

# JAMTTC News Letter

No.21-2  
August. 2017

## トピックス (P2参照)

1. 第22回学術集会は東京で
2. 第13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 (2018年1月23日)
3. 平成29年度研究奨励賞を募集します

**JAMTTC**  
<http://jamtto.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22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 2017	4
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	7
平成28年度 鶴尾 隆賞を受賞して	8
平成28年度 研究奨励賞授与される	9
第21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	12
サマリー	
基調講演 1 細胞外小胞を標的としたがん治療戦略の最新動向	26
基調講演 2 ヒトがん幹細胞研究の進歩	28
Year in Review 1 KRAS変異がんの治療開発の最新情報	30
Year in Review 2 治療抵抗性がんの標的治療に向けたナノDDS開発	32
Year in Review 3 がん分子標的治療のための分子イメージング	33
Year in Review 4 新しい時代に入った進行甲状腺癌の治療	35
Year in Review 5 リキッドバイオブシー2017	36
シンポジウム 1 微小環境を標的としたがん免疫療法	37
シンポジウム 2 分子標的治療薬および分子標的療法耐性の克服への挑戦	42
シンポジウム 3 がんゲノム・エピゲノム：がんの理解から医療実装へ	44
シンポジウム 4 がん分子標的治療薬の新たな展開 ーBest-in-class とFirst-in-class アプローチの対比ー	48
ワークショップ 1 増殖因子・サイトカイン・キナーゼ阻害剤	51
ワークショップ 2 ゲノム・エピゲノム・核酸医薬	54
ワークショップ 3 リキッドバイオブシー・がん幹細胞	58
ワークショップ 4 がん遺伝子・がん抑制遺伝子	60
ワークショップ 5 転移・浸潤	64
ワークショップ 6 細胞周期・細胞死・がん代謝	66
ワークショップ 7 ケミカルバイオロジー	68
ワークショップ 8 ドラッグデリバリーシステム・その他	70
ワークショップ 9 がん微小環境・血管新生・低酸素	71
ワークショップ10 耐性因子・感受性因子①	72
ワークショップ11 免疫療法・抗体療法	74
ワークショップ12 耐性因子・感受性因子②	76
ポスター賞	78
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	96
日本がん分子標的治療学会 役員	97
日本がん分子標的治療学会 会則	100

---

### 会員状況

(2017年8月17日現在)

名誉会員：	21名	
個人会員：	842名	
学生会員：	142名	
法人会員：	20社	(登録会員 333名)
合計	1,338名	

# 日本がん分子標的治療学会の21年目の新しい一歩

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

6月14～16日に九州大学医学部百年講堂・同窓会館にて、第21回日本がん分子標的治療学会学術集会在開催されました。学術集會会長をお引き受けいただいた九州大学の小野眞弓先生と実行委員の方々にお礼申し上げます。「がん分子標的治療にいま求められている新しい使命」のスローガンのもと、素晴らしい会であったと思います。小野先生から、ご自分が今年2月にがんの手術を受け抗がん剤も服用した経験から、尚いっそう使命感を強くされているとお聞きしました。

今年度の鶴尾隆賞と研究奨励賞を、公益財団法人がん研究会がん化学療法センターの清宮啓之博士と片山量平博士が、それぞれ受賞されました。お二人とも、初代理事長の故・鶴尾先生の薫陶を受けており、これまでの研究業績のすばらしさは言うに及ばず、今後、本学会の発展に大きく貢献していただけるものと期待しています。

さて、1996年に研究会としてスタートした本学会は、今年は21年目の新しい一歩を歩みだす年となります。学会の新企画として、シーズニーズ (SN) ワークショップを企画しました。本学会では、基礎と臨床、アカデミアとインダストリーと様々な立場の方が会員として参加して、新しいがんの分子標的治療に関する情報交換を行っています。学会としては、学術集會を最も重要な活動として位置付けていますが、毎年1月に開催しているトランスレーショナル (TR) ワークショップも分子標的治療の新しい流れを勉強する場として益々重要性が増してきています。このTRワークショップでは、臨床試験が進んでいるか、あるいはその道筋が見えている研究成果の発表を中心としています。一方、分子標的研究の初期段階である、新しい治療標的や阻害剤探索の研究も、本学会としては重要です。そこで、7月に慶應義塾大学の井本正哉先生を実行委員長として、SNワークショップを開催することになりました。まだ研究としては初期段階でどのように育つかかわからないような研究の種を題材として、ワークショップで意見交換するという新しい試みです。

昨今の世界情勢は、イギリスのEU離脱、米国ではトランプ大統領の就任、北朝鮮のミサイル発射など予測し難い状況が続いていますし、反グローバリゼーションの風潮が強くなっているように思います。がんの分子標的治療では、国際的な共同研究は当たり前ですし、患者さんのためにもグローバリゼーションは重要だと思います。世界と協力して研究を進めなければなりません、フランスの大科学者ルイ・パスツールは、「科学に国境はないが、科学者には祖国がある」という言葉を残しています。できれば日本発の分子標的治療薬の開発、治療法の確立を本学会員の皆様と目指したいと思います。

(平成29年6月)

# 日本がん分子標的治療学会 information

## 1. 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京都で

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2018年5月16日（水）～18日（金）に畠清彦会長のもと、都市センターホテル（東京都千代田区）を会場として開催されます（3頁参照）。

## 2. 第13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13回TRワークショップ「エピゲノム研究の飛躍的進歩がもたらすがん治療へのインパクト」を、実行委員長吉田稔先生のもと、2018年1月23日（火）都市センターホテル（東京都千代田区）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29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22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22回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

### 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 畠 清彦

(公財) がん研究会 有明病院血液腫瘍科  
がん化学療法センター臨床部

この度、第22回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして会長を務めさせていただきます、公益財団法人がん研究会の畠清彦でございます。このような機会を与えて頂きありがとうございます。

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京、都市センターホテルにおきまして2018年5月16日から18日までの2日半、開催する運びとなりました。例年より1ヶ月早い開催となり、また初日の開催時間が午前からとなりますが、多くの皆様にご参加頂きたくどうぞよろしくお願いいたします。

私が2000年にがん研究会附属病院に赴任し、故鶴尾隆先生から本学会の前身である日本がん分子標的治療研究会をご紹介いただきました。分子標的治療薬について深く知る機会を得ることができました。また、昨年ご逝去された菅野晴夫先生には、研究室の立ち上げや活動を支えて頂きました。今学会では司会をお願いしておりましたが残念でなりません。お二人にご指導頂いたことが私のがん研究での大きな支えとなっております。

さて、本学会は基礎研究者、臨床医、製薬企業の研究者などでバランスよく構成されており、協調的なテーマを介し互いの研究分野を発展させることが大きな特徴である学会です。今回の学会のメインテーマを「もっと研究を、もっと研究者を、もっと新薬開発を〈More Development, More Doctors, More Drugs!〉」といたしました。皆様には、是非まだ本学会に参加されたことのない若い方や、共同研究をされている方々もお誘いいただき、積極的なご参加をお願い申し上げます。

今回の学会では、近年、臨床の現場で大きな成果をあげつつあるTeam oncology（チームで種々の問題を取り組んでレベルアップを図る）という概念を取り入れ、これにより幅広く様々な職種へ参加を促していくことが重要と考えました。

そのため今回の学術集会では、治験に携わる企業や日本SMO協会にもご参加いただけるよう、また若手の研究者のために基調講演、ワークショップ、シンポジウムを基本にしながら教育的な色彩のセミナーを企画いたしております。

免疫療法、分子標的治療における有害事象のセッションではOnco-cardiologyにも注目し、さらに病理検査の重要性やバイオマーカーの重要性についても触れ、新たな研究視点に注目した今後の若手研究者の育成に繋がるような学会となりますよう努力致します。

多くの方々にご参加頂きますようどうぞよろしくお願い申し上げます。

#### 第22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 : もっと研究を、もっと研究者を、もっと新薬開発を  
〈More Development, More Doctors, More Drugs!〉

会期 : 2018年5月16日 (水) ~ 5月18日 (金)

会場 : 都市センターホテル (東京都千代田区平河町)

事務局 : (公財) がん研究会 有明病院血液腫瘍科、がん化学療法センター臨床部内  
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 TEL: 03-3570-0508

演題募集期間 : 2017年12月18日 (月) ~ 2018年1月18日 (木)

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2017

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80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（2017年7月4日時点）。本表にある80剤を化学的特性で分類すると、50剤が低分子医薬品、30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80剤の54%に相当する43剤がキナーゼ活性を持つタンパク質を標的とします。この43剤のうち、8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、Olaratumab(73)はPDGF受容体 $\alpha$ を抗原とします。残りの35剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。35剤のうち、10剤（Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)、Midostaurin (78)）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25剤のうち、16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)、Brigatinib(79)、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9剤のうち、8剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsilolimus(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)、Ribociclib(75)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80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37剤のうち、21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)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)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16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、15剤は低分子医薬品です。15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9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)、Rucaparib(74)、Niraparib(77)、Bcl-2阻害剤のVenetoclax(71)です。

なお前回のNews Letter（No.21-1）のご報告以降、Ribociclib(75)、Avelumab(76)、Niraparib(77)、Midostaurin(78)、Brigatinib(79)、Durvalumab(80)の6剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部  
水上民夫（本学会評議員）

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤 (2017年7月4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 <sup>*1</sup>	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
2 Trastuzumab/Herceptin <sup>*1</sup>	Her2**	乳がん, 胃がん	1998	2001
3 Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg <sup>*2</sup>	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
4 Alemtuzumab/Campath <sup>*1</sup>	CD52	CLL	2001	2014
5 Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit**	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6 Ibritumomab tiuxetan/Zevalin <sup>*3</sup>	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7 Tositumomab/Bexxar <sup>*3</sup>	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 <sup>*1</sup>	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbix <sup>*1</sup>	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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*1</sup>	CD20	CLL	2009	2013
26 Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27 Denosumab/Ranmark <sup>*1</sup>	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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*2</sup>	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 <sup>*1</sup>	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	Phase 3	2012
37 Pertuzumab/Perjeta <sup>*1</sup>	Her2**	乳がん	2012	2013
38 Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39 Ziv-aflibercept/Zaltrap <sup>*4</sup>	VEGF	大腸がん	2012	2017
40 Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src**	CML	2012	2014
41 Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases**	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	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	2016
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla <sup>*2</sup>	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) 非小細胞肺癌	2013	2016
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2**	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva <sup>*1</sup>	CD20	CLL, FL	2013	Phase 3

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
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk**	MCL, CLL, WM	2013	2016
50 Ramucirumab/Cyramza* <sup>1</sup>	VEGFR2**	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 大腸がん	2014	2015
51 Ceritinib/Zykadia	ALK**	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2014	2016
52 Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	状況不明
53 <b>Nivolumab/Opdivo</b> * <sup>1</sup>	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部がん, 尿路上皮がん	2014	2014
54 <b>Alectinib/Alecensa</b>	ALK**	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2015	2014
55 Idelalisib/Zydelig	PI3K**	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56 Pembrolizumab/Keytruda* <sup>1</sup>	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, MSI-H/dMMR 固形癌	2014	2016
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases**	非小細胞肺がん	2014***	2015
58 Blinatumomab/Blincyto* <sup>5</sup>	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	申請中
61 <b>Lenvatinib/Lenvima</b>	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* <sup>1</sup>	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**	非小細胞肺がん (EGFR/ T790M)	2015	2016
67 Daratumumab/Darzalex*	CD38	多発性骨髄腫	2015	申請中
68 Necitumumab/Portrazza*	EGFR**	非小細胞肺がん	2015	Phase 2
69 Elotuzumab/Empliciti* <sup>1</sup>	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70 <b>Ixazomib/Ninlaro</b>	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017
71 Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL (17p 欠失染色体異常)	2016	Phase 1/2
72 Atezolizumab/Tecentriq* <sup>1</sup>	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん	2016	申請中
73 Olaratumab/Lartruvo* <sup>1</sup>	PDGFR- $\alpha$ **	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74 Rucaparib/Rubraca* <sup>1</sup>	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	未開発
75 Ribociclib/Kisqali	CDK4/6**	乳がん	2017	状況不明
76 Avelumab/Bavencio* <sup>1</sup>	PD-L1	メルケル細胞がん	2017	申請中
77 Niraparib/Zejula* <sup>1</sup>	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん	2017	状況不明
78 Midostaurin/Rydapt	FLT3**	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	状況不明
79 <b>Brigatinib/Alunbrig</b>	ALK**	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	状況不明
80 Durvalumab/Imfinzi* <sup>1</sup>	PD-L1	尿路がん	2017	Phase 3

\*<sup>1</sup>: 非修飾抗体、\*<sup>2</sup>: 抗体薬物複合体、\*<sup>3</sup>: 放射性物質標識抗体、\*<sup>4</sup>: VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質、\*<sup>5</sup>: 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



# 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

## 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頂きました九州大学大学院薬学研究院 小野眞弓でございます。本学術集会は2017年6月14日（水）～16日（金）の3日間、九州大学医学部百年講堂・同窓会館で開催させて頂きました。梅雨の季節ではございましたが幸い3日間とも晴れの天気でございました。会員、非会員合わせて650名の方々にご参加頂き、お蔭様で盛会裡に無事終了することができました。長田裕之理事長をはじめ理事、評議員、会員そして、関係各位の皆様からのご協力とご参加深く感謝申し上げます。特にプログラムの企画に多大なご貢献を頂きましたプログラム委員の先生方には深謝いたします。

第21回の本学術集会はメインテーマを“がん分子標的治療にいま求められている新しい使命”とさせて頂き、基調講演2演題、鶴尾隆賞1演題、Year in Review 5演題、シンポジウム4課題での20演題、ワークショップ60演題、ポスター発表117演題、企業共催セミナー9演題の総演題数214演題をご発表頂きました。どの会場でも多数の皆様方からの熱意溢れる活発な質疑討論が行われました。

基調講演1では落谷孝広先生に細胞外小胞エクソソームに注目したがん診断と治療への新しい方向性と可能性についてご講演頂き、基調講演2では赤司浩一先生に白血病幹細胞の同定と幹細胞特異的な分子を標的とした治療への魅力的な可能性について解り易くご講演頂きました。鶴尾隆賞受賞講演では清宮啓之先生にテロメア制御のがん治療への展望について鶴尾隆賞にふさわしい素晴らしい素晴らしいご講演を頂きました。さらに、4つのシンポジウムでは「微小環境を考慮したがん免疫療法」「分子標的薬耐性がん治療」「ゲノム・エピゲノムを基盤にした日本のがん医療」及び「我が国で進展しているがん分子標的薬開発研究」について世界のup-to-dateな情報とともに日本でこれから十分に貢献、発展が期待できる研究についてご討論を頂きました。さらに5つの“Year in Review”では各々の専門分野の先生方によって実に魅力的な力溢れるご講演が会場一杯の皆様へ多くの感銘を与えて下さいました。企業共催セミナーである「ランチョンセミナー」、「イブニングセミナー」と「テクニカルセミナー」については各課題にピンポイントされ、会場の皆様のこれからの研究に十分にいかされ役立つ内容でございました。最後に「ワークショップ」と「ポスター発表」の熱気と若さあふれるご発表とご討論に我が国の分子標的治療学研究的の今後へ大きな期待を強く感じました。

今回の皆様方からの熱気あふれるご発表は、私どもの今回の学会ポスターの“朝日が昇る有明海”とメインテーマ“がん分子標的治療にいま求められている新しい使命”に十二分にお答え頂きました。誠に有難うございました。これからの一層の本学会のご発展を心より祈念申し上げお礼の挨拶とさせて頂きます。

## 平成28年度 鶴尾 隆賞

### 平成28年度鶴尾隆賞を受賞して

(公財) がん研究会  
がん化学療法センター分子生物治療研究部

清宮 啓之

このたびは、荣誉ある「鶴尾隆賞」を頂戴し、身に余る光栄に存じます。受賞課題である『テロメアを起点としたがんの本態解明と分子標的治療薬の開発』は、多くの共同研究者の皆様のご支援ならびにご協力と、研究室構成員一同の弛まぬ努力によって成し得たものであり、ここに深く感謝申し上げます。

私は平成元年に東大薬学部の卒研生として、同年、東大応微研（現・分生研）に赴任された鶴尾先生の研究室に加わらせていただいて以来、東大とがん研で鶴尾先生の薫陶を受けて参りました。鶴尾研では当時、抗がん剤耐性とがん転移の二本柱の研究に加え、新しい分子標的の研究が試行されておりました。私は平成8年に旧文部省・がん特のテロメア研究班に参画する機会をいただき、新規テロメラーゼ阻害剤の制がん効果を実証しましたが、テロメア短縮が限界に達するまで阻害剤を継続処理しなければならないという新たな課題に直面しました。そこで注目したのが、タンキラーゼと呼ばれるポリ（ADP-リボシル）化酵素です。タンキラーゼはテロメラーゼのテロメア会合を促進するため、これを阻害することによってテロメラーゼ阻害剤の処理期間を短くすることが出来るようになりました。その後、タンキラーゼはWnt/ $\beta$ -カテニンシグナルの亢進にも関与することが明らかにされ、現在は新規阻害剤の実用化研究を進めております。このプロジェクトの推進にあたっては、AMED次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムおよび理研創薬・医療技術基盤プログラムより強力なサポートをいただいております。この場をお借りして御礼申し上げます。

ところで、グアニンに富む反復配列で構成されるテロメアDNAは、ヌクレオソームを形成するのに必要なエネルギーが非常に大きいと言われております。そのような配列が、真核生物で高度に保存されているのは何故でしょうか。私は、この反復配列が4重鎖（G4）構造を形成することに着目し、このG4構造こそがテロメア配列の必然性を理解するヒントになるのではないかと考えました。そして最近、テロメアから転写された非コードRNAのG4構造が腫瘍形態を制御していることを見出しました。さらに、G4構造を安定化する化合物（G4リガンド）群が、神経膠腫幹細胞など、ある種のがん細胞の増殖を抑制することを報告しました。G4リガンドの研究はもともと、産総研の新家一男先生による天然リガンド・テロメスタチンのご発見が原動力となっており、現在はAMED次世代がん医療創生研究事業のサポートをいただきながら、東京農工大学の長澤和夫先生らとともに、臨床応用をめざした開発研究を進めております。

テロメアの研究を始めてから20年の節目にこのような荣誉をいただけたことは、今後の研究活動の糧となる一方で、大きな責任と宿題をいただいたものと肝に銘じております。革新的新薬の創出に向け、現在進行中の実用化研究を一層推進するとともに、今後は後進の育成にも努めて参りたく存じます。変わらぬご指導ご鞭撻を賜りたく、どうか宜しくお願い申し上げます。

# 平成28年度研究奨励賞授与される

## 研究奨励賞を選考して

平成28年度 研究奨励賞選考審査委員会

小野 眞弓

九州大学大学院薬学研究院

平成28年度は6名の応募があり、研究奨励賞選考審査委員会（第21回学術集会会長・委員長 小野眞弓、他委員4名）の厳正なる審査の結果、片山量平先生（（公財）がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部） [ドライバーがん遺伝子陽性肺がんにおける獲得耐性機構と耐性克服法の発見] が選考されました。概要としてALK、ROS1融合遺伝子陽性肺がんにおけるチロシンキナーゼ阻害薬治療に対して耐性となった臨床検体から樹立した細胞株やゼノグラフトモデル系を作成することで耐性機構や耐性克服法を世界に先駆けて報告されました。さらにosimertinibを含むあらゆるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬に耐性を示すEGFR重複変異（C797S/T790M）による薬剤耐性の克服法として、ALK阻害薬と抗EGFR抗体の併用が有効であることを示した非常に優れた研究でした。

選考経過は以下のとおりです。5名の選考審査委員それぞれが、各候補者に1～6位までの順位付けを行い集計した結果、4人の選考委員が片山候補を1位としたことで、片山候補が1位に選考されました。また学会への貢献度や研究業績も申し分ないことより、1名のみ受賞候補者として選出致しました。



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 平成28年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

(公財) がん研究会  
がん化学療法センター 基礎研究部  
片山 量平

この度は、栄誉ある「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を受賞させていただき誠にありがとうございました。理事長の長田裕之先生、学術集會会長の小野眞弓先生、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。受賞テーマは「ドライバーがん遺伝子陽性肺がんにおける獲得耐性機構と耐性克服法の発見」であり、進行肺がんの標準治療の1つとなっているチロシンキナーゼ阻害薬に対する獲得耐性の分子機構と耐性克服法に関する研究です。

私は東京大学薬学部を卒業後、同大学大学院薬学系研究科修士課程に進学しました。大学4年生のころ所属していた研究室では若年性アルツハイマー病原因遺伝子の機能解析を行わせていただきましたが、高校生のころより「がんについての研究がしたい」と強く思っていたこともあり、修士課程より東大分生研の鶴尾隆教授の研究室にて学ばせていただきました。修士課程、博士課程の合計5年間は鶴尾研で助教をされていた内藤幹彦先生の温かいご指導の下、Fasなどのdeath receptorを介したアポトーシスの抑制分子として知られていたFLIPについての新規機能解析研究に携わり、FLIPが $\beta$ -cateninの安定化を介してWntシグナルを活性化するという発見と、その分子メカニズムについて一部を解明できました。それらの研究により学位を取らせていただいた後、鶴尾先生が東大を退官されがん研に戻られた時に、がん研究会がん化学療法センター基礎研究部に就職させていただきました。その時、鶴尾研で准教授をされていた藤田先生が基礎研究部の部長になられ、その下で私はがんの治療抵抗性および再発の原因として注目され始めていたがん幹細胞についての研究を開始いたしました。造腫瘍性の高さ以外に確固たるマーカーが無く、どの細胞画分をがん幹細胞と呼んでよいのか模索しながらの研究に非常に苦労もしましたが、その中で私たちは薬剤排出能の高い画分で造血幹細胞が濃縮されることが示されていたSP画分を用いて研究し、薬剤抵抗性を示すSP細胞を薬剤感受性化させる方法についての発見につながりました。その後2010年より2年と少しの間、日本学術振興会海外特別研究員として米国MGH Cancer Centerに留学する機会を頂きました。Jeffrey A. Engelman先生、Alice T. Shaw先生の御指導の下、間野先生らが発見されたALK融合遺伝子陽性肺がんに対する分子標的薬耐性機構を、耐性臨床検体から培養細胞を樹立するなどして解析し、複数の耐性機構の同定と一部の耐性克服法の発見に成功しました。日本に帰国後、がん研究会に復職した私は、留学の際に習得したノウハウを最大限活用し、がん研の臨床医、病理医の先生方

をはじめ、多くの皆様に御協力頂き、ALK,さらにはROS1融合遺伝子における獲得耐性機構と耐性克服療法、さらには多剤耐性EGFR変異陽性肺がんの耐性克服法などを発見することができました。これもひとえに、これまでご指導いただいた鶴尾先生、内藤先生、藤田先生をはじめとする諸先生方、普段から一緒に実験してくださっている佐藤さん、大原さん、小池さんをはじめとするスタッフの皆様、そして何よりも検体の研究利用に御同意下さった患者様、ご家族の皆様、医師をはじめとするスタッフの皆様ののおかげと、心より感謝しております。今後もなお一層努力し研究していきますので、どうぞよろしくお願いたします。

**片山 量平** (かたやま りょうへい)

(公財) がん研究会がん化学療法センター基礎研究部

- 
- |           |  |
|-----------|--|
| 2001年 3月  | 東京大学薬学部 卒業   |
| 2006年 3月  | 東京大学大学院 薬学系研究科 博士課程修了 (薬学博士)   |
| 2006年 4月～ | 財団法人癌研究会 癌化学療法センター 基礎研究部 研究員   |
| 2010年 3月～ | 日本学術振興会 海外特別研究員として米国留学<br>留学先：MGH Cancer Center (Dr. Jeffrey Engelman's Lab) |
| 2012年 7月～ | (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 研究員 (復職)   |
| 2015年10月～ | (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 主任研究員<br>現在に至る                                   |

# 第21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

#### 細胞外小胞を標的としたがん治療戦略の最新動向

モデレーター 藤田 直也 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター)  
 演者 落谷 孝広 (国立がん研究センター 研究所 分子細胞治療研究分野)

### 基調講演 2

#### ヒトがん幹細胞研究の進歩

モデレーター 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門)  
 演者 赤司 浩一 (九州大学 大学院医学研究院 病態修復内科 (第一内科))

### Year in Review 1

#### KRAS変異がんの治療開発の最新情報

モデレーター 清宮 啓之 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部)  
 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 2

#### 治療抵抗性がんの標的治療に向けたナノDDS開発

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学 大学院医学系研究科 分子病態医学講座)  
 演者 片岡 一則 (公益財団法人川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター、東京大学政策ビジョン研究センター)

The 21<sup>st</sup> Annual Meeting of Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

## 第21回 日本がん分子標的治療学会 学術集会

会期 平成29年6月14日(水)~16日(金)  
 会場 九州大学医学部百年講堂・同窓会館  
 会長 小野真弓 (九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座 特任教授)

がん分子標的治療に  
 いま求められている  
 新しい使命

プログラム・抄録集

JAMTTC  
<http://jamttc.umin.jp>  
 日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)  
 理事長 長田裕之

[JAMTTC事務局]  
 〒135-8650 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@frc.or.jp

6月14日(水)

	A会場 (百年講堂大ホール)	B会場 (百年講堂中ホール1・2)	C会場 (同窓会館小講堂)	D会場 (百年講堂中ホール3)	ポスター会場 (同窓会館)	機器展示 (百年講堂)
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15				15:00-16:30 理事会		
16						
17		16:40-17:40 評議員会				
18	17:50-18:30 基調講演1 細胞外小胞を標的とした がん治療戦略の最新動向 [モデレーター] 藤田 直也 [演者] 落谷 孝広					
19						
20						

Year in Review 3

がん分子標的治療のための分子イメージング

モデレーター 近藤 科江 (東京工業大学 生命理工学院 近藤研究室)
演者 渡辺 恭良 (理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)

Year in Review 4

新しい時代に入った進行甲状腺癌の治療

モデレーター 高橋 俊二 ((公財)がん研究会有明病院 総合腫瘍科)
演者 伊藤 研一 (信州大学 医学部 外科学 第二 乳腺内分泌・呼吸器外科部門)

Year in Review 5

リキッドバイオプシー2017

モデレーター 中川 和彦 (近畿大学医学部内科学 腫瘍内科部門)
演者 西尾 和人、坂井 和子 (近畿大学 医学部 ゲノム生物学)

シンポジウム 1

微小環境を標的としたがん免疫療法

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)
中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院 胸部疾患 研究施設)

がん微小環境における免疫チェックポイント分子の機能

○玉田 耕治
国立大学法人 山口大学 大学院医学系研究科 免疫学 講座

がん免疫治療と免疫応答

○垣見 和宏
東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座

新薬開発におけるがん免疫微小環境の役割

○土井 俊彦
国立がん研究センター東病院

がん局所の免疫抑制機構での制御性T細胞の役割

○西川 博嘉<sup>1,2</sup>
<sup>1</sup>国立がん研究センター 研究所腫瘍免疫研究分野 / EPOC免疫TR分野
<sup>2</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学

6月15日 (木)

Table with 5 columns: A会場, B会場, C会場, D会場, ポスター会場. Contains detailed schedule for June 15th with times, topics, and speakers.

6月16日 (金)

Table with 5 columns: A会場, B会場, C会場, D会場, ポスター会場. Contains detailed schedule for June 16th with times, topics, and speakers.

## 腸内環境と免疫制御

○竹田 潔<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 医学系研究科 免疫制御学

<sup>2</sup>大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

## シンポジウム 2

### 分子標的治療薬および

### 分子標的療法耐性の克服への挑戦

モデレーター

光富 徹哉 (近畿大学医学部 外科学教室呼吸器外科学)

小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座)

### 肺癌の分子標的治療における獲得耐性

○光富 徹哉

近畿大学 医学部 呼吸器外科

### MAPK変異腫瘍における分子標的治療薬耐性の解明と新規治療開発

○衣斐 寛倫

金沢大学 がん研 腫瘍内科

### 受容体型チロシンキナーゼROR1による生存シグナル維持の分子基盤

○高橋 隆

名古屋大学大学院医学系研究科

### Driver oncogene陽性肺癌における多様な分子標的薬耐性とその克服法

○片山 量平<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>

<sup>1</sup> (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

<sup>2</sup> (公財) がん研究会 がん化学療法センター

### 乳がんホルモン療法耐性における分子標的治療の役割

○岩瀬 弘敬

熊本大学大学院 生命科学研究部 乳腺内分泌外科学分野

### ER $\alpha$ とHER2発現のY-box binding protein-1 (YB-1)による制御と乳癌内分泌治療耐性

○柴田 智博<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、和泉 弘人<sup>3</sup>、村上 雄一<sup>1,4</sup>、桑野 信彦<sup>4</sup>、小野 眞弓<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院 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>産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

<sup>4</sup>聖マリア健康科学研究所

## シンポジウム 3

### がんゲノム・エピゲノム：

### がんの理解から医療実装へ

モデレーター

間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 生化学・分子生物学講座 細胞情報学分野)

油谷 浩幸 (東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野)

### がん研究が導くゲノム医療

○間野 博行<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東大・院医・細胞情報

<sup>2</sup>国立がん研究センター 研究所

## 日本人胃がんのゲノム多様性と治療選択

○油谷 浩幸

東京大学 先端科学技術研究センター

## ポリコム群複合体機能異常と加齢造血幹細胞の腫瘍化

○岩間 厚志

千葉大学大学院医学研究院細胞分子医学

## がんクリニカルシーケンスの臨床実装

○武藤 学

京都大学大学院 医学研究科 腫瘍薬物治療学

## VUSのハイスループット機能解析法の確立

○高阪 真路<sup>1</sup>、長野 匡晃<sup>2</sup>、間野 博行<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 ゲノム医学講座

<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科

<sup>3</sup>東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野

<sup>4</sup>国立がん研究センター 研究所

## シンポジウム 4

### がん分子標的治療薬の新たな展開

### -Best-in-classとFirst-in-classアプローチの対比-

モデレーター

秋永 士朗 (アキュルナ株式会社)

高井 信治 (小野薬品工業株式会社 メディカルアフケアーズ部)

### First-in-classの抗PD-1抗体 ニボルマブ

○高井 信治

小野薬品工業株式会社 メディカルアフケアーズ部

### CDK4/6阻害剤の臨床開発

○岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

### EGFR-TKIsのfirst-in-classとbest-in-class

○岡本 勇

九州大学病院呼吸器科

### Best-in-classのプロテアソーム阻害剤であるイキサゾミブの開発アプローチ

○加瀬 陽一

武田薬品工業株式会社 オンコロジークリニカルリサーチ部

## ワークショップ 1

### 増殖因子・サイトカイン・キナーゼ阻害剤

モデレーター

且 慎吾 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部)

櫻井 宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部 がん細胞生物学研究室)

### G1202R変異型EML4-ALKの変異蓄積による次世代ALK阻害剤Lorlatinib耐性の獲得

○岡田 康太郎<sup>1,2</sup>、藤田 直也<sup>1,2</sup>、片山 量平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>がん研・化療セ・基礎

<sup>2</sup>東大院・新領域



## NTRK1遺伝子異常を有する大腸癌細胞株におけるTRK阻害薬Entrectinib耐性機構の解明とその克服

○西山 明宏<sup>1</sup>、山田 忠明<sup>1,2</sup>、新井 祥子<sup>1</sup>、谷本 梓<sup>1</sup>、竹内 伸司<sup>1</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>京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

## 大腸がん細胞株のタンキラーゼ阻害剤感受性を予測するAPC変異

○田中 伯享<sup>1,2</sup>、馬島 哲夫<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>3</sup>、杉本 芳一<sup>2</sup>、清宮 啓之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(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

<sup>2</sup>慶應義塾大学大学院 薬学研究科 化学療法学講座

<sup>3</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

## 大腸がん細胞におけるEps15およびclathrin heavy chainを介したKITの発現制御機構

○齊藤 正英、櫻井 宏明

富山大学 薬学部 がん細胞生物学研究室

## BMP阻害剤を応用した大腸がんの分子標的治療

○江幡 正悟、横山 雄一郎、宮園 浩平

東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

## ワークショップ 2

### ゲノム・エピゲノム・核酸医薬

モデレーター

三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野)

## ヒストンメチル基転移酵素SMYD3によるAKTシグナル伝達経路の制御機構

○浜本 隆二

国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野

## 全エクソームシーケンス解析によるトリプルネガティブ乳癌の分子特性の解明

○松下 洋輔<sup>1</sup>、小松 正人<sup>2</sup>、吉丸 哲郎<sup>1</sup>、鈴木 拓<sup>3</sup>、井本 逸勢<sup>4</sup>、片桐 豊雅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

<sup>2</sup>兵庫県立がんセンター

<sup>3</sup>札幌医科大学医学部 分子生物学講座

<sup>4</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 人類遺伝学分野

## 統合ゲノム解析による頭頸部扁平上皮癌の新規治療標的の探索

○芹澤 昌邦

静岡がんセンター 研究所 新規薬剤開発・評価研究部

## 老化誘導マイクロRNAによる腫瘍抑制効果

○山本 佑樹、木根原 匡希、嶋本 顕、田原 栄俊

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室

## PTBP1を標的としたRNA創薬

○杉戸 信彦<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>1</sup>、篠原 悠<sup>1</sup>、徳丸 剛久<sup>2</sup>、田尻 敏弘<sup>2</sup>、谷口 高平<sup>3</sup>、曾我 朋義<sup>4</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>岐阜大学 腫瘍外科

<sup>3</sup>大阪医科大学附属病院 一般・消化器外科

<sup>4</sup>慶應義塾大学 先端生命科学研究所

## ワークショップ 3

### リキッドバイオプシー・がん幹細胞

モデレーター

木村 晋也 (佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器・腫瘍内科)

嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬保健学研究科)

## 進行性前立腺癌治療におけるLiquid Biopsy解析と臨床応用

○永田 政義、堀江 重郎

順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

## 気道内dispersed tumor DNAを用いた肺癌診断法の開発

○後藤 太一郎<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、雨宮 健司<sup>2</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 肺がん・呼吸器病センター

<sup>2</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

## タンキラーゼ阻害剤による大腸がん幹細胞の標的化と抗がん剤の効果増強

○張 明奎<sup>1,2</sup>、馬島 哲夫<sup>1</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療

<sup>2</sup>東大院・新領域・メディ・がん分子標的

## ヒストンメチル化酵素EZH1/2二重阻害による骨髄腫幹細胞を標的とした新規治療

○中川 亮<sup>1,2</sup>、荒木 一司<sup>3</sup>、北林 一生<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野

<sup>2</sup>九州大学大学院 整形外科

<sup>3</sup>第一三共株式会社 研究開発本部

## ドキシサイクリン誘導性リプログラミングシステムを用いたがん幹細胞の休眠・再発モデル

○嶋本 顕、矢野 公義、木根原 匡希、田原 栄俊

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学

## ワークショップ 4

### がん遺伝子・がん抑制遺伝子

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)

和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

## 乳癌における合成miR-143の細胞増殖抑制効果と抗腫瘍剤感受性の検討

○徳丸 剛久<sup>1,2</sup>、田尻 敏弘<sup>1</sup>、杉戸 信彦<sup>2</sup>、

倉永 祐希<sup>2</sup>、篠原 悠<sup>2</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学 医学部 腫瘍外科

<sup>2</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

転写調節因子PATZ1は、甲状腺濾胞上皮細胞の発癌や、甲状腺癌細胞の遊走や浸潤に関与する

○家里 明日美<sup>1</sup>、大場 崇旦<sup>1</sup>、三浦 健太郎<sup>1</sup>、  
和泉 弘人<sup>2</sup>、伊藤 研一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>信州大学医学部 外科学第2 乳腺内分泌・呼吸器外科部門

<sup>2</sup>産業医科大学 産業生態科学研究所

胃癌細胞株におけるDDX6によるHER2、FGFR2の翻訳制御

○田尻下 敏弘<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>2</sup>、杉戸 信彦<sup>2</sup>、篠原 悠<sup>2</sup>、  
徳丸 剛久<sup>1</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座 腫瘍外科分野

<sup>2</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科 創薬科学専攻

がん特異的エネルギー代謝に関わるSRSF3スプライサーの役割

○倉永 祐希、杉戸 信彦、篠原 悠、田尻下 敏弘、  
徳丸 剛久、赤尾 幸博

岐阜大学 大学院 連合創薬医療情報研究科 創薬科学専攻

高悪性度卵巣漿液性腺がんにおけるMARK3の腫瘍抑制遺伝子としての役割

○町野 英徳、金子 修三、浜本 隆二

国立がん研究センター 研究所 がん分子修飾制御学分野

## ワークショップ 5

### 転移・浸潤

モデレーター

向田 直史（金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野）

井上 正宏（大阪国際がんセンター 生化学部門）

MangiferinによるNIK/NF-kappaB経路阻害を介した腫瘍増殖・転移抑制効果

○武田 朋也<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、河本 雄一<sup>1</sup>、  
浅野 良太<sup>1</sup>、川島 啓司<sup>1</sup>、藤本 伸一郎<sup>1,2</sup>、山添 謙<sup>3</sup>、  
西田 升三<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療

<sup>2</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

<sup>3</sup>近畿大学医学部堺病院薬剤部

COP9シグナロソーム5 (COPS5) は転写因子SNAILを脱ユビキチン化することにより肺がんの転移を制御する

○横山 悟<sup>1</sup>、早川 芳弘<sup>1</sup>、櫻井 宏明<sup>2</sup>、済木 育夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野

<sup>2</sup>富山大学大学院 医学薬学研究部 がん細胞生物学研究室

臓器透明化を応用した3Dイメージングによるがん転移の観察

○高橋 恵生、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

EphA2プロテオリシスによるがん悪性化シグナル制御の解明

○越川 直彦<sup>1</sup>、清木 元治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神奈川県がんセ・臨床研

<sup>2</sup>金沢大学医学部

進行胃癌におけるゲノム解析によるリンパ性転移様式の検討

○羽田 真朗<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、雨宮 健司<sup>2</sup>、中込 博<sup>1</sup>、  
小嶋 裕一郎<sup>3</sup>、望月 仁<sup>2,3</sup>、小俣 政男<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>山梨県立中央病院 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>山梨県立中央病院 消化器内科

<sup>4</sup>東京大学

## ワークショップ 6

### 細胞周期・細胞死・がん代謝

モデレーター

酒井 敏行（京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的癌予防医学）

内藤 幹彦（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）

HDAC阻害剤OBP-801とcelecoxibとの併用による、膀胱癌に対する分子標的治療戦略

○堀中 真野、酒井 敏行

京都府立医科大学 大学院 医学研究科 分子標的癌予防医学

核小体による細胞分裂監視

○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>鹿児島大院 医歯学総合 分子腫瘍分野

<sup>2</sup>鹿児島大院 理工学 生命化学専攻

<sup>3</sup>鹿児島大院 理工学 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

トリフルリジン誘導性DNA複製ストレスががん細胞の運命に及ぼす影響

○北尾 洋之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>九州大院 医 がん分子病態学講座

<sup>2</sup>九州大院 薬 抗がん剤育薬共同研究部門

腫瘍内heterogeneityとがんの治療抵抗性

○増井 憲太、原地 美緒、柴田 亮行

東京女子医科大学 医学部 第一病理

がん特異的代謝におけるmiR-34aの機能解析

○谷口 高平<sup>1</sup>、杉戸 信彦<sup>2</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>、内山 和久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪医科大学 一般・消化器外科学教室

<sup>2</sup>岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

## ワークショップ 7

### ケミカルバイオロジー

モデレーター

井本 正哉（慶應義塾大学理工学部 生命情報学科）

清水 史郎（慶應義塾大学理工学部 応用化学科）

IAPアンタゴニストLCL161誘導体を導入したSNIPERによる効果的なプロテインノックダウン

○大岡 伸通、奥平 桂一郎、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

Intervenolin誘導体による新規ピロリ菌除菌治療

○大石 智一<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>1</sup>、川田 学<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>微生物化学研究所（微化研）沼津支所

<sup>2</sup>微生物化学研究所（微化研）第1生物活性

## 前立腺癌細胞におけるレスベラトロールの新規分子標的DDX5の同定

- 飯泉 陽介、渡邊 元樹、酒井 敏行  
京都府立医科大学 大学院医学研究科 分子標的癌予防医学

## がんゲノムを標的にしたピロールイミダゾールポリアミド化合物薬物複合体

- 永瀬 浩喜<sup>1,2,3</sup>、越川 信子<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉がんセ・がん遺伝創薬  
<sup>2</sup>千葉大学 医学薬学府 分子腫瘍生物学  
<sup>3</sup>千葉がんセ・がん先進

## DSE-FRET assay を応用して得られた TRF2-telomere DNA 結合阻害剤

- 城間 喜智、木根原 匡希、嶋本 顕、田原 栄俊  
広島大学 細胞分子生物学研究室

## ワークショップ 8

### ドラッグデリバリーシステム・その他

#### モデレーター

- 櫻井 和朗 (北九州市立大学 国際環境工学部 環境生命工学科)  
喜納 宏昭 (ナノ医療イノベーションセンター 片岡・喜納ラボ)

## pH応答性ナノミセルは、PTEN/VHL発現欠失スニチニブ耐性腎癌に対して有効であり、転移に対しても著効を示す

- 喜納 宏昭<sup>1</sup>、片岡 一則<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>ナノ医療イノベーションセンター 片岡・喜納ラボ  
<sup>2</sup>東京大学政策ビジョン研究センター

## 細胞外小胞の脂質組成から見出した新規がん標的型DDS

- 戸田 侑紀、芦原 英司  
京都薬科大学 病態生理学分野

## アルブミンをキャリアに用いたホウ素デリバリーシステムの構築

- 中村 浩之、佐藤 伸一  
東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究科

## ペプチド/CpG/ $\beta$ -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>1,2</sup>  
<sup>1</sup>北九州市立大学 環境技術研究所  
<sup>2</sup>JST, CREST

## Mycタンパク質分解に基づく腫瘍細胞の悪性形質低下誘導

- 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

## ワークショップ 9

### がん微小環境・血管新生・低酸素

#### モデレーター

- 川田 学 (微生物化学研究所 第1生物活性研究部)  
阿部 竜也 (佐賀大学医学部 脳神経外科)

## 単球・マクロファージの遊走促進分子FROUNTを標的としたがん微小環境制御

- 遠田 悦子<sup>1</sup>、永瀬 浩喜<sup>2</sup>、松島 綱治<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教室  
<sup>2</sup>千葉県がんセンター研究所

## 翻訳因子eIF5AによるHIF-1 $\alpha$ の活性制御

- 伊藤 昭博<sup>1,2</sup>、室井 誠<sup>3</sup>、長田 裕之<sup>3</sup>、吉田 稔<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理研 化学遺伝  
<sup>2</sup>理研 環境資源 ケミカルゲノミクス  
<sup>3</sup>理研 環境資源 ケミカルバイオロジー

## 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 細胞情報学教室

## がん微小環境と腎細胞がん細胞の相互作用を介した好中球依存的な肺転移促進機構の解明

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

## Mint3は線維芽細胞においてL1CAM の発現を誘導しインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ を介したがん細胞増殖と造腫瘍能を促進する

- 坂本 毅治<sup>1</sup>、清木 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

## ワークショップ 10

### 耐性因子・感受性因子①

#### モデレーター

- 西田 升三 (近畿大学薬学部医療薬学科 薬物治療学研究室)  
中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座 泌尿器科学分野)

## Nicotinamide phosphoribosyltransferase阻害剤耐性ヒトがん細胞株の薬剤耐性機構の解析

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

## 非小細胞肺癌におけるAKT/FOXO3シグナルを介したLKB1活性を基盤としたMEK阻害薬の感受性機構の解明

- 山田 忠明  
京都府立医科大学 呼吸器内科

## 疾患由来人工多能性幹細胞を用いたチロシンキナーゼ耐性慢性骨髄性白血病細胞の表面抗原ADAM8 (CD156)の同定

- 宮内 将、黒川 峰夫  
東京大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学

## 慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性にMET/ERK及びMET/JNK経路が寄与する

○椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、河本 雄一<sup>1</sup>、浅野 良太<sup>1</sup>、川島 啓司<sup>1</sup>、藤本 伸一郎<sup>1,2</sup>、山添 謙<sup>3</sup>、西田 升三<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療

<sup>2</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

<sup>3</sup>近畿大学医学部堺病院薬剤部

## 多発性骨髄腫でのメルファラン耐性にはシグナル経路活性化を介したHIF-1 alphaの過剰発現が寄与する

○友成 佳加<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、河本 雄一<sup>1</sup>、浅野 良太<sup>1</sup>、川島 啓司<sup>1</sup>、藤本 伸一郎<sup>1,2</sup>、山添 謙<sup>3</sup>、西田 升三<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療

<sup>2</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

<sup>3</sup>近畿大学医学部堺病院薬剤部

## ワークショップ 11

### 免疫療法・抗体療法

#### モデレーター

西岡 安彦（徳島大学大学院医歯薬学研究所 呼吸器・膠原病内科学分野）

早川 芳弘（富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野）

#### 小型抗体代替分子の創出に向けた低分子量足場タンパク質の探索

○門之園 哲哉、太田 優美、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学院

#### W11-2 がん浸潤リンパ球の抗原受容体次世代シーケンスに基づく新規胃がん分子標的治療法の探索

○加藤 洋人  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野

#### 非小細胞肺癌に対するNivolumabの治療効果予測としてのCtDNAの早期推移の検討

○飯島 裕基<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、後藤 太郎<sup>1</sup>、雨宮 健司<sup>2</sup>、小俣 政男<sup>3</sup>

<sup>1</sup>山梨県立中央病院 肺がん・呼吸器病センター

<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

#### 固形がんに対する抗GPC3/抗CD3 T細胞リダイレクティング二重特異性抗体の開発

○岸下 昇平  
中外製薬（株） プロジェクト推進部

#### 悪性リンパ腫細胞やATL細胞をアナポコーシス（Anapocosis）によって破壊する治療抗体

○松岡 周二  
順天堂大学 医学部 病理・腫瘍学講座

## ワークショップ 12

### 耐性因子・感受性因子②

#### モデレーター

野口 耕司（慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座）

西谷 直之（岩手医科大学薬学部 情報薬科学講座）

#### Bromodomain and extraterminal domain阻害剤JQ1に対する耐性形質の解析

○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

#### Quizartinib耐性に対するHSP90阻害薬の効果

○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

#### 上皮間葉移行に着目したカバジタキセル耐性去勢抵抗性前立腺癌克服戦略

○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

#### 乳癌におけるエリブリン療法耐性機序と免疫微小環境の関連

○後藤 航、柏木 伸一郎、浅野 有香  
大阪市立大学大学院 腫瘍外科学

#### 分子内架橋型BIG3-PHB2相互作用阻害ペプチドERAPIによるホルモン依存性乳がん新規治療法の開発

○吉丸 哲郎、松下 洋輔、片桐 豊雅  
徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

## ポスターセッション 1

### ゲノム・エピゲノム・核酸医薬

#### モデレーター

近藤 豊（名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学）

#### Precision Medicineを志向した次世代型のChIP-seq法の開発と今後の展開

○金子 修三、浜本 隆二  
国立がん研究センター がん分子修飾制御学分野

#### 骨髄異形成症候群のアザシチジン（5-AC）による治療効果はシチジンデアミナーゼのメチル化が鍵を握る

○村上 雄一<sup>1,2</sup>、木村 芳三<sup>3</sup>、河原 明彦<sup>4</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、檜垣 浩一<sup>3</sup>、今村 豊<sup>5</sup>、岡村 孝<sup>5</sup>、桑野 信彦<sup>1</sup>、小野 眞弓<sup>2</sup>

<sup>1</sup>聖マリア健康科学研究所

<sup>2</sup>九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座

<sup>3</sup>聖マリア病院 病理診断科

<sup>4</sup>久留米大学病院 病院病理部

<sup>5</sup>聖マリア病院 血液内科

#### ヒストンメチル化酵素EZH2を標的とした子宮体癌における新規エピゲノム創薬の検討

○大木 慎也<sup>1</sup>、曾根 献文<sup>1</sup>、浜本 隆二<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科・医学部 生殖発達加齢医学専攻

<sup>2</sup>国立がん研究センター 研究所 がん分子修飾制御学分野

## BRCA1/2 遺伝子変異のCombined Annotation Dependent Depletion(CADD)評価と臨床像の対比

- 井上 正行<sup>1</sup>、中込 博<sup>1</sup>、望月 仁<sup>2</sup>、坂本 育子<sup>3</sup>、  
弘津 陽介<sup>2</sup>、小俣 政男<sup>2,4</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>山梨県立中央病院 婦人科  
<sup>4</sup>東京大学

## 急性骨髄性白血病細胞株Kasumi-1における Am80 (タミパロテン) と各種エピジェネティック阻害薬との併用効果

- 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

## mTOR複合体はEZH2を介して悪性脳腫瘍のエピジェネティクスを制御する

- 原地 美緒、増井 憲太、柴田 亮行  
東京女子医科大学 第一病棟

## ポリコムタンパク複合体を標的とした新規治療薬の開発

- 新城 恵子<sup>1</sup>、伊藤 昭博<sup>2</sup>、吉田 稔<sup>2</sup>、近藤 豊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科  
<sup>2</sup>理化学研究所 化学遺伝学研究室

## 難治性膵臓がんを標的としたPRPF19に対するsiRNAの核酸医薬への応用

- 矢野 公義<sup>1</sup>、塩谷 文章<sup>2</sup>、木根原 匡希<sup>1</sup>、嶋本 顕<sup>1</sup>、  
田原 栄俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室  
<sup>2</sup>国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野

## がん治療を目指した老化誘導能を有するmicroRNAsの探索

- 木根原 匡希、山本 佑樹、嶋本 顕  
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 2 免疫療法・抗体療法

### モデレーター

後東 久嗣 (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)

### 抗腫瘍性免疫におけるASK1の機能解析

- 布施 耕介、神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲  
東大院薬 細胞情報

### 非小細胞肺癌におけるPD-L2発現のEGFR・ALK変異による制御

- 柴原 大典<sup>1,3</sup>、東 公一<sup>2</sup>、岡本 勇<sup>1</sup>、中西 洋一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設  
<sup>2</sup>久留米大学医学部 呼吸器内科  
<sup>3</sup>琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座

## 肺がん細胞における緑茶カテキンのサイトカイン誘導性PD-L1発現の阻害

- ラワンカン アンチェリー<sup>1,2</sup>、飯田 圭介<sup>3</sup>、  
菅沼 雅美<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉大学大学院 理工学研究科  
<sup>2</sup>埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所  
<sup>3</sup>千葉大学大学院 理学研究科

## ヒトフィブロネクチンIII型ドメインを利用した抗HER2抗体代替分子の開発

- 太田 優美、門之園 哲哉、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学大学院 生命理工学院

## 免疫療法・分子標的治療において新たに認識すべき皮膚障害の可能性

- 清原 祥夫  
静岡県立静岡がんセンター

## 悪性胸膜中皮腫同所移植マウスモデルに対する新規マウス抗ポドプラニン抗体LpMab-21による抗腫瘍効果の検討

- 和泉 俊尋<sup>1</sup>、阿部 真治<sup>1</sup>、荻野 広和<sup>2</sup>、後東 久嗣<sup>2</sup>、  
埴淵 昌毅<sup>2</sup>、加藤 幸成<sup>3</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野  
<sup>2</sup>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  
<sup>3</sup>東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬

## 濾胞性ヘルパーT細胞から産生されるIL-4は抗腫瘍免疫を抑制する

- 城田 英和、伊藤 祝栄、石岡 千加史  
東北大学病院 腫瘍内科

## 肺癌・悪性胸膜中皮腫に対する抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体と化学療法の併用効果の基礎的検討

- 大塚 憲司、埴淵 昌毅、後東 久嗣、西岡 安彦  
徳島大学大学院医歯薬研究部呼吸器膠原病内科学

## ポスターセッション 3 キナーゼ阻害剤

### モデレーター

西條 憲 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野)

### EGFR-TKIの副作用を回避する化合物の表現型基盤探索

- 西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅  
岩手医科大学 薬学部 情報薬科学講座

### FPO01を用いた3D培養法におけるMEK阻害剤のがん細胞増殖促進作用

- 金木 達朗  
日産化学工業 (株) 生物科学研究所

### 多標的キナーゼ阻害薬としてのテルペノイド類化合物の同定

- 近松 園子<sup>1</sup>、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>東北医科薬科大学薬学部医薬合成化学教室

### NCOA4-RETに対するアレクチニブの阻害効果

- 新井 祥子、谷本 梓、西山 明宏、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

## L858R/T790M/C797S変異に有効なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤

- 福田 勉<sup>1</sup>、石橋 郁人<sup>2</sup>、岩尾 正倫<sup>1</sup>、奥 裕介<sup>3</sup>、西谷 直之<sup>3</sup>、上原 至雅<sup>3</sup>、且 慎吾<sup>4</sup>、矢守 隆夫<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>長崎大学大学院 工学研究科  
<sup>2</sup>長崎大学大学院 水産・環境科学研究科  
<sup>3</sup>岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学講座  
<sup>4</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

## 選択的TRK阻害剤CH7057288のNTRK融合遺伝子陽性がんに対する抗腫瘍効果

- 田中 浩  
中外製薬株式会社 鎌倉研究所

## ポスターセッション 4

### バイオマーカー

#### モデレーター

大野 真司 ((公財)がん研究会有明病院 乳腺センター)

#### 次世代シーケンス解析によるBRCA1/2遺伝子変異とコピー数異常の高精度同時測定系の構築

- 弘津 陽介<sup>1</sup>、中込 博<sup>2</sup>、坂本 育子<sup>3</sup>、望月 仁<sup>1</sup>、小俣 政男<sup>1,4</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 乳腺外科  
<sup>3</sup>山梨県立中央病院 産婦人科  
<sup>4</sup>東京大学

#### NDRG1/GSK3β/AKT/S6シグナルによるGlioblastoma生存・増殖の新しい制御機構

- 伊藤 寛<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、村上 雄一<sup>2,3</sup>、柴田 智博<sup>2</sup>、桑野 信彦<sup>3</sup>、阿部 竜也<sup>1</sup>、小野 眞弓<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学医学部脳神経外科  
<sup>2</sup>九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座  
<sup>3</sup>聖マリア健康科学研究所

#### 胃癌患者におけるLRG1高発現は予後マーカーとしての検討

- 高橋 剛<sup>1</sup>、山本 昌明<sup>1</sup>、菅生 貴仁<sup>1</sup>、世良田 聡<sup>2</sup>、田中 晃司<sup>1</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  
<sup>2</sup>高知大学 次世代医療創造センター TR部門

#### 口腔扁平上皮癌における転移関連 microRNA の探索

- 徳善 紀彦、中城 公一  
愛媛大学大学院 医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座

#### 乳癌患者における末梢血中PD-1、PDL1発現とその臨床的意義の検討

- 野田 美和<sup>1</sup>、増田 隆明<sup>1</sup>、江口 英利<sup>1</sup>、猪股 雅史<sup>2</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>大分大学医学部 消化器外科・小児外科

## 高感度トランスポゾントラップベクターを用いた遺伝子発現応答細胞の単離

- 石川 公輔<sup>1,2</sup>、仙波 憲太郎<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>2</sup>早稲田大学 生命医科学科  
<sup>3</sup>福島医科大学 遺伝子機能解析分野

## 脂質ラジカル検出プローブの開発とその応用

- 松岡 悠太  
九州大学大学院 薬学研究院 生命物理化学分野

## 高感度トランスポゾントラップベクターを用いた薬剤刺激応答細胞単離技術の開発

- 若林 佑太郎<sup>1</sup>、石川 公輔<sup>1,2</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学大学院 先進理工学研究科 生命医科学専攻  
<sup>2</sup>一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>3</sup>福島医大・医産TRセンター・遺伝子機能解析分野

## ポスターセッション 5

### 耐性因子・感受性因子①

#### モデレーター

田沼 靖一 (東京理科大学薬学部 生化学教室)

#### 第三世代EGFR-TKIオシメルチニブ耐性にAXL/SFK/AKT経路の活性化が新たに関与する

- 日下部 大樹<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、村上 雄一<sup>2,3</sup>、柴田 智博<sup>2</sup>、東 公一<sup>4</sup>、桑野 信彦<sup>3</sup>、小野 眞弓<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学 大学院 薬学府 生命物理化学分野  
<sup>2</sup>九州大学 大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学講座  
<sup>3</sup>聖マリア健康科学研究所  
<sup>4</sup>久留米大学 医学部 呼吸器内科

#### EGFR変異肺癌におけるHDAC3を標的としたBIM遺伝子多型に起因するOsimertinib抵抗性の克服

- 谷本 梓、竹内 伸二、矢野 聖二  
金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科

#### NAD<sup>+</sup>生合成経路のkey enzyme, nicotinamide phosphoribosyltransferaseを標的とした新規がん剤の創製

- 佐藤 聡<sup>1</sup>、萩野 暢子<sup>1</sup>、大山 貴央<sup>2</sup>、阿部 英明<sup>2</sup>、中村 浩之<sup>3</sup>、田沼 靖一<sup>1,4</sup>  
<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 生化学教室  
<sup>2</sup>ヒノキ新薬株式会社  
<sup>3</sup>東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所  
<sup>4</sup>東京理科大学 ゲノム創薬研究センター

#### cMET増幅を介したALK阻害薬耐性とその克服法

- 小池 清恵<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>、片山 量平<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部  
<sup>2</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター

#### 神経膠芽腫に対して有効な新規がん剤の創製

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

## ポスターセッション 6

### 耐性因子・感受性因子②

モデレーター

北尾 洋之 (九州大学大学院薬学研究院 抗がん剤育薬共同研究部門)

Triple negative乳癌に対する新規治療戦略の開発を目指したeribulinとpaclitaxelの相乗的抗腫瘍効果の解析

○大場 崇旦、家里 明日美、三浦 健太郎、伊藤 研一  
信州大学 医学部 乳腺内分泌・呼吸器外科部門

シスプラチン持続暴露によるEMT誘導機構の解析

○田代 悦、井本 正哉  
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

がん遺伝子産物YAPの不活性化は、Wee1キナーゼ阻害薬AZD1775に対する感受性を導く

○奥 裕介、西谷 直之、上原 至雅  
岩手医科大学・薬学部・情報薬科学講座

Src阻害はRANK/RANKLによる多発性骨髄腫での抗がん剤耐性を克服する

○西田 升三、椿 正寛、武田 朋也、友成 佳加、浅野 良太、河本 雄一、川島 啓司  
近畿大・薬・薬物治療

ピリミジン合成経路に関わるThymidine kinase 1の発現消失によるFTD耐性化メカニズムの検討

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

腎癌における新規分子標的治療薬に対する耐性化機序の解明

○榎田 英樹、吉野 裕史、中川 昌之  
鹿児島大学医歯学総合研究科泌尿器科学分野

## ポスターセッション 7

### がん代謝

モデレーター

後藤 典子 (金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野)

PHGDHは膀胱癌において治療標的となりうる

○吉野 裕史、榎田 英樹、中川 昌之  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

EGFRvIII依存性腫瘍および3D-spheroid形成抑制物質Ertredinによる呼吸鎖複合体およびSTAT3活性化阻害

○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  
<sup>2</sup>上武大学

MTHFD1Lの乳癌における役割

○西村 和記、西村 建徳、後藤 典子  
金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野

肺がんにおけるMTHFD2の役割

○西村 建徳<sup>1</sup>、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 分子病態研究分野  
<sup>2</sup>東京大学 医科学研究所 分子療法分野

抗トASCT2モノクローナル抗体の胃がんに対する抗腫瘍効果

○笹川 綾<sup>1</sup>、石井 俊彦<sup>1</sup>、山野 和也<sup>1</sup>、高橋 健<sup>2</sup>、中村 和靖<sup>1</sup>、中井 龍一郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>協和発酵キリン株式会社 研究開発本部  
<sup>2</sup>協和発酵キリン株式会社 メディカルアフェアーズ

## ポスターセッション 8

### がん微小環境・血管新生・低酸素①

モデレーター

富田 章弘 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部)

浸潤性腸がんのmTOR阻害薬抵抗性獲得にはがん微小環境が関与する

○青木 正博、藤下 晃章  
愛知県がんセンター 研究所 分子病態学

Auranofinによる栄養飢餓選択的毒性

○小野寺 威文<sup>1</sup>、百瀬 功<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>2</sup>、川田 学<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 沼津支所  
<sup>2</sup>がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

Mubritinibのグルコース飢餓選択的な殺細胞効果

○国政 和宏<sup>1</sup>、竹居 修平<sup>1,2</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財) がん研 がん化療セ ゲノム研  
<sup>2</sup>東大院 新領域 メディカル情報生命

小胞体ストレス下におけるPERK活性依存的なLGR5生合成の制御

○岡本 有加、小井土 大、富田 章弘  
(公財) がん研 がん化療セ ゲノム研究部

新規海洋天然物biakamide類の栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性とその作用メカニズム

○石田 良典、古徳 直之、荒井 雅吉  
大阪大学大学院薬学研究所天然物化学分野

がん微小環境のエネルギー代謝を標的とするがん治療薬の開発

○境 崇行、平山 祐、辻 美恵子、永澤 秀子  
岐阜薬科大学

## ポスターセッション 9

### がん微小環境・血管新生・低酸素②

モデレーター

江幡 正悟 (東京大学大学院医学系研究科 分子病理学)

胃癌周囲微小環境におけるCD9陽性エクソソームの意義

○三木 友一朗、八代 正和、奥野 倫久、北山 紀州、豊川 貴弘、田中 浩明、六車 一哉、平川 弘聖、大平 雅一  
大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科学

NDRG1による血管内皮VEGF/VEGFR2シグナルの特異的制御ーがん血管新生標的治療の創出を目指して

- 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>、  
桑野 信彦<sup>3</sup>、小野 眞弓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院 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

8-azaguanineによる肺がんー間質相互作用を介した肺がん細胞の増殖阻害

- 川田 学<sup>1,2</sup>、雨宮 昌秀<sup>1</sup>、大石 智一<sup>2</sup>、吉田 潤次郎<sup>1</sup>、  
立田 大輔<sup>1</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

治療抵抗性子宮頸癌におけるCD44v及びxCTを標的とする治療法の検討

- 森 美奈子<sup>1</sup>、鈴木 紀子<sup>1</sup>、平山 祐<sup>2</sup>、辻 美恵子<sup>2</sup>、  
永澤 秀子<sup>2</sup>、森重 健一郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学 医学部 産科婦人科学教室  
<sup>2</sup>岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学研究室

すい臓がん細胞の薬剤感受性に与える間質細胞の影響

- 立田 大輔<sup>1</sup>、吉田 潤次郎<sup>1</sup>、大石 智一<sup>2</sup>、  
川田 学<sup>1,2</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

肺がん細胞株を用いた休眠がん細胞標的薬剤の治療有効性評価

- 遠藤 みのり<sup>1</sup>、門之園 哲哉<sup>1</sup>、酒井 栞<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 生命理工学院  
<sup>2</sup>大阪府立成人病センター

肺がん骨転移におけるRANKL標的治療の限界と可能性

- 山子 泰斗、後東 久嗣、西條 敦郎、埴淵 昌毅、  
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

## ポスターセッション 10

### 転移・浸潤①

モデレーター

宮澤 恵二 (山梨大学医学部・大学院総合研究部  
医学域 生化学講座第2教室)

尾動脈移植による簡便かつ高効率な骨転移モデルマウス

- 口丸 高弘、片岡 直也、門之園 哲哉、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学院

TRIM21による転写因子SALL4の翻訳後制御機構

- 伊東 潤二、戸井 雅和  
京都大学大学院医学研究科乳腺外科学

NF-κB阻害剤DHMEQによるマウス形質細胞腫SP-2/O細胞のMMP-9およびMMP-13が関与する浸潤の抑制と抗がん剤感受性の増強

- Sidthipong Kulrawee、宇梶 珠未、梅澤 一夫  
愛知医科大学 医学部 分子標的薬学講座

乳癌細胞におけるZEB1/ZEB2の発現調節機構

- 齊藤 正夫<sup>1,2</sup>、宮澤 恵二<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学院総合研究部・基礎医学域・医学教育センター  
<sup>2</sup>山梨大学院総合研究部・基礎医学域・生化学第2

Multi-organ metastasis誘導遺伝子HNF1Bの同定と機能解析

- 中山 淳<sup>1,4</sup>、藤元 次郎<sup>1,2,3</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学大学院 先進理工学研究家 生命医科学専攻  
<sup>2</sup>一般社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>3</sup>福島県立医科大学 TRセンター 遺伝子機能解析分野  
<sup>4</sup>産総研 生体システムビッグデータ解析OIL

VEGF-A/Neuropilin-1シグナルを阻害する膜透過性ペプチドは、腫瘍の成長と転移を抑制する

- 吉田 亜佑美<sup>1,2</sup>、清水 昭男<sup>3,4</sup>、門之園 哲哉<sup>5</sup>、  
近藤 科江<sup>5</sup>、瀬尾 美鈴<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>京都産業大学大学院 工学 生物工学  
<sup>2</sup>国立循環器病研究センター研究所 分子病態部  
<sup>3</sup>京都産業大学 総合生命科学部 生命システム学科  
<sup>4</sup>滋賀医科大学 分子病態生化学  
<sup>5</sup>東京工業大学 生命理工学院  
<sup>6</sup>ハーバード大学 医学部 ボストン小児病院

## ポスターセッション 11

### 転移・浸潤②

モデレーター

矢野 博久 (久留米大学医学部 病理学講座)

同時性子宮内膜癌、卵巣癌の分子生物学的検討

- 坂本 育子<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、雨宮 健司<sup>1,3</sup>、望月 仁<sup>2</sup>、  
小山 敏雄<sup>3</sup>、小俣 政男<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 産婦人科  
<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 病理診断科

肺癌マクロファージ由来ロイコトリエンB4の、マウス肝がん細胞による肺転移過程への関与

- 野阪 拓人<sup>1,3</sup>、西村 建徳<sup>2</sup>、向田 直史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野  
<sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野  
<sup>3</sup>福井大学医学部 第二内科

多発骨髄腫の骨髄内転移機構の解明

- 三嶋 雄二、國吉 良子、照井 康仁、畠 清彦  
がん研 化療セ 臨床部

カチオンリボソームによる膵臓がんの転移抑制

- 元村 宗誠、栗山 公佑、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

肺がん転移抑制の新しい分子標的：受容体型チロシンキナーゼAXL

- 菅沼 雅美<sup>1</sup>、飯田 圭介<sup>2</sup>、ラワンカン アンチェリー<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>埼玉大学大学院 理工学研究科  
<sup>2</sup>千葉大学大学院 理学研究科

口腔がん細胞相互作用におけるPLOD2の役割

- 齋藤 憲、近藤 英作  
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学



## 肝細胞癌におけるregulator of G-protein signaling 5の発現と機能について

- 福嶋 浩人<sup>1</sup>、水洗 慎司<sup>1</sup>、大家 真治<sup>1</sup>、矢野 博久<sup>2</sup>、小笠原 幸子<sup>2</sup>、安陪 由思<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>大鵬薬品工業株式会社 研究本部  
<sup>2</sup>久留米大学医学部 病理学講座

## ポスターセッション 12

### 増殖因子・サイトカイン・発がん機構

#### モデレーター

片桐 豊雅（徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野）

#### IL-8によるG2M期同調細胞の細胞死誘導

- 久富 寿  
成蹊大学 理工学部 物質生命理工学科

#### 多発性骨髄腫でのMIP-1 alphaオートクラインは抗がん剤の感受性を低下させ抗がん剤耐性に寄与する

- 河本 雄一<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、浅野 良太<sup>1</sup>、川島 啓司<sup>1</sup>、眞下 恵次<sup>1,2</sup>、阪口 勝彦<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

#### 小細胞肺癌におけるTrkB、BDNFの発現の検討

- 木村 信一、岡本 勇、中西 洋一  
九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

#### 肺多形癌におけるevolutionary phylogenyの検討

- 中込 貴博<sup>1</sup>、後藤 太郎<sup>1</sup>、雨宮 健司<sup>2</sup>、弘津 陽介<sup>2</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 肺がん・呼吸器病センター 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

#### 腸管腫瘍増大化におけるApoc3タンパク質の役割

- 和田 守正  
長崎国際大学 薬学部 薬学科

#### 活性型EGFR遺伝子変異陽性肺がんにおけるβ-catenin活性制御メカニズムの解明とその役割

- 藤井 昌学、小林 進  
ベイスラエルデーコネスメディカルセンター  
血液・腫瘍内科

## ポスターセッション 13

### がん遺伝子・がん抑制遺伝子・DNA修復

#### モデレーター

仙波 憲太郎（早稲田大学生命医科学科）

#### 新規HER2切断酵素TMPRSS4の同定と活性化機構の解析

- 藤元 次郎<sup>1,2</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科  
<sup>2</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>3</sup>福島医科大学 医療-産業TRセンター

#### FOXA1/mTORを標的とするmicroRNAと乳がんにおけるエストロゲン依存性

- 小根山 千歳  
愛知県がんセンター研究所 感染腫瘍学

#### 胸腺上皮性腫瘍におけるBMP7発現の意義

- 三浦 健太郎、伊藤 研一、家里 明日美、大場 崇旦  
信州大学 医学部 外科学第二講座 乳腺内分泌呼吸器外科部門

#### 濾胞性リンパ腫進展時のAID発現抑制と関連遺伝子の探索

- 薬師神 芳洋<sup>1</sup>、長谷部 晋士<sup>1</sup>、安川 正貴<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>愛媛大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学  
<sup>2</sup>愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学

#### マウスモデルを用いたDNA損傷応答制御による治療関連白血球発症抑制の試み

- 岡田 齊<sup>1,2</sup>、古室 暁義<sup>1</sup>、上田 健<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 生化学  
<sup>2</sup>近畿大学 アンチエイジングセンター

#### 乳癌細胞においてTRESK2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>1</sup>  
<sup>1</sup>新潟大学 大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理学分野  
<sup>2</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学

## ポスターセッション 14

### 細胞死

#### モデレーター

松本 陽子（崇城大学大学院 工学研究科 応用生命科学専攻）

#### レバミピドはAkt及びmTORを阻害することで抗がん剤の感受性を増加させる

- 川島 啓司、椿 正寛、武田 朋也、友成 佳加、浅野 良太、河本 雄一、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療

#### トレハロースリポソームの肺がん細胞に対するアポトーシス誘導

- 桑原 啓司、波多江 悠、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### PioglitazoneはSTAT3阻害を介してSurvivinの発現低下及びAIFの発現増加によりアポトーシスを誘導する

- 浅野 良太<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、武田 朋也<sup>1</sup>、友成 佳加<sup>1</sup>、河本 雄一<sup>1</sup>、川島 啓司<sup>1</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・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

#### ハイブリッドリポソームのがん細胞への特異的蓄積によるin vivoでの大腸がん治療

- 奥村 真樹、小嶋 千晴、辻村 健太、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### ステロイド骨格を持つ薬による芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍の細胞死誘導

- 中西 司、森田 健太郎、吉田 安宏  
産業医大 医学部 免疫学・寄生虫学

## 多発性骨髄腫細胞におけるOridoninの殺細胞効果

○高野 幹<sup>1</sup>、伊藤 薫樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>八戸赤十字病院 血液内科

<sup>2</sup>岩手医科大学 医学部 臨床腫瘍学講座

## ポスターセッション 15

### ケミカルバイオロジー

モデレーター

大岡 伸通 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部)

#### エネルギー代謝を標的とした小分子化合物の探索

○二村 友史、青野 晴美、川谷 誠、長田 裕之

理研 CSRS・ケミカルバイオロジー

#### CFA基を利用した特異的共有結合性EGFR阻害剤の開発とその機能評価

○淵田 大和<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、小野 真弓<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院 薬学研究府 生体分析化学講座

<sup>2</sup>九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学講座

#### migracin脱糖アルデヒド体migracinallによる卵巣がん細胞遊走・浸潤の抑制

○宇梶 珠未、林 音知、梅澤 一夫

愛知医科大学 医学部 分子標的医薬講座

#### 新規白血病治療薬候補vibsanin Aの構造活性相関解析

○松木 渉、宮寄 奏、笹澤 有紀子、清水 史郎

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

#### 新規がんタンパク質dynAPによる腫瘍形成機構の解明：dynAP発現依存的なスフェロイド形成の阻害剤の探索

○田口 大貴、久能 樹、長谷川 慎、佐々木 隆造、

水上 民夫

長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科

#### 概日リズム機構を基盤とした新規抗炎症化合物の探索

○鶴田 朗人

九州大学 薬学研究院 薬剤学分野

#### 去勢抵抗性前立腺がん細胞選択的な制がん剤シーズの探索

○濱村 祐輝<sup>1</sup>、小坂 威雄<sup>2</sup>、田代 悦<sup>1</sup>、大家 基嗣<sup>2</sup>、

井本 正哉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

<sup>2</sup>慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

#### 新規poly(ADP-ribose) glycohydrolase阻害剤創製のための*in silico*研究戦略

○阿部 英明<sup>1</sup>、大山 貴央<sup>1</sup>、佐藤 聡<sup>2</sup>、田沼 靖一<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ヒノキ新薬(株)

<sup>2</sup>東京理大薬・生化学

<sup>3</sup>東京理大ゲノム創薬研セ

#### グルコース非依存性がん代謝機構を標的とした小分子阻害剤の探索

○川谷 誠、青野 晴美、二村 友史、室井 誠、

長田 裕之

理研CSRS・ケミカルバイオロジー研究グループ

## ポスターセッション 16

### リキッドバイオプシー・がん幹細胞・ドラッグデリバリーシステム

モデレーター

河原 明彦 (久留米大学病院 病理診断科・病理部)

#### 高感度EGFR遺伝子変異検出法におけるCellulose beadsを用いたDNA自動抽出装置の有用性

○中島 千穂<sup>1</sup>、安部 友範<sup>1</sup>、佐藤 明美<sup>2</sup>、末岡 栄三朗<sup>2</sup>、

木村 晋也<sup>1</sup>、荒金 尚子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

<sup>2</sup>佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座

#### 肺がん患者における血漿遊離DNAの特性

○安部 友範<sup>1</sup>、中島 千穂<sup>1</sup>、佐藤 明美<sup>2</sup>、末岡 栄三朗<sup>2</sup>、

木村 晋也<sup>1</sup>、荒金 尚子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

<sup>2</sup>佐賀大学医学部 検査部

#### "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

#### 胃がんにおける初期薬剤耐性に対するCD44スプライシング型陽性がん細胞の寄与とその分子機序

○馬島 哲夫<sup>1</sup>、川上 隆兵<sup>1,2</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>(公財)がん研・がん治療セ・分子生物治療

<sup>2</sup>東大院・新領域・メディ・がん分子標的

#### アルテスネイトはミトコンドリア障害を介して幹細胞特異的生存阻害を引き起こす

○渡辺 信元<sup>1</sup>、二村 友史<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>理研 環境資源セ 生理活性物質探索研究U

<sup>2</sup>理研 環境資源セ ケミカルバイオロジーG

#### がん幹細胞における転写因子の発現制御による難治性乳がんの新規治療法の検討

○荻野 敬史<sup>1</sup>、田仲 孝広<sup>1</sup>、岩本 真由香<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院 薬剤学分野

<sup>2</sup>九州大学大学院薬学研究院 (グ)ローカルヘルスケア

分野

#### スタチンは、大腸がん細胞におけるメバロン酸-Yap経路を介した細胞増殖能および幹細胞機能を阻害する

○奥村 祐太<sup>1</sup>、草場 仁志<sup>1</sup>、馬場 英司<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学

#### YB-1アンチセンスDNAのデリバリーシステムの開発のためのヒトDectin-1の機能解析

○藤原 伸旭<sup>1</sup>、和泉 弘人<sup>1,2</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 産業生態科学研究科 呼吸病態学

## ポスターセッション 17

### その他

---

モデレーター

伊東 進 (昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室)

#### 新規ゴルジ阻害剤M-COPAのEGFR-TKI耐性がんに対する抗がん効果

- 大橋 愛美<sup>1</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、片山 量平<sup>2</sup>、赤塚 明宣<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>、椎名 勇<sup>3</sup>、吉松 賢太郎<sup>4</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>1</sup>
  - <sup>1</sup>がん研・化療センター・分子薬理
  - <sup>2</sup>がん研・化療センター・基礎
  - <sup>3</sup>東京理科大学・理学部
  - <sup>4</sup>エーザイ株式会社・筑波研究所

#### 新規ゴルジ体阻害剤M-COPAが抗腫瘍効果を示すがん細胞の探索

- 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>、且 慎吾<sup>1</sup>
  - <sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化療セ 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

#### 抗がん剤作用において影響力のある遺伝子を推定するための遺伝子発現データの統合解析アルゴリズム

- 小井土 大、岡本 有加、富田 章弘  
(公財) がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部

#### がん遺伝子YAPを標的とした抗がん剤開発

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

#### 大腸癌三次元初代培養を用いたハイスループットスクリーニングと30例のパネルを用いた検証

- 井上 正宏  
大阪国際がんセンター

#### Ritonavirとixazomibの併用はコピキチン化蛋白を蓄積することで膀胱癌細胞を死滅させる

- 佐藤 全伯  
防衛医科大学校 泌尿器科学講座

#### トータルシステム型次世代シーケンサーによる遺伝子変異検出の性能評価

- 坂井 和子<sup>1</sup>、土橋 祥子<sup>2</sup>、藤井 信之<sup>3</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>
  - <sup>1</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学教室
  - <sup>2</sup>(株)日立ハイテクノロジーズライフメディカルセンター
  - <sup>3</sup>(株)日立ハイテクノロジーズライフサイエンス事業戦略部

#### マウス腎細胞がんにおけるmTORシグナルの時間薬理学的研究

- 岩本 真由香  
九州大学 薬学研究院 薬剤学分野

#### 腫瘍組織における鉄代謝日周リズムの制御機構

- 田仲 孝広  
九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野



## 基調講演1

# 細胞外小胞を標的としたがん治療戦略の最新動向

モデレーター 藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター)

演者 落谷 孝広 (国立がん研究センター研究所  
分子細胞治療研究分野)

日本がん分子標的治療学会学術集会では、初日の夕方に基調講演を行うことで学術集会をスタートさせることが恒例となっている。小野眞弓先生を会長として開催された第21回日本がん分子標的治療学会学術集会でも、初日の2017年6月14日の17時50分より、国立がん研究センターの落谷先生を演者として、本学会最初のプログラムである基調講演1が行われた。

落谷先生は、現在のがん生物学において大きな注目を集めている細胞外小胞、特にエクソソームに焦点を絞って、がん悪性化における役割を紹介された。エクソソームは多胞性エンドソームから放出される直径が50~150 nmの脂質二重膜を有する小胞である (図1)。がん細胞より分泌される疾患エクソソームは、がんの増殖・浸潤・転移といったがん細胞自身の悪性化を助

長するだけでなく、近傍あるいは遠隔臓器に存在する細胞に疾患エクソソームを受け渡すことで、がん細胞自身の増殖に有利ながん微小環境となるよう血管新生を促進し、血液脳関門を破壊し、転移前ニッチの形成を促進するなど多彩な機能を発揮することを示されていた。

これまでの報告によると、エクソソームはありとあらゆる細胞より分泌され、上記のがんの悪性化だけでなく一般的な細胞間コミュニケーションに重要な役割を果たしていることが示唆されている。こうした細胞間コミュニケーションには、エクソソームに内包されている核酸(miRNAやmRNA)が重要であると示されていた。これまではDNAも内包されており細胞間コミュニケーションに関与していることが示唆されていたが、エクソソームの細胞膜に傷害を与えな

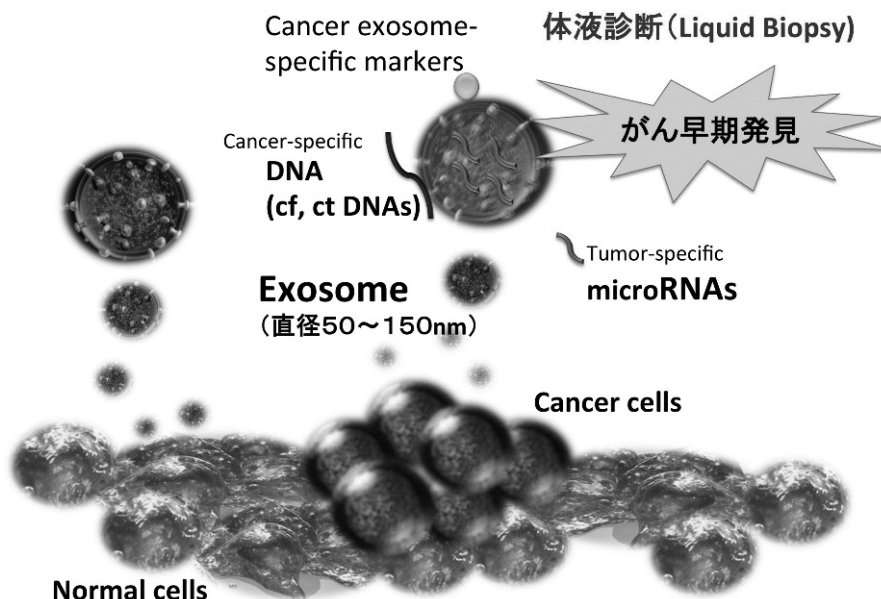


図1

い状況下でDNase処理を行うとDNAが回収されなくなることから、DNAはエクソソームに内包されているのではなくエクソソーム表面に付着している可能性が高く、エクソソームはDNAではなく主にmiRNAやmRNAの運搬に使用されているという話に私自身、認識を新たにさせられた。

また、エクソソームは細胞より分泌される脂質二重膜を有する小胞であることから、分泌される細胞特異的な膜タンパク質も重要な役割を果たしている可能性も指摘されていた。これまではテトラスパニンファミリータンパク質（CD9やCD63など）がエクソソームマーカーの代表として取り上げられる場合が多かったが、がん細胞由来の疾患エクソソーム特異的な表面マーカーが特定されているようで、詳細は話されませんでした。この表面マーカーを用いたがん治療が可能になると力説されていた。エクソソ-

ームの分泌阻害、疾患エクソソーム表面マーカーに対する抗体を用いたエクソソーム除去、エクソソームの取り込み阻害といった3つの手法が（図2）エクソソームを狙った治療法として考えられるが、エクソソームが細胞間コミュニケーションに関与していることを考慮すると、この疾患エクソソーム特異的な表面マーカーを標的にした疾患エクソソームの撃退法が最も可能性があると考えられた。また、こうした疾患エクソソーム表面マーカーの同定は、エクソソームを用いた体液診断（Liquid Biopsy）への応用に弾みをつける可能性があり、がんの早期診断や予後診断などを変革させる可能性を期待させるものであった。

落谷先生の研究がさらに発展し、エクソソーム標的治療といった新たな概念のがん治療法が開発されることを期待したい。

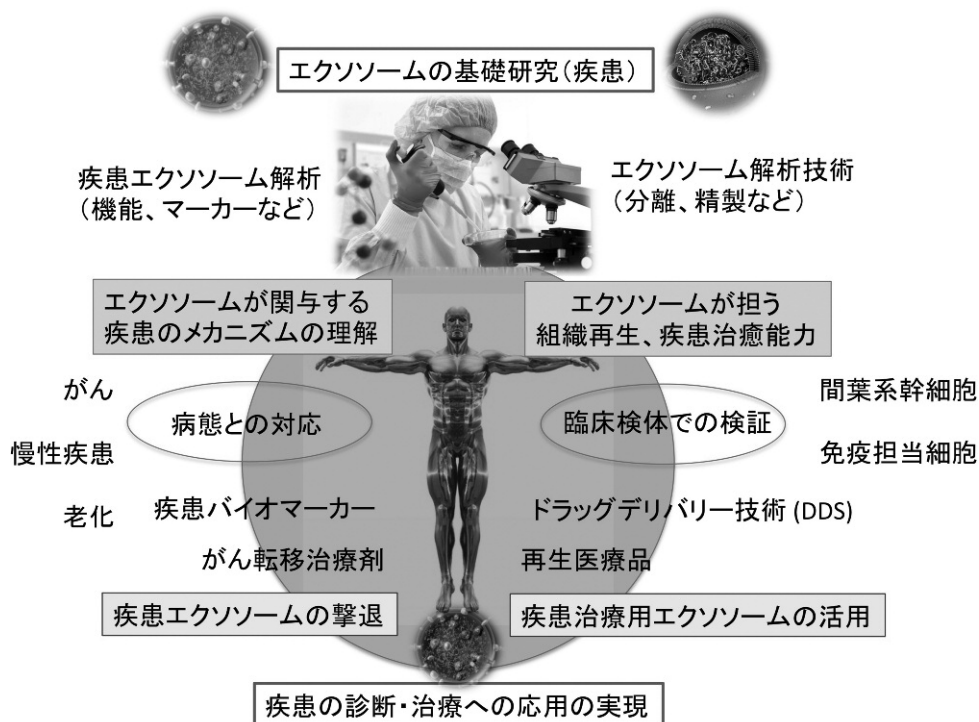


図2



## 基調講演2 ヒトがん幹細胞研究の進歩

モデレーター 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所  
遺伝子制御研究部門)

演 者 赤司 浩一 (九州大学大学院医学研究院  
病態修復内科 (第一内科))

学会3日目の午後に、九州大学医学研究院の赤司浩一教授による基調講演2が行われた。赤司教授は、米国でPIとして活躍されていた当時から、造血系腫瘍のがん幹細胞の研究を行っておられ、がん幹細胞という概念をその黎明期から見てこられた貴重な研究者である。またご自身も白血病幹細胞に関する多くの重要な成果を上げてこられ、本分野の発展に貢献された方であることから、本学会会長である小野教授が基調講演のテーマとして指定された「ヒトがん幹細胞研究の進歩」を語る最も適切な講演者であることは疑う余地はない。学会最終日の午後でありながら会場が満員になったのも、こうした背景があったためと考えられる。以下に赤司教授の講演内容を要約する。

がん幹細胞は、2006年のアメリカがん学会において「腫瘍内に存在し、自己複製能と腫瘍組織を構成するさまざまな系統のがん細胞を生み出す能力を併せ持つ細胞」と定義された。がん化は、正常細胞ががん幹細胞化した時点で成立し、がん幹細胞は腫瘍組織全体を供給しながら拡大・浸潤し、宿主を滅ぼす。治療抵抗性が高いがん幹細胞を根絶することが「治癒」を意味し、一方で、残存がん幹細胞の再活性化は「再発」、がん幹細胞の移動と局所への生着は「転移」を意味する。すなわち、腫瘍の源であるがん幹細胞こそが治療の標的であると言える。

次世代シーケンサーを用いた最近の解析で明らかになってきたことは、殆どの腫瘍組織が、複数の「クローン」つまり、ゲノムレベルで同一の細胞集団から構成されているということ

ある。正常幹細胞は、更なる加齢、放射線、炎症によるゲノム異常の獲得、酸化ストレスや、低酸素刺激をはじめとする微小環境の変化、それによってもたらされるエピジェネティックな変化などにより、生物学的特性の異なる更に多様ながん幹細胞に変化する。いわゆる「がんの不均一性 (tumor heterogeneity)」という概念には、1) 多数のクローンから構成されるという不均一性と、2) クローンにがん幹細胞分画と非がん幹細胞分画で構成されるという不均一性、との二つの意味が含まれる。それ故に、がんは手強い。

正常幹細胞に影響を与えず、がん幹細胞のみを叩くというコンセプトに則り、胃がん及び肺がんではCD44v、骨髄性白血病ではTIM-3を標的にした治療法の開発が進んでいる。がん幹細胞に発現するCD44vは、シスチントランスポーターサブユニットxCTを介したシスチンの細胞内取り込みを促進し、細胞内のグルタチオン濃度を上昇させることで酸化ストレスに対する抵抗性を高めている。一方、TIM-3は、骨髄性白血病において自己再生シグナルを誘導していることが明らかとなった。CD44vもTIM-3も、多くの症例において共通のがん幹細胞特異的表面抗原として抽出されたものである。そのいずれもがん幹細胞維持に関わる機能を担っていることは興味深く、これらの分子の標的としての重要性を示唆している。

がん幹細胞は、正常幹細胞と同様、様々な支持細胞群からなる微小環境の中で維持されており、これを「幹細胞ニッチ」と呼ぶ。ニッチの構成細胞には、癌関連繊維芽細胞 (Cancer

Associated Fibroblast, CAF) や腫瘍関連マクロファージ (Tumor Associated Macrophage, TAM)、微小血管などがあり、サイトカインや接着因子からのシグナルにより、がん幹細胞の自己再生と分化・増殖を制御していると考えられる。したがって将来はがん幹細胞ニッチを標的とした治療も開発されるかも知れない。

がん幹細胞を標的とした治療法の開発のためには、ヒトがん幹細胞の純化・同定や、薬剤のがん幹細胞に対する効果を判定するためのバイオアッセイ系として免疫不全マウスを用いた異種移植モデルの効率も更に上げる必要がある。最近、マウスマクロファージ上のマウスSIRPAがヒト幹細胞上のヒトCD47と結合できないことによるマウスマクロファージの貪食亢進が、異種移植の障害になっていることが明らかになった。我々は、ヒトSIRPAのノックインマウスをベースに現時点で最高効率といえる異種移植モデルを確立している。

現在、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析などの遺伝子解析の進歩によって明らかになった事実に基づいて疾患病態の骨格を描くことにより、さまざまな分子が治療標的候補として抽出されている。しかし、稀少細胞分画であるが故に、がん幹細胞を対象とした網羅的オミクス解析は、未だ発展途上にある。今後、異種移植技術の改良などによる効率の高いがん幹細胞のバイオアッセイや、それらを対象とする高感度オミクス解析技術の開発により、標的細胞としてのがん幹細胞の根絶を目指した新規治療法の開発が進むと考えられる。



## Year in Review 1 KRAS変異がんの治療開発の最新情報

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

演者 矢野 聖二 (金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科)

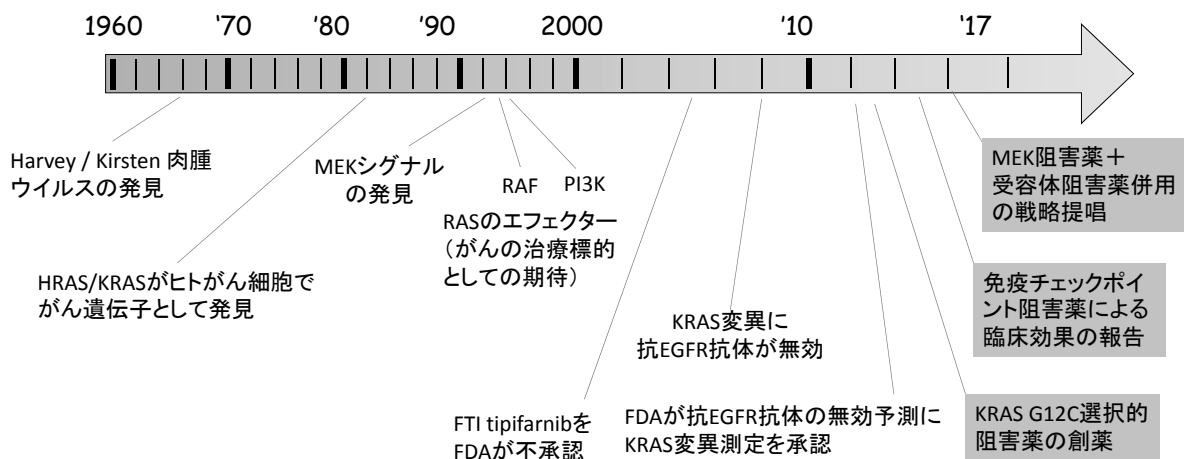
本レビューでは、難攻不落のKRAS変異がんに対する治療戦略の最新情報について、金沢大学の矢野聖二教授よりご解説いただいた。矢野教授はまず、NCI RAS Initiativeなどの世界動向に触れ、我が国の研究体制が立ち遅れていることを指摘した。次に、KRAS活性制御機構としてGDP結合型（不活性型）とGTP結合型（活性型）の相互変換があること、このシグナルがMAPKやPI3K/AKTなどの下流経路を活性化すること、がん原性変異型KRASはこのシグナルを恒常的に活性化し、抗EGFR抗体耐性にも寄与することなど、基本背景を整理した。そして、非小細胞肺がんの約5%、大腸がんの約40%、膵がんの約90%がKRAS変異陽性であり、年間約5万人がKRAS変異関連の腫瘍で死亡していることを強調した。

では、KRASは何故un-druggableなのであろうか。矢野教授は2つの理由を挙げた。第1に、変異KRASとGTPの結合が強固であることに加え、GTPは細胞内に豊富に存在するため、両者の結合を阻害するにはフェムト ( $10^{-15}$ ) M以上の親和

性を有する化合物を創出しなければならない。第2に、KRASの機能発現に必要な、同タンパク質の細胞膜局在を司るファルネシル化を阻害しても、側副機構としてゲラニル化反応が作動してしまう。矢野教授はこれらの代替戦略として、がん原性変異型KRAS<sup>G12C</sup>のGDP結合型（不活性型）に共有結合し、GTP結合型への転換を阻む化合物ARS-853を紹介した。同剤はKRAS<sup>G12C</sup>変異陽性がん細胞の増殖を選択的に抑制する。In vivoでの薬効は示されていないが、同剤は変異型KRASに特異的に作用することから毒性は低いことが期待され、概念的に他の変異型KRASの阻害剤開発にも応用可能であると考えられた。

矢野教授自身らは、KRAS変異肺がんをMEK阻害剤で処理したときに生じる、受容体型チロシンキナーゼのフィードバック活性化の様態が、上皮型腫瘍と間葉型腫瘍で異なることを発見した。教授らは、MEK阻害により、上皮型KRAS変異肺がんではERBB3が、間葉型KRAS変異肺がんではFGFR1がそれぞれ活性化することを突きと

RAS研究の歴史と展望





め、さらに後者の腫瘍増殖がFGFR/MEK両阻害により抑制されることを実証した。Neal Rosen博士らによる同様の成果が*Nature*誌に発表されているが、矢野教授らの発見はこれよりも早く、世界に先駆けて*Cancer Discovery*誌に掲載された。矢野教授は「KRAS変異肺がんは今後、組織診断で上皮型か間葉型かを見極め、前者ではERBB3/MEK阻害剤、後者ではFGFR/MEK阻害剤を選択し、治療効果を臨床レベルで検証したい」と意欲を示した。

最近、KRAS変異肺がんに対して抗PD-1抗体ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害剤が奏効し、全生存期間の延長で比較してもドセタキセルより優位であったことが注目されている（CheckMate057試験）。矢野教授は、この有効性の理由としてKRAS変異肺がんではMAPK経路を介してPD-L1が強発現していること、KRAS変異肺がんは喫煙者に多く、mutation burden（変異の頻度・数）が高いことを指摘した。以上のように、変異型KRASを直接阻害する化合物およびKRAS変異がんの特性を活かした新たな治療法の開発が進んでおり、今後のさらなる進展が期待された。



## Year in Review 2

### 治療抵抗性がんの標的治療に向けたナノDDS開発

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学 大学院医学系研究科 分子病態医学講座)

演者 片岡 一則 (公益財団法人川崎市産業振興財団  
ナノ医療イノベーションセンター、  
東京大学政策ビジョン研究センター)

最近のがん分子標的治療において、分子メカニズムに基づいたターゲットや分子標的コンセプトによるトランスレーショナルリサーチの成功には目を見張るものがある。一方で、治療抵抗性がんやがん幹細胞の克服については、まだまだ課題が多く、難治がん治療は臨床上大きな問題となっている。特に、がん分子標的薬を標的に効率的に到達させるDrug delivery system (DDS) の開発は重要な課題である。

本年度のYear in Review 2では、川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンターセンター長の片岡一則先生に、ナノ医療技術のがん治療への応用の最近の知見をオーバービューして頂いた。具体的には、片岡先生が精力的に研究・開発を進められてきた高分子ミセル型ナノDDSについて、その設計・作製からメカニズムの解明、各種がんに対するin vivoでの効果に至る基礎研究と開発、臨床応用の歴史と最先端の知見をご紹介頂いた。

まず、高分子ミセル型ナノDDSの分子メカニズムについて、ポリエチレングリコール (PEG) 外殻の機能から生体内でのミセルの動態、enhanced permeability and retention (EPR) 効果による特異性が治療に結びつくエビデンスに至るまで、DDSの有用性を詳細に示された。DDSのターゲットについては、特に、難治がんとうがん幹細胞に対する有用性を示された。具体的には、難治性膵がんに対する間質バリアに対する効果、血液脳関門 (BBB) の問題がある悪性脳腫瘍に対してはリガンド導入ミセル型ナノシステムの有用性を示された。さらにがん幹細胞に対して

は、CD44(+)細胞に対する効果から、ABCトランスポーターに対する機能まで紹介された。

ご紹介されたシステムの中には、すでに臨床治験に入って良好な結果がでているものも多い。さらに、内包物については、抗がん剤のみならず核酸など次世代のターゲットについても開発が進んでおり、今後のさらなる発展が期待される。



## Year in Review 3 がん分子標的治療のための分子イメージング

モデレーター 近藤 科江 (東京工業大学生命理工学院)  
演者 渡辺 恭良 (理化学研究所  
ライフサイエンス技術基盤研究センター)

本Year in Reviewでは、分子イメージングという立場から、分子標的治療をどのように発展させていくかという観点で、国内の分子標的治療に関連の深い研究や臨床情報について概説頂いた。分子イメージングの技術は、日進月歩で、原子・分子レベルから、細胞、個体に至るまで、より高感度に、より多様に、定量的に、4次元の情報を得られるようになってきている。

現在、理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターを中心に進められているイメージング戦略研究について紹介があった後、現在進められているがん分子標的のための分子イメージング研究について、以下の4つの項目が主に紹介された。

### 1. PET標識科学の最新の進捗

理研で進められているオリジナルPET分子プローブが274化合物にのぼり、ライブラリー化・データベース化が進んでいる現状と、分子プローブの新たな合成戦略としてスタチン誘導体のリノベーションやホウ素化を経る誘導體化、シアノアレーンのリノベーションなど、入手容易な化合物の迅速な分子プローブ化への技術が進んでいることが紹介された(図1)。これらを基に様々な化学構造に適応可能なホウ素化反応・標識技術の開発を進めており、抗がん剤のリノベーションが進むことが期待できる。

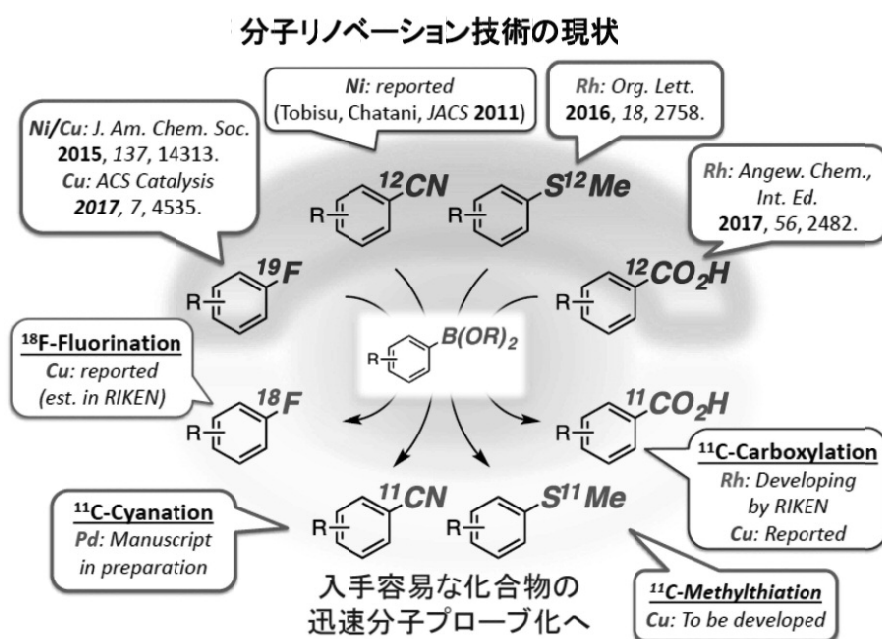


図1

## 2. 核酸医薬開発のための分子イメージング

薬物動態を観察するためのプラットフォームとしてPET研究が進んでいることが紹介された。RI標識したAdductをアルキル化、アミド化、クイックケミストリーなどを用いて核酸に直接標識する方法で、オリゴDNAを標識して動態を経時的に観察したり、コレステロールに標識核酸を導入して肝臓特異的デリバリーをPETで観察したりした例が示された (図2)。

## 3. Exosomeの追跡分子のイメージング

Exosomeの全身動態を定量的かつ高い時空間的分解能で評価する方法を開発するために、Exosomeの表面分子へ直接標識する方法が開発された。PETイメージングを用いたExosome動態研究の有用なツールになると期待される。

## 4. 抗体を用いたイメージングとその進化型

ヒトでの分子イメージングを用いた抗体医薬の適合性、検査法の確立、および、放射線や抗がん剤に耐性のあるがん幹細胞を標的としたPETプローブの開発、がん幹細胞の検出法の確立に関する研究について紹介された。理研では、実際に臨床に使われている抗体をGMPレベルで標識してがん研究センター中央病院に供給し、患者・がん種に対する抗体医薬の選択に利用している。トラスツズマブ治療による効果を、HER2特異的PETを用いてモニタリングが可能であった症例や、フラグメント化抗体の体内動態研究、蛍光と融合させたマルチモーダルイメージング技術などが紹介された。

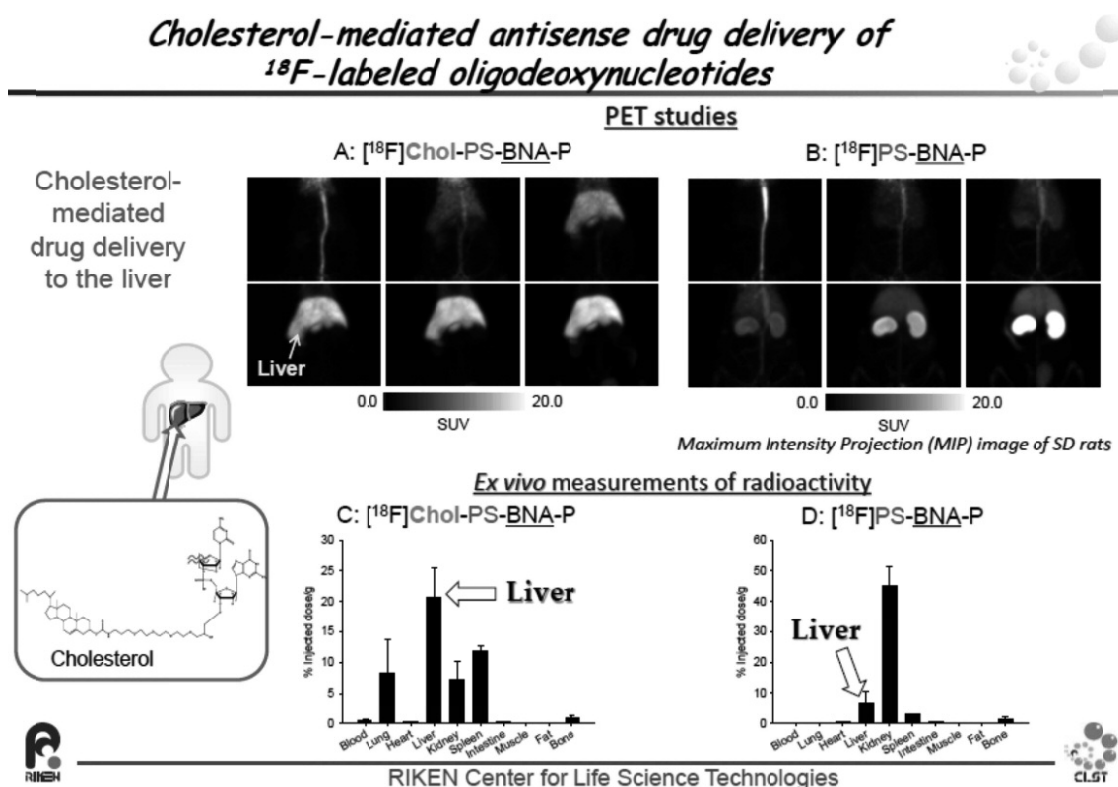


図2



## Year in Review 4

### 新しい時代に入った進行甲状腺癌の治療

モデレーター 高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院総合腫瘍科)

演 者 伊藤 研一 (信州大学医学部外科学第二  
乳腺内分泌・呼吸器外科部門)

本Year in reviewでは、最近発展が著しい甲状腺癌に対する分子標的治療について、当学会員にはなじみが比較的ないと思われる甲状腺癌の特徴と治療方針から始まって、承認された分子標的治療薬の効果と副作用、さらに期待される分子標的薬の最近の知見について紹介して頂いた。

まずは甲状腺癌の特徴について、分類、発生率、治療方針、予後についてのレビューを詳細にして頂いた。続いて甲状腺癌においては遺伝子変異あるいは発現異常、特にdruggableな異常が多く、BRAF, RET, mTOR, そしてEGFR, VEGFRなどの標的分子が多く存在することから分子標的薬の開発が進んだことが指摘された。本邦ではmulti-TKIであるソラフェニブ、レンバチニブ、バンデタニブが承認されている。

続いて甲状腺癌に対する分子標的薬について、まず現在使用できるTKIをより有効に用いるために、適応症例と最適な治療開始時期、治療効果予測因子、放射性ヨウ素治療未施行症例の治療、TKI順次投与の有効性などの論点が挙げられた。特に未分化癌に対するTKIの有効性と出血を中心に有害事象、さらに分化癌における治療効果予測因子について議論された。

新たな治療戦略については、まず分化型甲状腺癌からの脱分化・未分化転化がBRAF変異に伴って起こっており、BRAF阻害剤によりヨウ素取り込みとアイソトープ治療有効性が回復する事が紹介された。さらに未分化癌に対する新規薬剤の探索について、BRAF阻害剤+MEK阻害剤の併用療法、またweekly paclitaxelの有効性が紹介された。

最後にTKIの効果はまだ限定的で課題は多く、新たな分子標的の探索が期待されることと、甲状腺専門医、腫瘍内科医、研究者等のチーム医療・研究が重要であるとの言葉で締めくくられた。

甲状腺癌に対する分子標的治療の研究者は少ないが、今後の発展が期待される分野であり、今後さらなる若手研究者の参画を期待したい。



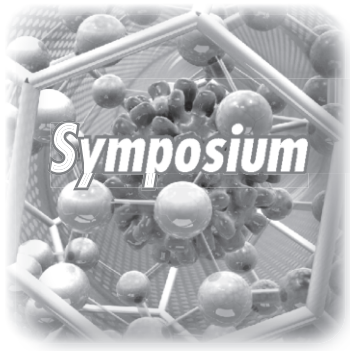
---

*Year in Review 5*  
**リキッドバイオプシー2017**

モデレーター 中川 和彦 (近畿大学医学部内科学 腫瘍内科部門)

演 者 西尾 和人、坂井 和子

(近畿大学医学部ゲノム生物学)



## シンポジウム 1 微小環境を標的としたがん免疫療法

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)  
中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設)

がん免疫編集機構は排除相、平衡相、逃避相の3つの相で構成される。我々が臨床において目にして「がん」は逃避相—すなわち、癌細胞が免疫監視機構による認識・排除から逃れる能力を獲得した結果、臨床的にがんが顕在化ものである。したがって、この逃避のメカニズムを制御すればがんは制御可能なはずである。免疫チェックポイント阻害薬を使用する研究成果がこの仮説を検証した。とはいえ、免疫チェックポイント阻害薬の免疫学的作用機序の全貌は未だ解明されていない。本シンポジウムにおいては、「微小環境を標的としたがん免疫療法」と題して、我が国を代表する5名のtop leader達による研究成果のご発表をいただいた。

たとえば、①がんの微小環境において、がん細胞の発現するPD-L1と浸潤免疫細胞やがんストロマ細胞が発現するPD-L1の機能的重要性の違い、②PD-L1とPD-1の相互作用に関連する分子で

あるPD-L2やCD80の腫瘍免疫応答抑制における機能、③抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体の作用機序や効果の違い、などの疑問点は未だ十分に検討されていない。山口大学の玉田耕治先生はマウス腫瘍モデルを用いて、①がん細胞に発現するPD-L1とストロマ細胞に発現するPD-L1の両方が腫瘍免疫応答に対する抑制機能において重要であること、②PD-L2とPD-1の相互作用が腫瘍免疫抑制を發揮しうることを示した(図1)。これらの結果は、免疫チェックポイント阻害療法におけるバイオマーカーの検討法、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体の使用法などについて重要な示唆を与えるものである。

また、がん免疫を時系列でみた場合、いくつかのステップからなる一連のサイクル(Cancer-Immunity Cycle)として理解することが提唱されている。すなわち、①腫瘍抗原が腫瘍細胞から放出されると、②腫瘍抗原を樹状細胞などの抗

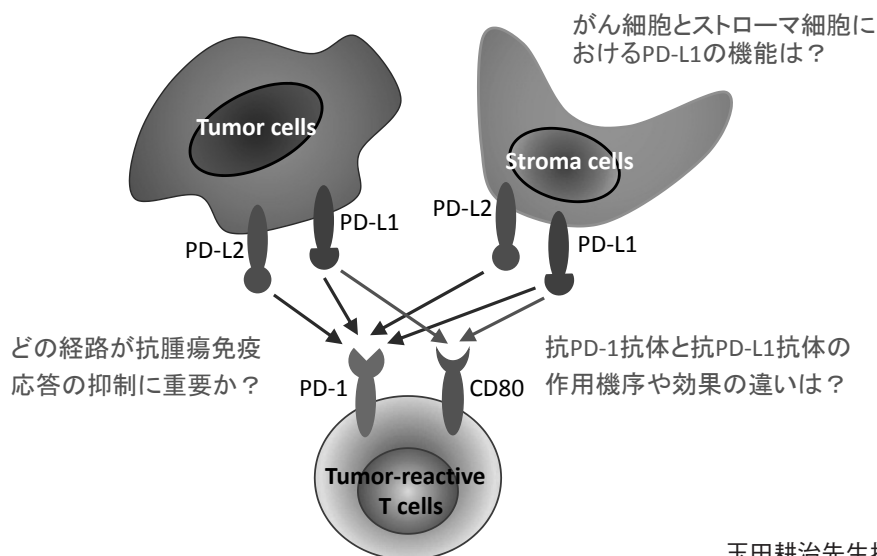


図1 がん微小環境におけるPD-L1/PD-1経路の複雑性

原提示細胞（APC）が取り込み、MHC分子に結合させて細胞表面へ提示しつつリンパ節へと遊走する。③リンパ節に到達したAPCはT細胞に抗原を提示し、抗原特異的なT細胞が活性化する。④活性化したT細胞が腫瘍組織へと遊走し、⑤腫瘍内に浸潤する。⑥腫瘍抗原を発現する腫瘍細胞をT細胞が認識し、⑦攻撃することが可能になる。T細胞に攻撃され細胞死を起こした腫瘍細胞は新たな腫瘍抗原を放出する。この一連のサイクルのどのステップが障害されても効果的な抗腫瘍免疫応答の誘導が困難になり、がんが免疫監視機構から逃避することになる。最も重要な点は、腫瘍に対する免疫サイクルが抑制されて

いるステップと、その組み合わせは多種多様であり、一人一人の患者によって異なることである。そこで、患者ごとの腫瘍免疫抑制因子を正しく把握することにより、適切な治療戦略を検討し、最適ながん免疫治療を選択することが可能になる。東京大学の垣見和宏先生は次世代シーケンサーのデータを活用して、腫瘍内の網羅的遺伝子発現のデータからCancer-Immunity Cycleに関連する情報を抽出して、レーダーチャート（スパイダープロット）に図示することで、個々の患者におけるダイナミックな抗腫瘍免疫応答を評価する手法を開発した（図2, 3）。今後、チェックポイント阻害剤やその併用治療の戦略的

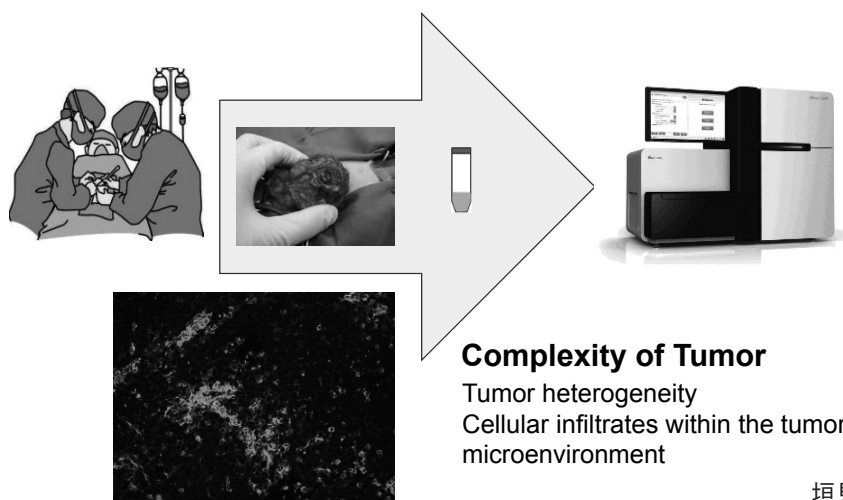
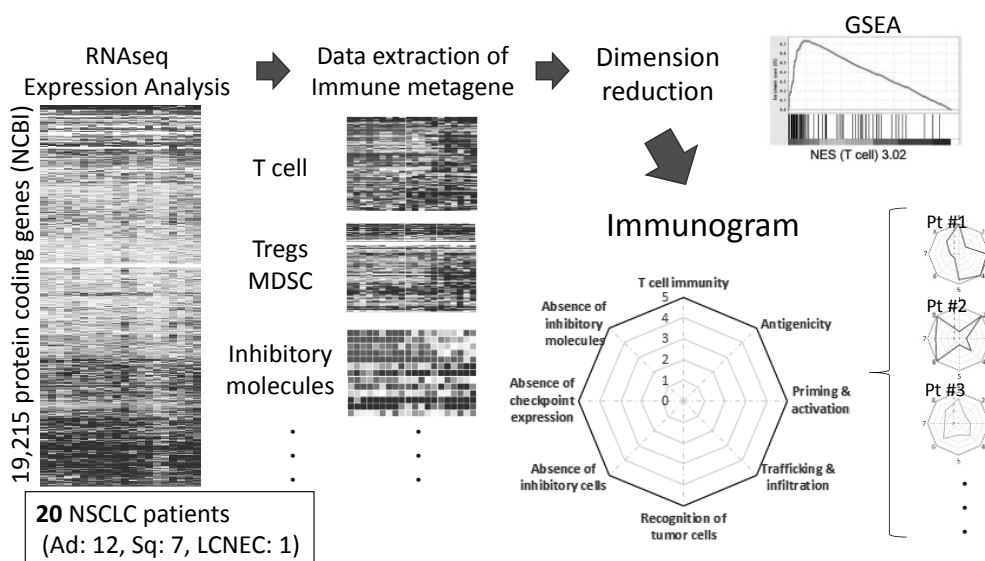


図2 Comprehensive assessment of Cancer-Immunity Cycle in each patient by NGS (WES&RNA-Seq)



An immunogram for the cancer-immunity cycle: towards personalized immunotherapy of lung cancer.  
Karasaki et al. J Thorac Oncol. 2017 Jan 11

垣見和宏先生提供

図3 Immunogram for the cancer-Immunity Cycle ver.1



な開発、及び免疫治療の腫瘍内免疫応答の評価への活用が期待される。

国立がん研究センター／名古屋大学の西川博嘉先生は、がん免疫療法に対するレスポンスを層別化するバイオマーカー同定及びノンレスポンスに対する新規がん免疫療法開発につなげることを目的に抗腫瘍免疫応答の本態を明らかにする研究を推進している（図4）。腫瘍細胞側のゲノム解析、がん局所のトランスクリプトーム解析と免疫細胞のフェノタイプ及び機能解析同時に進めることで、発がんのドライバー遺伝子変異と免疫応答の関連など、従来のがんと免疫の関連についての考えを超える免疫系の発がんへの関わりが明らかにされつつある。

また、大腸癌を局所浸潤免疫担当細胞の違いにより分類したところ、従来制御性T細胞（Treg）と考えられてきたFoxP3陽性T細胞には、免疫抑制活性を持つ本来のTregとFoxP3陽性でありながら免疫抑制活性を持たない細胞が存在することが明らかになり、大腸癌ではFoxP3陽性でありながら免疫抑制活性を持たない細胞が多数存在する患者とそうでない患者が存在することを明らかにした（図5）。前者の発がんには腸内細菌叢、特にFusobacterium nucleatum が腫瘍に多数存在す

ることが明らかになった。これらのFusobacterium nucleatum は大腸粘膜に炎症性及び腫瘍性のシグナルを伝達することで、発がんを促進するとともに大腸粘膜での炎症性サイトカインの産生を誘導することでFoxP3陽性でありながら免疫抑制活性を持たない細胞を誘導していることが明らかになった。以上より、Foxp3分子を発現している細胞にも異なった機能を持つ細胞群が存在し、それぞれ異なった免疫応答を誘導していることが示された。きわめて興味深い研究成果である。

環境という点では、近年、消化管に共生している1,000種類を越える腸内細菌が、宿主に栄養素の産生と感染防御の二つの大きな役割を担っていることが明らかになってきた。感染防御は、獲得免疫系の活性化を誘導することによっても担われている。また、腸内細菌の割合が様々な要因で変化することも明らかになってきた。食事内容、ストレス、感染、加齢により1,000種類を越える腸内細菌の割合が変化する。その結果、産生される代謝物の濃度が変化したり、免疫系の活性化に影響を及ぼした場合、様々な疾患の病態に関わることも知られるようになった（図6）。炎症性腸疾患のような消化管の炎症のみならず、関節リウマチなどの消化管以外の免疫疾

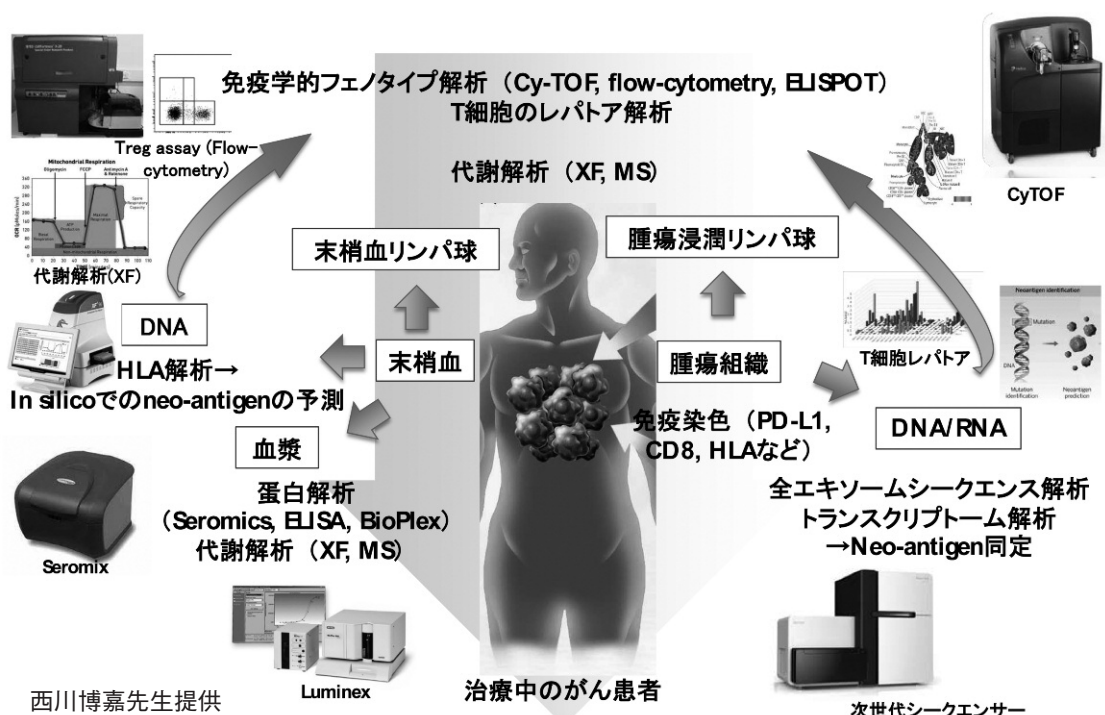
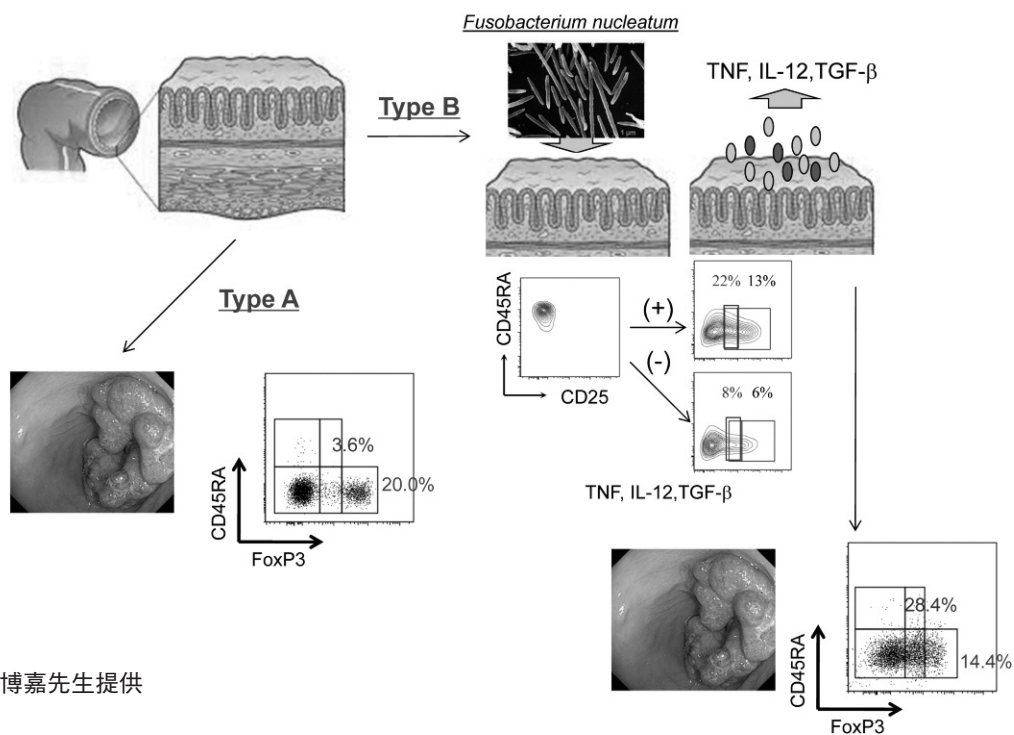
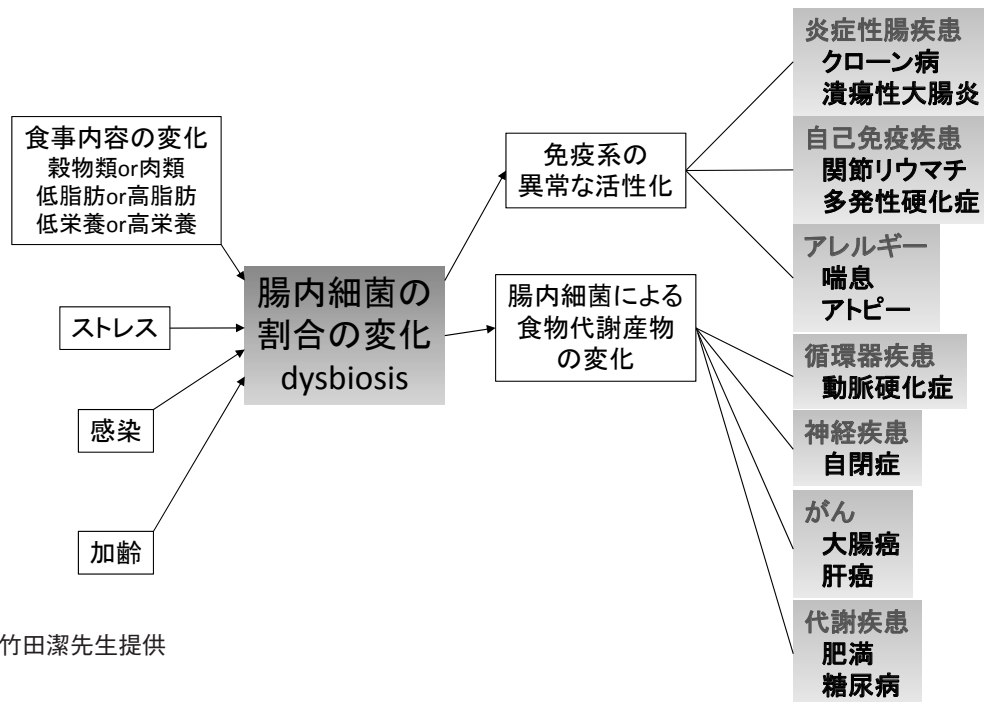


図4 Immunological assays in NCC



西川博嘉先生提供

図5 Two immunologically different cancer development in colorectal cancer



竹田潔先生提供

図6

患の病態に関与するばかりでなく、代謝物の産生変化を介して、動脈硬化症や肥満など様々な疾患病態にも関与していること、そして、がんの病態にも腸内細菌が深く関わっていることなどが明らかになってきた。大阪大学の竹田潔先

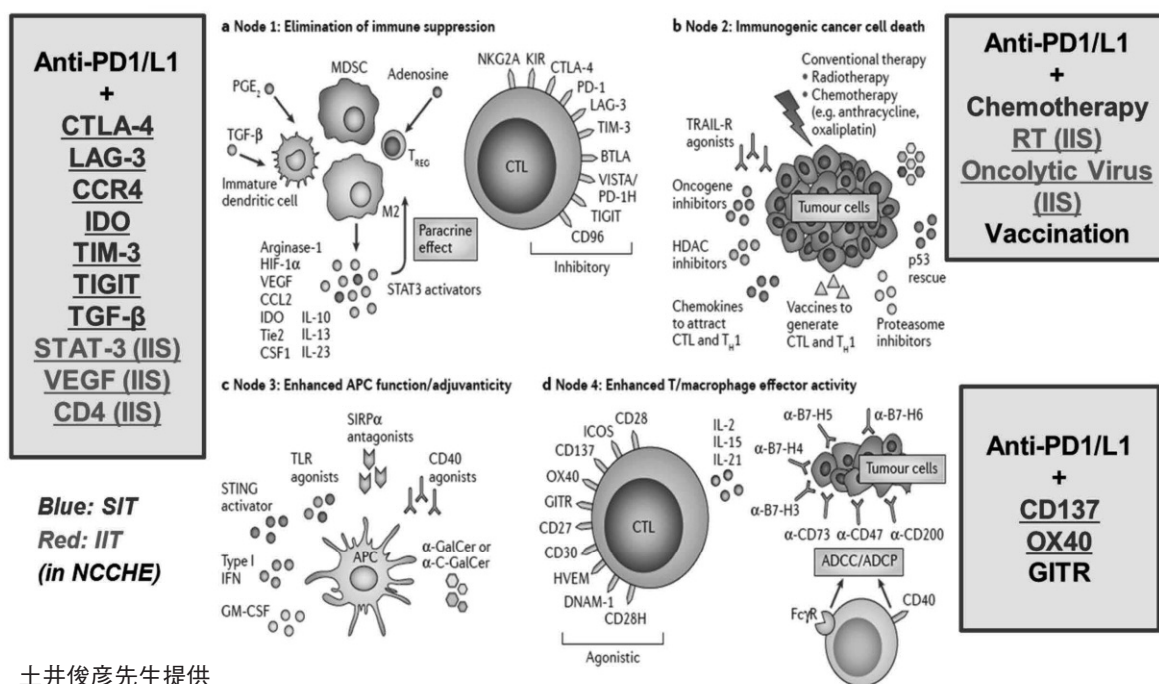
生は、腸管免疫系、腸内環境因子、腸管上皮層の解析を進める中で、次々に新たな知見を報告してきた。腸内細菌の研究の発展は、発癌予防や癌の増殖制御法開発に繋がる可能性が期待される。

PD1/PDL1抗体を中心とした免疫チェックポイント阻害剤の開発は急増している。

高度な免疫モニタリングTR研究による創薬および治療の最適化が注目されているなか国立がん研究センター東病院においても体制が整備され土井俊彦先生主導の下、免疫チェックポイント阻害剤投与前後の検体を用いた臨床研究が現

在進行中である（図7）。本シンポジウムでは、その活発な研究の現状と進化したシステムを発表していただいた。

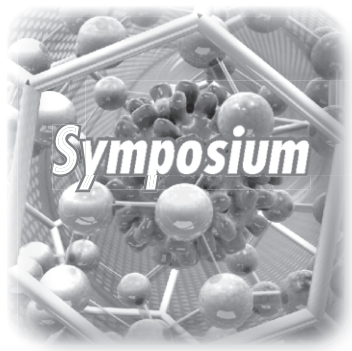
本シンポジウムを通じて日本からの基礎研究、TRの成果が、臨床開発に繋がり、一日も早く患者に届けられることを期待する。



土井俊彦先生提供

Smith MJ, et al, Nature Review 2015

図7 Several studies are ongoing or planning in NCCHE



## シンポジウム 2 分子標的治療薬および 分子標的療法耐性の克服への挑戦

モデレーター 光富 徹哉 (近畿大学医学部 外科学教室呼吸器外科学)  
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座)

がんの生存や増殖に関与する“driver oncogene”に関する分子生物学研究の発展を基盤として“がん分子標的薬”が誕生し、それまでのがん治療を飛躍的に変革させ発展させている。しかし、この分子標的治療における最大の難関は著効後に出現してくる“耐性がん”である。本シンポジウムではこうした現状を踏まえて、“耐性がん”の克服を目指して、耐性がん出現メカニズムと克服治療法についてこの分野の最前線で活躍される6名の先生方に研究成果の講演を頂いた。

近畿大学医学部の光富徹哉博士は、肺癌の分子標的治療における獲得耐性について発表された。EGFR遺伝子変異やALK遺伝子転座を伴う肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の獲得耐性の機序は①標的遺伝子の二次変異、②バイパス経路の活性化、③小細胞癌等への組織学的変容、に大別される。①についてEGFRではほぼT790Mに限られるが、ALKではT790Mに相同なL1196Mの他20種類ほどの耐性二次変異が知られ、それぞれの新世代TKIが有効である。②についてはMET、HER2、IGF1R、AXLの活性化等が報告されており、耐性機序となった分子の阻害剤を併用することで耐性克服が可能である。これらの二次治療に対してもがん細胞は次々と耐性を獲得するため根治は困難であるが、機序を明らかにすることにより、肺癌との長期にわたる共存が可能になりつつあると説明された。

金沢大学がん進展制御研究所の衣斐寛倫博士は、BRAF変異腫瘍において、BRAF阻害薬はメラノーマには有効だが大腸がんには無効であることが説明された。その理由は、BRAF阻害薬が

メラノーマではMAPKを完全に抑制するのに対し、大腸がんではフィードバック機構によりEGFRが活性化され、MAPKを再活性化するためである。また、KRAS変異肺癌において、MEK阻害薬はフィードバック機構を介し受容体キナーゼを活性化するが、活性化される受容体は腫瘍の上皮間葉移行状態により異なり、上皮型ではERBB3、間葉型ではFGFR1が関与する。EGFR阻害薬とBRAF阻害薬の併用療法は、BRAF変異大腸がんに対する臨床試験で有効性が示されつつあり、MAPKシグナル変異腫瘍に対し発生源地や腫瘍の生物学的バックグラウンドにより個別化した治療の必要性を説明された。

名古屋大学大学院医学系研究科の高橋隆博士はこれまでに、肺腺癌の生存シグナル維持に関わるリネジ生存癌遺伝子としてTTF-1を同定している。本シンポジウムでは、受容体型チロシンキナーゼ (RTK) のROR1がTTF-1の転写活性化標的であり、また、キナーゼ活性依存的及び非依存的にEGFRからの生存シグナルの維持に関わることを示した。興味深いことにROR1の抑制は、EGFRのT790M二重変異のみならず、METやIGF1R等の他のRTKを介したバイパスシグナルによるEGFR-TKI耐性にも有効である。高橋博士は、RTKが集積し効率的にシグナリングするプラットフォームである、カベオラの形成を支えるスキャフォールド蛋白としてROR1が機能することを見出し、多様なEGFR-TKI耐性の克服につながる研究成果として報告された。

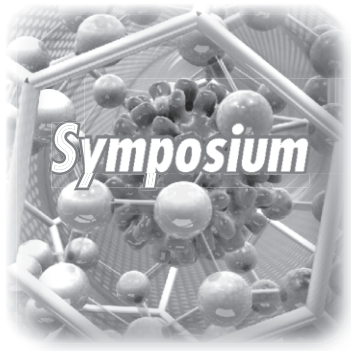
がん研究会がん化学療法センターの片山量平博士は、肺癌の中でもドライバーがん遺伝子陽

性肺癌（特にALK、ROS1融合遺伝子陽性肺がん）の分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害薬）耐性機構を、同意取得済みの臨床検体（獲得耐性前後の検体）から樹立した細胞株やBa/F3などのモデル細胞を用いて明らかにし、今後新たに重複耐性変異の克服も課題であるとの発表がなされた。さらに、現在問題となりつつある、あらゆるEGFR阻害薬に耐性を示すOsimertinib耐性重複変異（EGFR-C797S/T790M）の克服法として、ALK阻害薬の1つであるBrigatinibと抗EGFR抗体の併用が有効であるとの発見が示された。最後に、ユニークなTKI耐性がん細胞の特徴として、TKIに依存した増殖を示す耐性細胞の発見とその性状解析、その分子機構解析についての発表がなされた。

熊本大学大学院生命科学研究部の岩瀬弘敬博士は、エストロゲン受容体（ER）陽性転移乳癌では、内分泌療法薬の逐次交代療法が有用であるが、長期間エストロゲン枯渇療法の後では、癌細胞がエストロゲン高感受性状態となり、エストロゲンの大量付加療法でアポトーシスに陥る場合があると説明された。さらに、内分泌療法中にはエストロゲン-ER系だけでなく、膜型増殖因子受容体からの細胞内シグナル系が増強していると考えられ、mTOR阻害薬、PI3K阻害薬、細胞回転チェックポイント阻害薬（CDK4/6阻害薬）などが内分泌療法と併用して用いられ、良好な腫瘍縮小効果や無増悪生存期間の延長が得られている。さらに、ERの遺伝子の点突然変異は内分泌療法に抵抗性となるメカニズムの一つと考えられ、血漿中のcell free DNAにこの変異が見いだせる場合には内分泌療法が無効となっている可能性が高いことが発表された。

九州大学薬学研究院の柴田智博博士は、乳癌患者に最も頻繁に使用される内分泌治療の新規耐性獲得メカニズムについて研究成果を発表した。乳癌のオンコプロテインであるYB-1がER $\alpha$ 遺伝子の転写抑制とプロテアソーム分解促進によりER $\alpha$ を負に、HER2遺伝子の転写亢進によりHER2の発現を正に制御することを乳癌細胞と患

者検体で発見した。さらに、抗エストロゲン薬剤に対する耐性獲得がYB-1のリン酸化とともに、著明なER $\alpha$ 発現低下とHER2の発現上昇に依存している新規メカニズムを発表した。内分泌治療施行のER $\alpha$ 陽性乳癌患者のうち2-11年後に再発してきた患者（13症例）の70-90%にYB-1やリン酸化の著明な発現上昇が観察された。以上、YB-1とその下流シグナルは乳癌の悪性進行や耐性の有用で新規のバイオマーカーとなることが期待できることを発表された。



### シンポジウム 3 がんゲノム・エピゲノム：がんの理解から医療実装へ

モデレーター 間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科  
生化学・分子生物学講座 細胞情報学分野)  
油谷 浩幸 (東京大学 先端科学技術研究センター  
ゲノムサイエンス分野)

近年がんのゲノム異常・エピゲノム異常に関する知見が急速に増大し、これら変異がどのように発がんに寄与するかが明らかになるとともにそれらを標的とした治療薬が臨床の場にもたらされるに至った。ゲノム異常・エピゲノム異常をバイオマーカーとして治療の最適化を図る「ゲノム医療」は、がん医療のパラダイムを変えようとしており、その流れは米国のPrecision Medicine宣言によってさらに加速されようとしている。

東京大学・国立がん研究センター研究所の間野博行博士は、まず、がんの治療標的探索手法

の開発がEML4-ALK融合遺伝子の発見につながったことを紹介し、それが第一世代、第二世代のALK阻害剤の実用化を導いたことを示した。さらに肺腺がんは今やその約75%に何らかの治療標的が同定されており、肺腺がんは均質な疾患単位ではなく、遺伝子型からは全く異なったがん種の集合体であることが示された。肺腺がんの例に示されるように、今や腫瘍のゲノム解析無くしては最適な治療法選択が不可能な「ゲノム医療」の時代に入ったと言える。間野博士は東京大学の油谷浩幸博士らと共に、東大病院で行っているゲノム医療研究プロジェクト(図1)を紹介し、産・学の連携による体制作りの重要性

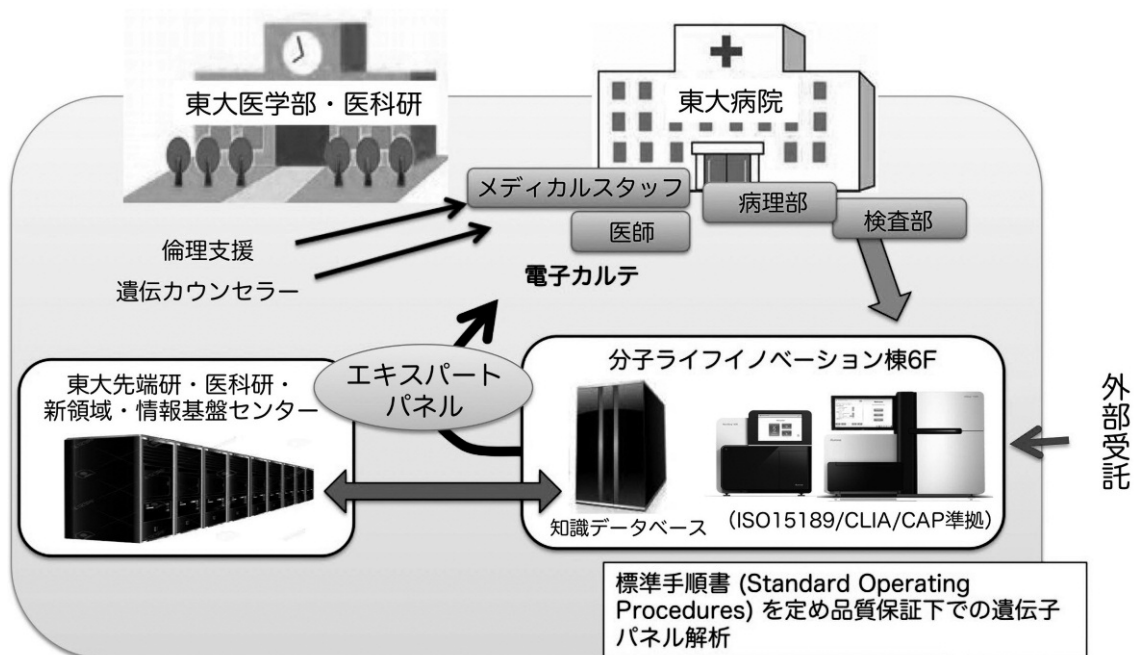


図1 東大病院ゲノム医療研究プロジェクト

を訴えた。

油谷博士は、日本・アジアに多いがん種である胃がんにおける大規模ゲノム・エピゲノム解析の成果を紹介した。胃がんはゲノム・エピゲノムの変異プロファイル等から、Epstein-Barrウイルス陽性胃がん、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 胃がん、ゲノム安定胃がん、そして染色体不安定性 (CIN) 胃がんにわけることができる。興味深いことに胃がんの5-10%に免疫チェックポイント分子であるPD-L1が高発現している症例が存在することが示された。図2から明らかのように、PD-L1の高発現は体細胞変異数とはリンクしておらず、このPD-L1高発現胃がんを適正に選択することが、PD-1抗体/PD-L1抗体治療の有効なバイオマーカーになる可能性が提示された。

千葉大学の岩間厚志博士は、造血器悪性腫瘍発生過程におけるpolycomb repressor complex 2 (PRC2) の役割について研究成果を発表した。PRC2はEZH2などのコンポーネントからなるタンパク複合体であり、H3ヒストンの27番目のアミノ酸であるリジンをメチル化し、近傍の遺伝子群の発現を抑制することを主たる役割とする。Ezh2欠損マウスは骨髄異形成症候群や骨髄増殖性疾患に似た病態を呈するが、岩間博士らはマウス骨髄幹細胞が老化に伴ってPRC2活性が低下することを示し、そのことが他のがん遺伝子変異と協働して造血器悪性腫瘍を発症する可能性を明らかにした (図3)。また同様な幹細胞での加齢に伴うPRC2活性低下はヒトにおいても確認され、骨髄異形成症候群等が高齢者に多い原因の一つにPRC2が関与している可能性が示唆された。

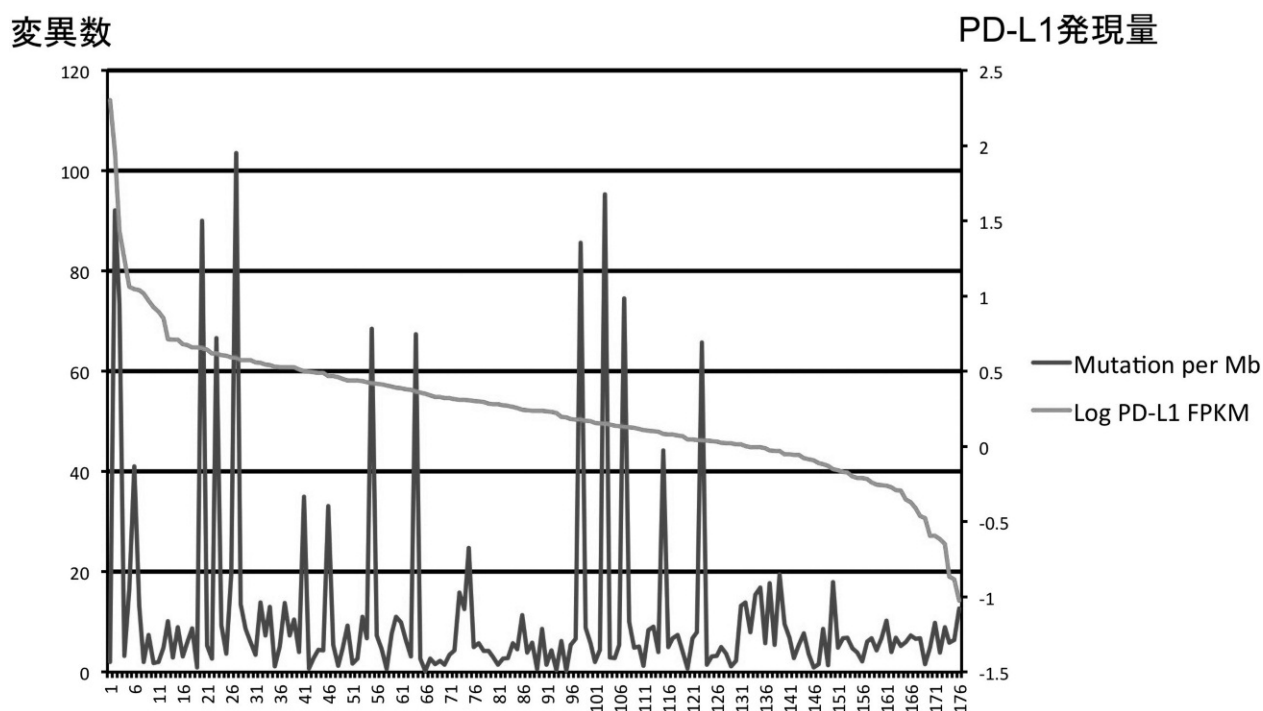
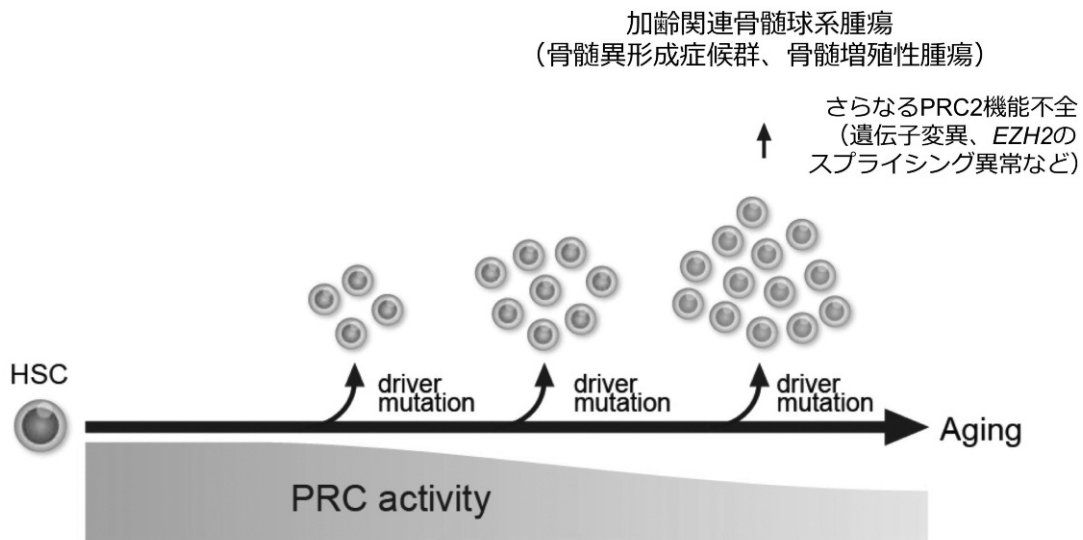


図2 胃がんにおけるPD-L1遺伝子発現と体細胞変異数



加齢に伴うPRC2活性の低下はドライバー遺伝子変異による造血幹細胞クローンの拡大を促進しうることから、加齢関連造血幹細胞腫瘍の発症・進展に関わる一つのエピゲノム要因であると考えられる。

図3 ステムセルエイジングとPRC2活性

京都大学の武藤学博士は、京都大学病院で行っているクリニカルシーケンス活動の成果を発表した。2015年4月から2017年4月まで計122例のがん患者に対してがん関連遺伝子のクリニカルシーケンスを行い、治療の最適化を試みた。その結果、約9割近くの患者に何らかの治療標的

が発見され、また約6割が国内承認薬治療の対象であった(図4)。また国内承認薬ではないもの、米国FDAで承認されている治療薬の対象患者が約2割みつかっており、日本における臨床試験・治験の活性化が望まれる。

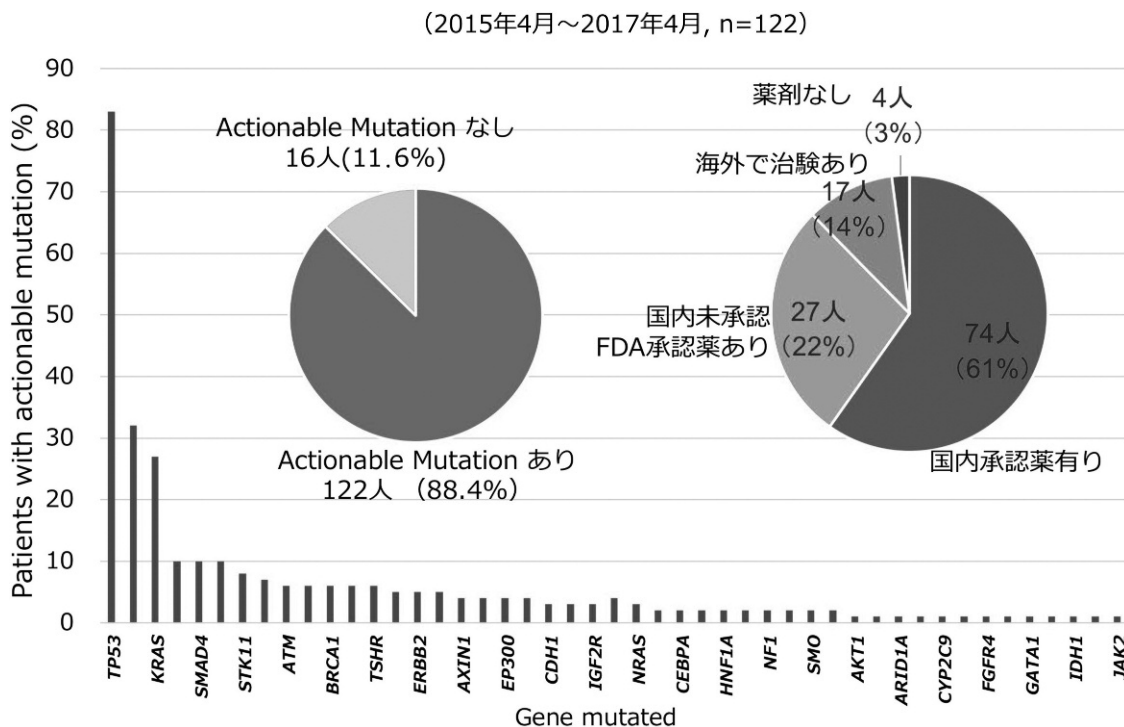


図4 京大病院におけるクリニカルシーケンス



東京大学の高阪真路博士は、がんゲノム解析・クリニカルシーケンスで見つかる膨大な数の臨床的意義が不明なアミノ酸置換 (variants of uncertain significance: VUS) のハイスループット機能アノテーション法を紹介した (図5)。本法は、各種cDNAを発現する組換えレトロウイルスのゲノムに各cDNA固有のバーコードを組み込み、それぞれのウイルス感染細胞を全て混和した上で、例えば任意の分子標的薬とともに一定期間培養する。その後で培養細胞のゲノムDNAよりバーコードをPCR増幅し次世代シーケンサーで解析することで、バーコードの相対量を計測する。高阪博士はEGFRの100種類以上のVUS

を本法で解析し、各VUSが様々なEGFRキナーゼ阻害剤に対して固有の感受性を有することを短期間に明らかにできることを示した。

以上のように本シンポジウムでは、がんの最新のゲノム・エピゲノム解析が新たな治療標的候補をもたらしていることの紹介と、それを日本の医療の場で実装する際の課題、克服法が各演者によって議論された。今は、がんのゲノム医療が日本で国民皆保険という制度のもので実現する重要なタイミングであり、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。

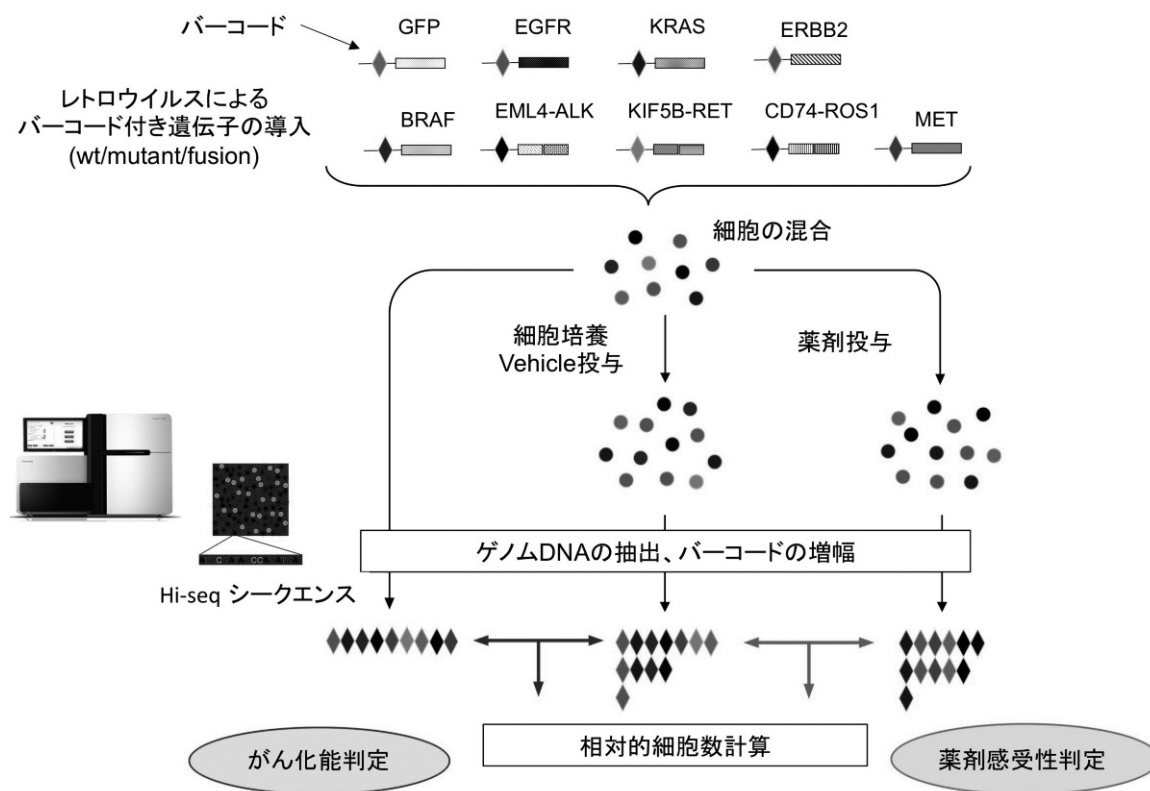
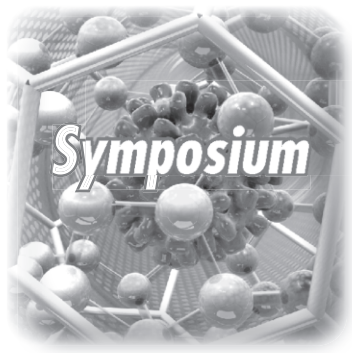


図5 VUSのハイスループット機能アノテーション法



## シンポジウム 4

# がん分子標的治療薬の新たな展開 —Best-in-class とFirst-in-class アプローチの対比—

モデレーター 秋永 士朗 (アキュルナ株式会社)

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)

がん分子標的治療薬は化学療法剤に代わってがんの薬物治療の中心的な役割を担うようになり、その研究開発は世界的な競争の時代に突入している。既存の薬剤が存在する標的に対しては後続のBest-in-class薬剤の開発競争が激化しているが、一方First-in-classの薬剤についても承認と同時にBest-in-class薬剤が後を追いかけて来る時代が到来した。

九大の岡本勇博士は非小細胞肺癌 (NSCLC) 領域でのEGFR TKIの開発の歴史と今後の方向性をreview。第一世代の可逆的EGFR TKIであるgefitinibとerlotinibはEGFRの活性化変異が発見される以前から開発された薬剤でありdriver変異を患者選択のbiomarkerとせず承認された。その後、同変異を持つ患者でのgefitinibとerlotinibの有効性はPtダブレットとの比較PIII試験によって検証されたが、その時点で第二世代の不可逆的EGFR TKI afatinibのBest-in-classとしての開発が進み、driver変異を持つ患者でのgefitinibをとの比較試験でよ

り高い有効性が確認された。第二世代以前のEGFR TKIの獲得耐性メカニズムの約50%がEGFR T790M変異であり、第三世代のosimertinibは同変異EGFRをも阻害し、一方野生型のEGFRは阻害しない特徴を有し、耐性獲得後のセカンドライン薬剤として承認されている。現在はファーストラインでのPIII比較試験に進んでおり、その結果が注目される (図1)。

小野薬品工業の高井信治博士は日本発のFirst-in-class抗体医薬である抗PD-1抗体nivolumabの研究開発をreview。免疫チェックポイント分子PD-1は京大の本庶らが1992年に発見し、京大と小野薬品との共同研究を経て、米国Medarex社が世界に先駆けてPD-1抗体を創製してFIH試験を開始し臨床的なPOCを確立した。その後、BMSがMedarex社を買収し、BMSと小野薬品とのグローバル共同開発が開始された。2014年7月nivolumabは我が国で世界に先駆けて悪性黒色腫を対象に承認され、米国では同年12月に承認された。現

## EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 First-in-classとBest-in-class

□ EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は遺伝子異常に基づいた個別化医療を実現した先駆けである。

	第1世代		第2世代	第3世代
	ゲフィチニブ	エルロチニブ	アファチニブ	オシメルチニブ
ATPへ結合	可逆性結合		不可逆性結合	不可逆性結合
標的	EGFR		EGFR, HER2, HER4	Mutant EGFR

□ 獲得耐性克服など、臨床のニーズに応える形で、第3世代EGFR-TKIsが登場し、更なる生存期間延長が期待される。

□ 次世代EGFR-TKIsが、First-in-classをreplace出来るのか、初回治療を対象とした臨床試験が進んでいる。

図1

在、我が国では、非小細胞肺癌、頭頸部がん、腎細胞臓がん、ホジキンリンパ種を対象として承認されており、更に多くのがん種で単剤或いは併用でのグローバル開発が進んでいる。NivolumabはFirst-in-class薬剤と定義されるが、同時にMerck社の抗PD-1抗体pembrolizumabの開発も進んでおり、更にPD-L1抗体3剤の開発も進み、激しい開発競争が展開されている。小野薬品/BMSとしては今後、バイオマーカーの同定、併用療法の開発、抗体機能修飾によりFirst-in-classからBest-in-class薬剤としての地位の確立を視野に入れている。PD-1抗体の登場により、がん免疫療法はがん治療の大きな柱として認知されることとなり、現時点でPD-1/PD-L1抗体と他の薬剤の併用臨床試験が765本実施されている（図2）。

**ファーストからベストへ** 1 / 26

1. 併用治療による有効性の増強  
(ベストレジメンの探索)
2. より正確な患者選択による有効性の増強
3. 抗体の次世代化による有効性の増強



より早い治療ラインで標準治療としての地位を確立

Dedicated to Man's Fight against Disease and Pain Since 1717  
小野薬品工業株式会社

図2

愛知県がんセンターの岩田広治博士はER陽性乳がん領域におけるCDK4/6阻害剤の開発状況と今後の方向性についてreview。CDK4/6阻害剤は細胞周期のG1期からS期への進行を制御するkinaseでありその阻害剤開発の歴史は古いが、First-in-class薬剤であるpalbociclibは基礎試験の結果からER陽性乳がんに着目し、アロマトラーゼ阻害剤letrozoleとの併用ランダム化Phase II試験が実施された。その結果、letrozole単剤と比較して有意なPFSの延長が認められFDAから迅速承認を得た。その後、二本のPhase III試験により、palbociclibはER陽性乳がんの一次および二次治療での標準療法として、letrozole、fulvestratとの併用で臨床使用されている。Palbociclibの後続CDK4/6阻害剤としてはribociclibおよびabemaciclibの2剤が開発されており、ribociclibは同様なaromatase阻害剤との併用でER陽性乳がんの一次治療薬としてFDAに認可されており、abemaciclibは二次治療薬としてfulvestratとの併用治療で、現在FDAに承認申請中。3剤のCDK4/6阻害剤の有効性は殆ど同等であるが、主な副作用についてはFDAに承認された2剤が好中球減少症であるのに対して、abemaciclibでは下痢である。First-in-class薬剤であるpalbociclibではHER2陽性乳がんおよび早期乳がんでの臨床試験も開始されており、その優位性を保っていると考えられる（図3）。

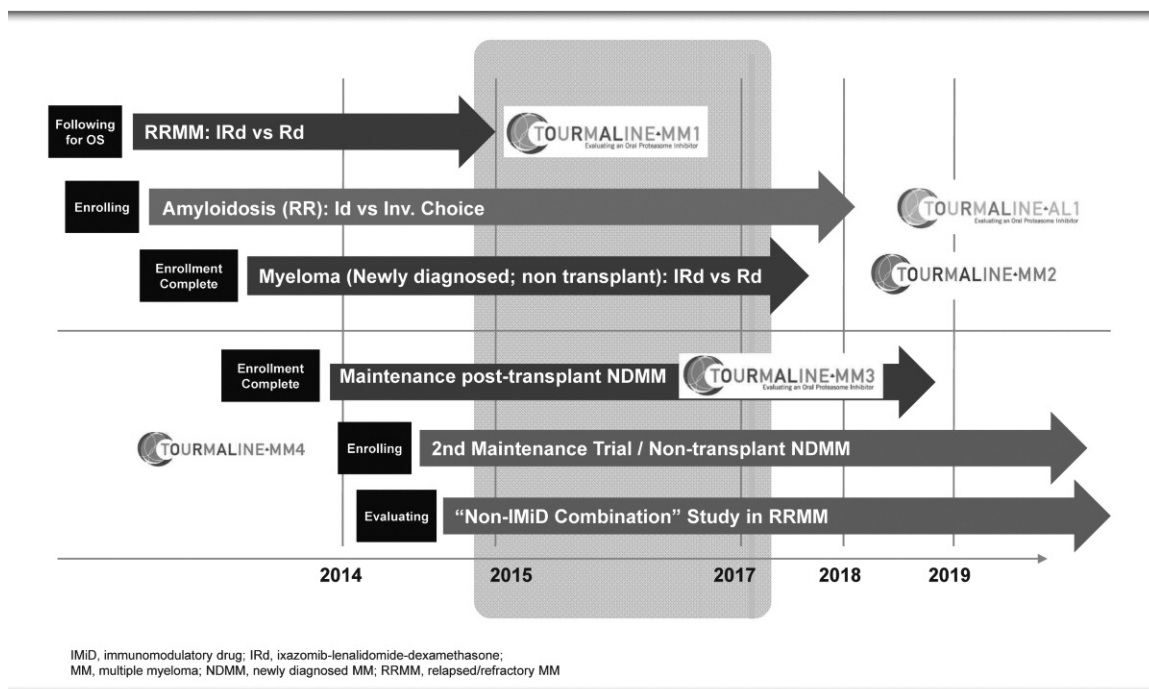
	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
2nd line HR	0.58	0.56	0.55
AE	neutropenia	neutropenia	diarrhea
Adjuvant trial	On going	Prepare	On set
Dose (Japan and Global)	same	Different dose	same
Approval in Japan	this year	future	May be next year

図3 現時点での比較

武田薬品工業の加瀬陽一氏は、世界初の経口プロテアゾーム阻害剤ixazomibの研究開発をreview。Ixazomibは先行する注射剤のプロテアゾーム阻害剤bortezomibの欠点を克服した典型的best-in-class薬剤であり、基礎試験レベルで標的分子への作用のon/offが早く、末梢神経毒性が軽度であり、経口投与で耐性腫瘍に有効であることが検証され、臨床試験に進んだ。Ixazomibの最初のpivotal Phase III試験は多発性骨髄腫の二次治療以降の患者を対象として、標準治療法である

lenalidomide + dexamethasoneとの併用ランダム化試験として実施され、3剤併用は2剤併用と比較して有意なPFSの延長が確認され日本を含め世界各国で承認された。Ixazomib併用治療法は既存治療と比較して臨床的に問題となる新たな毒性の追加なしに有効性を改善しており、また、すべての薬剤が経口投与と言う大きな利便性を有する。武田薬品はixazomibのPIII試験を多発性骨髄腫適応で4本、amyloidosis適応で1本実施しており、更なる市場拡大を目指している（図4）。

## Takeda-sponsored phase 3 trials



1

Takeda Pharmaceuticals International Co.

図4



## ワークショップ 1 増殖因子・サイトカイン・キナーゼ阻害剤

モデレーター 且 慎吾 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部)

櫻井 宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部 がん細胞生物学研究室)

ワークショップ1「増殖因子・サイトカイン・キナーゼ阻害剤」では、以下5つの演題が発表された。

がん研究会の岡田康太郎らは、ALK融合遺伝子陽性肺がんで問題になっているチロシンキナーゼ阻害剤耐性化メカニズムを解析する目的で、既存のALK阻害剤に耐性を示すG1202R変異型

ALKに奏功する次世代ALK阻害剤Lorlatinibの耐性変異をENU mutagenesisなどの手法を用いて探索した。その結果、耐性重複変異を5種同定した。興味深いことに、見出された重複変異のうち、G1202R + L1198F重複変異は、G1202R単独変異が耐性を示すCrizotinibに再感受性化した(図1)。このことから、Lorlatinib治療後にこのような重複変異を獲得した患者に対して、Crizotinibが有効である可能性が示された。

金沢大学の西山明宏らは、NTRK1遺伝子異常を有する大腸がん細胞株に対するTRK阻害剤Entrectinib耐性の分子機構を解析する目的で、TPM3-NTRK1融合遺伝子陽性の大腸がん細胞からEntrectinib獲得耐性細胞を樹立した。シーケンス解析の結果、NTRK1遺伝子にG667C変異を見出した。また、このEntrectinib耐性細胞株に奏功する奏功するキナーゼ阻害剤のスクリーニングを行ったところ、複数のVEGFR2に対するキナーゼ阻害剤を同定した(図2)。また、Entrectinib耐性細胞の肝および脳へのin vivo転移モデルを作製

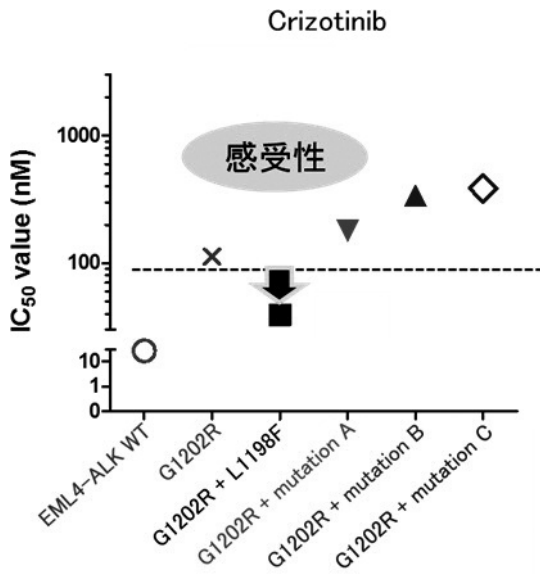


図1 第二世代ALK阻害剤耐性変異体のCrizotinib感受性

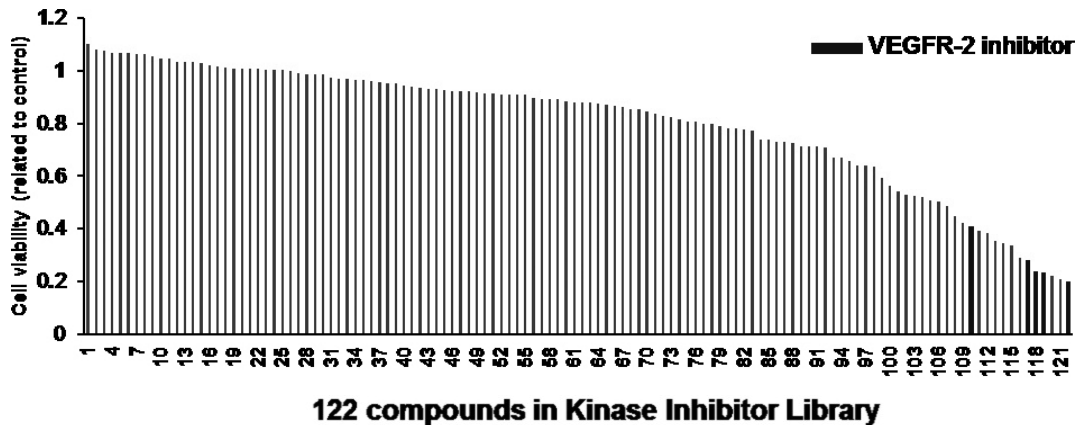


図2 G667C変異NTRK融合遺伝子に奏功するキナーゼ阻害剤スクリーニング

し、これらの薬剤の効果を検討したところ、確かに転移を抑制した。以上のことから、G667C変異によりEntrectinibに耐性を獲得したがん細胞に有効な薬剤を同定した。

がん研究会の田中伯享らは、大腸がんに対する新たな治療薬の開発を目指して、ポリADP-リボシル化酵素であるタンキラーゼを標的とした阻害剤の効果予測マーカーの同定を試みた。がん抑制遺伝子APCに変異を有する大腸がん細胞株のうち、APC内の20アミノ酸リピートドメイン(20-AARs)を完全に欠失している細胞株がタンキラーゼ阻害剤に感受性を示し、20-AARsを保持している細胞株が耐性を示す傾向を見出した(図3)。よって、APCの変異ステータスがタンキラーゼ阻害剤の効果予測マーカーになり得ると

結論づけた。

富山大学の齊藤正英らは、大腸がん細胞におけるKIT発現制御機構について発表した。一部の  
大腸がんではKITの発現が高く、患者予後と相関することが知られている。そこで、KRAS変異を有するKIT発現細胞株DLD-1を用いて解析した。まず、クラスリン重鎖やEps15をノックダウンすることにより、KIT発現がクラスリン介在性エンドサイトーシスにより定常的な制御を受けていることを見出した。次に、MEK阻害剤trametinibの効果を検討した結果、数時間以内にKITの発現上昇が認められた。逆に、恒常的活性化MEK1を過剰発現すると、KIT発現が抑制された。そこで、KIT阻害剤imatinibの効果を検討した結果、trametinibと併用することで強い細胞増殖抑制効果を示

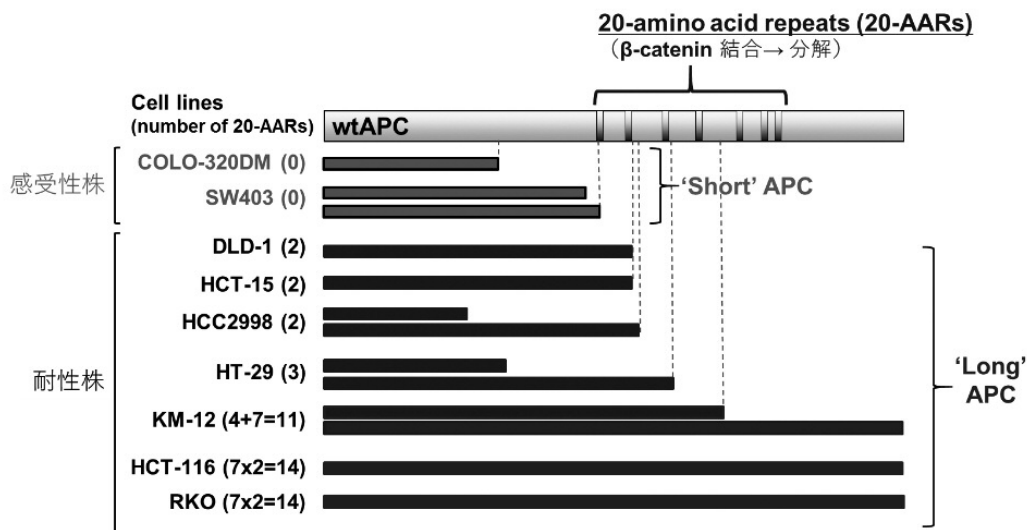


図3 大腸がん細胞株のAPC遺伝子変異とタンキラーゼ阻害剤感受性

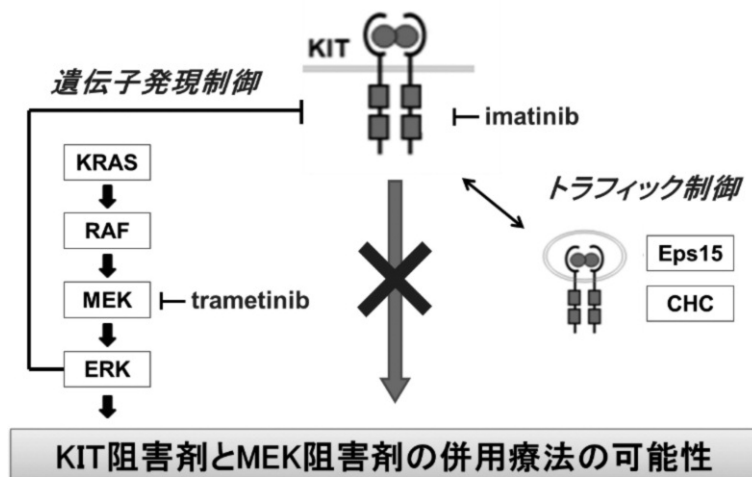


図4 大腸がん細胞におけるKITの発現制御機構

した。したがって、MEK阻害剤の耐性機構としてKIT発現誘導が起こると考えられ、両阻害剤の併用が新たな治療戦略となる可能性を示した(図4)。

東京大学の江幡正悟らは、BMP阻害剤を応用した大腸がんの分子標的治療について発表した。手術検体や細胞株を用いた解析から、正常大腸上皮細胞と比較して、大腸がん細胞ではWnt/ $\beta$ -cateninシグナルによりBMP4の転写誘導が起こっていることが示された。分泌されたBMP-4が、オートクライン機構により自らのSmad1/5シグナル

を活性化していた。また、BMP-4シグナルは、ERK活性化を介してがん細胞の生存に寄与していることも示された。そこで、BMP-4のノックダウン、およびBMP阻害剤LDN-193189の効果を検討した結果、がん細胞にアポトーシスが誘導された。これには、フォスファターゼDUSP5の発現誘導を介したERK不活性化が関与していた。さらに、xenograftモデルにおいても、LDN-193189により腫瘍形成が抑制された。したがって、BMP-4シグナルは大腸がんの新規治療標的となると考えられた(図5)。

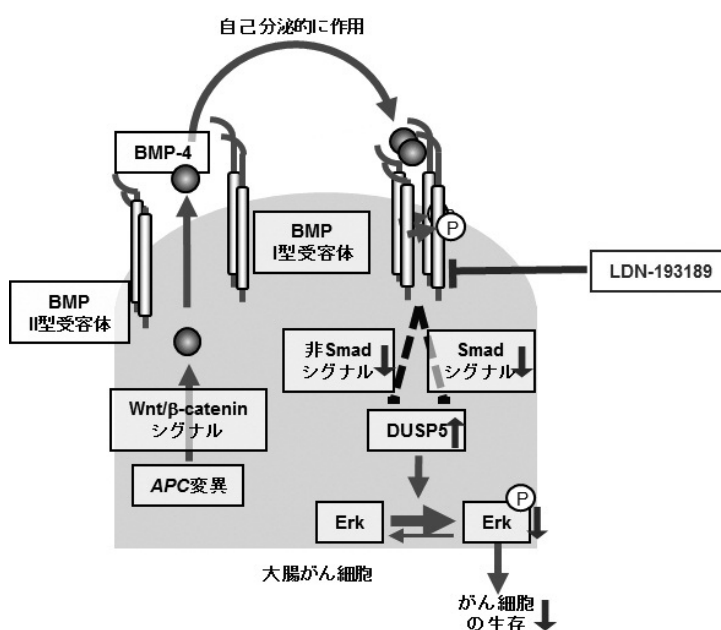


図5 大腸がん細胞における BMP-4シグナルの活性化機構



## ワークショップ2 ゲノム・エピゲノム・核酸医薬

モデレーター 三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)  
浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所  
がん分子修飾制御学分野)

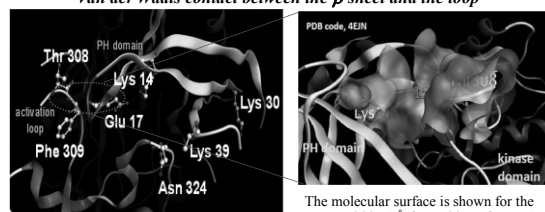
次世代シーケンサーをはじめとする最新テクノロジーの進歩に伴い、がんという疾患に関する医療ビッグデータが急激に蓄積されてきている。我々ががん研究者にとって、増え続ける膨大なデータを基にがんの本態を高次元のレベルで解明し、有用な新規がんの分子標的を同定し新規治療法を開発することは急務である。本ワークショップは5名の演者が、上記の観点で新しい重要な分子標的を同定し、治療法開発に関する戦略を発表した。

国立がん研究センターの浜本らは、ヒストンメチル基転移酵素SMYD3が、がん細胞においてAKT1タンパク質における14番目のリジン残基をメチル化することを報告した。14番目のリジン残基に変異を入れた変異型AKT1タンパク質は、

活性化の指標である308番目のスレオニン残基のリン酸化レベルが野生型AKT1タンパク質と比して、有意に低下した。また、SMYD3のノックダウンやSMYD3特異的阻害剤によるSMYD3の活性抑制により、内因性のAKT1のリジン14番目のメチル化及び308番目のスレオニンのリン酸化レベルの減弱が確認され、SMYD3の発現抑制によりAKT1の下流タンパク質であるmTORの活性が抑制された。以上のことより、がん細胞において、ヒストンメチル基転移酵素SMYD3がリジンのメチル化を介して、AKT1の活性化を調整するという新しい制御機構が解明され(図1)、新しいがんの治療標的として今後特異的阻害剤が開発していくことが期待される。

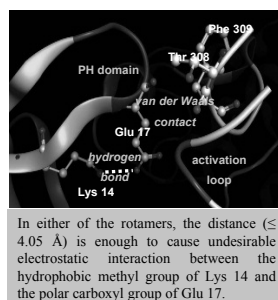
- We found that AKT1 is methylated by SMYD3.
  - K14-substituted AKT1 shows lower AKT1 activity than wild-type AKT1.
  - Overexpression of SMYD3 affects methylation and phosphorylation levels of AKT1.
  - Knockdown of SMYD3 attenuates AKT1 activity in cancer cells.
  - The SMYD3 inhibitor BCI-121 attenuates AKT1 activity in cancer cells.
  - SMYD3-mediated methylation appears to be important for the membrane recruitment of AKT1.
  - SMYD3-mediated methylation enhances the growth of SW480 through activation of AKT1 phosphorylation.
- ➔ Now we are developing an anti-cancer drug targeting SMYD3-mediated AKT1 methylation.

Van der Waals contact between the  $\beta$ -sheet and the loop

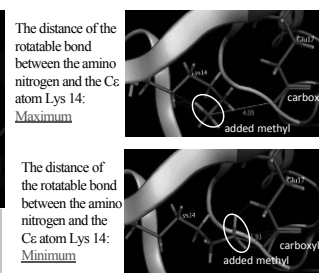


The distances between Thr 308 and each of these three methylation sites (C $\alpha$  interatomic distance) are as follows:  
Lys 14-Thr 308, 15.8 Å  
Lys 30-Thr 308, 30.5 Å  
Lys 39-Thr 308, 22.7 Å.

The molecular surface is shown for the atoms within 6 Å from either of Lys 14 and Thr 308. The surface is continuous across the  $\beta$ -sheet (where Lys 14 is located) and the loop (where Thr 308 is located), that is, the sheet and the loop are in van der Waals contact with each other.



In either of the rotamers, the distance ( $\leq 4.05$  Å) is enough to cause undesirable electrostatic interaction between the hydrophobic methyl group of Lys 14 and the polar carboxyl group of Glu 17.



The distance of the rotatable bond between the amino nitrogen and the C $\alpha$  atom Lys 14:  
**Maximum**

The distance of the rotatable bond between the amino nitrogen and the C $\alpha$  atom Lys 14:  
**Minimum**

図1



徳島大学の松下らは、36症例のトリプルネガティブ乳がん（TNBC）切除標本を用いた全エクソームシーケンス解析を行い、体細胞変異を認めた遺伝子の機能に基づくパスウェイ解析から、エピジェネティクス関連遺伝子が高頻度で変異を有することを突き止め、エピジェネティクス異常とTNBCのがん化との関連を見出した。これらの遺伝子の中で松下らは、Zinc finger protein X（*ZNF*X）が最も発現低下を認めることを発見し、*ZNF*XはTNBCのがん化に寄与する新規腫瘍抑制遺伝子として機能することを報告した（図2）。

静岡がんセンターの芹澤らは、統合ゲノム解析による頭頸部扁平上皮がんの新規治療標的の探索を目的に、100例の頭頸部扁平上皮がん症例の末梢血及び新鮮腫瘍組織を用いて、全エクソームシーケンス解析を行った。検出された腫瘍特異的遺伝子異常に基づき、シグナル伝達経路の活性状態について検討した結果、活性の変化が予測される経路およびその頻度は、p53（52%）、細胞周期（15%）、β-カテニンシグナル

（32%）、受容体チロシンキナーゼをはじめとするERKおよびPI3Kシグナル（26%）、そして免疫応答（6%）であった。芹澤らの解析により、日本における頭頸部扁平上皮がん症例の分子生物学的特性の全貌が明らかになり、それらのデータを基にした新規がんの分子標的治療法の開発が期待される（図3）。

広島大学の山本らは、細胞老化機構を、様々な経路を同時に制御することができるマイクロRNA（miRNA）を用いて明らかにし、同定した老化誘導miRNA自体を、抗腫瘍効果を持つ核酸医薬品として応用することを目的に研究を行った。方法としては、2028種類のmiRNAライブラリーを用いて網羅的にスクリーニングを行い、抗腫瘍効果を持つ老化誘導型miRNAの同定を試みたところ、miR-Tを同定した。miR-TはRESTの発現抑制を介して、PRC2依存的なヒストンメチル化制御によるINK4A（p16）の発現抑制を解除する可能性が示唆される為、新しい抗腫瘍効果を持つ核酸医薬品として応用されることが期待される（図4）。

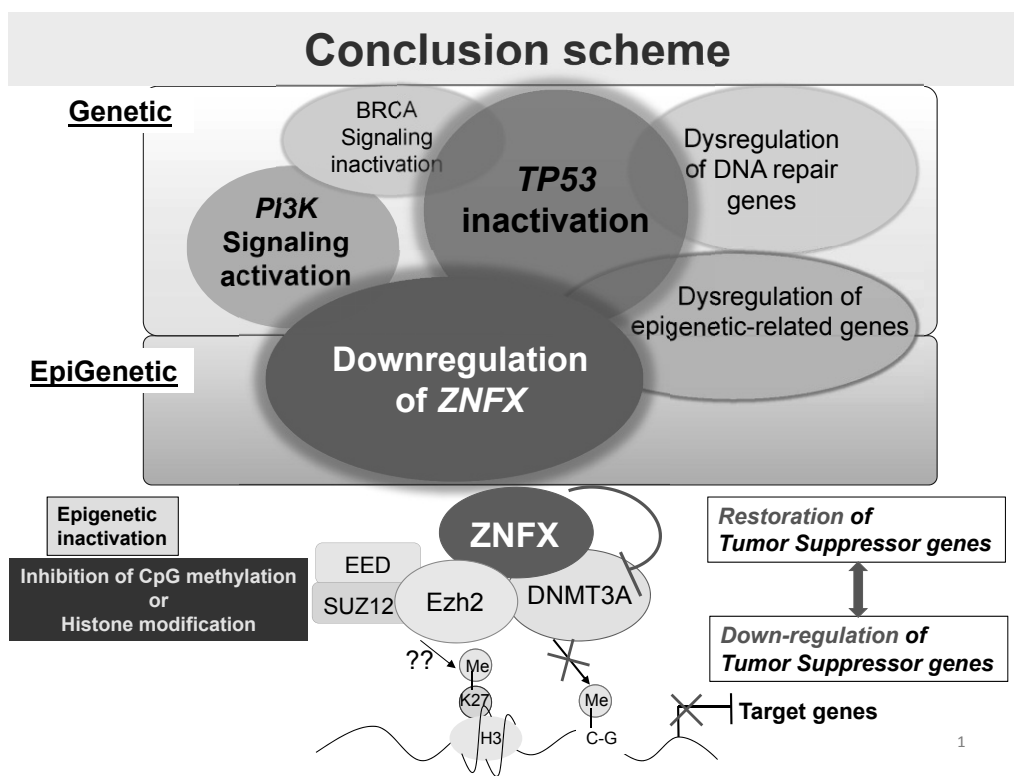


図2

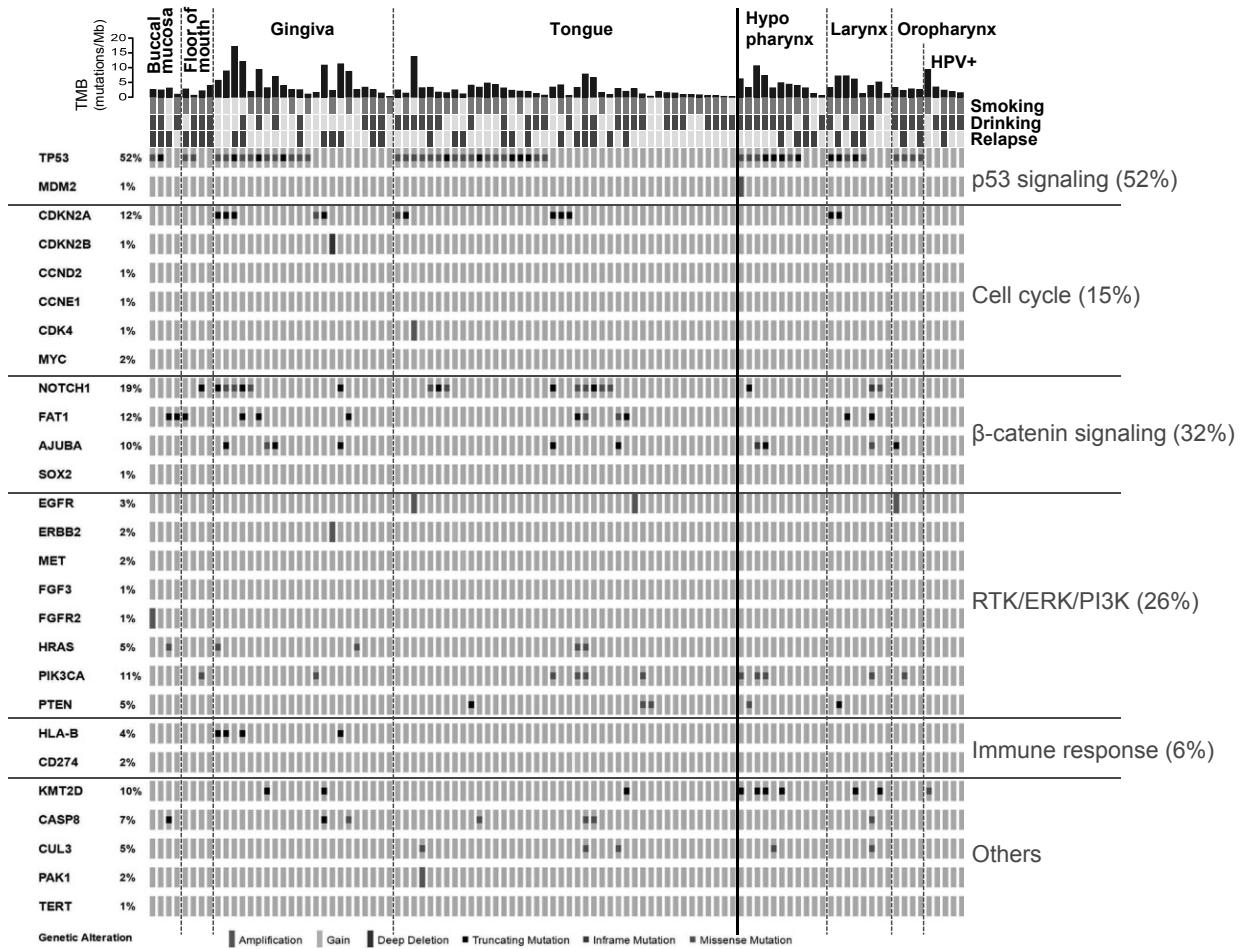
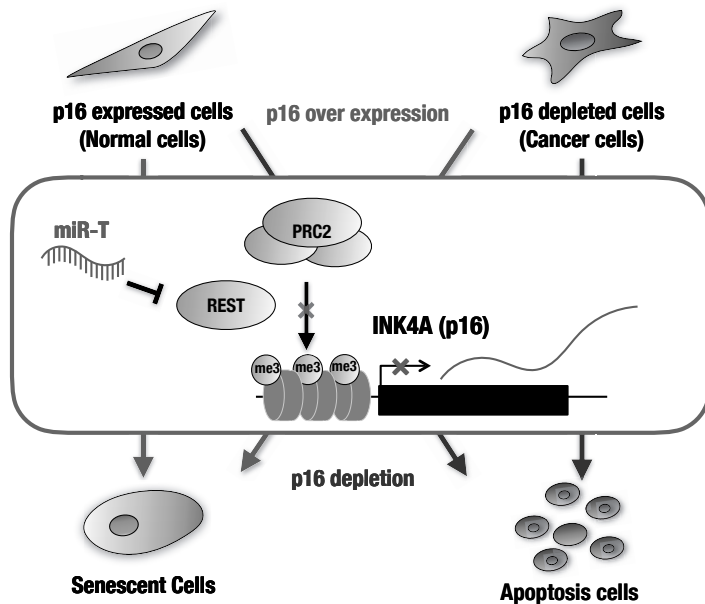


Figure 3



- **Senescent cells acquire apoptosis resistance by p16 expression.**
- **miR-T is useful for anti-tumor nucleic acid drug for p16 depleted cancers.**

Figure 4

岐阜大学の杉戸らは、miRNAの研究から Warburg効果の制御に関わる遺伝子として、PTBP1を同定した。PTBP1は解糖系の律速酵素である Pyruvate Kinase M (PKM) 遺伝子の splicing を制御し、PTBP1をノックダウンすることで PKMの発現が、PKM2からPKM1に移行し、その結果抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに詳細な検討を行う為、筋組織由来の肉腫である横紋筋肉腫において、PTBP1をノックダウンした際の代謝の変化を検証した結果、メタボローム

解析において一部解糖系から酸化的リン酸化 (TCA cycle) が促進されることが示された。さらに、TCA cycleのそれぞれの酵素のmRNAの発現を確認すると、メタボローム解析と相関するデータが得られた。このようにPKM2からPKM1への移行とエネルギー代謝のシフトについてがん細胞における共通性を検証することで、PTBP1を標的とするRNA創薬への応用が期待される (図5)。

### miR/PTBP1/autophagy cascade in RMS cells

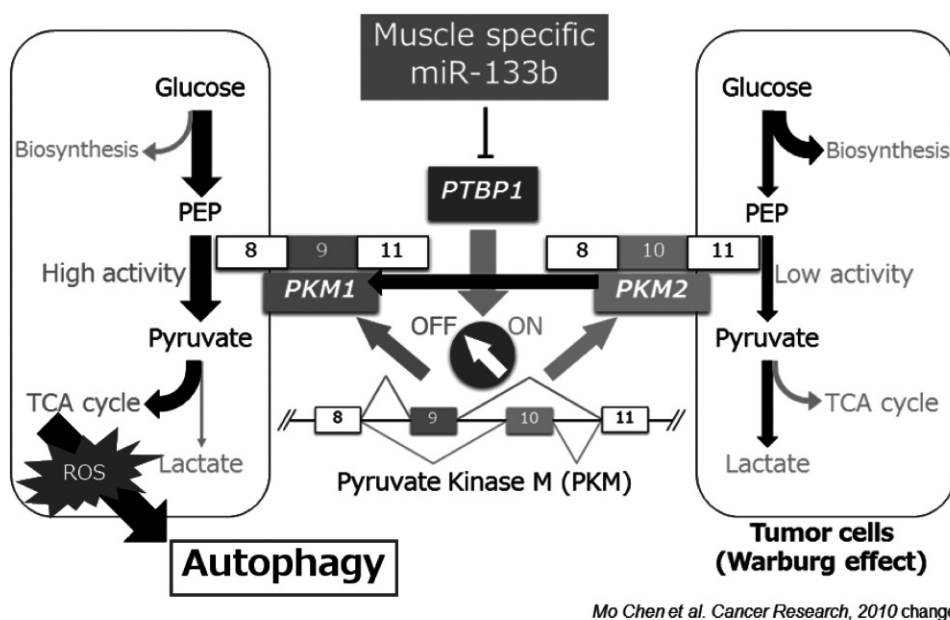


図5



### ワークショップ3 リキッドバイオプシー・がん幹細胞

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器・腫瘍内科)  
嶋本 顕 (広島大学 大学院医歯薬保健学研究科)

順天堂大学の永田らは「進行性前立腺癌治療におけるLiquid Biopsy解析と臨床応用」と題して発表した。近年、去勢抵抗性前立腺がんの薬物治療においても分子標的薬などの新規薬剤が承認され、薬物療法の選択肢が広がるとともに、治療薬の選択や効果予測に有用なバイオマーカーの確立の重要性も増している。末梢血から採取可能な循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell, CTC) は非侵襲性であり、患者からの経時的採取が可能であることから、バイオマーカーとして注目を集めている。新規AR標的薬剤の耐性にはARのsplicing variantの関与が知られている。ARのsplicing variantには14種類ほどが報告されているが、その多くはARのリガンド結合ドメインを含まないsplicing variantであり、リカント非依存的に恒常的に活性化されたARを発現する。発表者らはCTCを用いて、AR標的薬剤の耐性機序となっているsplicing variantのうちAR-V7の有無、及びAR変異の有無を検証した。その結果、AR-V7発現率は13%でAR-V7陰性患者に対する新規AR標的薬剤の奏効率は78%という成績であり、CTCを利用したバイオマーカー解析が去勢抵抗性前立腺がんの治療薬の選択に有効であることを示した。今後、他のsplicing variantやAR変異と治療薬選択、奏効率への発展が期待される。

山梨県立中央病院の後藤らは「気道内dispersed tumor DNAを用いた肺癌診断法の開発」と題して発表した。肺癌の確定診断法として胸腔鏡検査や経皮肺生検が行われているが、気管支鏡検査はより負担が少なく侵襲性が低い診断法で、感度や正確性が重要な課題となっている。発表

者らは術前に気管支鏡検査を施行し葉切除術を施行した192症例を対象として、気管支鏡検査による肺癌診断の感度を検討した。その結果、気管支鏡検査の肺癌検出感度は60.7%であり、検体別の診断感度は生検>擦過>洗浄液 (21%)と気管支洗浄液の有用性は認められなかった。一方、気管支洗浄液のゲノム解析を行ったところ、25症例中14症例で原発巣と同一の遺伝子変異が認められ、通常の病理診断にゲノム診断を付加することにより、診断感度が84%に向上することを明らかにした。本研究結果は、肺癌細胞から放出されたdispersed tumor DNAが気道内に存在する可能性を示唆しており、気管支洗浄液のゲノム解析は肺癌の診断に応用可能であることを示すものである。今後、症例数の拡大による診断感度の検討や、臨床への応用が強く望まれる。

がん研の張らは「タンキラーゼ阻害剤による大腸がん幹細胞の標的化と抗がん剤の効果増強」と題して発表した。発表者らは、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル依存性ヒト大腸がん細胞内に存在する、CD44陽性がん幹細胞様細胞の増殖が、タンキラーゼ阻害剤によって強く抑制されることを既に報告していた。本学会では、このタンキラーゼ阻害剤と抗がん剤の併用効果について検討し、タンキラーゼ阻害剤が大腸がん幹細胞を阻害し、既存の抗がん剤の作用を増強することを発表した。大腸がん再発を抑制し、薬剤による完治も望める結果であり、今後、臨床研究へと発展されることが期待される。

国立がんセンターの中川らは「ヒストンメチル化酵素EZH1/2二重阻害による骨髄腫幹細胞を標的とした新規治療」と題して発表した。発表者らは、製薬企業との産学連携で臨床応用に向け開発を進めているOR-S1によって、ヒストンメチル化酵素EZH1/2が二重阻害され、その結果、骨髄腫幹細胞にも有効であることを報告した。特に多発性骨髄腫再発患者の細胞を用いたPDXモデルでも、OR-S1の投与によって、血中のヒトIgGが減少することが示されていた点は特筆される。今後の早期の臨床試験が待たれる。

広島大学の嶋本らは「ドキシサイクリン誘導性リプログラミングシステムを用いたがん幹細胞の休眠・再発モデル」と題して発表した。がん研究においては様々なin vitroの培養系を用いた実験・評価モデルが開発されているが、これまでがんの休眠・再発を模倣した培養評価系は報告されていない。発表者らは、ヒト正常線維芽細胞に山中4因子とSV40 large-T antigenを導入し、Dox存在下でがん幹細胞様の性質を示し、Dox非存在下で分裂を停止し休眠状態を模倣する誘導性がん幹細胞 (iCSC) を樹立した。iCSCはDox存在下で多能性遺伝子とがん幹細胞マーカーを発現し、スフェア形成能と腫瘍形成能を示した。そしてDox非存在下では老化関連遺伝子p21, p16に加えてG0期特異的なCDKi p27, p57, 及びp18を発現し、Dox再添加で速やかに細胞分裂を再開した。さらに、BMPが乳がんや前立腺がんの休眠状態に機能することが知られていることから、Dox非存在下でBMP阻害剤を添加することにより、休眠iCSCにDNA合成が誘導されることを見出した。これらの結果は、Dox非存在下で増殖を停止したiCSCは分裂能を有しており、BMPシグナリング経路によって休眠状態を維持していることを示唆している。今後、このモデルを利用した休眠・再発のメカニズムや創薬への応用が期待される。



## ワークショップ4 がん遺伝子・がん抑制遺伝子

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)

和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究所  
呼吸病態学)

本学会、日本がん分子標的治療学会の会則に「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」と定められているように、がん分子標的治療には標的分子に関する基礎研究は必須であり、その基礎研究において、適切な標的分子の同定・機能解析はもっとも重要なプロセスである。

本ワークショップ4「がん遺伝子・がん抑制遺伝子」では、がん促進的機能、あるいはがん抑制的機能を示す5つの分子に関する発表が行われた。

岐阜大学の徳丸らは、正常乳腺細胞株と比して乳がん細胞株で発現が低下しているとされるmiR-143に着目した報告を行った。合成miR-143を乳がん細胞に遺伝子導入することで、KRAS及びHRASの発現低下が認められ、その下流に位置するとされるERK及びAktのリン酸化の低下も認められた。また、抗癌剤感受性においても、合成miR-143の遺伝子導入は5-FU感受性を亢進させた。これらのことから、miR-143はRASを標的と

することで、MAPK経路及びAkt経路の抑制を介してがん抑制的に働く機能を有し、さらに抗がん剤感受性に寄与することが示された。今後は、乳がん以外でもmiR-143の遺伝子導入によりがん抑制的に働くのか、miR-143をどのようにがん細胞に送達させるかが課題になると考えられる。

甲状腺がんは比較的予後良好な腫瘍と考えられているが、未分化型甲状腺がんは極めて予後不良であることから、その転化を制御する分子機構や、それに対する分子標的治療法の開発は喫緊の課題である。信州大学の家里らは、甲状腺がん検体を用いた解析から、分化度の低下、すなわち脱分化に伴いZinc Finger型の転写調節因子であるPATZ1の核発現が低下することを見出した。さらに、正常濾胞上皮細胞に対してsiRNA法によりPATZ1の発現抑制を行うことで、増殖、遊走、浸潤の増加、およびuPAやMMPsの発現が上昇することも見出した(図1, 2)。これらのことから、甲状腺がんの脱分化においてはPATZ1の発現抑制が寄与していることが示唆された。

組織型	分化癌					
	非腫瘍部・AG	濾胞腺腫	乳頭癌	濾胞癌	低分化癌	未分化癌
N	68	5	39	8	12	28
陽性検体数 (%)	68 (100%)	4 (80.0%)	35 (89.7%)	5 (62.5%)	7 (58.3%)	3 <sup>**\$</sup> (10.7%)

\*p<0.01; vs 非腫瘍部・AG, #p<0.01; vs 乳頭癌・濾胞癌, \$p<0.01; vs 低分化癌

AG: 腺腫様甲状腺腫

□ 脱分化の進行に伴って、PATZ1の核での発現の減少が認められた。

図1 甲状腺腫瘍でのPATZ1の発現(核)

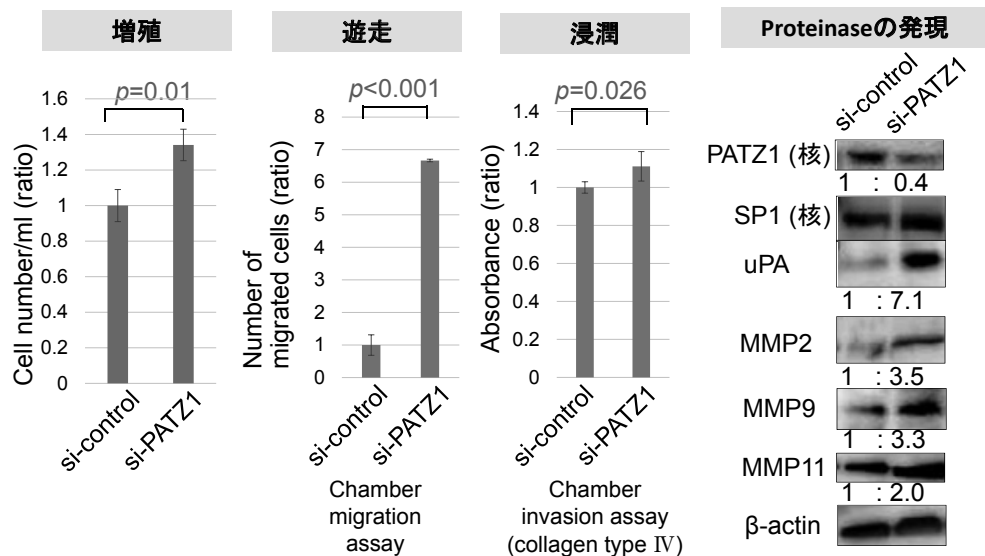


図2

正常濾胞上皮細胞 (Nthy-ori 3-1) でPATZ1発現を抑制すると、増殖、遊走、浸潤の増加とuPa, MMPsの発現上昇が認められた

今後は、未分化型甲状腺がんにおけるPATZ1の発現調節解析から転化の機序解明を期待したい。

B細胞リンパ腫細胞株からその責任遺伝子として単離されたDDX6は、RNA helicase機能を有しており、mRNAの翻訳や安定性、microRNAによるsilencingなど様々な発現制御機構に作用を及ぼすことが知られている。岐阜大学の赤尾らは、がん細胞や大腸がん検体においてDDX6が高発現していることを過去の学術集会において報告していたが、今回、岐阜大学の田尻下らは、胃がんにおけるDDX6の発現を解析した。その結果、胃がん細胞においてもDDX6が高発現していることを見出した。さらに、胃がん細胞株に対してsiRNA法によりDDX6の発現を抑制すると、胃がんでamplificationにより高発現していることが知られているHER2やFGFR2の発現が抑制されることを見出した。その機序としてDDX6がHER2やFGFR2のRNA binding分子として働き、mRNA翻訳を制御していることが示された。今後は、DDX6を標的とする創薬の開発に期待したい。

がん細胞特異的エネルギー代謝機構であるWarburg効果とは、ATP産生における、glucose→phosphoenolpyruvate→pyruvate→lactateの解糖系

の亢進を指すが、この解糖系の律速酵素がpyruvate kinase (PK) である。このPKにはsplicing variantが存在し、活性の高いPKM1はexon9を有し、活性の低いPKM2はexon10を有することが知られている (図3)。このPKにおけるalternative splicingを制御する分子として、PTBP1、hnRNPA1、SRSF3があげられるが、岐阜大学の倉永らはSRSF3に着目し、大腸がん検体においてSRSF3の発現が亢進していることを見出した。さらに、大腸がん細胞株に対してsiRNA法によりSRSF3の発現抑制を行うことで、PKM2からPKM1への移行が生じ、解糖系から酸化的リン酸化へのシフトを見出した。さらに、このSRSF3の発現抑制により、コロニー系性能の低下や*in vivo*モデルにおける腫瘍増大の抑制を見出した。これらのことから、SRSF3が、PKのalternative splicingを制御することで、がん細胞のエネルギー代謝機構の制御を介し、がん細胞の増殖に影響を及ぼすことが示された。今後は、他のがん細胞におけるSRSF3の発現抑制効果の解析とSRSF3を標的とする創薬の開発に期待したい。

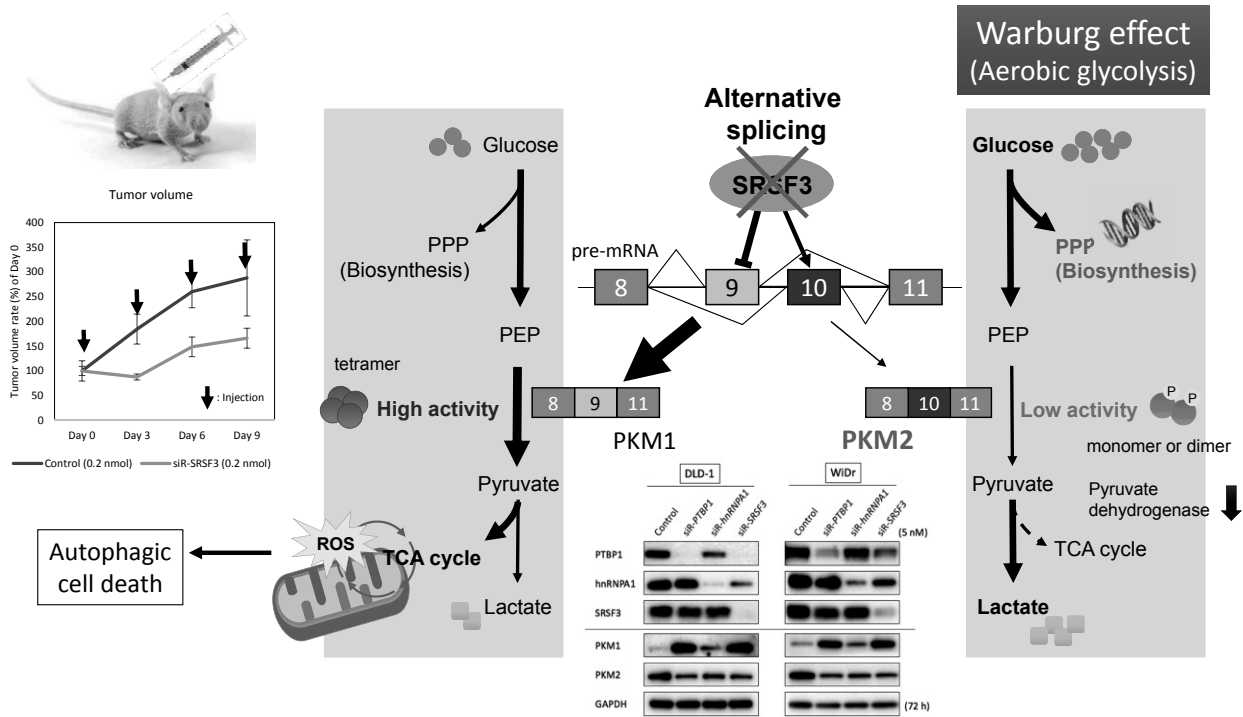
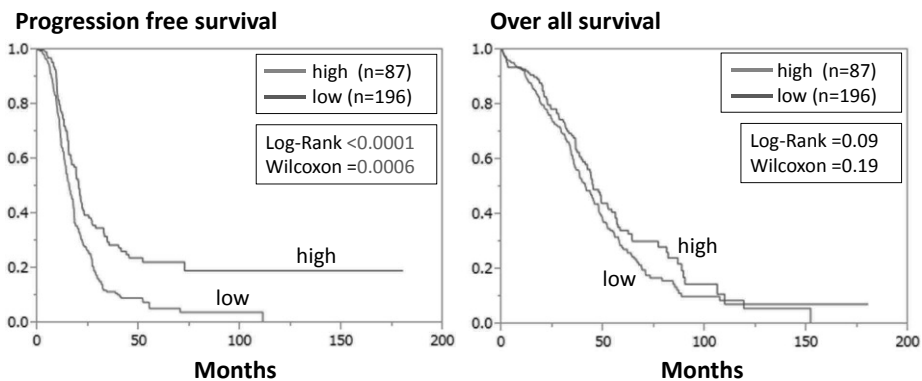


図3

国立がん研究センターの町野らは、高悪性度卵巣漿液性腺がんのバイオマーカーの探索において、Gene Expression Omnibus (GEO) 及びThe Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータベース統合的解析より、発現低下が予後不良と相関している遺伝子としてMARK3を見出した (図4)。実際に、卵巣がん細胞株においてもその発現低下を見出した。さらに、卵巣がん細胞株に対してMARK3の強制発現を行うことで、細胞の増殖が抑制されることを見出した。加えて、このMARK3の発現はHDAC阻害剤処理により誘導され

ることも示した。MARK3は、微小管結合タンパク質のtau、MAP2、MAP4をリン酸化する酵素であるが、それら以外にも細胞周期を制御するCDC25Cやclass IIa HDACもリン酸化し、それらの機能を制御することが知られている。これらのことから、MARK3は卵巣がんのバイオマーカーとしてだけでなく、がん抑制機能を有することが示唆された。今後は、卵巣がん以外におけるMARK3発現と予後との相関解析、特異的にMARK3の発現を誘導する創薬の開発に期待したい。

Survival curves between MARK3 high and low expression subgroups.



TCGA, Nature 2011.

図4 TCGA date based analysis



本ワークショップでは、microRNA (W4-1)、転写調節因子 (W4-2)、RNA helicase (W4-3)、pre-mRNA splicing factor (W4-4)、serine/threonine kinase (W4-5) と、多様な分子が紹介され、今後、それらの機能解析を踏まえた上で、分子標的抗がん剤の開発における標的分子としての妥当性のvalidationが実施され、最終的には分子標的抗がん剤として、その臨床応用を図られることを期待したい。



## ワークショップ5 転移・浸潤

モデレーター 向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所  
分子生体応答研究分野)  
井上 正宏 (大阪国際がんセンター 生化学部門)

転移・浸潤は、手術・放射線治療などの局所的治療は有効ではないことが多く、薬剤治療の主な対象である。転移・浸潤過程の分子機構を解析することによって、これらの過程に関与する分子を同定することは、転移・浸潤に対する新たな分子標的治療薬の開発に繋がることが期待される。本ワークショップでは、転移の細胞・分子機構に関わる、*in vitro*での研究から臨床検体を用いた研究までの幅広い分野での研究成果が発表された。

近畿大学の武田朋也氏は、抗酸化・抗炎症作用が報告されている、天然ポリフェノール化合物であるMangiferinの腫瘍増殖ならびに肺転移過程への作用を、B16メラノーマ細胞株より樹立した肺転移好発株を用いて検討した。Mangiferinは、PUMA・p53の発現を増加する一方で、BCL-xL・survivinの発現を抑制し、細胞死を誘導することで、細胞増殖を抑制していた。Mangiferinは腫瘍部位で認められたMMP-1・MMP-2・MMP-9・MMP-14などのマトリクス・メタロプロテナーゼならびにVLA-4・VLA-5・VLA-6などの接着分子の発現上昇を抑制することで、尾静脈内接種によって生じる肺転移形成も顕著に抑制した。これらの分子の発現変動は、MangiferinがNF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK)を抑制することで、NF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することによることも明らかとなった。

富山大の横山悟氏は、転移過程に重要な役割を果たしているEMTで発現が亢進している転写因子Snailのタンパク質安定化に関与している脱ユビキチン化酵素を、siRNAライブラリー法によ

り、高転移能を示す肺がん細胞株PR-619を用いて同定することを試みた。その結果、候補分子としてCOP9シグナロソーム5 (COPS5)を同定した。COPS5を強制発現すると、ユビキチン化Snailが減少するとともに、Snailタンパクの安定化が認められた。一方で、PR-619株でのCOPS5の発現をsiRNA法で抑制すると、Snailの発現がタンパク・レベルで低下するとともに、*in vitro*での運動能・浸潤能の低下を認めた。さらに、COPS5 siRNAで処理したPR-619株は実験的肺転移モデルでの肺転移も抑制した。以上の結果から、COPS5が肺がんの転移に対する新たな標的分子となる可能性が示唆された。

東京大学の高橋恵生氏は、がん細胞の一細胞レベルの挙動を*in vivo*で観察するために、東京大学の上田らによって開発された臓器透明化技術CUBICを応用した。ライトシート顕微鏡やコンフォーカル顕微鏡観察下に、蛍光蛋白を安定的に発現する細胞株の自然転移や尾静脈注射による肺転移の観察を行った。まず、本技術によりTGF $\beta$ 刺激によるEMTとそれに伴う転移の増加を定量的に観察することが可能になった。また、一細胞が血管外に侵出する様子も観察できた。透明化に伴う組織の変性が抗原性に影響する懸念があり、免疫組織化学への応用は今後の検討が必要である。

神奈川県がんセンターの越川直彦氏は、腫瘍組織においてがん細胞自身が膜表面に発現するMT1-MMPによってEphA2の細胞外ドメインが切断されることにより、リガンドを介した腫瘍抑制性シグナルが遮断されることが悪性化シグナルに

つながることを示した。リガンド非依存性の免疫組織染色でMT1-MMPを発現する部位では、N末端を持たないEphA2と、リガンド非依存的なシグナル（ErbBの活性化による悪性化シグナル）の指標であるEphA2のリン酸化が頻繁に観察された。MT1-MMPの切断に耐性のEphA2を発現する細胞では悪性化の活性化は起こらなかった。

山梨県立中央病院の羽田真明氏は、進行胃癌の同一症例の摘出標本から複数の検体採取を行って、腫瘍内多様性を明らかにすることを試みた。TCGAで示された胃癌に頻度の高い58遺伝子を選択してシーケンスした。同一腫瘍内の病理学的に異なる組織型であっても同一クローンから派生していることが示唆された。また、同一リンパ節領域のリンパ節では同一の遺伝子変異が観察された。異なる組織型が、検討した遺伝子以外の遺伝子の追加変異によるものか、可逆的な形質変化によるものか等については、今後の検討が待たれる。



## ワークショップ 6 細胞周期・細胞死・がん代謝

モデレーター 酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科  
分子標的癌予防医学)

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部)

本セッションでは、がん細胞に特徴的な細胞周期、細胞死、がん代謝の制御を標的とした分子標的治療研究として、浸潤性膀胱癌に対する治療戦略、核小体ストレス応答による細胞死、トリフルリジン (FTD) による細胞死誘導機構、腫瘍の不均一性に起因するシグナル異常と治療抵抗性、及びがん特異的代謝におけるmiR-34aの機能に関する研究報告がなされた。

W6-1では、浸潤性膀胱癌に対する治療戦略としてHDAC阻害剤とCOX阻害剤の併用が有効である事が報告された。膀胱癌はがん細胞が表層に留まっているうちは予後が良好であるが、筋層浸潤を伴う浸潤性膀胱癌は予後不良であることが知られている。堀中ら (京都府立医大) は、浸潤性膀胱癌細胞で発現量の多いHDACとCOXを標的として、新規HDAC阻害剤OBP-801とCOX阻害剤celecoxibの併用による治療効果を検討し、これらの阻害剤が相乗的に細胞増殖阻害活性を示す事、またヒト膀胱がん細胞をマウスに移植したXenograftモデルでも腫瘍縮小効果を示す事を報告した。メカニズム解析の結果、これら薬剤の併用により、アポトーシス促進因子であるDR5とBimの発現増加を認めた。今後これら薬剤の併用療法が浸潤性膀胱癌の新しい治療法となる事が期待される。

W6-2では、核小体ストレス応答についての研究が紹介された。核小体はrRNAの転写やリボソームの再構築が行われる場所として知られており、細胞分裂期の初期に消失し、分裂後に再構築される。様々な刺激で核小体ストレスが起こると、RPL5、RPL11等のリボソームタンパク質

が核外に流出してMDM2と結合し、その結果p53が安定化して細胞増殖が抑制される。下川ら (鹿児島大院医) は、FRETを利用して核小体ストレス応答を可視化する蛍光レポーターシステムを構築し、この系を利用して細胞分裂阻害剤の多くが核小体ストレスを誘導する事を見出した。また核小体ストレス応答を起こした細胞ではp53が安定化し、アポトーシスが起こる事を見出した。核小体ストレス応答は、新しい分裂期チェックポイント機構としての役割が考えられ、この機構を標的とした分子標的治療薬の開発が期待される。

W6-3では、新規経口抗悪性腫瘍薬FTDの作用機序について報告があった。FTDはヌクレオシド類似化合物であり、これまでの研究ではDNAに取り込まれてp53の活性化を引き起こす事が知られていた。北尾 (九州大院医) は、in vitroでのDNAポリメラーゼ $\delta$ 及び $\epsilon$ によるDNA複製系においてFTD3リン酸 (FTD-3P) はdTTPと比べてDNA合成効率を著しく低下させる事、またFTDは細胞内のdTTPプールを減少、FTD-3Pを増加させ、DNA複製ストレスを誘導する事を見出した。これらの反応はp53活性化につながるとメカニズム考えられるが、FTDはp53欠失細胞においては分裂後期に染色体分配の異常とアポトーシスを引き起こす事を見出した。これらの結果から、FTDはp53のstatusにかかわらず抗がん作用を発揮する薬剤である事が示唆された。

W6-4では、悪性脳腫瘍である膠芽腫を用いて、heterogeneityと治療抵抗性の相関に関して報告された。増井ら (東京女子医大) は、臨床膠芽腫

標本を用い、mTORC2のheterogeneityを検討したところ、ヒストンアセチル化状態と相関していることを見いだした。ヒストンアセチル化が促進されている場合は興味深いことに治療抵抗性を示した。この理由の一つとして、self-renewalに関連する遺伝子群の転写の亢進の関与が示唆された。ヒストンアセチル化は、HDAC阻害剤によって促進されることから考えると、HDAC阻害剤の効果の修飾にも今回の知見がヒントを与えているのかも知れない。

W6-5では、代表的がん抑制miRであるmiR-34aのがん特異的代謝に関する報告が行われた。谷口ら（大阪医大）は、胃癌細胞にmiR-34aを導入したところ、LC3B-IからIIへの移行が見られたことから、オートファジーの誘導が示唆された。また、c-Mycの発現が顕著に抑制されたものの、PKM isoformのM2からM1への変換は観察されなかった。miR-34aはがん抑制遺伝子p53により誘導されるmiRでもあるので、今後の研究により、p53とmiR-34aによるオートファジーやがん特異的代謝に対して、何らかの類似性があるのか否か明らかにされることを期待している。

以上、本セッションにおいては、分子標的併用療法にはじまり、核小体ストレス応答、新規経口抗悪性腫瘍薬FTDの作用機序、heterogeneityと治療抵抗性の相関、最後はmiR-34aのがん特異的代謝と、多彩な分野から、極めて興味深い報告がなされた。今後、これらの分野がより総合的に発展することにより、日本発の画期的がん分子標的薬の創製につながることを期待している。



## ワークショップ ケミカルバイオロジー

モデレーター 井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部 生命情報学科)  
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部 応用化学科)

ケミカルバイオロジーは化学の力で生物学を理解・制御する学問分野である。がん分子標的治療におけるケミカルバイオロジーの位置づけは、がん悪性化に関与する分子に対して特異的な阻害剤を取得して、その効果を評価することで新薬創出を目指すものである。

本学術集会では、第14回学術集会から「ケミカルバイオロジー」のセッションが設けられ、今回もがん分子標的治療薬の候補が紹介され、活発な議論が交わされた。

大岡 (医薬品食品衛生研・遺伝子医薬) らは、これまでもメチルベスタチンを利用したプロテインノックダウン (SNIPER) 法で様々ながん分子標的に対して有効な化合物を提唱していた。今回はメチルベスタチンの代わりにLCL161を使用したSNIPER (ER) 法を報告した。なかでもSNIPER (ER) 87は有用であることが報告された。さらにLCL161を使用したSNIPERを用いることでBCR-ABLをはじめとする様々ながん分子標的をプロテアソーム依存的に分解させることに成功した。

大石 (微生物化学研究所・沼津支所) らは、自身のグループで見出した新規化合物のinter-venolin (ITV) の抗菌効果を評価した。これは、胃がんの原因因子としてピロリ菌が主要因と考えられているためであり、演者らはピロリ菌選択的な薬剤を目指している。様々なITV誘導体の活性を評価したところ、AS-1664とAS-1934がピロリ菌選択的な増殖抑制活性を示した。詳細な解析の結果、AS-1934の方が酸でより安定であり、ミトコンドリア機能の阻害に加えてピロリ菌の

ウレアーゼの発現をmRNAレベルで抑制することで抗ピロリ菌活性を発揮している可能性が報告された。

飯泉 (京都府大・分子標的癌予防医学) らは、抗腫瘍活性を有するレスベラトロールの結合タンパク質をナノ磁性ビーズに固定させて探索した。その結果、約10種のタンパク質が同定され、なかでも演者らはDDX5に着目して検討を行った。前立腺癌をレスベラトロールで処理するとDDX5が分解され、さらにDDX5をノックダウンするとmTORC1が阻害されたことから、DDX5を標的としたmTORC1経路の抑制が抗腫瘍効果に関連する可能性が報告された。

永瀬 (千葉がんセ・がん遺伝創薬) らは、DNA配列を標的としたピロールイミダゾールポリアミド化合物と薬物の複合体を (PDC) 使用した研究を報告した。変異型KRASを標的とし、アルキル化剤と結合させたPDCであるKR12を作製した。さらにKR12をビオチン化し、複合体をChemSeqした結果、KRASに加えて、PIK3CAの配列を含んでいた。さらに大腸癌LS180細胞をKR12処理することでKRASとPIK3CAの遺伝子発現量が減少することも示された。今後は、PD1、PDL1、CTLA4を同時に標的とするようなPDCを作製する予定であることが報告された。

城間 (広大・細胞分子生物) らは、TRF2はがん細胞で過剰発現していること、またTRF2のDNA結合能を欠損させると細胞死が誘導されることから、独自に開発したTelomere DSE-FRET assay法でTRF2がテロメアDNAに結合するのを阻害する化合物の探索を行った。さらにヒット化

化合物を誘導体展開し、阻害活性の強い化合物#198を得た。化合物#198はがん細胞においてもTRF2を阻害する活性を示し、HeLa細胞などのTIFを増加させた。また、化合物#198はTRF1も同様に阻害することが報告された。

以上のように、本ワークショップではこれまで本会で報告された化合物をより向上させたものや、詳細なメカニズムに関する報告が多かった。発表後の質疑討論は活発に行われ、今後の展開に期待するコメントなどがあった。来年度以降も引き続きこのようなエキサイティングな報告とともに、新規化合物や新規がん分子標的の同定につながるような発表も期待したい。



## ワークショップ 8 ドラッグデリバリーシステム・その他

モデレーター 櫻井 和朗 (北九州市立大学 国際環境工学部  
環境生命工学科)

喜納 宏昭 (ナノ医療イノベーションセンター  
片岡・喜納ラボ)

ワークショップ8では、ドラッグデリバリーシステムをテーマとして、以下の5つの演題の発表がなされた。ナノ医療イノベーションセンターの喜納らは、性質の異なる高分子を連結したブロック共重合体の自己組織化により数十nmスケールの高分子ミセルを用いたドラッグデリバリーシステム(DDS)について報告してきた。今回は、チロシンキナーゼ阻害剤であるスタウロスポリン(STS)とエピルビシン(Epi)をミセル内に同時に封入し、がん細胞内の低pH環境に反応してSTSとEpiを放出するような設計をすることで、スチニチブ耐性腎がん同所に対して高い抗腫瘍効果を確認することを見出した。京都薬科大学の戸田らは、glioblastoma由来エクソソーム(Exo-U251)は分泌元細胞へ効率的に導入され、自身のタンパク質因子に依存しない標的化技術につながることを見出してきた。この性質を利用し、エクソソームの脂質成分で作成したリポソーム(Exolip-U251)にSiRNAを搭載し、細胞内への送達能を評価した。蛍光標識したExolip-U251はがん細胞へ効率的に取り込まれ、搭載したSiRNAを細胞内への送達されることを確認し、このシステムががん細胞指向性を持った新たなDDS技術として応用が期待される。東京工業大学の中村らは、中性子捕捉療法の適応拡大のため、EPR効果により腫瘍組織蓄積が報告されているアルブミンをキャリアに用いたホウ素デリバリーシステムの構築を目指した。アルブミンにdodecaborate共役型マレイミド(MID)を導入し、担がんマウスにおけるホウ素分布と中性子照射による抗腫瘍効果を検討した。その結

果、投与後12時間後において腫瘍内でホウ素が検出でき、顕著な腫瘍の縮小が認められた。北九州市立大学の望月らは、天然多糖であるシゾフィラン(SPG)が核酸と複合体を形成することを見出した。この複合体が抗原提示細胞上に発現するDectin-1に認識されることを利用し、肝炎や腸炎の治療効果を報告してきた。今回は抗原ペプチドであるオボアルブミン(OVA)とCpG-DNAをSPGと複号化させ同時送達することで、抗原特異的な細胞障害性T細胞(CTL)の誘導を評価した。OVA/SPG複合体とCpG-DNA/SPG複合体の同時投与によって高いCTLの誘導し、担がんマウスにおいて、腫瘍の成長が著しく遅いことが明らかになった。東京理科大学の笹田らは、ペプチドTNIII A2は $\beta$ 1インテグリンを持続的かつ強力に活性化することを見出した。さらに、TNIII A2とATRAの併用処理は神経芽腫細胞株IMR-32の神経細胞分化を著しく促進した。これは、TNIII A2-ATRA併用処理がN-Mycプロテアソーム分解を促進し、N-Myc低下に基づいて悪性形質を低下させたことを明らかにした。また、多様ながん細胞の悪性形質を規定するc-MycはMycファミリーに属し、高い相同性を有していることから、肝がん細胞株JIH-7に対してTNIII A2-retinoid併用処理を行うとプロテアソーム分解を促進し、悪性形質を低下させることも明らかにした。

薬剤の体内動態をコントロールし、疾患部位にのみ作用させるDDS技術は幅広く研究されており、そのいくつかは臨床試験まで進んでいる。今後、遺伝子治療や核酸医薬などへDDSが応用されることで新たながん分子標的治療へ展開が期待される。





## ワークショップ 9 がん微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター 川田 学 (微生物化学研究所 第1生物活性研究部)  
阿部 竜也 (佐賀大学医学部 脳神経外科)

本セッションでは近年注目されているがん微小環境に関する新たな分子標的について最新の研究が報告された。

東京大学の遠田らは、マクロファージの遊走を促進する分子FROUNTの機能について報告した。FROUNTの高発現が肺がん患者の術後予後不良と相関することから、FROUNT欠損マウスを用いて解析した結果、腫瘍組織への浸潤マクロファージが減少することがわかった。また、担がん状態ではマクロファージの供給元である骨髄単球でFROUNTが高発現していることがわかり、腫瘍から何らかの因子によって誘導されている可能性が示された。

理研の伊藤らは、翻訳因子eIF5AによるHIF-1 $\alpha$ の活性制御について報告した。eIF5Aはハイプシン化されるがこの反応に酸素を必要とすることから、低酸素におけるeIF5Aの役割について解析した。その結果、低酸素によってeIF5Aがアセチル化され、逆にハイプシン化が抑制されることがわかった。この時、低酸素誘導因子HIF-1 $\alpha$ の不安定化が観察されたことから、ハイプシン化されたeIF5AがHIF-1 $\alpha$ の安定化に必須であることを見出した。

東京大学の神山らは、ASK1のがん転移への関わりについて報告した。遺伝子改変マウスを用いた解析から、ASK1が宿主側およびがん細胞側どちらにおいても肺へのがん転移を制御することがわかった。ASK1を細胞種特異的にノックアウトしたマウスを作成し解析した結果、血小板と血管内皮細胞でのASK1が強制的に肺へのがん転移に関与することがわかった。

東京大学の西田らは、がん微小環境における腎がん細胞の転移について報告した。がん微小環境における好中球に着目し、がん微小環境におけるこれら細胞の相互作用によって、好中球の量的質的变化を誘発し、肺転移を促進させることがわかった。また、好中球を除去することによって、転移は抑制されることを見出した。

東京大学の坂本らは、腫瘍組織中の繊維芽細胞において、HIF-1を不活化するMint3の機能について報告した。Mint3は接着分子L1CAMの発現を誘導し、L1CAMがインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ を介してがん細胞のERKシグナルを活性化することがわかった。がん細胞と間質細胞の相互作用をターゲットにした分子標的治療薬の可能性について発表した。

以上のように、本セッションでは、がんに特徴的な微小環境に焦点を絞った大変興味深い研究が報告された。がんの特性に応じたより効果的な分子標的治療薬の開発が発展していくことを期待したい。



## ワークショップ 10 耐性因子・感受性因子①

モデレーター 西田 升三 (近畿大学薬学部医療薬学科  
薬物治療学研究室)

中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
腫瘍学講座泌尿器科学分野)

がん治療に大きな変革をもたらしたがん分子標的治療薬であるが、従来の抗がん剤と同様に治療を続けると耐性を生じることが臨床上、大きな問題となっている。また、これらの耐性機序の解明は精力的に進められ、多くの耐性が克服されつつあるなか、本ワークショップ10①では、耐性・感受性因子に対し5人の演者が興味深い新知見を報告した。また発表にともない活発な質疑応答が交わされ、抗がん剤耐性因子・感受性因子に対する極めて意義あるセッションとなった。

W10①-1) 東京理科大学薬学部生化学教室の萩野暢子氏らは、nicotinamide phosphoribosyltransferase (NmPRT) 阻害剤FK866に対する耐性について報告した。このFK866耐性株では、他のNmPRT阻害剤であるCHS828と交叉耐性を示し、さらに5-FU、cisplatin及び $\gamma$ 線に対しても感受性が高いことを示した。この耐性株のexome解析の結果、NmPRTに加え、NAD<sup>+</sup>-poly (ADP-ribose) 代謝およびエピジェネティック制御に関与するタンパク質をコードする遺伝子に変異がある事を示し、耐性制御への新たなターゲットになり得る事を示した。

W10①-2) 京都府立医科大学呼吸器内科の山田忠明氏は、ゲノムデータベース (GDSC、CTRP、CCLE) にある細胞株情報を利用し、LKB1活性と薬物感受性との相関について検討した結果、LKB1活性はMEK阻害薬感受性と逆相関を示し、LKB1活性の失活はKRAS/BRAF変異から独立した感受性因子である事を示した。さらに肺がん細胞のLKB1活性はAKT-FOXO3aシグナルを介し

てMEK阻害薬の感受性に関与しており、非小細胞肺癌におけるLKB1活性の評価はMEK阻害薬の治療効果予測に有望である事を示した。

W10①-3) 東京大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学の宮内将氏らは、慢性骨髄性白血病 (CML) での、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs) 耐性に関わるCML幹細胞を解析するため、CML患者から人工多能性幹細胞 (iPSCs) を樹立した。このiPSCsから得た未分化、多能性、TKI耐性を持つCML pre-hematopoietic progenitor cellsを用い、新規遺伝子解析を行った結果、a disintegrin and metalloprotease 8 (ADAM8) が高発現している事を明らかにした。さらにCML-CP患者におけるADAM8+/CD34+細胞が、*in vitro*でイマチニブ耐性を示した結果から、ADAM8はTKI耐性CML細胞に対して新たな治療ターゲットになり得る事を示した。

W10①-4) 近畿大学薬学部薬物治療学の椿正寛氏は、慢性骨髄性白血病でのイマチニブ耐性において、ゲートキーパー点突然変異以外の獲得耐性機序について検討するため、イマチニブ耐性株を樹立し、array CGHにて検討した結果、MET、Notch2、SMO、WNT2の増幅を認め、それらの阻害剤による検討において、MET阻害時に耐性が克服できる事、MET下流のERK、JNKの活性化が重要な事を示した。結果として、イマチニブ獲得耐性の機序の一つとしてMETのバイパス経路の活性が重要で有り、MET阻害薬により耐性克服が可能である事を報告した。

W10①-5) 近畿大学薬学部薬物治療学の友成佳加氏は、多発性骨髄腫での抗がん剤に対する

獲得耐性について、メルファラン耐性多発性骨髄腫細胞株を樹立し検討した結果、ERK、AKT及びNF- $\kappa$ Bの活性化によるHIF-1 $\alpha$ の過剰発現を見出した。このHIF-1 $\alpha$ を介したMDR1、Survivinの発現増加およびBimの発現低下がメルファランに対する獲得耐性に重要であり、ERK、AKT、NF- $\kappa$ BあるいはHIF-1 $\alpha$ の阻害により、耐性克服が可能である事を示した。



## ワークショップ 11 免疫療法・抗体療法

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)  
早川 芳弘 (富山大学和漢医薬学総合研究所  
病態生化学分野)

最近のがん治療の臨床現場では、メラノーマや肺がんを初めとして多くのがん種で免疫チェックポイント阻害薬が注目を集めている。同時に、今後のがん治療における新たな免疫療法の開発にも大きな期待が寄せられる中、ワークショップ11では5題の次世代に繋がる興味深い免疫研究が発表された。

東京工業大学の門之園哲哉氏からは抗体の「構造ゆらぎ」に着目した研究発表があった。本研究は抗体のエピトープ認識配列を「構造ゆらぎ」を抑制する足場タンパク質に組み込んで、より結合力の強い抗体代替分子を創出するアプローチである。その結果、既知のタンパク質構造データベースから生体親和性の高い21種類の低分子量タンパク質を「構造ゆらぎ」を抑制する足場候補分子として見出した。小型抗体代替分子としてさらにMDシミュレーションによりペプチド構造を絞り込んだ結果、11種類の低分子量タンパク質中の26箇所のループ領域が、エピトープ認識配列を組み込むことが可能な領域として同定された。実際にモデル分子としてHER2抗体医薬のエピトープ認識配列を組み込んだ分子を作製したところ、強い結合が確認されている。

東京医科歯科大学の加藤洋人氏からは、胃がん組織に浸潤するBリンパ球の抗原受容体遺伝子配列を次世代シーケンサーにより解析し、新たな標的抗原の同定を試みた。その結果、胃がん局所でクローナリティ高く存在するB細胞抗原受容体を同定し、いくつかの標的抗原を同定している。これらの標的抗原は、免疫チェックポイント阻害薬により細胞障害性T細胞が認識する

遺伝子変異を有する抗原とは異なる種類の抗原であるとの発表であり、さらなる解析と臨床への展開に興味をもたれる。

山梨県立中央病院の飯島裕基氏は、ニボルマブ投与を受けた非小細胞肺癌患者末梢血中の循環腫瘍由来DNA (ctDNA) の次世代シーケンス解析を実施し、肺癌関連53遺伝子について腫瘍部との同一性および経時的变化について検討した。Tumor burdenの大きい症例でctDNAが同定され、治療後2週間以内に治療反応性と連動したctDNAの変動を認めた。バイオマーカーとしての有用性の確立には、臨床的に認められるpseudo-progressionとの関連や、他のマーカーとの関連などが今後の検討課題である。

中外製薬の岸下昇平氏からGlypican-3を標的分子とした抗CD3T細胞リダイレクティング抗体の開発状況について発表があった。T細胞リダイレクティング抗体とはT細胞上のCD3分子とがん細胞が特異的に発現する分子を架橋するbispecific抗体で、がん細胞特異的にT細胞を活性化することで抗腫瘍効果が期待できるものである。本演題ではがん細胞特異的に発現する分子として、がん抗原として知られているGlypican-3を標的分子として選択して開発されたERY974の薬効と毒性評価の結果が報告された。マウスモデルでは腫瘍株の免疫原生によらず、ERY974は高い抗腫瘍効果を示すこと、またカニクイザルを用いた毒性試験では若干のサイトカイン産生上昇が見られたものの、懸念される組織障害などの重篤な副作用は認められなかったという結果が示された。これらの結果を受けて、現在phase 1 studyが

進行中であることも報告があった。

順天堂大学の松岡周二氏から、ユニークなスクリーニング系によって強力な殺細胞効果を示す抗体として発見された抗pan-HLA class II抗体である4713クローンとその他の同様の活性を示す新規抗体についても報告があった。これらの抗体は様々なタイプのがん細胞に巨大な穴を開けて細胞死を誘導することが電顕像から示された。この抗体により誘導される細胞死は通常抗体依存性細胞傷害に関わるADCCやcaspaseやROSといった経路を介したのではなく、おそらく物理的に標的細胞に穴を開けることによって引き起こされるものだと、Anapocosis（アナポコーシス）と呼ぶことも提案された。

いずれの発表も臨床への展開を視野にいたった研究内容であり、今後の研究の進展が期待される。



## ワークショップ 12 耐性因子・感受性因子②

モデレーター 野口 耕司 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)  
西谷 直之 (岩手医科大学 薬学部 情報薬科学講座)

がん分子標的治療薬が感受性がんに着効する一方で、一定の治療期間の後に耐性化することが臨床上的問題となっている。本ワークショップでは、耐性がんの性質や治療法と感受性因子に関する研究が紹介された。

慶應義塾大学薬学部の野口らは、遺伝子発現のエピジェネティック制御における新規分子標的BRD4に着目した。BRD4はアセチル化リジン結合ドメイン、Bromodomain and extraterminal domain (BET) を介してがん原遺伝子c-mycの遺伝子発現を制御する。その阻害剤はc-Myc経路を新規分子標的とした新しい治療薬になると期待されており、選択的阻害剤JQ1が開発されてきたが、このJQ1に対する薬剤耐性機構は十分に解明されていない。そこでヒト大腸がん細胞株HCT116よりJQ1耐性細胞を樹立し、その耐性機構解明を行った。マイクロアレイによる遺伝子発現解析結果から、JQ1耐性株では、myc標的遺伝子群やE2F標的遺伝子群の発現が低下しているものの、JQ1処理による高分子量型のRBの発現量低下が減弱していたことから、JQ1耐性株は、JQ1によるRBの活性化やG1期停止作用に抵抗性を持つことが示唆された。さらに興味深い事に、2  $\mu$ MのJQ1で選択した耐性株JQR2の3クローンでは、EMT関連遺伝子の発現変動が確認され、c-Myc抑制とEMT誘導機構のクロストークが示唆された。新規分子標的としてc-Myc経路を想定する場合、EMT関連の形質変動が誘導される可能性を示しており貴重な発見である。

慶應義塾大学薬学部の片山らは、急性骨髄性白血病 (AML) でしばしば見られるFms-like

tyrosine kinase 3 (FLT3) の活性型変異体FLT3-ITDに着目し、その選択的阻害剤quizartinibに対する薬剤耐性機構解明のため、野生型と種々の耐性変異型のFLT3-ITDを発現させたマウスBa/F3細胞を作成し、quizartinib耐性克服作用を示す化合物を探索した。FLT3-ITD+D835V変異体はquizartinibに50倍以上の高度耐性を示す変異体であるが、興味深い事に、HSP90の阻害剤がD835Vを含む数種の耐性変異型FLT3-ITDを発現するBa/F3細胞の増殖を効果的に阻害することを見出した。さらに、HSP90阻害剤 17-AAG がBa/F3-FLT3-ITD+D835V細胞のFLT3-ITD+D835Vのタンパク質発現を低下させ、下流の増殖シグナルを抑制することを見出した。FLT3-ITD上のD835Vという特定のアミノ酸の耐性変異がHSP90阻害剤によるFLT3-ITD+D835Vのタンパク質発現低下に関与している可能性も考えられる。以上の結果から、quizartinib耐性機構の克服の分子標的としてFLT3とHSP90の結合が候補として見出さ、今後の新たなquizartinib耐性AMLの治療戦略が開発できるものと期待される。

慶應義塾大学医学部の本郷らは、転移性の去勢抵抗性前立腺がん (Castration resistant prostate cancer, CRPC) の細胞株DU145からカバジタキセル耐性のCRPC細胞株DU145-CBZRの樹立に成功した。DU145-CBZR細胞は、CBZに対するIC50において4倍以上の耐性を示した。また、カバジタキセル耐性のCRPC細胞株DU145-CBZR においてEMT関連因子の発現変動を見出したため、バイオインフォマティクス技術を活用して類似の遺伝子発現変動、転移性CRPCから非転移性の

CRPCの遺伝子発現パターンにリプログラム化を起す化合物を探索した。その結果、DU145並びにDU145-CBZR両方に抗腫瘍効果を示す化合物VD0205を見出した。この化合物を出発点に新規薬剤が開発できれば臨床的な意義は大きいと期待される。

微小管重合阻害薬エリブリンは直接的な抗腫瘍活性に加えて、腫瘍血流循環の改善、がん細胞の上皮細胞化、腫瘍免疫増強作用などユニークな作用を有することが知られている。大阪市立大学の後藤らは、エリブリン耐性乳がん細胞株を作成し、耐性様式と腫瘍免疫への影響を解析した。エリブリン耐性細胞は、他の微小管阻害薬やドキシソルビシンにも耐性を示し、エリブリンによるN-cadherin発現低下を伴う上皮細胞化を起こさなかった。また、親株に比較して、エリブリン耐性細胞ではPD-L1発現の亢進が観察された。以上の結果から、今回作成された耐性乳がん細胞株ではエリブリン特有の複数の作用が減弱されていることが明らかとなった。今後、本耐性株を用いた解析によって、エリブリン耐性化機構が明らかになることが期待される。

乳がんで発現亢進が観察されるBIG3は、エストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) の恒常的な活性化を引き起こす。ER $\alpha$ 活性化を抑制する制御因子としてPHB2が知られているが、BIG3はPHB2に結合してER $\alpha$ 不活性化機能を抑制することによって乳がんの病態に寄与すると考えられている。徳島大学の吉丸らは、BIG3とPHB2の相互作用を阻害するペプチド (ERAP) の改良について発表した。ERAPは新規作用機序を有するホルモン受容体陽性乳がん治療薬シードとして期待されるが、その阻害効果の持続性には改善の余地があった。今回、分子内架橋し安定化した改良型ERAP (stapled ERAP, StERAP) を作成し、その作用を解析した。従来型ERAPと比較して、StERAPはプロテアーゼによる分解に抵抗性で*in vitro*および*in vivo*で持続的な抗腫瘍効果を示した。本研究によって、ホルモン受容体陽性乳がん治療薬に新たな選択肢が追加されることが期待される。



### ポスター賞

#### 難治性膵臓がんを標的としたPRPF19に対するsiRNAの核酸医薬への応用

矢野 公義

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室

この度は、第21回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして「ゲノム・エピゲノム・核酸医薬」セッションのポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様様に心より感謝申し上げます。

近年、がん治療における分子標的薬の貢献は目覚ましく、microRNAやsiRNAなどの核酸医薬は次世代型分子標的薬として注目されています。分子標的薬を開発する上で、がんを抑制するために、どの分子あるいはパスウェイを標的とするかを選択することは極めて重要な課題です。そこで、私たちは「細胞老化」という現象に着目しました。細胞老化は、がん化の危機に曝された細胞の無秩序な増殖を防ぐ“がん抑制機構”の1つとして考えられています。また、がん細胞に対する老化プログラムの惹起は、細胞周期の停止や細胞死を介して、がんの増殖や転移を抑制することが報告されています。私たちは、正常ヒト胎児肺線維芽細胞 (TIG-3) を用いたDNAマイクロアレイによって、多くのスプライシング因子の発現が複製老化に伴って減少することを見出しました。その中でもPRPF19は、以前に同定した複数の老化関連microRNAsによって標的になることが予測されました。本研究では、PRPF19の発現抑制による細胞老化誘導機構を解明するとともに、PRPF19に対するsiRNA (PRPF19 siRNA) を用いたがん治療への応用を目

指しました。

TIG-3において、PRPF19の発現抑制は、p53活性化を介して細胞老化を誘導しました。このp53活性化は、DNA損傷応答因子であるATR/ATMやp53抑制因子であるMDM2/MDMX非依存的に引き起こされました。そのため、PRPF19の発現抑制による細胞老化の誘導は、特有の新規メカニズムに基づいているのではないかと推測し、現在さらなる解析を進めています。一方、正常細胞株と比較して多くのがん細胞株では、PRPF19の発現が亢進していました。様々ながん細胞株を用いて、細胞増殖に及ぼすPRPF19 siRNAの有効濃度を検討した結果、膵臓がん細胞株では極めて低濃度のPRPF19 siRNAによって増殖が抑制されました。私たちは、PRPF19が難治性膵臓がんの治療標的になると考え、*in vivo*におけるPRPF19 siRNAの腫瘍抑制効果を検討しました。その結果、細胞移植後に形成された腫瘍の増殖は、PRPF19 siRNAによって抑制されることが示唆されました。従って、PRPF19 siRNAは、核酸医薬型の新規抗がん剤として期待されます。今後は、さらなる分子メカニズムを解析するとともに、PRPF19 siRNAと臨床応用可能なドラッグデリバリーシステムを組み合わせた複合体によるがん治療評価および開発を進めたいと考えています。

最後に、本研究は広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室・田原栄俊教授をはじめ、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、改めて感謝申し上げます。また、共同研究者である国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野・塩谷文章先生にもこの場をお借りして感謝申し上げます。



## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 濾胞性ヘルパーT細胞から産生されるIL-4は抗腫瘍免疫を抑制する

城田 英和

東北大学病院 腫瘍内科

この度は、第21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小野眞弓先生、九州大学大学院創薬腫瘍科学講座の皆様に深く感謝申し上げます。

今回、我々が報告したのはマウスモデルを使用し腫瘍内の炎症初期において重要なサイトカインであるIL-4を検出し、その産生細胞を同定した実験です。さらにノックアウトマウスを用い、このIL-4産生を遮断すると抗腫瘍免疫が増強していることを明らかにしました。

臨床研究において多くのがん種からIL-4が多く産生されていることは報告されてきました。しかしながらこのサイトカインを産生する細胞、そしてその役割はわかっておりませんでした。多くの報告ではこのIL-4はヘルパーT細胞のTh2細胞であると予想されていました。今回このIL-4産生細胞をリポーターマウスを用いフローサイトメーターでソーティングし解析することによりヘルパーT細胞の中でも別の濾胞性T細胞であることを明らかにしました。このIL-4が腫瘍微小環境にどのような役割をはたすか調べるために濾胞性T細胞が産生するIL-4のみが欠損するCNS2ノックアウトマウスに腫瘍を接種して腫瘍の増大を野生型マウスと比較しました。興味深いことに腫瘍の増殖は有意に遅くなり、また腫瘍内の炎症状態を観察してみるとCD8 T細胞が増加し抗腫瘍免疫が増強していることが判明しました。腫瘍内の抑制性免疫を観察するため担癌マウス

からミエロイド系細胞を単離しT細胞と混ぜて刺激すると野生型マウスからのミエロイド系細胞はT細胞を強力に抑制しましたがノックアウトマウスからは抑制が起きていませんでした。このことから腫瘍微小環境で産生される濾胞性T細胞からのIL-4はミエロイド系細胞を使って抗腫瘍免疫を抑制していると考えられました。この研究から抗腫瘍免疫を増強する手段として濾胞性T細胞、IL-4、ミエロイド系細胞がターゲットとしてあげられ、これらの細胞、サイトカインを阻害する抗体や薬剤が分子標的薬剤として開発される可能性が示されました。最後に、本研究は東北大学加齢医学研究所、臨床腫瘍学分野の石岡千加史教授、米国国立がん研究所、Dennis M. Klinman先生、東京理科大学生命医科学研究所の久保允人教授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。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 選択的TRK阻害剤CH7057288のNTRK融合遺伝子陽性がんに対する抗腫瘍効果

田中 浩

中外製薬株式会社 鎌倉研究所

この度は第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞をいただき、大変光栄に存じます。小野会長を始め、本学会の運営に携わった皆様に感謝申し上げます。

これまでに、我々はがん領域において複数のキナーゼ標的に対して、阻害薬の創製研究を行ってきました。中でもALK阻害剤であるアレセンサはALK融合遺伝子陽性肺癌に対して優れた効果を発揮し、日米欧の患者さんに使用されています。TRKは、ALKと同様にレセプターチロシンキナーゼであり、種々のがんに渡って融合タンパク質として発現し、有望な治療標的であることが知られています (図1)。我々はキナーゼ阻害剤スクリーニングによって、新規化学構造を有する選択的TRK阻害剤CH7057288を見出しました。CH7057288はTRKA、TRKBおよびTRKCを選択的に阻害し (表1)、NTRK融合遺伝子を有するがん細胞株選択的に細胞増殖阻害活性を示しました。さらに、NTRK融合遺伝子陽性がんの皮下移植マウスモデルにおいてCH7057288は顕著な抗腫瘍効果を示しました。肺癌などで見られる脳転移はQOL低下および予後不良因子であります。CH7057288は脳転移を模した頭蓋内移植モデルにおいて腫瘍退縮および無イベント生存期間の延長をもたらしました (図2)。また、抗がん剤への耐性化はがん治療における大きな課題であり、TRK阻害剤に関しても臨床開発中の阻害剤に耐性となった患者からTRKの耐性変異が発見されています。この耐性変異体TRKに対する阻害活性を検討したところ、CH7057288は一部の変異体に対し野生型TRKに対するのと同

等の活性を維持していました。これらの結果から、CH7057288はTRK融合陽性がんの治療薬としての可能性が期待されると考えております。

本研究には、共同発表者を始めとする非常に多くの方々のご協力をいただきました。チーム一丸となり、優れた化合物を創製し、適切に評価することができたからこそ、このような榮譽ある賞を受賞することができたものと存じます。ご助力いただいた皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。

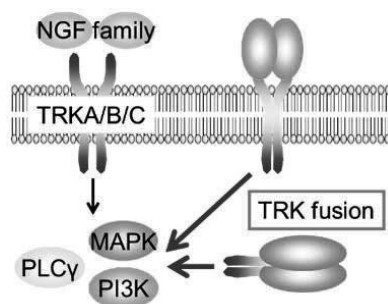


図1 TRKシグナル

表1 キナーゼ選択性

	Enzyme	IC <sub>50</sub> (nM)
Tyrosine kinase	TRKA	1.1
	TRKB	7.8
	TRKC	5.1
	INSR	3,800
	ALK	> 10,000
	EGFR	> 10,000
	FGFR2	> 10,000
	HER2	> 10,000
	JAK2	> 10,000
	KDR	> 10,000
	MET	> 10,000
	ROS1	> 10,000
	SRC	> 10,000
Serine/threonine kinase	AKT1	> 10,000
	CDK1	> 10,000
	CHK1	> 10,000
	ERK1	> 10,000
	PKA	> 10,000
	PKCa	> 10,000
CRAF	> 10,000	

#### Prolongation of event-free survival

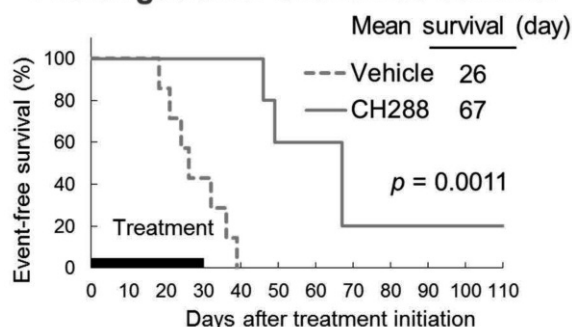


図2 頭蓋内移植モデルでの生存延長

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### NDRG1/GSK3β/AKT/S6シグナルによるGlioblastoma生存・増殖の新しい制御機構

伊藤 寛

佐賀大学医学部脳神経外科

この度は第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より深謝申し上げます。今回、私が受賞いたしました研究発表課題は「NDRG1/GSK3β/AKT/S6シグナルによるGlioblastoma生存・増殖の新しい制御機構」です。

N-myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1)は発生過程で脳を含む様々な組織器官の細胞分化に関与する遺伝子です。

これまでに我々の研究室より、様々ながん細胞でNDRG1が腫瘍増殖や血管新生、転移に関わることを報告しました。一方、NDRG1発現はがん種によって腫瘍促進的または抑制的に働き、がんの発生や進展に関与する詳細は不明な点が多く残っています。

Glioblastoma (GBM)では外科切除、放射線治療に加え、アルキル化剤のテモゾロミドや分子標的薬のベバシズマブが使用されますが未だ予後の悪い脳腫瘍です。GBMを含むグリオーマ患者では、NDRG1発現は悪性度と逆相関し、NDRG1発現が高い患者は生存期間が長いことが報告されております。

こうした背景より本研究では、NDRG1がGBM細胞の生存や増殖を制御する機構を明らかにし、NDRG1を標的とした新しいGBM治療法の提示を目標としました。

The Cancer Genome Atlas (TCGA)データの解析で、NDRG1遺伝子の増幅はGBM患者の生存期間と有意に正に相関しました。さらにNDRG1の

発現抑制はGBM細胞の増殖を亢進し、NDRG1リン酸化酵素の1つであるGSK3βや、pAKT、pS6の発現を上昇させました。一方、NDRG1の発現上昇は細胞増殖を阻害し、GSK3βやpAKT、pS6K、pS6の発現を減少させました。また、NDRG1のリン酸化部位の欠損はNDRG1による細胞の増殖阻害効果を増強し、GSK3βやpAKT、pS6K、pS6の発現をさらに低下させました。GSK3β阻害剤はNDRG1発現抑制による細胞の増殖促進効果を打ち消し、AKT、S6K、S6のリン酸化を阻害しました。鉄キレート剤Dp44mTはGBM細胞のNDRG1の発現を誘導し、GSK3β発現とAKT、S6K、S6のリン酸化と細胞増殖を阻害しました。また、Dp44mTはGBM細胞のG0/1アレストを誘導しました。

以上の結果をもとに、今後、NDRG1がGSK3β/AKT/S6シグナルへ関与する詳細な機構を解明し、NDRG1とその関連シグナルを標的とした新しい治療法の創出に挑戦していきたいと考えております。

最後にポスター発表に際し、多くの先生方から様々な視点からの貴重なアドバイスを賜りました。今後の研究に生かすと共に、本賞受賞に恥じぬよう一層の努力をしていく所存です。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### NAD<sup>+</sup>生合成経路のkey enzyme, nicotinamide phosphoribosyltransferaseを標的とした新規制がん剤の創製

佐藤 聡

東京理科大学 薬学部 生化学教室

この度は、第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を頂き、大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、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。受賞対象研究は「NAD<sup>+</sup>生合成経路のkey enzyme, nicotinamide phosphoribosyltransferaseを標的とした新規制がん剤の創製」です。

哺乳類のNAD<sup>+</sup>生合成経路にはtryptophan (W)を前駆体とする*de novo*経路とnicotinamide (NAM/Nm)、またはnicotinic acid (NA/Nc)を前駆体とする2つの*salvage*経路が主に知られています。このNAD<sup>+</sup>生合成経路はnicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/NmPRT)、nicotinic acid phosphoribosyltransferase (NAPRT1/NcPRT)、quinolinic acid phosphoribosyltransferase (QPRT/QcPRT)により緻密に制御されています。これらの3つの酵素の中でNAMPTはNAMを前駆体とした*salvage*経路の律速酵素であり、がん細胞において高発現していることから、がん分子標的として期待され、第一世代の阻害剤としてFK866やCHS828が開発されています。我々は、新規のNAMPT阻害剤を創製することを目的として、ライブラリー化合物から*in silico*創薬手法を用いて阻害候補化合物を選定し、*in vitro*のNAMPT酵素活性評価系を用いて阻害活性を調べました。その結果、ユニークな母核構造を持つNAMPT阻害化合物TLM42を見出しました。このTLM42の誘導体を新規に合成展開し、*in vitro*において既知NAMPT阻害剤であるFK866やCHS828と同等の阻

害活性を示す新規化合物TLM422を創製しました。このTLM422は、ヒト肺がん細胞株NCI-H522細胞、NCI-H460細胞、ヒト大腸がん細胞株HCT116細胞において、EC<sub>50</sub>がnMオーダーの制がん効果を示すことがわかりました。さらに、このTLM422の構造最適化を行いNAMPT阻害能、細胞増殖阻害能が共にさらに強いTLM118を創製しています。今後は、各種腫瘍モデルマウスにおいて、制がん効果を検証し、臨床開発を目指して研究を進めていきたいと考えております。

最後に、本研究は、東京理科大学薬学部 田沼靖一教授、東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究所 中村浩之教授のご指導、ご助言のもと、共同研究者である東京理科大学大学院生の葛城肅貴さん、荻野暢子さん、東京工業大学大学院生の浅輪泰允さんなどの多くの皆様方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、心より感謝申し上げます。このような栄誉ある賞を頂きましたことは、今後の研究の大きな励みとなります。これを機に一層邁進して参りますので、本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますようどうぞ宜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



### ポスター賞

#### シスプラチン持続暴露によるEMT誘導機構の解析

田代 悦

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

このたびは、栄誉ある第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を頂きまして、大変光栄に存じます。大会長の小野眞弓先生をはじめ、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。

制がん剤が登場してから早50年余りが経ちますが、制がん剤の長期投与による耐性がん細胞の出現は未だに大きな問題です。これまでも多くのがん研究者がこの問題を解決しようと制がん剤耐性メカニズムの解明を試みてきましたが、まだまだ多くの点が不明なままです。さて近年、制がん剤耐性の獲得に上皮間葉転換EMTが密接に関わっていることが明らかになりつつあります。EMTとは上皮細胞の形質が間葉細胞の形質へと転換する現象のことで、もともとは原腸陥入や体節形成の過程で見られた現象です。その後EMTは、がん細胞の遊走・浸潤やがん幹細胞の形成、薬剤耐性などがん細胞の悪性化とも密接に関わっていることが多数報告され、新しいがん治療のターゲットとして期待されています。しかし、TGF- $\beta$ などEMTを強力に誘導する内因性因子によるEMT誘導の分子機序は詳細に解析されていますが、制がん剤耐性とEMT誘導のメカニズムについては多くが不明のままです。

そこで我々も、制がん剤耐性とEMTの関連を解析すべく、制がん剤耐性がん細胞の樹立を試みました。研究室が所有する幾つかの上皮由来のがん細胞に対し、シスプラチンを低濃度から高濃度へ徐々に上げながら長期暴露しました。その結果、大腸がんLoVo細胞のシスプラチン耐性株を得ることに成功しました。この細胞の形

態は上皮細胞の特徴である細胞間接着が消失し、また上皮マーカーE-cadherinの発現減少、間葉マーカーN-cadherinの発現上昇が見られ、まさにEMTが誘導されていました。では何故制がん剤を長期暴露するとEMTが誘導されるのか？その問題に対し、ケミカルゲノミクス的手法を用いてアプローチすることとしました。すなわち、シスプラチン耐性細胞の間葉系の形質を再び上皮の形質に戻す物質の探索を行ったのです。その結果、TGF- $\beta$ 受容体の阻害剤がシスプラチン耐性細胞の間葉系の形質を再び上皮の形質に戻し、さらにシスプラチン耐性も改善しました。しかも興味深いことに、シスプラチン耐性細胞の培養液中に含まれるTGF- $\beta$ 量が親細胞よりも増加していたのです。これらの結果より、シスプラチン耐性獲得にTGF- $\beta$ シグナルの活性化が重要であることが示唆されました。今後は、なぜ制がん剤を長期暴露するとTGF- $\beta$ シグナルが活性化するのか、そのメカニズムを追求し、制がん剤耐性を克服する治療戦略の構築に貢献したいと考えております。

最後になりましたが、本研究は、慶應義塾大学理工学部生命情報学科のケミカルバイオロジー研究室に於いて、井本正哉教授のご指導、ご助言のもと進めた研究です。特に、共同研究者である大学院生の大嶽弘之君と今辻紗也佳さんが精力的に本研究を遂行してくれました。井本教授、大嶽君、今辻さん、ならびに研究室の皆様、この場をお借りして御礼申し上げます。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御供与を賜りました。厚く御礼申し上げます。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 抗ヒトASCT2モノクローナル抗体の胃がんに対する抗腫瘍効果

笹川 綾

協和発酵キリン株式会社 研究開発本部

このたびは、荣誉ある第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を頂きまして、大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ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。

グルタミンは血中に高濃度に存在する非必須アミノ酸であり、腫瘍細胞は、増殖や生存維持のために、栄養素としてグルタミンを細胞内に活発に取り込んでいます。ASCT2（別名：SLC1A5）は、Na<sup>+</sup>イオン共輸送型中性アミノ酸トランスポーターであり、グルタミン取り込みを担う主要なトランスポーターとして知られています。ASCT2は、胃がんを含む複数のがん種で発現が亢進し予後不良との相関が報告されていることから、新たな治療標的として注目されています。弊社では、これまでに、ヒト化抗ASCT2抗体（KM8094）の取得に成功しています。本研究では、ヒト胃がん細胞株と胃がん患者腫瘍組織移植モデル（Patient-derived xenografts ; PDX）を用いて、胃がんにおけるKM8094の薬効評価ならびに効果予測マーカーの探索を行いました。その結果、KM8094は、胃がん細胞株に対して、*in vitro*細胞増殖阻害活性および*in vivo*抗腫瘍効果を示しました。興味深いことに、KM8094は、より臨床がんに近いモデルである胃がんPDXにおいても、その一部で*in vivo*抗腫瘍効果を示しました。この結果は、KM8094の胃がん治療薬としての可能性を示唆するものと考えられます。さらに、PDXをKM8094の薬効が認められた群と認められなかった群に分類し、両群者間で

腫瘍組織のomicsデータを比較解析したところ、いくつかの遺伝子や代謝物で発現量や物質量に違いが認められました。これらの分子は、KM8094の効果予測マーカー候補となる可能性が考えられます。以上より、ヒト化抗ASCT2抗体KM8094は、胃がんに対して、有望な治療薬候補となることが示されました。

これらの結果の一部は、American Journal of Translational Research誌にアクセプトされており、近刊の予定です。

最後になりましたが、本研究は、PDXの提供元かつ共同研究先であるシンガポール国立大学のDr. Wei Peng Yong、Dr. Jimmy So、Dr. Shing Leng Chan、Dr. Richie Soong、Dr. Koji Kono、ならびに弊社の関係者の皆様のご指導・ご協力のもとで行われました。この場をお借りして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



### ポスター賞

#### 新規海洋天然物biakamide類の栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性とその作用メカニズム

石田 良典

大阪大学大学院薬学研究科天然物化学分野

この度は「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」に選んでいただき、大変光栄に存じます。学術集会会長の小野真弓先生をはじめ、選考委員の先生、ならびに関係の諸先生方に心より感謝申し上げます。

がん組織特有にみられる栄養飢餓環境に適応したがん細胞は、病態の悪化に大きく寄与しています。よって、このようながん細胞選択的に増殖阻害活性を示す化合物群は、新たな作用機序を有する抗がん剤シーズになり得るとともに、がん細胞の栄養飢餓環境適応機構を解明するためのツールとなることが期待されます。このような背景のもと、私の研究室では、主要炭素源であるグルコース欠乏培地で培養したヒト膵臓がん細胞PANC-1を、栄養飢餓環境に適応したがん細胞モデルと見立て、栄養飢餓環境選択的にがん細胞増殖阻害活性を有する化合物の探索研究を行っております。

今回、我々は、上記のアッセイ系によって、インドネシア産海綿 *Petrosaspongia* sp. より biakamides A-Dと命名した新規ポリケチドを発見しました。Biakamide類は、通常培養条件であるグルコース25 mM含有培地で培養したPANC-1に対する増殖阻害活性のIC<sub>50</sub>値が30 μM以上であるのに対し、グルコース欠乏培地では0.5 - 4.0 μMと、強い活性と選択性を有していました。各種NMRスペクトルおよびHRMSスペクトル解析の結果、biakamide類はチアゾール環やビニルクロリド基、2ヶ所の第三級アミドなどからなる特異な化学構造を有することが明らかとなりました

が、4位および6位のメチル基の立体化学の決定は不可能でした。そこで、4位および6位の全立体異性体を合成し、NMR / CDスペクトルおよび旋光度を天然物と比較解析した結果、それぞれ(4*R*,6*S*)配置であることが明らかとなりました。

また、我々はbiakamide類の持つ活性の発現メカニズムについても検討を行いました。その結果、biakamide Cが、栄養飢餓応答として知られるGRP78の発現上昇やAkt (473Ser) のリン酸化亢進をキャンセルすることが分かり、さらにミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの機能を選択的に阻害することが明らかとなりました。そこで、構造活性相関研究を経て創出したbiakamideプローブを用いて、光親和性反応とクリック反応を駆使することでbiakamide類の細胞内局在を調べたところ、プローブ分子がミトコンドリアに局在する様子を捉えることができました。以上の結果から、biakamide類は、ミトコンドリアに集積し、標的分子である呼吸鎖複合体Iの機能を阻害することでその栄養飢餓環境選択的ながん細胞増殖活性を発現すると結論付けることができました。現在は、biakamide類の医薬シーズとしての更なる展開を目指し、合成容易なアナログ分子による*in vivo*試験等に取り組んでおります。

このような栄誉ある賞を受賞できたことは今後の研究を進める上で大きな励みになります。本賞受賞に恥じぬよう、今後も一層研究に邁進していく所存です。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 胃癌周囲微小環境におけるCD9陽性エクソソームの意義

三木 友一郎

大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科学

この度は、第21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。大会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に、心より御礼申し上げます。

今回我々は、「胃癌周囲微小環境におけるCD9陽性エクソソームの意義」というタイトルで報告をさせていただきました。癌細胞の分泌するエクソソームの役割については血管新生や転移ニッチ形成に関わるなど、これまでも多く報告がなされてきておりますが、癌周囲間質細胞のエクソソームの役割については十分に解明されていないのが実情です。今回、我々は癌周囲間質に存在する線維芽細胞（CaF）が分泌するCD9陽性エクソソームに着目しました。CaF由来のCD9陽性エクソソームはスキルス胃癌由来の胃癌細胞株に良く取り込まれていました。また、このCD9陽性CaFエクソソームは胃癌癌細胞株においてMMP2の発現を亢進させる事で、その遊走能、浸潤能の亢進に寄与している事を確認しました。また臨床検体を用いた免疫組織染色の結果、癌細胞におけるCD9発現はType 4胃癌（スキルス胃癌）で有意に多く、MMP2発現とも有意に関連を認めておりました。またCD9陽性症例は陰性症例と比較して有意に予後不良であり、多変量解析では独立した予後不良因子である事が示されました。これらのデータからCD9陽性エクソソームはスキルス胃癌の進展に大きく関わっている可能性が示唆されると考えております。

今後の展開としては胃癌患者の血液中のCD9陽

性エクソソームを予後予測のマーカーとして用いる事や、また新たな治療標的として用いる事も期待されます。さらにCaFエクソソームに含まれるmiRNAなどが、どのような機序で癌の進展に関わっているかについても、さらに解明を進めたいと考えております。エクソソームに関する研究は多数認めるものの、実際の臨床での応用についてはまだまだこれからです。今回の内容も含めて、今後のエクソソームに関する研究が、将来、胃癌患者の治療成績向上に結びつくよう、一層研究に邁進していきたいと考えております。

最後に、本研究は大阪市立大学大学院医学研究科腫瘍外科学教室の大平雅一教授、八代正和准教授のご指導のもとで進められたものです。ご指導頂いた先生方、ご協力頂いた研究室の皆様にも、この場を借りて深く御礼を申し上げます。日本がん分子標的治療学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻の程宜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



### ポスター賞

#### Multi-organ metastasis誘導遺伝子HNF1Bの同定と機能解析

#### 中山 淳

早稲田大学大学院 先進理工学研究科 生命医科学専攻、  
産総研 生体システムビッグデータ解析オープン  
イノベーションラボラトリ

この度は、第21回日本がん分子標的治療学会ポスター賞を頂きまして大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に感謝申し上げます。受賞しました発表演題は「Multi-organ metastasis誘導遺伝子HNF1Bの同定と機能解析」になります。

分子標的薬によるがん治療がめざましい進歩を遂げておりますが、転移巣に対する効果的な薬剤治療法の確立および転移マーカーの同定は未だ不十分であり、がん転移制圧のためにも転移メカニズムの解明が求められています。がん転移は多段階的に発生する現象であり、各段階・各転移先臓器に特徴的な転移制御遺伝子によって誘導されることが明らかとなっております。そのため、この転移制御遺伝子の同定とそれを標的とした治療が有用であると考えられています。

私たちは乳がんにおけるERBB2遺伝子増幅領域(17q12.21)から、正常乳腺上皮細胞NMuMGにおけるトランスフォームとEMTを誘導する遺伝子としてHNF1Bを同定し、本発表ではデータベース解析を用いた臨床意義と動物実験による*in vivo*解析について報告致しました。

データベース解析より、HNF1Bは乳がん臨床検体において約8%の症例において遺伝子増幅されており、高発現患者のDistant metastasis free survival rateは有意に悪化することが見いだされました。

HNF1Bはトランスフォームを誘導することから、造腫瘍性への寄与が期待されましたが、HNF1B単独発現NMuMG細胞をヌードマウス皮下に移植しても造腫瘍性は確認できませんでした。そこでHNF1BはERBB2と共増幅されている点に着目し、活性型ERBB2を発現させたNMuMG細胞を用いて同所性移植(マウス乳房組織への移植)を行いました。この結果、HNF1B発現によって顕著な造腫瘍能の増悪を示すとともに、腫瘍内Ki-67陽性細胞数の増加を引き起こすことが明らかとなりました。さらに同所性(原発巣からの全身転移)、尾静脈注射(肺転移)、尾動脈注射(骨転移)の転移アッセイ系を行なった結果、HNF1B発現によって肺・骨・脳への転移が顕著に亢進されることが明らかとなりました。

以上の結果より、HNF1Bはこれまでに報告されている1つの転移先臓器に寄与する転移制御遺伝子とは異なり、1つの遺伝子で複数臓器への転移(Multi-organ metastasis)を促進する遺伝子であることが明らかとなりました。さらに、ERBB2(HER2)陽性サブタイプの乳がんでは脳転移発生のリスクが高いことが知られており、HNF1Bは脳転移マーカーとして有用である可能性が示唆されました。

最後に、本研究は早稲田大学先端生命医科学センター生命医科学科細胞情報学研究室の仙波憲太郎教授とその研究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたものです。また、福島県立医科大学医療-産業トランスレーショナルリサーチセンターの渡辺慎哉教授、伊藤恵美先生、産業総合研究所の五島直樹教授からご支援・ご指導頂きましたこと、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。日本がん分子標的治療学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻賜りますよう何卒宜しく願い申し上げます。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 肺がん転移抑制の新しい分子標的： 受容体型チロシンキナーゼAXL

菅沼 雅美

埼玉大学大学院理工学研究科

第21回日本がん分子標的治療学会学術集会に初めて参加させていただきまして、思いがけず「ポスター賞」を賜りまして大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員、および、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

AXLはTAM (Tyro3, AXL, Mer) ファミリーの受容体型チロシンキナーゼ (RTK) ですが、骨髄白血病のがん遺伝子として同定され、ギリシャ語の“anexelekto (制御できない)”を語源として命名されました。肺がんにおいて、AXLは約50%の肺がん組織で過剰発現しており、さらに、チロシンリン酸化度が高いRTKsのトップ10に含まれています。最近では、AXLはゲフィチニブなどRTK阻害剤に対する耐性獲得に関与するとしても注目されています。一方、私共は、肺がん細胞の転移能と「細胞弾性」を制御する因子としてAXLを見出しました。

「細胞弾性 (細胞の硬さ)」は原子間力顕微鏡 (AFM) (図1) で測定でき、近年、がん細胞の診断に応用できる生物物理学的特性として注目さ

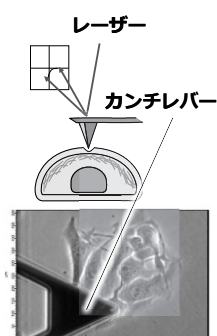


図1 原子間力顕微鏡 (AFM)

れています。私共はこれまで、転移能が高いがん細胞ほど小さい弾性をもち柔らかく、また、緑茶カテキンががん細胞の弾性を増加させて細胞を硬化し、がん転移を抑制することを報告してきました。すなわち、細胞弾性が小さく・軟化されることによってがん転移が促進されるため、細胞弾性の制御因子が新たながん転移抑制の分子標的となると考えました。

6種の肺がん細胞 (NSCLC) 株を、運動能が高く細胞弾性が小さいHmLsグループと、運動能が低く細胞弾性が大きいLmHsグループの2つに分類できましたので、これらの特性について主に上皮・間葉転換 (EMT) 関連タンパク質について解析しました。LmHsグループでE-cadherinが発現していましたが、他の間葉系関連タンパク質の発現はそれぞれの細胞で異なっており、明らかな因子を見出すことができませんでした。その過程で、AXLのリン酸化レベルがHmLsグループに共通して特異的に高いことを見出しました。そこで、LmHsグループの肺がん細胞にAXLのリガンドであるGas6を処理しますと、期待通り、細胞弾性が小さくなり、運動能が亢進されました。さらに、HmLsグループの肺がん細胞のAXLをsiRNAでノックダウンしますと、細胞弾性は大きくなり、運動能が抑制されました。これらの結果は、AXLの活性化が細胞弾性を低下させ、運動能を亢進することを示します。現在、AXL阻害剤は、RTK阻害剤の抵抗性を獲得した肺がんの治療薬として開発が進んでいますが、私共の研究でAXL阻害剤は細胞弾性を非常に硬くしますので、がん転移抑制にも役立つと期待されます。

本研究は、昨年度まで私の研究室でポストドクとして働いていた飯田圭介氏 (現千葉大学大学院理学研究院助教) と酒井暁大学院生が主に行った研究を、私が代わって発表させていただきました。また、共同研究者である Anchalee Rawangkan氏、研究補助員の鈴木香さんと菅野美樹さんのご協力に心よりお礼申し上げます。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 活性型EGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるβ-catenin活性制御メカニズムの解明とその役割

#### 藤井 昌学

Department of Hematology and Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center/ Harvard Medical School, Boston, MA, USA

この度は、「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、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、私が発表しました研究課題は、「活性型EGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるβ-catenin活性制御メカニズムの解明とその役割」です。非小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異の発見とEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の導入は、肺癌治療に革命的な変化をもたらしました。しかし、ほぼ全ての患者で再発が認められます。我々の研究室は、この再発の主原因として、EGFR-TKI抵抗性変異であるT790Mの二次変異を報告しました（N Eng J Med. 2005）。現在、再発に対して第2、第3世代のEGFR-TKIが開発され、臨床導入されていますが、同様に再発することが明らかになっています。従って、癌の本質に迫る分子生物学的なさらなる理解と新たな治療法の開発が求められています。

我々が今回注目したWntシグナルは種を超えて広く保存されたシグナル伝達経路で、発生や発癌などに強く関与することが知られています。そのkey playerの1つであるβ-cateninは大腸癌等で腫瘍発生に重要な役割を果たしていることが分かっていますが、肺癌における役割は未だ明らかになっていません。我々は今回の研究により活性型EGFRによる肺腫瘍形成にはβ-cateninが必須であり、β-cateninは活性型EGFRと直接結合し

てチロシンリン酸化されることを示しました。そしてβ-cateninのチロシンリン酸化はβ-cateninの安定（分解阻害）に関わっていること、また一般的にはβ-cateninは古典的なLEF/TCF経路の活性化を行うと考えられていますが、チロシンリン酸化されたβ-cateninは、古典的経路とは異なるYAP-TBX5経路を活性化していることを見出しました。また活性型EGFR存在下ではSrc-family経路が活性化されており、Src-familyによるβ-catenin-Y333チロシン残基のリン酸化を含む、今回同定した5つのチロシンリン酸残基が古典的経路からYAP-TBX5経路へのmolecular switchを引き起こしていることを示唆する結果を得ました。このβ-catenin-YAP-TBX5経路は抗アポトーシス関連遺伝子であるBcl2L1遺伝子等を制御しており、これらの経路の抑制は、EGFR-TKIによるEGFR活性抑制という戦略以外に、新たな治療標的になり得ると考えられます。

最後に、本研究は留学先であるHarvard Medical School/ Beth Israel Deaconess Medical Centerの小林進先生のご指導ご助言の下、同僚研究員の皆様方、そして共同研究者であるWenyi Wei Labの犬塚博之博士（現、東北大学歯学部）、清水康平研究員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。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### マウスモデルを用いたDNA損傷応答制御による治療関連白血病発症抑制の試み

岡田 齊

近畿大学医学部 生化学、  
近畿大学アンチエイジングセンター

この度は、歴史ある日本がん分子標的治療学会学術集会のポスター賞に選出して頂き、本研究の研究グループを代表し、学会会長の小野先生はじめ関係の先生方に心より感謝いたします。

私は大学院時代に大塚にあった癌研究所・細胞生物部に所属しており、それががん研究との最初の出会いです。当時新進気鋭の研究者であった野田先生、宮園先生、畠山先生はじめ多くの素晴らしい研究者と交流し、ご指導頂く機会を得ました。文字通り、寝食を忘れて研究していたことを懐かしく思い出します。その後、16年ほどトロントで研究活動を行い、一昨年帰国しました。本学会には西尾先生にご紹介頂き、昨年入会しました。今後は初心に立ち返り、主としてエピジェネティクス制御因子に着目し、がんの予防・治療と老化制御に資する基礎研究を展開していきたいと思っておりますので、今後ともご指導、ご鞭撻を頂ければ幸いです。以下、本

研究の概要をまとめ、「受賞者の言葉」に代えさせていただきます。なお、本研究はオンタリオ癌研究所（現、プリンセスマーガレット癌センター）の私の研究室のポスドクであったTong KIが中心となって行った仕事为主となっています。

近年、長寿化、がん治療法と患者管理の進歩によりがん生存者数が増加した一方、一次がんに対する放射線治療、化学療法に起因する治療関連骨髄性悪性新生物（t-MNs）症例が世界的に急速に増加しています。今後さらに加速する高齢化社会とがん生存者数の増加に鑑み、二次がんは我々が早急に対処すべき重要課題の一つと考えられます。しかしながら、t-MNsのリスクを有意に下げる積極的な医療介入手段は存在しません。また、t-MNsが遅延することを示すマウスモデルは報告されていませんでした。

そこで我々は、non-homologous endjoining（NHEJ）経路制御遺伝子に着目し研究を行い、APLFの不活化がDNA損傷修復を適度に抑制し、予想外にも、放射線照射により引き起こされるt-MNsの発症を有意に遅延させることを発見しました。APLF欠損マウスに放射線治療を模した全身分割放射線照射を行うと、野生型と比較して、p53依存性細胞死が亢進しました。それに伴い、染色体転座頻度の低下（照射後48時間後、5ヶ月後）とt-MNsによる致死性の有意な遅延が引き起こされました（図1（a）（c））。APLFとp53複合変異マウスでは放射線照射によって引き起こされる細胞死が抑制され、APLF単独欠損で認められた致死性の遅延は完全に消失しました。

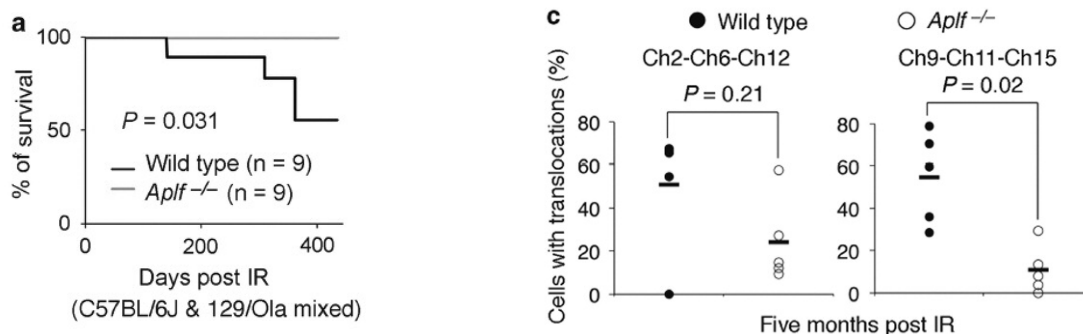


図1 Aplf欠損は $\gamma$ 線照射により引き起こされる白血病発症症 (a) と転座 (c) を抑制する

これらの知見から、放射線照射により数多くのDNAの二重鎖切断が引き起こされる際にはNHEJ経路がゲノム異常の形成に重要な役割を果たしていることが確認されました。また、非腫瘍性ヒト細胞においても、APLF不活性化が放射

線照射により引き起こされる染色体転座を抑制することを確認しました。従って、DSB損傷修復の効率を操作することでt-MNsの発症を予防できる可能性が示されました(図2)。

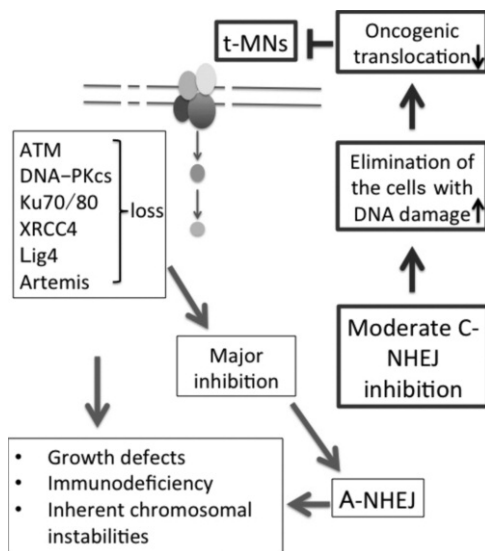


図2 APLF不活化によるt-MN発症抑制モデル

コアとなるC-NHEJ制御因子の不活性化は免疫抑制、染色体不安定性、成長遅延などの重度な表現系を誘導する。しかしながら、APLF不活化は適度なC-NHEJの抑制を誘導し、t-MN発症を抑制する。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

**PioglitazoneはSTAT3阻害を介してSurvivinの発現低下及びAIFの発現増加によりアポトーシスを誘導する**

**浅野 良太**

近畿大学薬学部 薬物治療学研究室

この度は、荣誉ある「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方には心より御礼申し上げます。

私が今回発表いたしました研究課題は「pioglitazoneはSTAT3を介してsurvivinの発現低下及びAIFの発現増加によりアポトーシスを誘導する」です。

本研究の対象であるピオグリタゾンとはチアゾリジン系薬剤に分類される糖尿病治療薬であり、核内受容体ファミリーの転写制御因子であるPPAR $\gamma$ を標的としています。ピオグリタゾンは前駆脂肪細胞中のPPAR $\gamma$ と結合することで脂肪細胞への分化を促進させ、脂肪細胞からのアディポネクチン分泌亢進することでインスリン抵抗性を改善すると考えられています。当研究室においてpioglitazoneが種々のがん細胞に対してアポトーシスを誘導することを明らかにしましたが、その詳細な機序については不明でした。そこで本検討では糖尿病治療薬としてすでに安全性の確立されているpioglitazoneの抗腫瘍効果のメカニズムについて検討を行いました。

本研究では、さまざまな細胞株におけるPPAR $\gamma$ の発現を確認し、PPAR $\gamma$ が高発現であった扁平上皮癌細胞株と低発現であった膀胱癌細胞株を用いて検討を行いました。これらの細胞にpioglitazone投与した結果、濃度依存的に細胞死を誘導していることを認めました。また、PPAR $\gamma$ の阻害剤

とpioglitazoneを併用しても細胞死誘導が解除されないことが明らかとなり、pioglitazoneによる細胞死誘導はPPAR $\gamma$ 非依存的であることが示唆されました。さらに、その機序はSTAT3の活性低下に基づくsurvivinの活性低下およびAIFの発現増加によるcaspase非依存的なアポトーシスの誘導であることが明らかとなりました。

さらにpioglitazoneと抗がん剤との併用効果について検討を行ったところ、CisplatinやOxaliplatinを併用投与により相乗効果を示すことが示唆されました。以上の検討よりpioglitazoneはSTAT3阻害作用を有した新たながん治療薬になり得る可能性を示す研究成果を得ました。

今回ポスター賞を受賞させていただいたことは私のこれからの大学院修士課程における研究においてとても励みになるとともに身が引き締まる思いです。今後とも今以上の鋭意努力をしまいたる所存でありますので本学会の先生方におかれましては今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

最後となりましたが、本研究の遂行にあたりご指導・ご協力いただいた近畿大学薬学部薬物治療学研究室 西田升三教授、椿正寛講師をはじめ当研究室の皆様がこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### CFA基を利用した特異的共有結合性EGFR阻害剤の開発とその機能評価

瀧田 大和

九州大学大学院 薬学研究府 生体分析化学講座

この度は、「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。大会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

近年、標的タンパク質と選択的に共有結合を形成するようにデザインされた医薬品、Targeted Covalent Inhibitor (TCI) の開発がさかんに行われています。afatinibやosimertinibはその代表例であり、EGFRのATP結合ポケット近傍のCys残基と共有結合を形成し、キナーゼ活性を不可逆的に阻害します。重要なことに、これらのTCIはerlotinibやgefitinibといった第一世代EGFR-TKIに対して耐性を示すEGFR二重変異体に対しても強い阻害活性を示します。TCIは、このように優れた性質を有しておりますが、標的以外の生体分子（オフターゲット）と非特異的に反応して副作用を引き起こすことが懸念されております。このような非特異反応を抑制するには、標的のCys残基と近接した場合にのみ共有結合を形成するような穏やかな反応性を有する反応基をTCIに導入する必要があると考えられます。そこで、本研究では高い標的タンパク質選択性を実現し、副作用のリスクを軽減できる穏やかな反応基を探索し、これを利用したEGFR阻害剤開発に取り組みました。

まず、様々な反応基とCys残基との反応性を当研究室独自のアッセイ系により網羅的に解析し、 $\alpha$ -クロロフルオロアセトアミド (CFA) 基が、Cys残基に対して穏やかな反応性を示すことを見

出しました。CFA基は、afatinibやosimertinibに導入されている反応基（マイケルアクセプター）と比較しても十分に穏やかな反応性を示し、高い標的タンパク質選択性を達成できると期待されました。次に、CFA基を有する第二世代EGFR-TKIの開発に着手しました。afatinibの構造を基にCFA基を有する様々な誘導体（~40種）を合成し、EGFR<sup>T790M/L858R</sup>を発現するH1975細胞に対する増殖阻害活性を評価しました。その結果、afatinibと同程度の優れた阻害活性を有するNS-062の開発に成功しました。重要なことに、NS-062はEGFR非依存性の細胞株（SW620細胞、HEK293細胞）に対する増殖阻害活性がafatinibより低下しており、非特異的な毒性が軽減されていることが示唆されました。実際に、ABPP (activity-based protein profiling) によりNS-062がafatinibより非常に高い選択性で生細胞内のEGFRと反応するということが確かめられました。最後に、H1975細胞を皮下移植したxenograftモデルを用いて*in vivo*抗腫瘍活性を評価しました。各阻害剤を連日経口投与したところ、NS-062がafatinibと同程度の優れた抗腫瘍活性を示しました。さらに、afatinib投与群ではマウスの体重減少が確認されましたが、NS-062投与群では顕著な体重減少は認められず、毒性が軽減していることが期待されました。本研究より、CFA基が高い薬理活性と標的タンパク質選択性を両立できる優れた反応基であることが示され、TCI創薬に大いに貢献する反応基になると期待されます。

最後になりましたが、EGFR阻害剤の機能評価に多大なご尽力を賜りました九州大学薬学研究院創薬腫瘍科学講座の小野眞弓先生と渡公佑先生をはじめとする共同研究者の皆様方にこの場を借りて心から感謝申し上げます。

## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### YB-1アンチセンスDNAのデリバリーシステムの開発のためのヒトDectin-1の機能解析

藤原 伸旭

北九州市立大学大学院 国際環境工学研究科

この度は、「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じま  
す。大会長の小野眞弓先生をはじめ、選考委員  
の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申  
上げます。

Y-ボックス結合タンパク質 (YB-1) は肺がん  
をはじめ多くのがん組織で過剰発現しており、  
がんの悪性形質転換に関与する多数の遺伝子発  
現を制御しています。我々は、YB-1特異的  
siRNAおよびアンチセンスDNA (AS-DNA) が  
YB-1の発現を抑制し、抗腫瘍効果を示すことを  
報告しました。これらの結果から、がん治療に  
おいてYB-1は有効な分子標的であると考えられ  
ます。しかしながら、YB-1を標的とした核酸医  
薬を開発するためには、腫瘍特異的なドラッグ  
デリバリーシステム (DDS) を開発し、体内動  
態を制御する必要があります。

Gordonらは、多糖類であるβグルカンがマクロ  
ファージや樹状細胞などの抗原提示細胞上に発  
現しているβグルカン受容体 (デクチン-1) に結  
合し、細胞内に取り込まれることを報告しまし  
た。我々は、この報告と同じ時をして、βグルカ  
ンの1種であるシゾフィラン (SPG) が核酸と複  
合体を形成することを発見し、SPG核酸複合体も  
デクチン-1に結合して細胞内に取り込まれるこ  
とを確認しました。これらの結果から、特定の核  
酸をデクチン-1発現細胞に取り込ませるDDSは、  
がん治療に利用できる可能性を示唆しています。

現在、ヒトのデクチン-1はいくつかのアイソフ  
ォームが報告されており、そのうち膜貫通領域

を含むアイソフォームは6種類知られています。  
DDSの臨床応用に向け、どのアイソフォームを  
発現している細胞がSPG/YB-1 AS-DNAの標的に  
なり得るのかを特定することは重要な課題であ  
ります。本研究では、SPG/YB-1 AS-DNAが細胞  
毒性を示さないヒト前立腺がん細胞株PC3細胞に  
各アイソフォームを発現するプラスミドを導入し、  
安定に発現する細胞を樹立しました。これら  
の細胞にSPG/YB-1 AS-DNAを単体で投与し、  
YB-1の発現抑制と細胞毒性について評価を行  
った結果、4種類のアイソフォームを発現した細胞  
においてYB-1の発現低下と細胞毒性が観察され  
ました。そこで、数種類のヒト肺がん細胞株を  
用いて解析した結果、多くの細胞はSPG/YB-1  
AS-DNAに対して毒性を示すデクチン-1のアイソ  
フォームを発現しており、これらの細胞は  
SPG/YB-1 AS-DNAによって増殖が抑制されるこ  
とを確認しました。以上の結果から、SPG/YB-1  
AS-DNAは、DDSを基盤にした新しいがん治療法  
として有用であることを示唆しています。この  
SPG核酸複合体を使ったDDS技術は、低分子医薬  
や抗体医薬に次ぐ、次世代の医薬品として注目  
されている核酸医薬であり、今後の臨床応用を  
推し進め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、産業医科大学・産業生態科学研究  
所・呼吸病態学の和泉弘人先生、北九州市立大  
学・櫻井和朗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。



## 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会



### ポスター賞

#### 新規ゴルジ阻害剤M-COPAのEGFR-TKI耐性がんに対する抗がん効果

大橋 愛美

(公財) がん研究会がん化学療法センター分子薬理部

この度は「第21回日本がん分子標的治療学会学術集会 ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の小野眞弓先生、選考委員の先生方、理事長の長田裕之先生、本学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

今回、私が発表しました研究課題は、「新規ゴルジ阻害剤M-COPAのEGFR-TKI耐性がんに対する抗がん効果」です。新規ゴルジ阻害剤M-COPA (2-methylcoprophilinamide) は、小胞輸送に重要なADPリボシル化因子1の活性化阻害を介し、受容体チロシンキナーゼ (RTK) の成熟化と細胞表面発現を阻害し、MET遺伝子発現が増幅したMET依存胃がんや、活性型変異をもつEGFR依存肺がんに対し抗がん効果を示します。近年、RTKを標的とした薬剤が開発され奏功を示していますが、他方RTK-TKI耐性がんの出現が報告されています。本研究では、EGFR-TKIに耐性化した肺がんに対するM-COPAの抗がん効果を明らかにすることを目的としました。ゲフィチニブ耐性EGFR (del19/T790M) を有するヒト肺がん細胞株PC-9Rに対し、M-COPAは野性型EGFR細胞株に比して良好な感受性を示し、親株と同等にEGFRの細胞表面発現を抑制し、EGFR下流シグナルの活性化を低減させました。さらにPC-9Rマウスゼノグラフトモデルにおいても、ゲフィチニブは耐性化していたのに対し、M-COPAは有意な抗がん作用を示しました。さらに、第三世代EGFR-TKIであるオシメルチニブに耐性化しているヒト肺がん細胞株に対しても、M-COPAは同様の分子機構で親株と同等かつ野性型EGFR細胞株

に比して良好な感受性を示しました。以上の結果から、M-COPAは、EGFRの細胞表面への輸送阻害を介したEGFR-TKI耐性がんの治療に有望であると考えております。

最後になりますが、本研究は(公財)がん研究会がん化学療法センター分子薬理部の旦慎吾先生ならびに研究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたものであり、この場をお借りして感謝申し上げます。また、研究資材をご提供くださり、貴重なご助言を賜りました基礎研究部の藤田直也先生、片山量平先生に、この場をお借りして深謝いたします。この度、このような栄誉ある賞を受賞できたことは、今後の研究の大きな励みになります。一層邁進してまいりますので、本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

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 (2020年学術集会終了日まで)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)  
西尾 和人 (近畿大学医学部)  
吉田 稔 (理化学研究所)  
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)  
照井 康仁 (がん研究会有明病院)  
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)  
宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社)

任期2年 (2019年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1年 (2018年学術集会終了日まで)

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

## 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 (平成29年度)

青木 正博 (愛知県がんセ研)  
赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)  
秋永 士朗 (アキュルナ)  
秋山 徹 (東大分生研)  
阿部 竜也 (佐賀大医)  
有田 健史 (バイエル薬品)  
安部 和明 (MSD)  
石岡千加史 (東北大加齢医研)  
石川 冬木 (京大院生命科学)  
和泉 弘人 (産業医大生態科学研)  
磯江 敏幸 (北大病院)  
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 (大阪国際がんセ)  
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)  
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)  
内海 健 (九大院医)  
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 (大阪市大院医)  
大塚 雅巳 (熊本大院生命科学)  
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)  
小根山千歳 (愛知県がんセ研)  
小野 眞弓 (九大院薬)  
恩田 健 (日本化薬)  
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 讓 (阪大院医)  
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 (新潟大院医歯学総合)  
小島 研介 (佐賀大医)  
小嶋 聡一 (理研)  
後藤 典子 (金沢大がん進展制御研)  
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 宏明 (富山大院医薬)  
 佐々木康綱 (昭和大医)  
 佐治 重衡 (福島県立医大)  
 佐藤 靖史 (東北大加齢医研)  
 佐谷 秀行 (慶應大医)  
 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 (九州がんセ)  
 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)  
 曾和 義広 (京都府立医大院)  
 高井 信治 (小野薬品工業)  
 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 (東医歯大院)  
 田中 伸哉 (北大院医)  
 田中 文啓 (産業医大)  
 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 (がん研有明病院)  
 戸井 雅和 (京大院医)  
 富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス)  
 富田 章弘 (がん研化療セ)  
 鳥村 拓司 (久留米大医)  
 内藤 幹彦 (医薬品食品衛生研)  
 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 (岐阜薬科大創薬化学)  
 中城 公一 (愛媛大院医)  
 永瀬 浩喜 (千葉県がんセ)  
 中村 浩之 (東工大科学技術創成)  
 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 祐一 (東大分生研)  
 長谷川 慎 (長浜バイオ大バイオサイエンス)  
 畠 清彦 (がん研化療セ)  
 馬場 英司 (九大院医)  
 浜川 裕之 (愛媛大院医)  
 浜本 隆二 (国立がんセ研)  
 早川 洋一 (東京理科大薬)  
 原 隆人 (武田薬品工業)  
 日浅 陽一 (愛媛大院)  
 平岡 眞寛 (和歌山医療セ)  
 福島 慶子 (全薬工業)  
 藤田 直也 (がん研化療セ)  
 藤本 直浩 (産業医大医)  
 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 (京都府立医大院医)  
 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 (長浜バイオ大バイオサイエンス)  
 南 陽介 (国立がん研セ東病院)  
 三森 功士 (九大別府病院)  
 宮澤 恵二 (山梨大院医工総合)  
 宮園 浩平 (東大院医)  
 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業)  
 向田 直史 (金沢大がん進展制御研)  
 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)  
 八木田秀雄 (順天堂大医)  
 薬師神芳洋 (愛媛大医)  
 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 (金沢大がん進展制御研)  
矢野 博久 (久留米大医)  
山口 俊晴 (がん研有明病院)  
山田 忠明 (京都府立医大院医)  
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)  
横田 裕之 (アステラス製薬)

横溝 晃 (九大院医)  
吉岡 孝志 (山形大医)  
吉田 稔 (理研)  
吉田 安宏 (産業医大)  
吉野 孝之 (国立がん研究七東病院)  
和田 守正 (長崎国際大薬)  
渡辺 信元 (理研)  
渡 公佑 (九大院薬)

#### 法人会員

---

アキュルナ株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
エーザイ株式会社  
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  
ブリストル・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 (愛知医科大学)  
上原 至雅 (岩手医科大学)  
梅澤 一夫 (愛知医科大学)  
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)

杉村 隆 (国立がん研究センター)  
曾根 三郎 (徳島市民病院)  
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 聡 (日本薬剤師研修センター)  
新津洋司郎 (北海道大学)  
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  
平成29年6月14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回をめどに開催する。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 of 定年）

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

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・ワークショップで発表すること（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