻害効果を示した。EUrdは担がんマウスモデルにおいて抗腫瘍効果を示すと同時に、GICRの細胞死を誘導する効果も示した (図3)。ウリジン代謝に関わる分子機構を探索した結果、GICRではウリジンのリン酸化に関わる uridine-cytidine kinase-like 1 (UCKL1) の過剰発現とウリジンの脱リン酸化に関わる5'-nucleotidase cytosolic III (NT5C3) の発現低下が同時に起きており、これらがEUrdへの感受性増加に関わっていることが示唆された。よって、ウリジン代謝経路は、テモゾロミドへ耐性を示すGBM-initiating cellsの新規治療標的となる新たな可能性が示唆されていた。

## Telomestatinによる複製ストレスの誘導

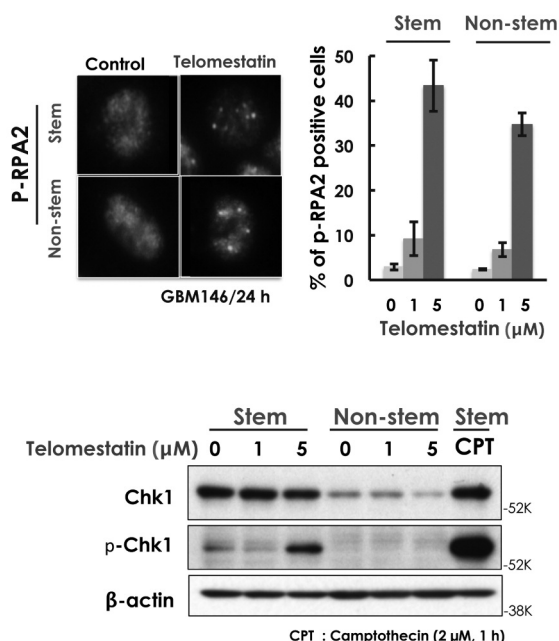
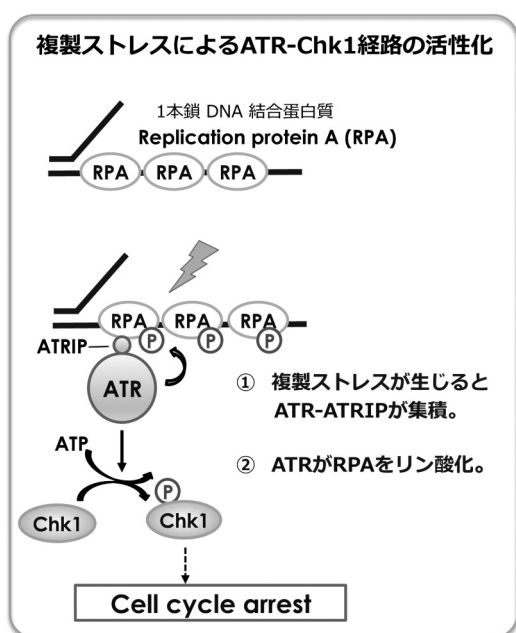


図2

## EUrdは、GICRの腫瘍形成を抑制する

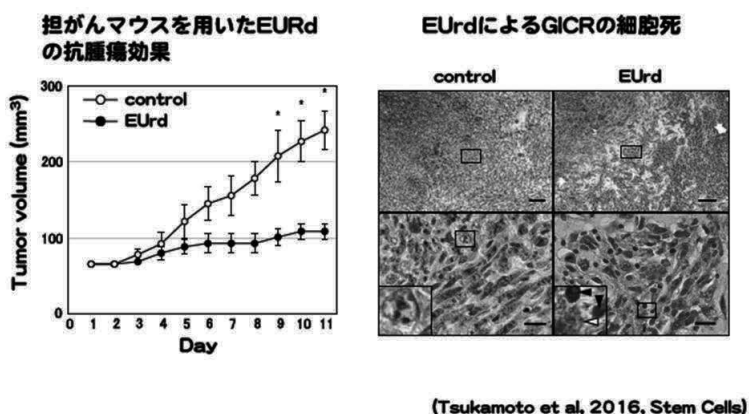


図3

## Summary

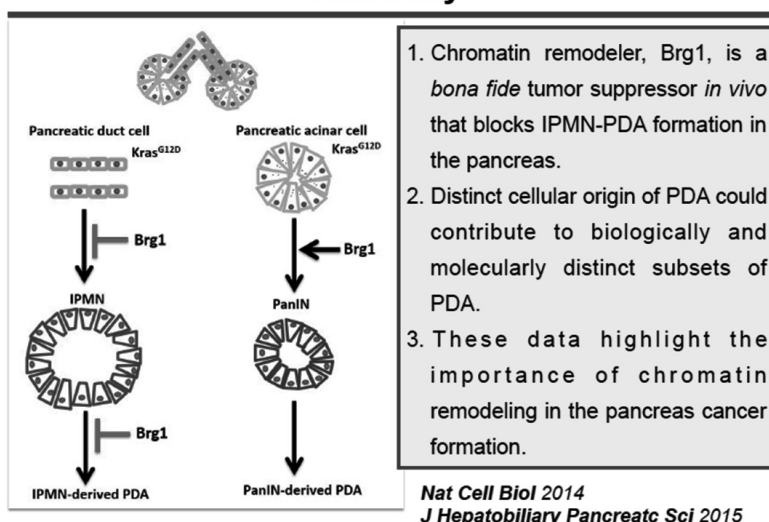


図4

京都大学の福田らは、PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) とIPMN (intraductal papillary mucinous neoplasia) という2つの異なる前駆細胞から発生することが知られている膵臓に関する報告をした。PanINとIPMNの発生機序は不明であったため、福田らは、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の必須因子であるBrg1に着目して解析を行った。Kras変異と組み合わせたBrg1 null (Ptfa Cre/+;Kras LSL-G12D; Brg1 flox/flox) マウスを作製して解析したところ、膵管細胞からIPMNおよびIPMN由来癌が発生し、Brg1がIPMNおよびIPMN由来癌の発生を抑制していることが明らかとなった (図4)。一方、

Brg1の欠失はKras依存性の腺房からのPanINの発生を抑制しており、Brg1はPanIN発生に関しては促進的に働くことを示した。さらにIPMN由来癌はPanIN由来癌に比べ予後良好な分子signatureを有し、Brg1が起源細胞特異的な役割を果していることが示された。福田らの研究は膵臓発生機構の新しい知見であり、今後の分子標的薬開発への展開が期待される。

金沢大学の後藤はこれまで、ニッチの構成成分であるがん細胞内の増殖シグナルの活性化により分泌されるサイトカインやケモカインががん幹細胞性維持シグナルとして作用していることを報告してきた。また、patient derived

xenograft (PDX) モデルを解析に用いることで、がん幹細胞の維持機構の解析を行ってきた。本発表では、肺がんのdriverとして知られているCD74-Neuregulin (NRG) 融合遺伝子に着目し、肺がん幹細胞様特性への影響を解析した。その結果、CD74-NRG融合遺伝子の発現は肺がん細胞のがん幹細胞分画を増加させ、スフェア形成能を亢進させた。さらにその機序として、この融

合遺伝子の発現がErbB2/3リン酸化の促進やPI3K/Akt/NF-κB経路の活性化を介して、IGF2分泌やIGF1Rのリン酸化を起こすことを明らかにした(図5)。IGF2中和抗体によりこの経路を阻害すると、スフェア形成能が抑制された。後藤らの研究によりCD74-NRG融合遺伝子とその下流のシグナル経路が癌幹細胞に作用し治療の標的になる可能性が示されていた。

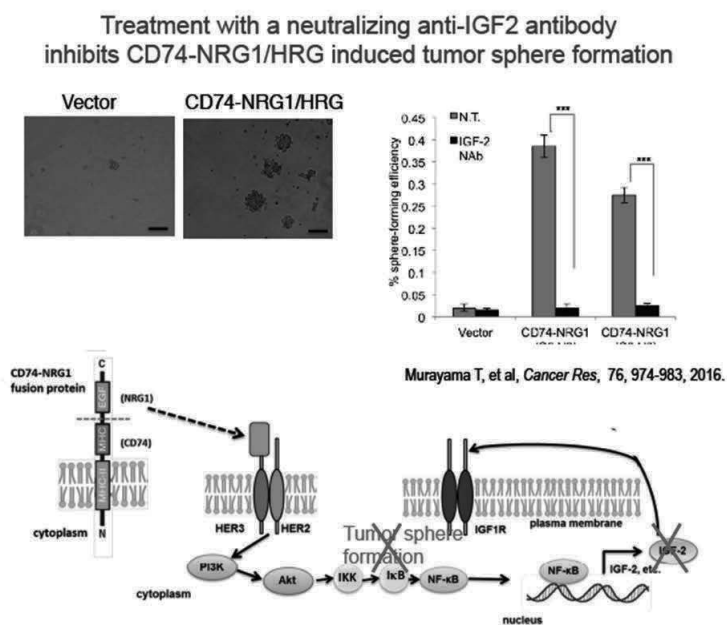


図5



## ワークショップ 10 臨床応用に向けた基礎と臨床の最前線（肺がん）

モデレーター 杉尾 賢二（大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座）  
岡本 勇（九州大学大学院 内科学講座呼吸器内科学分野）

近年の肺がん分野における分子標的治療の研究と開発は目覚ましいものがあるが、耐性の克服が重要な課題である。本ワークショップでは、主に耐性克服に関する研究成果と展望が報告された。

九州大学病院呼吸器科の岡本勇氏からは、九州大学病院呼吸器科と慶應義塾大学先端医科学研究所遺伝子制御の佐谷秀行先生らとの共同研究である癌幹細胞を標的とした治療開発研究について報告された。癌幹細胞マーカーであるCD44 バリエーションアイソフォーム（CD44v）は、細胞膜上でシスチントランスポーターであるxCTを安定化し、癌細胞内の抗酸化物質グルタチオン（GSH）生成を促進することで活性酸素（ROS）の蓄積を抑制し、腫瘍の増大と治療抵抗性が促進される。xCT 阻害剤であるサラゾスルファピリジンは、CD44v 陽性癌細胞を選択的に抑制することが、非臨床データにて示されている。九州大学呼吸器科では非小細胞肺癌細胞株を用いてCD44v 発現について検討を行った。CD44v を高発現している非小細胞肺癌においてsiRNAを用いてCD44v 発現を抑制すると、細胞内GSH が低下し、ROS が上昇することを確認し、非小細胞肺癌においても、CD44v-xCT 機構により活性酸素が制御されていると考えられた。AMEDの支援をうけた『進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたシスプラチン・ペメトレキセド療法にサラゾスルファピリジンを併用する第I相医師主導治験』が九州大学病院を中心として進行中であり、その結果が待たれる。

近畿大学呼吸器外科の小林祥久氏からは、EGFR-, ALK-TKI耐性獲得後のoligometastasisを切除した4例の報告がなされた。症例1は、EGFR L858R肺癌のゲフィチニブ耐性後の肺の2病変の一つにT790M変異が認められた。その後出現した肺転移に対してエルロチニブで完全奏効が6年続いたため一旦中止すると再増大し、エルロチニブを再開すると再び縮小した。症例2は、EGFR L858R肺癌の術後再発にエルロチニブが奏効後、耐性肺病変にT790Mが認められた。ドセタキセル投与後、血漿からT790Mが検出されなかったためエルロチニブを再投与したところSDが半年続いた。症例3は、進行期ALK肺癌のクリゾチニブ耐性症例で、主腫瘍と急速に増大する別の肺病変を一塊に切除したところ、主腫瘍では認められないALK遺伝子増幅と上皮間葉転換が認められた。2ヶ月後に脳転移切除後、癌性リンパ管症で2週間後に死亡した。症例4は、進行期ALK肺癌にアレクチニブが奏効した症例で、耐性後の肺単発病変を切除後、アレクチニブを継続し術後1年半無再発生存中である。このようにTKI耐性獲得後、病変によって耐性機序が異なることや感受性が残存し、外科切除やTKI継続が治療選択肢の一つとなり得ることが示唆されたことは大変興味深い。

金沢大学腫瘍内科の谷本梓氏からは、EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌におけるEGFRチロシナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）への耐性克服を目指した治療開発が報告された。近年BIM遺伝子多型によるEGFR-TKI 耐性が報告されている。BIMはEGFR遺伝子変異陽性肺がんのアポト

ーシス誘導に必須の蛋白質で、BIM 遺伝子のイントロン2 欠失多型は東アジア人特異的に13%程度の個体にみられる。BIM 遺伝子多型の結果 BIM 蛋白質発現が低下しEGFR-TKI に耐性となる。金沢大学腫瘍内科での研究によりヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（ボリノスタット）がBIM 蛋白質発現を回復させ、耐性を解除できることが見出されている。この基礎研究の成果を基に、現在BIM 遺伝子多型陽性EGFR 変異肺がんを対象に、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用療法の安全性を検討する多施設共同第1相試験（VICTORY-J）を医師主導治験として開始されており、本治験の実施状況が紹介された。

岡山大学呼吸器外科の枝園和彦氏からは、肺癌における薬剤耐性機序の解明に関する報告がなされた。彼らはこれまでにEGFR遺伝子に活性化変異を有する種々の肺癌細胞株を、EGFR-TKI であるゲフィチニブあるいはエルロチニブの存在下で培養することで、T790M二次変異、MET 遺伝子増幅、上皮間葉系移行特性、癌幹細胞特性などを獲得した薬剤耐性株を樹立している。また、最近では、殺細胞性抗癌剤であるドセタキセルに対する耐性株も新たに樹立し、その耐性に関する機構を解析しており、興味深い研究結果が報告された。



## ワークショップ 11 血管新生・低酸素・微小環境

モデレーター 高橋 俊二 (がん研究会有明病院 総合腫瘍科)  
佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所 加齢医学研究拠点)

ワークショップ11では、血管新生・低酸素・微小環境をテーマとして、以下の5つの演題の発表がなされた。

東京工業大学の椿らは、新たな免疫抑制・腫瘍増殖促進細胞を単離するため、マウス腫瘍組織から強接着性細胞を回収し、MD45+CD11b+F4/80-画分がMDSCを含む既存の何れの骨髓系細胞とも異なる事を見だし、F4/80(-)adherent myeloid cells (AMCs) と名付けた。マウス肺がん細胞株LLC腫瘍から採取したF4/80(-)AMCsは、LLC細胞株との共移植あるいは共培養でLLCの増殖を著明に促進し、その機序としてCXCL2-CXCR2シグナルが考えられた。

東京工業大学の稲葉らは、低酸素誘導因子(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$ )を標的とした創薬研究を継続しており、以前報告したGN44028の基本骨格であるインデノピラゾールを元にしてN-アリアルベンゾフロピラゾールを設計し、その類縁体の中で強いHIF-1 $\alpha$ 転写阻害活性を示す化合物を見いだした。既知のHIF-1 $\alpha$ 阻害剤と異なり、HIF-1 $\alpha$ の安定化や二量体形成、核内移行は阻害せず、転写阻害機序の解明を行っている。

東京工業大学の酒井らは、休眠状態のがん細胞を特異的に抑制する薬剤を見いだすため、まず低酸素低栄養状態で休眠状態になるがん細胞株を探索し、EML4-ALK融合蛋白陽性のヒト肺腺癌細胞株H2228を同定した。この細胞は低酸素、増殖因子なしの条件下でpAKT低下、増殖抑制をおこし、酸素、増殖因子を加えると増殖を開始した。この細胞に対する有効な薬剤をスクリー

ニングし、ミトコンドリア活性阻害剤が有効であることを見いだしている。

九州大学の渡らは、がん細胞の発現するN-myc downstream regulated gene-1 (NDRG1) の腫瘍血管新生への影響について報告してきたが、今回NDRG1ノックアウトマウスを用いて、宿主NDRG1発現の意義について検討した。NDRG1ノックアウトマウスにおいては生理的及び腫瘍移植に伴う血管新生が有意に減少し、VEGF誘導の血管新生が抑制されるがFGF-2誘導の血管新生は抑制されなかった。VEGFR発現、結合能は不変であるがVEGFで誘導されるpERK増加が抑制されることから、VEGFR下流のシグナルが抑制されると考えられた。

東京理科大学の大澤らは、テネイシンC分子の一部であるTNIII A2が $\beta$ 1インテグリン活性化を介して正常線維芽細胞に老化を誘導する事を報告してきた。老化細胞は種々のsenescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子を介して悪性化に寄与するが、TNIII A2により老化誘導したヒト正常線維芽細胞株WI38とヒト前がん細胞株HaCaT共培養によりHaCaTの足場非依存性増殖、遊走が促進され、WI38から放出されるheparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) がその本態であることがあきらかになった

血管新生・微小環境の領域における分子標的薬として実用化に至っているのは、今のところbevacizumabを初めとしたVEGFシグナル阻害剤のみである。いずれの演題も、この領域における新規分子標的治療の開発に結びつく可能性が期待される。



## ワークショップ 12 臨床応用にむけた基礎と臨床の最前線（胃がん）

モデレーター 島田 安博（高知医療センター 腫瘍内科）  
沖 英次（九州大学大学院 消化器・総合外科）

ワークショップ12では、4人の研究者より胃癌を対象とした基礎研究・臨床研究の内容が発表された。まず基礎研究として大阪市立大学の北山らは、胃癌の低酸素環境における代謝関連酵素発現と増殖との関係を検討し、新しい治療標的の同定を試みた研究を報告した。低酸素耐性細胞と胃癌組織に共通に発現している分子としてenolase 1 (ENO) とpyruvate kinase isozymes M2 (PKM2) がプロテオーム解析で同定された。PKM2の阻害は低酸素耐性細胞の増殖を抑制し、臨床例の検討でもこれらの分子の高発現症例は予後不良であることが示された。熊本大学の岩槻らは、切除不能胃癌におけるcirculating tumor cells (CTC) を同定し、HER2陽性CTC中の原発巣との一致率が32%であると報告した。原発巣のHER2が陰性であってもCTCでのHER2陽性症例ではトラスツズマブの治療効果が高い可能性を示した。また、彼らはトラスツズマブ耐性株を胃

癌細胞株で作成したのち、その耐性株のゲノム変化をCGH arrayで検討している。その結果耐性株では特定の染色体の遺伝子コピー数が変化している部位があり、それらが耐性機序に関与している可能性が報告された（図1）。本結果はさらなる個別化医療の開発や耐性メカニズムの解明につながることを期待される。

臨床研究について九州大学の佐伯らからは、Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC) による外科と腫瘍内科がコラボレートして行っている二つの試験が報告された。KSCC1302では、胃癌肝転移症例に対する外科治療の有用性を明らかにするために、肝転移に対して外科治療が行われた症例を対象とした多施設共同の後ろ向きコホート研究が行われた。本研究は既に論文報告がされているが、肝転移の外科治療が行われた94症例を対象として検討すると、生存期間中央値が3.4年、5年生存率が42.1%と良好であり、

### 耐性株のゲノム変化

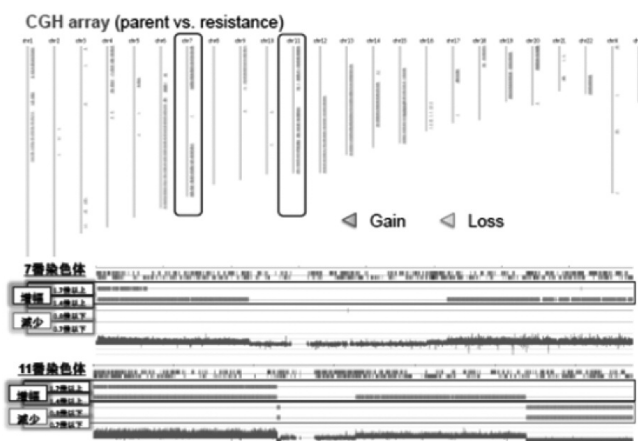


図1

肝転移が1つだけの症例と2個以上の症例で予後に有意な違いがあることが示された（図2）。KSCC1601は現在始まっている新しい研究で、食道胃接合部癌を含む局所進行胃癌に対するSOX療法の有用性を明らかにするPhase II試験で、病理学的奏率がエンドポイントである。このように胃癌治療においては外科治療と化学療法の集学的治療による予後の向上が欠かせない。したがってこれらを組み合わせた臨床試験の構築が重要であることが強調された。国立がん研究

センター中央病院の深川は新しい（Japan Clinical Oncology Group）JCOGによる臨床試験としてトラスツズマブを併用した術前化学療法のPhase II試験が開始されることが報告された。さらに外科医が今後どのように分子標的治療を生かして治療を行っていくのかについて述べた。このような基礎研究と臨床研究の取り組みの継続により、今後も新たな治療法が開発されることが期待される。

### 転移個数による予後の違い

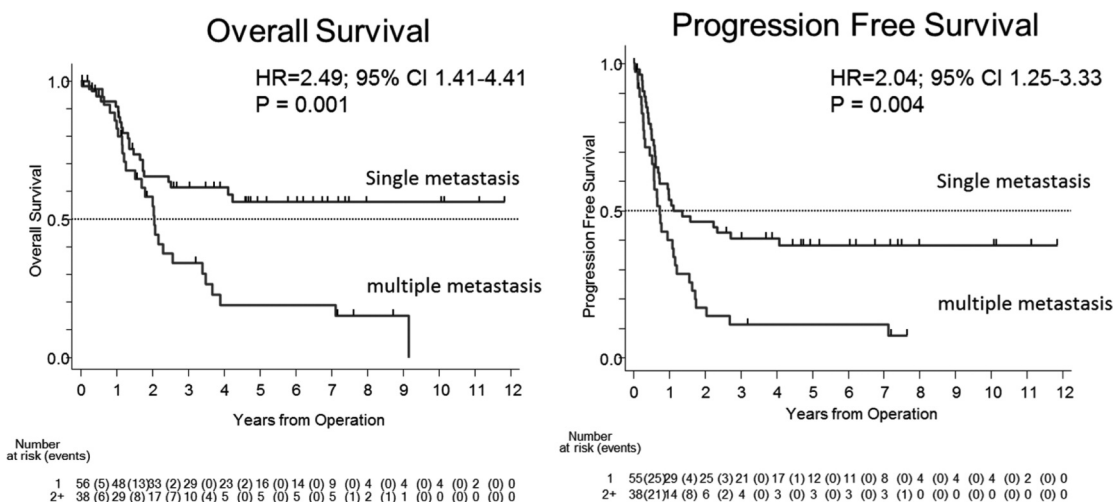


図2





## ワークショップ 13 創薬・企業

モデレーター 青木 裕子 (中外製薬株式会社 トランスレーショナル  
クリニカルリサーチ本部)  
松井 順二 (エーザイ株式会社  
オンコロジービジネスグループ)

第1世代の薬剤の臨床での薬効・副作用・動態などを充分検証し、それら課題の改善点を非臨床試験にて科学的に証明して、再度きめ細かに計画された臨床試験を実施するという戦略が、真に有用な薬剤を創製・開発する戦略の一つと考えられている。本ワークショップでは、そのような戦略の基で進められている5つのプロジェクトの非臨床結果が示された。いずれも新しい臨床試験結果が期待される。

Carbonic anhydrase IX (CA9) は様々な固形癌での高発現が報告されている分子量54-58 kDaの膜蛋白質である。海外ではADCCを主薬効とするCA9抗体が腎臓癌を対象に開発されたがPIII試験で(高発現患者には比較的薬効を示したものの)有効性は示せなかった。協和発酵キリンの山口らは、このCAに対する中和活性を有する新規特異的モノクローナル抗体(chKM4927)及びchKM4927をFc改変する事によりADCC活性をほとんど示さないchKM4927\_N297Dを取得し、腎

癌細胞株(VMRC-RCW)を用いたゼノグラフトマウスモデルにおいて、2つの抗体の*in vivo*薬効を確認した。chKM4927とchKM4927\_N297Dは共に*in vitro*細胞増殖阻害活性は示さなかったことから、本中和活性はマウスモデル内でのみ寄与していると考えられる。ADCC活性と共に中和活性を併せ持つchKM4927のCA9高発現患者に対する高い臨床薬効を期待する。

ピロリ菌の除菌は胃癌予防に有用である事が証明されているにも関わらず、現ピロリ菌除去法(3剤併用療法)には、耐性菌の出現・安全性(腸内細菌にも抗菌作用)の問題が存在する。微生物化学研究所の大石らは、これらのUMNを克服すべく、ピロリ菌に選択性の高いIntervenolinを単離し、更に新規化合物の合成展開により種々化合物を創製した(表1参照)。更に、マウスを用いたピロリ菌感染モデルにおいてこれら誘導体は副作用を示さず、Intervenolinよりも有意に高い抗ピロリ菌活性を示した。これらの結果

表1 Intervenolin および同類縁体はピロリ菌特異的な抗菌活性を示す

現行の治療に使われている抗生物質

		Intervenolin	AS-1664	AS-1934	Clarithromycin	Amoxicillin
ピロリ菌	<i>H. pylori</i> (JCM12093)	0.0156	0.0078	0.0312	0.0078	0.0156
	<i>H. pylori</i> (JCM12095)	0.0078	0.0078	0.0625	0.0078	0.0156
	<i>H. pylori</i> (SS-1)	0.125	0.0156	0.125	0.0312	0.25
大腸菌	<i>Bifidobacterium</i>	>64	>64	>64	<0.0312	0.5
	<i>Collinsella</i>	>64	>64	>64	<0.0312	0.125
	<i>Eggerthella</i>	64	>64	>64	<0.0312	1
	<i>Eubacterium</i>	64	64	>128	16	0.25
	<i>Lactobacillus</i>	>64	>64	>64	0.0625	0.125
	<i>Megasphaera</i>	32	>64	>64	0.0625	0.25
	<i>Peptostreptococcus</i>	32	>64	>64	0.0625	0.25
	<i>Veillonella</i>	>64	>64	>64	8	0.25
	<i>Enterococcus</i>	>128	>128	>128	1	0.5
	<i>Escherichia</i>	>64	>64	>64	16	2
	<i>Klebsiella</i>	>64	>64	>64	8	8

最小発育阻止濃度 MIC (μg/ml)

は新規抗ピロリ菌としての臨床での有用性を示すものである。

徳島大学の吉丸らは乳がんの治療標的分子の一つであるエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) の活性制御分子であるBIG3をこれまでに同定している。BIG3はER $\alpha$ に直接結合するER $\alpha$ 抑制分子PHB2に結合し、その機能を封じ込めることで、ER $\alpha$ を活性化させるため、BIG3とPHB2の結合を阻害することが治療の標的となり得ることをその相互作用標的阻害ペプチド (ERAP) で検証してきた。著者らは、治療剤開発に向けて特定アミノ酸残基の分子内架橋化による $\alpha$ ヘリックス構造の維持および細胞膜透過性を改善させることで、*in vivo*においてもさらに効果が期待できる、ステーブルERAPを開発した。その結果、プロトタイプと比較して1/50の投与量でE2依存性の乳がん細胞株に対して抗腫瘍効果を示す薬剤の開発に成功した。本結果はE2依存性の乳がん細胞の増殖やホルモン療法耐性乳がん細胞に対して、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可能性を示唆した。

国立医薬品食品衛生研究所の大岡らは新たな阻害様式として、ユビキチン-プロテアソーム系を利用した選択的たんぱく質分解低分子化合物 (SNIPER: Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erase) の創生について報告した。SNIPERは標的タンパクに対して選択的に結合するリガンド化合物にユビキチンリガーゼIAPを結合させることで、標的タンパク質の選択的な分

解を誘導することができる (図)。本発表ではER $\alpha$ を標的としたSNIPERを開発し、ユビキチン・プロテアソームによるER $\alpha$ の選択的な分解を起こさせることを*in vitro*細胞系での解析で実施するとともに、*in vivo*での卵巣癌および乳がんを移植したマウスモデルでの腹腔内投与でも明らかとした。本アプローチはリガンド化合物を変換させることで、理論上他分子の標的にも応用利用可能なことから、今後のさらなる発展に期待したい。

ポリ-ADPリボシル化ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤は乳がん、卵巣癌においてDNA修復機構として機能するBRCA1および2の変異細胞に対して合成致死性を誘導し、著効を示す分子標的剤として有名であるが、がん・感染症セの小泉らはPoly (ADP-リボース) により翻訳後修飾されたポリ-ADPリボシル化タンパク質 (PAR) の脱ADP-リボシル化を触媒するグリコヒドロラーゼを標的とした報告を行った。著者らは無細胞評価系での薬剤スクリーニングを実施し、約1万もの低分子阻害剤の中からPARに集積するMO2455を発見した。MO2455はヒト非小細胞肺癌細胞株A549においてPARに集積するとともに、*in vivo*マウス皮下移植モデルにて25 mg/kgの投与にて統計学的に有意な抗腫瘍効果を示した。また、複数の癌細胞の増殖実験から従来の薬剤とは異なる阻害パターンを示し、MO2455のメカニズムがユニークであることを示すとともに、治療薬としての有用性を示した。今後のさらなる治療を目指した研究の推進が期待される。

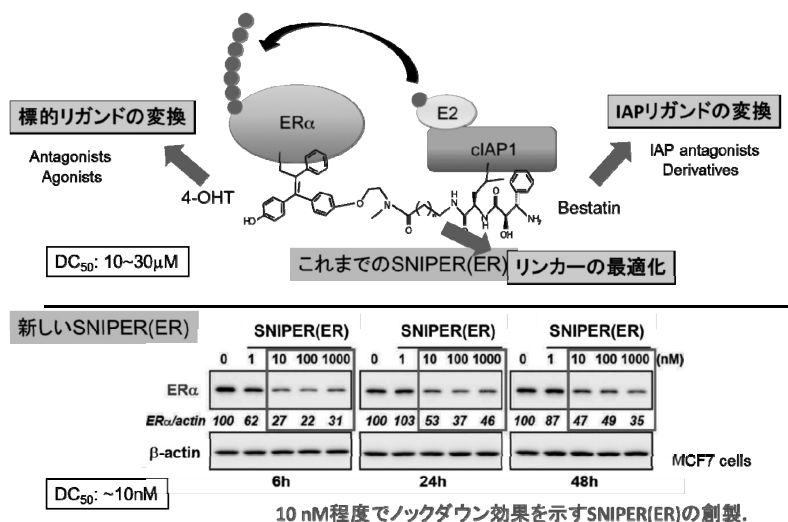


図1 *In vivo* POC取得を目指した新しいSNIPER (ER) の開発



## ワークショップ 14 転移・浸潤

モデレーター 谷口俊一郎 (信州大学医学部 包括的がん治療学教室)  
井上 正宏 (大阪府立成人病センター)

がん転移はがんの最も特徴的な悪性形質であり、転移を制御することががん治療の焦点であることは疑いなく、長年にわたり研究が行われてきた。分子標的薬や免疫療法で全身のがんを標的とすることができれば、理論的には転移も制御できはるが、予防は強力な治療戦略である。転移メカニズムの詳細を知ることは、転移予防(制御)法の開発につながる。一方、がん転移に特異的な遺伝子変異がないこと、複雑なステップを経てがん転移が成立することなどから、がん転移のメカニズム解明のための研究課題は多い。本セッションでは前転移ニッチ、細胞塊での転移、エクソゾーム、新たな転移促進因子の同定などについて新しい知見が報告された。弓本(九州大学 生医研)らは、乳がん患者の末梢血においてユビキチンリガーゼFbxw7のmRNA低値群が予後不良であることを見出した。骨髄特異的Fbxw7欠損マウスを用い、種々の腫瘍細胞を移植すると転移が亢進していることを観察した。さらに、初期転移巣のがん細胞周辺に骨髄由来免疫抑制細胞が集積し、Fbxw7欠損MCSではCCL2産生増強を認め、その受容体アンタゴニスト投与で転移巣の増大が抑制されることを示した。Fbxw7機能不全によりNotchが分解されないために、その下流遺伝子CCL2の産生が増強することが示された。Fbxw7はがん細胞の増殖抑制のみならず、宿主側MSCのCCL2産生抑制を介して転移巣ニッチ形成阻害にも働くという重要な知見が得られた。井上(大阪府立成人病センター)らは開発したがん細胞の三次元培養法(CTOS法)を用いて、大腸がんCTOSが浮遊

状態ではapical面がCTOSの最外層(外側)に形成されるが、ECMに包埋すると、CTOS内部に小管腔が形成され、その面(内側)にapical面が形成されることを見出した。患者腫瘍の脈管侵襲部位にはapical面が外側にある細胞塊が存在する。極性転換を抑制する薬剤で前処理したCTOSをマウス門脈に注入すると、極性転換が遅延し肝転移が抑制された。また、膀胱がんCTOSがECMに接着するとp63の蛋白量がCTOS全体で劇的かつ速やかに低下することを示した。In vitro播種モデルを用いて、p63がカドヘリンの制御を介して着床に関与していることを明らかにした。細胞塊を転移の単位とする興味深い視点が提供された。富永(国立がん研究センター研究所)らのはがん細胞が分泌するエクソゾーム(EVs)が脳転移を促進することを報告した。彼らは、マウス乳がん細胞の脳転移株を樹立し、さらにin vitro血液脳関門(BBB)モデルを用いて、脳に転移能を有する細胞株のEvsがBBBモデルでtight/adherence結合の細胞膜局在を変化させること、Evsに含まれるmiR-181cが責任分子であることを示した。miR-181cは転移性がん細胞株由来のEvsと同様にBBBを破壊し、細胞内PDPK1を標的とすること、アクチン制御蛋白質であるコフィリンの活性化が生じること、その結果アクチン線維構造が破壊され細胞間接着が弱まることが解明された。この研究は抗がん剤の脳腫瘍到達を阻むBBB問題を解決する上でもmiR-181の有用性を示唆するものであり、DDS研究としても重要な成果である。平塚(東京女子医科大学)らは、原発がんから血管に放出された因子CCL2や

VEGFが、転移前に肺などの臓器に作用し、局所的に血管透過性亢進を引き起こす事を明らかにした。この反応に関与するのは血管内皮細胞と骨髄由来細胞が主で、がんの転移細胞は透過性亢進部位に集積しやすい事も明らかになってきた。がん患者においても、局所的透過性の変化があることが示唆され、この部位を同定できる可能性も出てきた。青木（愛知県がんセンター）らは、ゲノムワイドshRNAライブラリーを用いたマウス生体での機能的スクリーニングにより、新規大腸がん転移抑制因子としてスプライシング制御因子Hnrnp11を同定し、*Hnrnp11*のノックダウンによって大腸がん細胞株の肺転移能とマトリゲル浸潤能が亢進することを示した。さらに、HNRNPLLが*CD44* pre-mRNAと結合すること、HNRNPLLの発現低下は*CD44 variant exon 6*の発現を上昇させて浸潤を促進すること、大腸がん細胞の上皮間葉転換（EMT）によってHNRNPLLの発現が低下することを見出した。スプライシング制御因子が大腸がんの浸潤・転移に関与する可能性を示す興味深い知見が提供された。

## 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### 低分子化合物Ertredin誘導体によるEGFRvIII発現細胞の3D-sphere形成阻害と腫瘍形成抑制

渥美 園子

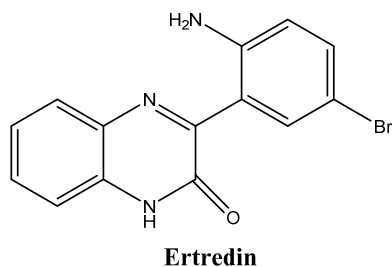
微生物化学研究所 第1生物活性研究部

この度は思いもかけず「第20回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀ポスター賞」に選んでいただき、大変光栄に存じます。会長の三森功士先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

EGFRvIIIはEGFRのリガンド結合部位欠損変異体であり、難治性神経膠芽腫患者の3割以上で発現しているほか、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌などにおいても発現が見られ正常細胞では発現が見られません。EGFRvIII発現細胞においてはEGFRシグナルが構成的に活性化しており、癌の悪性化や幹細胞性に関与していると考えられています。事実、正常細胞にEGFRvIIIを発現させると足場非依存性を獲得して低接着プレート上で3D-sphereを形成し増殖がみられます。私どもはEGFRvIII発現細胞の3D-sphere形成を顕著に阻害し、正常親細胞の2D増殖を阻害しない物質のスクリーニングを行い、30,000化合物の中より3-(2-amino-5-bromophenyl)-2(1H)-quinoxalinoneを見出し、Ertredin (EGF receptor three dimensional inhibitor) と名付けました。また誘導体合成によ

り新規構造を含むいくつかの化合物に同様の活性が見られました。さらにErtredin誘導体がEGFRvIII発現細胞移植モデルマウスにおける腫瘍形成を抑制することが分かりました。これらの腫瘍組織および3D-sphereにおいてErtredin投与によりアポトーシスが見られました。作用機作解析にてErtredin添加によるEGFRキナーゼ（組み換え体）の直接的な阻害は見られず細胞内EGFRvIII総量の50%程度の減少およびそのユビキチン化の増加が見られました。一方Ertredin添加によるEGFRvIII発現細胞の酸化的リン酸化抑制および3D培養条件に特異的な解糖系酵素発現減少および、乳酸産生減少が検出されました。Ertredinは細胞内タンパク分解および、エネルギー代謝を制御し3D-sphere特異的な増殖抑制を行っていることが示唆されました。今後Ertredinの標的が明らかになれば新しい治療標的を見出すことにつながり期待されます。

最後になりましたが本研究についてご指導ご協力いただいた上武大学・渋谷正史教授、微化研 柴崎正勝所長、第1生物活性研究部 川田学部長、野坂千里研究員、沼津支所 大庭俊一研究員、井上裕幸研究員、有機合成研究部 渡辺匠部長、木村智之上級研究員、ならびに古林良彦上級研究員にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。このような栄誉ある賞を受賞できたことは今後の研究に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、本学会の先生方に置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。





## 優秀ポスター賞

癌細胞に高発現するGGTと特異的に反応する  
gGlu-HMRGを用いた乳癌手術中の腋窩リンパ  
節転移診断

**新田 吉陽**

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・乳腺甲状腺外科学

この度は、第20回がん分子標的治療学会学術集会のポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。選考に携わった先生方、本学会の諸先生方をはじめ、本大会を指揮された三森先生、九州大学病院別府病院の皆様に深く感謝申し上げます。

私は2015年6月まで九州大学病院別府病院で今回学術集会会長の三森先生の指導のもと、乳腺の診療と研究をさせていただいておりました。この度、三森先生が主催された学術集会で賞をいただきましたこと、大変ありがたく思っております。

今回私達が報告したのは、東京大学の浦野泰照先生が開発された新規癌細胞蛍光イメージング分子「gGlu-HMRG (gamma-glutamyl hydroxymethyl rhodamine green)」の乳腺手術における臨床応用を目指した研究です。この分子は細胞表面にあるGGT (gamma-glutamyl transpeptidase) 蛋白による酵素反応によって解離し蛍光を発するようにデザインされた新規物質です。2011年に浦野先生がマウス体内の卵巣癌細胞株の小さな腹膜播種巣を蛍光で可視化することを示しました。この分子は細胞膜表面蛋白に存在する、比較的低分子の酵素活性を利用するために、分単位でのイメージングが可能です。この迅速さは癌手術の術中迅速病理診断に活かせると考えられます。特に乳癌診療では、乳房部分切除術(乳房温存術)中の断端診断やセンチネルリンパ節生検が日常的に行われており、術中迅速診断

が手術に不可欠な領域です。今回の報告では乳癌手術で摘出したリンパ節に対して本蛍光法を応用しました。摘出したリンパ節に割を入れ、液体試薬のgGlu-HMRGを滴下しますと数分で蛍光が得られます。蛍光部位は癌の存在部位と良く一致しており、また転移陽性のリンパ節では有意に高い蛍光強度の増大を認めました。試薬を滴下して5分間という短い時間で感度97%、特異度79%の精度で転移リンパ節が診断できることを示しました。本結果はちょうど本集会の開催直前にScientific Reports誌にアクセプトされ、2016年6月にはオンラインで掲載される予定です。

本研究は上尾裕紀先生(現 済生会福岡総合病院外科)を中心として三森先生と浦野先生の指導の下に行われました。本蛍光法は実臨床への応用が高く期待されるイメージング法で、現在臨床応用に向けてプロジェクトが進行中です。本蛍光法によって乳癌手術が進歩し、がん撲滅につながるよう、更なる改良を加えていきたいと考えております。

また、検体の提供と研究の指導に多大なご協力を頂いた上尾裕昭先生(うえお乳腺外科)、夏越祥次先生(鹿児島大学 消化器・乳腺甲状腺外科学)に改めて感謝申し上げます。実験に御協力いただきました、九州大学別府病院研究補助員の小田和美さん、笠置倫子さん、河野智子さん、川野智子さんにもこの場をお借りして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



### 優秀ポスター賞

#### EGFR-TKIによる副作用のモデル化と毒性緩和の分子戦略

西谷 直之

岩手医科大学薬学部 微生物薬品創薬学講座

この度は、「第20回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。大会長の三森功士先生をはじめ、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。

分子標的治療薬の躍進が目覚ましい一方で、特徴的な有害事象の報告が蓄積してきました。分子標的治療薬では、古典的な抗がん剤のような正常細胞への重篤な副作用が抑えられています。しかし、その特異的な作用機序の延長線上にあるon-targetな副作用が、近年、臨床現場では問題となっています。副作用の程度によっては、治療薬の減量や休薬を余儀なくされ、満足な治療効果が期待できないことすらあります。

他方、副作用のグレードが高い患者ほど、高い治療効果が期待できるケースも報告されています。例えば、エルロチニブについては、中等度以上の皮疹（NCI CTC version 2.0、グレード2以上）の症例は、皮疹が見られない症例に比較して、全生存期間および無増悪生存期間が有意に長いことが報告されています（Wacker *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2007）。したがって、皮疹のコントロールが上手くいかない場合、本来であれば奏功するはずの症例で治療を断念することにつながりかねません。高い奏功率が期待できるのは、適切な薬物治療の継続が前提であるため、副作用のコントロールは分子標的治療の重要な課題であります。

今回、我々は、EGFR-TKIによる皮膚症状をモデルとし、有害反応緩和のための方略を分子レ

ベルで考察しました。表皮EGFRのノックアウトが、抗EGFR抗体やEGFR-TKIの投与で観察される皮膚症状と同様の表現型を呈することが知られている（Mascia *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2013）ため、この副作用は野生型EGFRのon-target阻害の結果と考えられます。したがって、非腫瘍組織で局所的にこれら薬物の作用を打ち消すことによって、抗腫瘍作用を損なうことなく副作用を軽減できると予想されます。そこで、ゼブラフィッシュ側線モデルを用いて、不可逆的EGFR-TKIアファチニブの作用を打ち消す薬物を承認医薬品の中から探索しました。その結果、分子内にSH基を有するブシラミンが同定されました。ブシラミンはSH基を介してアファチニブと共有結合を形成し、TKI活性を減弱させると予想されます。ブシラミンは、アファチニブによる*in vitro*キナーゼ阻害と細胞内EGFRの自己リン酸化阻害を減弱させました。さらに、ブシラミン軟膏の局所投与は、アファチニブ皮下注射によって作成されたモルモットモデル皮膚症状を軽減しました。したがって、ブシラミンは、不可逆的EGFR-TKIによる皮膚症状の予防や治療に利用できる可能性が示されました。また、本研究は、対症療法に頼る副作用対策に代わり、分子レベルで副作用対策を考えるきっかけになるのではないかと期待しています。

本研究は岩手医科大学薬学部 微生物薬品創薬学講座・教授 上原至雅先生、ならびに当研究室の皆様のご指導ご協力のもとに行われたものであります。ご協力頂きました皆様に、この場をお借りしてお礼申し上げます。



## 優秀ポスター賞

### 大腸がん幹細胞様CD44陽性細胞に対するタンキラーゼ阻害剤の増殖抑制作用

馬島 哲夫

がん研究会がん化学療法センター  
分子生物治療研究部

このたびは、栄誉ある第20回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞を頂きまして、大変光栄に存じます。選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

近年、腫瘍内のがん細胞の多様性、不均一性というものが治療応答性や再発に重要な役割を担っていることが指摘されてきました。この不均一性の要因としては、遺伝子変異による不可逆的な多様性が、さまざまな解析などより明らかにされてきています。他方、がん細胞には、遺伝子変異という固定化された変化によらない「細胞の可塑性」が存在し、これががんの多様性を決めるもうひとつの要因ではないかと考えられています。その中でも、細胞集団内において高い腫瘍源性をもつ「がん幹細胞」は、薬剤抵抗性の一因とも考えられており、新たな治療標的と考えられます。我々は今回、ヒト大腸がん細胞株内に存在するCD44(+)の細胞亜集団が、高い腫瘍形成能および幹細胞シグネチャー遺伝子群を発現するがん幹細胞様細胞であることを確認しました。そこで、このCD44(+)細胞と(-)細胞を分離し、化合物ライブラリを用い、CD44(+)細胞に選択的な増殖抑制効果を示す薬剤を探索しました。その結果、ポリADPリボース・ポリメラーゼのひとつであるタンキラーゼの阻害剤にその活性を見出しました。タンキラーゼは、多様な基質蛋白質をもち、テロメアやWnt経路、細胞周期の制御など、幅広い細胞内のシグナル伝

達に関わっています。現在、その中でどのような経路が、タンキラーゼ阻害剤によるがん幹細胞の選択的増殖阻害に寄与しているのかの解析をさらに進めているところです。こうした「がん幹細胞」を標的とした薬剤は、治療抵抗性の出現を抑える新しいタイプの薬剤として今後期待されるものと思います。他方、今回のポスター発表においても何人かの先生方にご質問を頂いたように、「がん幹細胞」というものが白血病や脳腫瘍など一部のがんを除いては、未だその実体というものが十分には確立されていないという現状があると思います。今後は、こういった部分を、臨床がんに近い材料を用いる事によって、より丁寧に解析を進め、その上で、「がん幹細胞」標的薬の探索と作用機序の解明を進めていけたらと考えております。

最後になりましたが、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分子生物治療研究部において、清宮啓之部長のご指導、ご助言のもと、共同研究者である大学院生の張明奎君、村松由起子研究助手、研究協力者である川田直美研究助手など、多くの研究部員の協力のもとで進められたものです。また、本研究で使用した標準阻害剤キットについては、文部科学省新学術領域研究「がん研究の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動の先生方よりご供与を賜りました。この場をお借りしまして心より感謝申し上げます。



## 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### 悪性胸膜中皮腫における新規標的治療としてのAki1-CREBシグナル制御の検討

山田 忠明

金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野

この度は、「第20回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の三森功士先生をはじめ、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。

今回、私がポスター発表しました研究課題は、「悪性胸膜中皮腫における新規標的治療としてのAki1-CREBシグナル制御の検討」であります。

本研究の対象疾患である悪性胸膜中皮腫は早期発見が困難であり、内科的治療に対する治療反応性に乏しいことから、その治療は臨床問題となっています。また、本疾患は高浸潤能を有する特徴があり、局所における制御法開発が予後向上に寄与しうると考えられています。このような現状を打破するため、新たな治療標的の発見、さらに薬剤移行におけるデリバリーシステムの開発が切望されています。

本研究で着目したAkt kinase-interacting protein1 (Aki1) は、共同研究者である藤田直也博士らが2008年に同定したEGFR選択的なPI3K/PDK1/Akt経路に関わる足場蛋白であります。その後、藤田直也博士と共同研究させていただく機会に恵まれ、EGFR遺伝子変異陽性肺がん細胞株を用いて、EGFR変異がんにおけるAki1制御の重要性に関する報告を行いました (Oncogene 2013)。

本研究では、複数のヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 (以下MPM株) を用いて、Aki1あるいはEGFR遺伝子抑制による細胞増殖に及ぼす影響について検討を行いました。興味深いことに、多くのMPM細胞株ではAki1制御により細胞増殖抑制が

示される一方、EGFR制御による影響は認めず、Aki1はEGFR-Aki1シグナル以外の経路を介し、MPMの増殖に重要な役割を果たしている可能性が示されました。続いて、Phospho-Kinase Array解析の結果から、転写因子であるCREB活性に着目しました。*in vitro*解析では、MPM株のAki1遺伝子抑制はPKAおよびCREB活性を阻害し、CREB遺伝子抑制はAki1と同等にMPMの細胞増殖を抑制しました。一方でCREBの過剰発現によりAki1抑制による細胞増殖抑制効果が減弱したことから、MPM株の細胞増殖におけるAki1-CREBシグナルの重要性が明らかになりました。また、MPMの病態に類似したマウス胸腔内同所移植モデルを用いて、Aki1-siRNA複合体の胸腔内投与が抗腫瘍効果を示すことを明らかにし、局所治療への応用の可能性を示しました。MPM腫瘍68検体を用いて免疫染色法で検討した結果、Aki1およびp-CREBの発現は高頻度に高発現していると同時にそれぞれの発現レベルは正の相関を示すことがわかりました。以上より、本研究では、局所浸潤性の高い悪性胸膜中皮腫におけるAki1-CREBシグナルの制御は新たな治療標的の可能性を示す研究成果を得ました。

今回、優秀ポスター賞を受賞させていただいたことは、今後の研究の励みになります。より質の高い「臨床への還元を目指したがん研究」を実践できるよう、今後とも鋭意努力してまいり所存ですので、本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、何卒宜しくお願い申し上げます。

最後に、本研究は金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野の矢野聖二教授、公益財団法人がん研究会がん化学療法センターの藤田直也所長、私の留学先の米国オハイオ州立大学内科のDavid P. Carbone教授をはじめ、研究室の皆様のご協力のもとで行われたものであります。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

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30年度学術集会終了日まで)

川田 学 (微生物化学研究会微生物化学研究所)

田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

木村 晋也 (佐賀大学医学部)

山口 俊晴 (がん研究会有明病院)

吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)

高橋 健 (協和発酵キリン株式会社)

任期2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院)

嶋 清彦 (がん研究会有明病院)

根東 攝 (中外製薬株式会社)

任期1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)

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)

## 監事

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)

藤原 康策 (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)

赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)

秋山 徹 (東大分生研)

阿部 竜也 (佐賀大医)

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 (順天堂大医)

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)

江夏総太郎 (日本イーライリリー)

大石 智一 (微化研)

大木恵美子 (ファイザー)

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 (大阪薬科大)

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)

掛谷 秀昭 (京大院薬)

片桐 豊雅 (徳島大先端酵素学研)

片山 和浩 (慶應大薬)

加藤 淳二 (札幌医大)

加藤 俊介 (順天堂大院医)

金倉 譲 (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)

草場 仁志 (九大病院)

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)

後藤 典子 (金沢大がん研)

近藤 英作 (新潟大院医歯学総合)

根東 攝 (中外製薬)

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)  
 済木 育夫 (富山大和漢研)  
 酒井 敏行 (京都府立医大院医)  
 櫻井 周作 (バイエル薬品)  
 櫻井 宏明 (富山大薬)  
 佐々木 康綱 (昭和大医)  
 佐治 重衡 (福島県立医大)  
 佐藤 靖史 (東北大加齢研)  
 佐谷 秀行 (慶應大医)  
 地主 将久 (MSD)  
 柴田 浩行 (秋田大医)  
 島田 安博 (高知医療セ)  
 嶋本 顕 (広島大院医歯薬総合)  
 清水 史郎 (慶應大理工)  
 執印 太郎 (高知大医)  
 周東 智 (北大院薬)  
 調 憲 (群馬大院医)  
 新家 一男 (産総研)  
 末岡 榮三朗 (佐賀大医)  
 杉尾 賢二 (大分大医)  
 杉町 圭史 (九大別府病院)  
 杉本 芳一 (慶應大薬)  
 杉山 雄一 (理研)  
 清木 元治 (金沢大医)  
 清宮 啓之 (がん研化療セ)  
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)  
 瀬戸 加大 (久留米大医)  
 曾根 三郎 (徳島市民病院)  
 曾和 義広 (京都府立医大院)  
 高井 信治 (小野薬品工業)  
 高井 義美 (神戸大院医)  
 高橋 俊二 (がん研有明病院)  
 高橋 健 (協和発酵キリン)  
 田代 悦 (慶應大理工)  
 田中 真二 (東医歯大)  
 田中 伸哉 (北大院医)  
 田中 文啓 (産業医大)  
 田中 裕 (中外製薬)  
 谷口 俊一郎 (信州大医)  
 谷口 維紹 (東大生産研)  
 田沼 靖一 (東京理科大薬)  
 田原 秀晃 (東大医科研)  
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)  
 田村 友秀 (聖路加国際病院)  
 旦 慎吾 (がん研化療セ)  
 照井 康仁 (がん研化療セ)  
 戸井 雅和 (京大院医)  
 富田 章弘 (がん研化療セ)  
 鳥村 拓司 (久留米大医)  
 内藤 幹彦 (国立衛研)  
 直江 知樹 (名古屋医療セ)  
 中川 和彦 (近畿大医)  
 中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)  
 永澤 秀子 (岐阜薬科大)  
 永瀬 浩喜 (千葉県がんセ)  
 中村 浩之 (東工大資源化学研)  
 中村 祐輔 (シカゴ大)  
 中森 正二 (大阪医療セ)  
 西尾 和人 (近畿大医)  
 西岡 安彦 (徳島大院医歯薬学)  
 西谷 直之 (岩手医大薬)  
 西山 正彦 (群馬大院医)  
 野儀 優比子 (アストラゼネカ)  
 野口 耕司 (慶應大薬)  
 萩原 真二 (富士フィルム)  
 橋本 樹 (日東電工)  
 橋本 祐一 (東大分生研)  
 畠 清彦 (がん研化療セ)  
 花岡 文雄 (学習院大理)  
 馬場 英司 (九大院医)  
 浜川 裕之 (愛媛大院医)  
 早川 洋一 (東京理科大薬)  
 日浅 陽一 (愛媛大院)  
 平井 洋 (大鵬薬品工業)  
 平岡 真寛 (和歌山医療セ)  
 藤田 直也 (がん研化療セ)  
 藤本 直浩 (産業医大)  
 藤谷 幹浩 (旭川医大)  
 藤原 康策 (第一三共)  
 藤原 康弘 (国立がん研究セ中央病院)  
 古川 龍彦 (鹿児島大院医歯総合)  
 堀江 重郎 (順天堂大院医)  
 堀中 真野 (京都府立医)  
 前川 平 (京大医病院)  
 馬島 哲夫 (がん研化療セ)  
 松井 順二 (エーザイ)  
 松島 綱治 (東大院医)  
 松本 陽子 (崇城大院)  
 間野 博行 (東大院医)  
 水上 民夫 (長浜バイオ大)  
 南 陽介 (神戸大医病院)  
 三森 功士 (九大別府病院)  
 三宅 洋 (武田薬品工業)  
 宮澤 恵二 (山梨大院医工総合)  
 宮園 浩平 (東大院医)  
 向田 直史 (金沢大がん研)  
 迎 寛 (長崎大病院)  
 村上 雄一 (聖マリア健康科学研)  
 百瀬 功 (微化研)  
 森 正樹 (阪大院医)  
 薬師 神芳洋 (愛媛大医)  
 矢口 信一 (全薬工業)  
 八代 正和 (大阪市大院)

安川 正貴 (愛媛大院医)  
安澤 幸利 (ヤクルト本社)  
矢野 聖二 (金沢大がん研)  
矢野 博久 (久留米大医)  
山口 俊晴 (がん研有明病院)  
山田 忠明 (金沢大がん研)  
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 (国立がん研究セ東病院)  
和田 守正 (長崎国際大薬)  
渡 公佑 (九大院薬)

#### 法人会員

---

アストラゼネカ株式会社  
エーザイ株式会社  
MSD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  
ファイザー株式会社  
富士フイルム株式会社  
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

---

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)  
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ヵ年とする。

#### 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