

JAMTTC News Letter

No.22-1 March 2018

第13回
TRワークショップ報告
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

The logo for JAMTTC, consisting of the letters 'JAMTTC' in a bold, sans-serif font. The 'J' and 'M' are in a dark red color, while the 'A', 'T', 'T', and 'C' are in a dark blue color.

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for
Molecular Target Therapy of Cancer
<http://jamttc.umin.jp>

目 次

巻頭言	1
日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）年間スケジュール	2
理事立候補受付	3
評議員推薦受付	4
鶴尾 隆 賞の公募	5
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	6
承認されたがん分子標的治療薬一覧2018.....	8
第13回トランスレーショナルリサーチワークショップ報告	12
役員等	26
学術集会開催記録と今後の予定	29
会則.....	30

巻頭言

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

日本がん分子標的治療学会では、学術集会とトランスレーショナルリサーチ (TR) ワークショップを大きな柱として、学会活動を行っています。昨年は、新たな試みとしてシーズニーズワークショップを開催いたしました。1996年(平成8年)に研究会としてスタートした本学会の歴史は20年を超えていますが、2002年から開催しているTRワークショップも、今年で13回目となりました。2018年1月23日に開催されたTRワークショップは、「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」というタイトルで、理研の吉田稔先生に実行委員長をお願いしました。エピジェネティクスは、がんだけでなく、発生、分化、老化、免疫など、様々な生命現象にかかわっています。進歩が速い研究領域であり、研究内容も多岐にわたることから、私のような不勉強者にとっては、最新の知見をキャッチアップすることは容易ではありません。しかし、今回のTRワークショップに参加したおかげで、一日中その会場に座っていただけて、DNAのメチル化やヒストンの化学修飾などの基礎研究から、それらを標的とする治療薬開発まで、まさにエピゲノム制御に関する分子標的治療の最新の研究成果を学ぶことができました。ランチョンセミナーでは、Epizyme社のDr. Stephen Blakemoreに、ヒストンのリジンNメチル転移酵素(EZH2)阻害剤タゼメトスタット(tazemetostat)の開発についてご講演頂きました。

エピゲノム研究は、以前から注目されていましたが、世界中が協力して1000種の細胞のエピゲノムを解読しようという目標に向かって、2010年に国際ヒトエピゲノムコンソーシアムがスタートし、世界的に本研究領域が活況を呈しています。我が国も2011年から日本医療研究開発機構(AMED)の支援の下、日本チームとしてコンソーシアムに参加しています。奇しくも2011年には、DNAメチル化阻害剤のアザシチジン(商品名Vidaza)が骨髄異形成症候群適応で、ヒストン脱アセチル化阻害剤のポリノスタット(商品名Zolinza)が皮膚T細胞性リンパ腫適応で、国内承認を得ました(FDAでは、それぞれ2004年、2006年に承認済み)。

ところで、関東地方では、TRワークショップ開催日の前日に大雪に見舞われ、当日の朝は交通網が乱れました。飛行機や新幹線にも多数の運休や遅れが出ましたので、実行委員会では、講演者や座長の先生が来られるのか心配していました。しかし、悪天候にもかかわらず、講演者、座長や関係者は皆早朝から揃っており、聴衆の方たちにも開始時から大勢ご参加頂きました。最終的には170名を超す参加者がありました。これは、ひとえに素晴らしいワークショップを企画して頂いた実行委員長の吉田稔先生はじめ、実行委員の先生方のご尽力のおかげであるとともに、エピゲノム研究の第一線でご活躍している演者の先生方のご講演が魅力的であったからです。この場を借りて、再度、お礼申し上げます。

本学会員の熱き思いは、大雪にも負けないことを示しました。今年も、皆様とともに分子標的治療研究に邁進したいと思いますので、よろしく願いいたします。

日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）スケジュール

2018年（平成30年）

-
- 3月 理事立候補受付開始（3月1日受付開始、4月2日締切）
-
- 4月 評議員推薦受付開始（4月2日受付開始、4月30日締切）
第25回学術集會会長推薦受付開始（4月2日受付開始、4月30日締切）
理事選挙投票（4月18日締切）
理事選挙開票（4月23日）
第22回学術集會抄録集発送
-
- 5月 鶴尾隆賞推薦開始（7月末日締切）
16日（水）～18日（金）第22回学術集會（都市センターホテル）
16日（水）平成29年度第2回理事会、評議員会
17日（木）会員総会
-
- 6月 平成30年度会費請求書発行
-
- 9月 平成30年度第1回理事会（日本癌学会学術総会開催期間）
-
- 11月 第23回学術集會演題募集要項発送
研究奨励賞応募受付開始（2019年2月末日締切）

2019年（平成31年）

-
- 1月 第14回トランスレーショナルリサーチワークショップ開催（都市センターホテル）
-
- 6月 第23回学術集會、会員総会
会場：大阪国際交流センター
平成30年度第2回理事会、評議員会

理事立候補受付

日本がん分子標的治療学会では、平成30年3月1日から自薦・他薦による理事立候補（基礎系3名・臨床系各3名、法人系1名）の受付を開始致します。

受付期間：平成30年3月1日～4月2日（事務局必着）

【理事立候補】

立候補資格：本会の評議員。会則で定める本会の役員定年を過ぎていないこと。

任期：3年（再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年まで）

*理事の権利

1. 新会員の推薦
2. 新評議員の選出
3. 学術集会副会長（次期学術集会会長）の選出
4. 理事長候補者になること
5. 理事会での議決権
6. 研究奨励賞・鶴尾 隆 賞の受賞候補者推薦

*理事の責務

1. 理事会への出席
2. 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、運営する。

*手続き方法

当会ホームページ理事立候補受付 (<http://jamttc.umin.jp/oshirase/riji.html>) から、「理事立候補届出用紙」のPDF又はWordファイルをダウンロードし、必要事項を入力してから印刷又は用紙を印刷後に必要事項をご記入の上、締め切り期日までに下記事務局宛に簡易書留（メール不可）でお送り下さい。提出された書類は返却致しませんのでご了承下さい。

*選考方法

全評議員選挙によって選出後、理事会で承認。

*選考結果

選挙管理委員会による開票結果は、直ちに理事長に報告の上、理事会に報告します。その後、立候補者に速やかに結果を通知します。

*理事立候補届出用紙送付先

〒135-8550

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内

日本がん分子標的治療学会事務局

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

E-mail: jamttc@jfc.or.jp

評議員推薦受付

日本がん分子標的治療学会では、平成30年4月2日から自薦・他薦による評議員推薦（若干名）の受付を開始致します。

受付期間：平成30年4月2日～4月30日（事務局必着）

【評議員推薦】

推薦資格：本会の個人会員。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）。

任期：3年（再任は妨げない）

* 評議員の権利

1. 新会員の推薦
2. 理事選挙の投票
3. 理事・学術集会副会長（次期学術集会会長）の候補者になること
4. 評議員会での議決権
5. 研究奨励賞・鶴尾 隆 賞の受賞候補者推薦

* 評議員の責務

1. 評議員会を構成し、理事会の活動を補佐する。
2. 評議員の再任にあたっては、会員推薦状況、理事選挙投票状況、評議員会出席状況、学術集会演題提出状況等を参考に評価する。3年間に1回以上学術集会で発表すること（共同演者でも可）を必須条件とする。

* 手続き方法

当会ホームページ評議員推薦受付 (<http://jamttc.umin.jp/oshirase/hyougi.html>) から、「評議員推薦用紙」のPDF又はWordファイルをダウンロードし、必要事項を入力してから印刷又は用紙を印刷後に必要事項をご記入の上、締め切り期日までに下記事務局宛に簡易書留（メール不可）でお送り下さい。提出された書類は返却致しませんのでご了承下さい。

* 選考方法

理事会（学術集会開催時）にて選出

* 選考結果

選考結果は、該当者に速やかに通知します。

* 評議員推薦用紙送付先

〒135-8550

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内

日本がん分子標的治療学会事務局

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

E-mail: jamttc@jfcr.or.jp

- *平成30年度 日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞の推薦を5月より開始致します。(7月末日締切)
推薦書は当会ホームページよりダウンロードできます。
(詳細はホームページ <http://jamttc.umin.jp/guide/tsuruo.html> をご参照下さい)

日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞の創設

1. 学術賞の創設

鶴尾 隆博士(1943-2008)はがん分子標的治療研究において数多くの優れた業績をあげられると共に、がん分子標的治療研究会(1996)、続いて日本がん分子標的治療学会(2008)を主宰されてこの領域の研究振興に大きく貢献されました。日本がん分子標的治療学会は、鶴尾 隆博士のご功績を称え、がん分子標的治療研究の一層の推進を計るため、学術賞として「日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞」を創設する。

鶴尾 隆 賞を運営するために、本学会は鶴尾 隆 賞基金を設立する。基金は寄付金によって賄われる。

2. 授賞対象者

がんの分子標的治療研究において顕著な業績をあげ、将来更なる研究の発展が期待される研究者を本学会の会員の中から毎年一名選んで授賞する。

3. 鶴尾 隆 賞の選考

(ア) 候補者の推薦

候補者資格は、継続して3年以上の会員歴を持つ日本がん分子標的治療学会の会員とする。

候補者の推薦は他薦とし、理事ならびに評議員は候補者一名を推薦できる。

(イ) 賞の選考

理事会が選考を行い、受賞者を決定する。

4. 賞状・賞金

賞は賞状ならびに副賞とし、基金から支出する。

5. 授賞式

(ア) 学術集会総会に続いて授賞式を行う。

(イ) 授賞式後、受賞講演を行う。

6. 基金の会計

基金の会計は学会会計と独立に行い、年度毎に会計報告を行う。

7. 本賞の設置

平成21年10月2日とする。

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 畠 清彦

国際医療福祉大学 医学部 血液内科 教授 /
国際医療福祉大学 三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター長
公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 臨床部

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）～5月18日（金）、都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催を予定しております。本学会への皆様からのご協力とご支援をどうぞよろしくお願い申し上げます。

今回の学術集会のメインテーマは「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、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、積極的にご参加くださいますようお願い申し上げます。

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若手の研究者のための基調講演、Year in Review、シンポジウム、ワークショップを基本にしながら、治験やその教育に関わるスタッフ、企業および日本CRO協会、日本SMO協会、日本CSO協会の皆様にもご参加いただけるよう、教育的な色彩のセミナーを数多く企画しております。

免疫療法、分子標的治療における有害事象をテーマとしたセッションでは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ることで、新たな研究視点に注目した若手研究者の育成に繋がるような学術集会となるよう工夫しております。

2018年5月16日（水）～5月18日（金）に東京で開催いたします本学術集会へ多くの方々のご参加と活発なご討議を願っております。

主 題 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）～18日（金）

会 場 都市センターホテル（東京都千代田区平河町2-4-1）

内 容 【指定】基調講演、Year in Review、シンポジウム、がん分子標的治療の基本講座、
モーニングセミナー、ランチョンセミナー、イブニングセミナー
【公募】ワークショップ、一般演題（ポスター）
総会、鶴尾隆賞・研究奨励賞授与式

参 加 費 【学術集会】個人会員、法人会員：7,000円／学生会員：3,000円／非会員：12,000円
【懇親会】2,000円（予定）

スケジュール（予定）

5月16日（水）		5月17日（木）		5月18日（金）
Year in Review	午前	モーニングセミナー Year in Review シンポジウム ワークショップ	午前	モーニングセミナー Year in Review シンポジウム ワークショップ
ランチョンセミナー		ランチョンセミナー		ランチョンセミナー
基調講演 シンポジウム ワークショップ がん分子標的治療の基本講座 ポスターセッション イブニングセミナー	午後	総会・鶴尾賞・研究奨励賞 基調講演 シンポジウム ワークショップ がん分子標的治療の基本講座 ポスターセッション イブニングセミナー	午後	シンポジウム (ACTJ合同)
		懇親会		

学術集会HP <http://jamttc22.umin.jp>

事務局 公益財団法人がん研究会 有明病院 血液腫瘍科/がん化学療法センター 臨床部
事務局長 照井 康仁
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

運営事務局 株式会社サンプラネット メディカルコンベンション事業部
〒112-0012 東京都文京区大塚3-5-10 住友成泉小石川ビル6F
TEL: 03-5940-2614 FAX: 03-3942-6396 e-mail: jamttc22@sunpla-mcv.com

JAMTTC

第22回 The 22nd Annual Meeting of
Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

日本がん分子標的治療学会 学術集会

会期 2018年5月16日(水)~18日(金)

会場 都市センターホテル 〒102-0093
東京都千代田区平河町2-4-1

会長 畠 清彦 国際医療福祉大学 医学部 血液内科 教授 /
国際医療福祉大学 三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター長
公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 臨床部

事務局長 照井 康仁 公益財団法人がん研究会 有明病院 血液腫瘍科/がん化学療法センター 臨床部

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

【事務局】公益財団法人がん研究会
有明病院 血液腫瘍科/がん化学療法センター 臨床部
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

【運営事務局】株式会社サンプラネット メディカルコンベンション事業部
〒112-0012 東京都文京区大塚3-5-10 住友成泉小石川ビル6F
TEL: 03-5940-2614 FAX: 03-3942-6396
E-mail: jamttc22@sunpla-mcv.com

演題募集期間

2017年12月18日(月) ▶ 2018年1月18日(木)

学術集会サイトから
ご登録ください ▶▶ <http://jamttc22.umin.jp/>

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2018

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治療薬が多数登場し、現在世界で88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がん分子標的治療薬をまとめました(2018年2月16日時点)。本表にある88剤を化学的特性で分類すると、55剤が低分子医薬品、31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)、2剤がCAR-T細胞療法薬となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法、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。またバイオシミラーも含まれていません。

標的別に見ると、全88剤の53%に相当する47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47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 α を抗原とします。残りの39剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。39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29剤のうち、18剤(Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Osimertinib(66)、Lapatinib(20)、Afatinib(47)、Neratinib(81)、Crizotinib(32)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Brigatinib(79)、Ruxolitinib(33)、Ibrutinib(49)、Acalabrutinib(88))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11剤のうち、9剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirrolimus(21)、Everolimus(23)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)はBRAF(V600E変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。残る2剤のIdelalisib(55)とCopanlisib(85)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase(PI3K)を標的とします。

全88剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り47%に相当する41剤のうち、22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、Inotuzumab ozogamicin(83)はCD22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19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、16剤は低分子医薬品です。16剤の低分子医薬品のうち、7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)、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)、IDH2阻害剤のEnasidenib(82)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。残る 2 剤は 2017 年に初めて承認となった CAR-T 細胞療法薬の Tisagenlecleucel (84)、Axicabtagene ciloleucel (87) であり、いずれも CD19 を抗原とします。

なお前回の News Letter (No.21-2) のご報告以降、Neratinib (81)、Enasidenib (82)、Inotuzumab ozogamicin (83)、Tisagenlecleucel (84)、Copanlisib (85)、Abemaciclib (86)、Axicabtagene ciloleucel (87)、Acalabrutinib (88) の 8 剤が新たに承認されています。

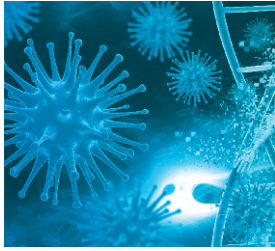
報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水 上 民 夫 (本学会評議員)

これまでに承認された主要ながん分子標的治療薬 (2018 年 2 月 16 日時点)

一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
1 Rituximab/Rituxan *1	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
2 Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん, 胃がん	1998	2001
3 Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
4 Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5 Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6 Ibritumomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7 Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未開発
8 Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
9 Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
10 Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbix *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
12 Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
13 Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
14 Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15 Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16 Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
17 Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
18 Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19 Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	開発中止
20 Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	Her2 陽性乳がん	2007	2009
21 Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22 Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23 Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
24 Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25 Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
26 Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27 Denosumab/Ranmark *1	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変, 骨巨細胞腫	2010	2012
28 Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ	2011	2015
29 Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	2015
30 Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), ECD	2011	2014
31 Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫	2011	2014
32 Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺癌 (ALK/ROS1)	2011	2012
33 Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
34 Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35 Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未開発
36 Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	申請中	2012
37 Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2012	2013
38 Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39 Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	2017
40 Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014

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
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 2a
43 Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, Ph+ALL	2012	2016
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	Her2 陽性乳がん	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) 非小細胞肺がん	2013	2016
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺がん (EGFR /exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL	2013	申請中
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	2016
50 Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 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	未開発
53 Nivolumab/Opdivo *1	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, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 胃がん, 肝臓がん	2014	2014
54 Alectinib/Alecensa	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*1	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 固形がん, 尿路上皮がん, 胃がん	2014	2016
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014****	2015
58 Blinatumomab/Blincyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	申請中
59 Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60 Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2015	2017
61 Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63 Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64 Sonidegib/Odomzo	Hh signaling	基底細胞がん	2015	未開発
65 Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	Phase 1
66 Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR/ T790M)	2015	2016
67 Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68 Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	Phase 2
69 Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70 Ixazomib/Ninlaro	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 3
72 Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん	2016	2018
73 Olaratumab/Lartruvo *1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74 Rucaparib/Rubraca *1	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	未開発
75 Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	開発中止
76 Avelumab/Bavencio *1	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん	2017	2017
77 Niraparib/Zejula *1	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原がん	2017	未開発
78 Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
79 Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	Phase 2
80 Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌	2017	申請中
81 Neratinib/Nerlynx	Her2 **	Her2 高発現及び増幅乳がん	2017	状況不明
82 Enasidenib/Idhifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83 Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	再発・難治性 ALL	2017	2018
84 Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL	2017	申請準備中
85 Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86 Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	申請中
87 Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	未開発
88 Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL	2017	Phase 1

*1 非修飾抗体、*2 抗体薬物複合体、*3 放射性物質標識抗体、*4 VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質、*5 二重特異性を有する T 細胞誘導抗体、** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 欧承認年、太字：日本発のがん分子標的治療薬を示す



■第 13 回トランスレーショナルリサーチワークショップ

「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」を終えて

ワークショップ実行委員会

委員長 吉田 稔 (理化学研究所・東京大学)

今年で第 13 回を迎える日本がん分子標的治療学会のトランスレーショナルリサーチ (TR) ワークショップは、「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」と題して 1 月 23 日に東京都千代田区の都市センターホテルにて開催されました。前日から未明にかけて、数年に一度という大雪に見舞われた東京は、20 cm を越える積雪があり、帰宅困難者が出るほどの混乱がありました。そのため、前日にはワークショップ開催も危ぶまれましたが、幸い当日は快晴となって交通機関も概ね回復したため、演者・座長の先生方も時間通りに到着し、無事に開催することができたのは不幸中の幸いでした。それでも事前登録をいただいた方々のうち、約 40 名の方がやむなくご欠席になったことは大変残念であり、委員長の不徳のいたすところです。

さて、今回テーマとしてあげた「エピゲノム創薬」は、2006 年の Vorinostat の米国承認以来、HDAC 阻害剤の開発をはじめ大きな流れとなっており、エピゲノムは必ずしも目新しい標的ではないかもしれませんが、しかし、最近のがんゲノム研究により、エピゲノム制御因子に多くのドライバー変異が見つかるとともに、リプログラミング、1 細胞解析、ゲノム編集などの新しい技術の登場・進歩とともに、新たな局面を迎えています。そこで、この機会にエピゲノム分子標的の開拓とトランスレーショナルリサーチの進展を俯瞰し、未来志向のエピゲノム創薬を議論する機会を設けたいと考えました。全体を新分子標的、新規治療戦略、診断と新技術、臨床への橋渡し研究の 4 つのワークショップに分け、実行委員にお願いした油谷浩幸 (東京大学)、伊藤昭博 (東京薬科大学)、牛島俊和 (国立がん研究センター研究所)、近藤豊 (名古屋大学)、清宮啓之 (がん研究会)、秋永士朗 (アキュルナ株式会社) の各先生にプログラム作製と演者選定にご尽力いただきました。また、エーザイ株式会社の松井順二様のご尽力によりランチョンセミナーの演者として Epizyme の Stephen Blakemore 博士をお招きすることができました。ヒストンメチル化酵素阻害剤としてトップを走る同社の EZH2 阻害剤の最新情報を共有できたことは大変有意義でした。がんエピゲノム研究における第一線でご活躍の先生方が一堂に会した感のある本ワークショップでは、いずれのセッションも大変好評で、がんにおけるエピゲノム変化の重要性の理解が深まるとともに、それらのエピゲノム変化は新たな診断法として、さらにそれらを標的とした阻害剤は、がんの根本治療薬になり得るという期待がさらに大きくなりました。

本ワークショップを企画するにあたり、実行委員の先生方をはじめ、多くの方から貴重なアドバイスをいただきました。また、賛助企業からは多大なるご支援をいただきました。関係各位のひとかたならぬご高配にあらためて心より御礼申し上げます。末筆ながらご参会いただいた全ての先生方の益々のご発展とご健勝を祈念申し上げます。

9:00-9:10 開会挨拶

日本がん分子標的治療学会理事長

長田 裕之 (理化学研究所 環境資源科学研究センター)

9:10-10:40 ワークショップ 1 「エピゲノム治療法の新分子標的」

座長：清宮啓之 (がん研究会 がん化学療法センター分子生物治療研究部)

iPS 細胞技術によるがんエピゲノムの理解

山田 泰広 (東京大学 医科学研究所、京都大学 iPS 細胞研究所 幹細胞腫瘍学分野)

BRD4 を標的とするケミカルバイオロジー

田中 実 (田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 免疫炎症創薬ユニット)

多遺伝子パネル検査とがん個別化治療 キナーゼ遺伝子からエピゲノム制御遺伝子へ

河野 隆志 (国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野、同先端医療開発センター ゲノム TR 分野)

10:50-12:20 ワークショップ 2 「エピゲノムを基盤とした新規治療戦略」

座長：牛島俊和 (国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野)

PI ポリアミド化合物によるエピゲノム治療薬開発への挑戦

永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター研究所)

乳がんのホルモン療法抵抗性の機序と治療ポテンシャル

中尾 光善 (熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野)

長鎖非翻訳 RNA を標的とした新規がん治療法の開発

近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

12:30-13:30 ランチョンセミナー

座長：吉田 稔 (理化学研究所 環境資源科学研究センター、
東京大学 大学院農学生命科学研究科)

松井順二 (イーザイ株式会社)

**Translation of pre-clinical hypotheses of tumor sensitivity to EZH2 inhibition,
in NHL & solid tumors, via clinical development of tazemetostat**

Stephen J. Blakemore (Epizyme Inc., Cambridge, MA, USA)

13:40-15:10 ワークショップ 3 「エピゲノム診断と新技術」

座長：油谷浩幸 (東京大学 先端科学技術研究センター)

1 細胞エピゲノム解析技術の開発

大川 恭行 (九州大学生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野)

エピゲノム編集とその可能性

畑田 出穂 (群馬大学 生体調節研究所 ゲノム科学リソース分野)

エピゲノムマーカーによる精密医療

牛島 俊和 (国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野)

15:30-17:00 ワークショップ 4 「エピゲノム創薬とトランスレーション」

座長：秋永士朗 (アキュルナ株式会社)

HDAC 阻害薬併用による肺がん分子標的薬耐性克服の試み

矢野 聖二 (金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科)

乳癌に対する HDAC 阻害剤の開発とトランスレーション

西村 陽蔵 (協和発酵キリン株式会社 研究開発本部 がん R&D マネジメントオフィス)

ヒストンメチル化酵素 EZH1/2 及び変異型 IDH1 を標的としたがん治療法の開発

北林 一生 (国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野)

17:00- 閉会挨拶

第 13 回 TR ワークショップ実行委員長

吉田 稔 (理化学研究所 環境資源科学研究センター、東京大学 大学院農学生命科学研究科)

第13回

日本がん分子標的治療学会 トランスレーショナルリサーチ(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

2018年1月23日(火) 9:00-17:10

都市センターホテル
コスモスホール I 千代田区平河町2-4-1

参加申込み 事前登録制 【参加費】 会員：1,000円
非会員：3,000円

※ホームページからお申し込みください。定員に達し次第、締め切らせていただきます。

【実行委員長】

吉田 稔 (理化学研究所 環境資源科学研究センター
東京大学 大学院農学生命科学研究科)

【実行委員】

油谷 浩幸 (東京薬科大学 先端科学技術研究センター)

伊藤 昭博 (東京薬科大学 生命科学部 分子生命科学科)

牛島 俊和 (国立がん研究センター 研究部 エピゲノム解析分野)

近藤 豊 (名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

清宮 啓之 (がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

秋永 士朗 (アキュルナ株式会社)

9:00-9:10 開会挨拶

日本がん分子標的治療学会理事長 長田 裕之

9:10-10:40 Workshop 1

「エピゲノム治療法の新分子標的」

座長：清宮 啓之

- 1 iPS細胞技術によるがんエピゲノムの理解
山田 泰広 (京都大学 iPS 研究所)
- 2 BRD4 を標的としたケミカルバイオロジー
田中 実 (田辺三菱製薬株式会社)
- 3 がん分子標的治療標的-キナーゼからクロマチン制御因子へ
河野 隆志 (国立がん研究センター 研究所)

10:50-12:20 Workshop 2

「エピゲノムを基盤とした新規治療戦略」

座長：牛島 俊和

- 1 PIポリアミド化合物によるエピゲノム治療薬開発への挑戦
永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター 研究所)
- 2 乳がんのホルモン療法抵抗性の機序と治療ポテンシャル
中尾 光善 (熊本大学 発生医学研究所)
- 3 長鎖非翻訳 RNA を標的とした新規がん治療法の開発
近藤 豊 (名古屋大学 大学院医学系研究科)

12:30-13:30 Luncheon Seminar

座長：吉田 稔

Dr. Stephen Blakemore (Epizyme, Inc.)
Translation of pre-clinical hypotheses of tumor
sensitivity to EZH2 inhibition, in NHL & solid tumors,
via clinical development of Tazemetostat

13:40-15:10 Workshop 3

「エピゲノム診断と新技術」

座長：油谷 浩幸

- 1 1細胞エピゲノム解析技術の開発
大川 恭行 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2 エピゲノム編集とその可能性
畑田 出穂 (群馬大学生体調節研究所)
- 3 エピゲノムマーカーの活用による精密医療の実現
牛島 俊和 (国立がん研究センター 研究所)

15:10-15:30 Coffee Break

15:30-17:00 Workshop 4

「エピゲノム創薬とトランスレーション」

座長：秋永 士朗

- 1 HDAC阻害薬併用による肺がん分子標的薬耐性克服の試み
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)
- 2 乳がんに対するHDAC阻害剤の開発とトランスレーション
西村 陽蔵 (協和発酵キリン株式会社)
- 3 ヒストンメチル化酵素EZH1/2二重阻害による
がん幹細胞根絶治療
北林 一生 (国立がん研究センター 研究所)

17:00 閉会挨拶

第13回TRワークショップ実行委員長 吉田 稔

WS事務局：理化学研究所 環境資源科学研究センター
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1 TEL:048-467-9516 E-mail: 13trw-jamttc@riken.jp

<http://jamttc.umin.jp/tr13/>

■第 13 回トランスレーショナルリサーチワークショップ

ワークショップ 1

エピゲノム治療法の新分子標的

座長：清宮 啓之（公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター）

本ワークショップでは、iPS 細胞技術によるがんエピゲノムの理解、BRD4 を標的とするケミカルバイオロジー、エピゲノム制御因子を含む多遺伝子クリニカルシーケンスについて、領域をリードする 3 名の先生よりご講演いただいた。

がんの運命はエピゲノム制御で変えられる？

山田泰広博士（東大医科研／京大 iPS 細胞研）は、がんが悪性形質を維持する上でエピゲノム異常がその根源となり得るのか、不可逆的なゲノム異常をもったがんの運命をエピゲノム制御によって変えることができるのか、について iPS 細胞技術を用いたマウスモデルを用いて検証した。この系は、山中 4 因子の誘導発現系が組み込まれているため、任意の時間軸で体細胞の *in vivo* 初期化ができるという点で優れている。この系を用いて個体内での細胞初期化を途中で停止させると、ウィルムス腫瘍に酷似したがんが形成された（図 1）。小児がんでは実際、初期化因子 LIN28 の発現

が亢進しており、同遺伝子を高発現させたマウスではウィルムス腫瘍に類似した腫瘍が発生する。そこでさらに別の系として、EWS/ATF1 融合遺伝子による明細胞肉腫発症モデルマウスから、肉腫のゲノム異常を継承した iPS 細胞を樹立、これをもとにマウスを作出した。しかしながら、この個体内で再び EWS/ATF1 を発現させると、通常の EWS/ATF1 発現マウスの場合よりもきわめて速やかに肉腫（＝がん遺伝子は特定の細胞でのみ発がんに寄与することを示している）が発症した（図 2）。これらの結果から、発がん過程がエピゲノム異常（前者の例）と遺伝子配列異常（後者の例）のどちらに強く依存するかで、エピゲノム制御によるがんの運命の変え易さが異なるとの考察がなされた。博士はさらに、APC Min マウスや隣がんモデルマウスを用いた精緻な実験データを紹介しながら、エピゲノム制御ががん治療に与えるインパクトを総括した。

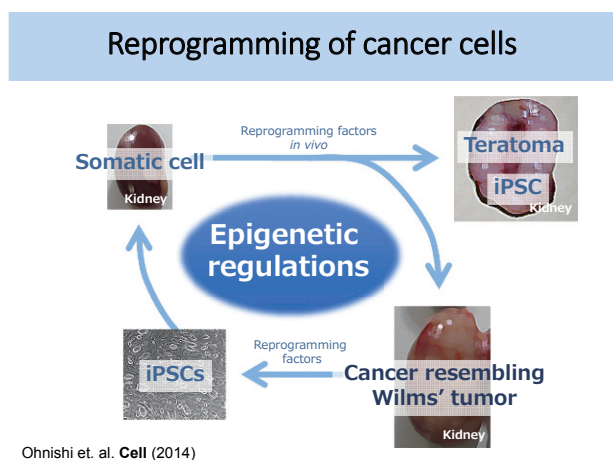


図 1 初期化不全による発がんとかん細胞初期化による非がん化（山田博士）

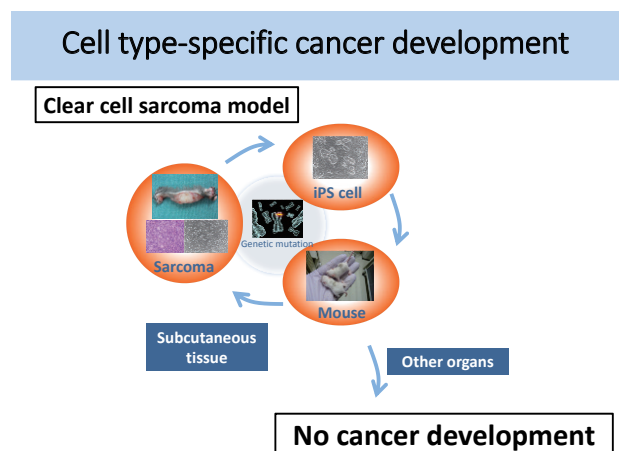


図 2 肉腫由来 iPS 細胞から作出されたマウスでは肉腫のみが発症（山田博士）

ケミカルバイオロジーが牽引するエピゲノム創薬

田中 実博士（田辺三菱製薬）は、エピゲノム修飾の読み取り役（reader）である BRD4 を標的としたがん創薬について報告した。BRD4 はアセチル化リジンを認識する 2 つのプロモドメインを介し、アンドラッグダブルとされてきた Myc をはじめ、標的遺伝子の転写活性化を促す。BRD4-NUT 融合遺伝子が NUT midline carcinoma を引き起こすことから、BRD4 は有望な分子標的として注目され、JQ1（図 3）などの拮抗剤の開発が進んでいる。BRD4 結合部位の 40% 以上がスーパーエンハンサー領域に集中していることが ChIP-seq によって判明し、特定の標的遺伝子群の発現が増強されていることが示唆された。ビオチン化 JQ1 を用いて Chem-seq 解析したところ、BRD4 結合部位と JQ1 結合部位の高い一致性が認められた。これらには Myc 遺伝子領域も含まれており、JQ1 が BRD4 に対する拮抗作用を介して Myc の発現を抑制することと一致した。高次誘導体として、2 分子の JQ1 を連結した MT1 は BRD4 に二価性に結合する。JQ1 にレナリドミドを結合させた dBET1 は、レナリドミドとセレブロンとの結合を介して BRD4 を分解に導く PROTAC（proteolysis

targeting chimera）である。これらは JQ1 よりも強い制がん効果を発揮する。BET 阻害剤としては臨床試験に進んでいる先行品もあり、それらも含めて今後の進展が期待される。

キナーゼからエピゲノムまで

～がんゲノム医療の実装に向けて

河野隆志博士（国立がん研究センター研究所）は、キナーゼを中心としたシグナル制御遺伝子にエピゲノム制御遺伝子を加えた『NCC オンコパネル検査』の現況について報告した。米国では MSK-IMPACT や FoundationOne といった遺伝子パネル検査が診療方針の決定に活かされている。例として、MSK-IMPACT 検査を受けた患者の半数で対処可能な遺伝子変異が突き止められている（=40%の患者で適切な治療薬が同定され、10%の患者が進行中の治験に入る機会を得ている）。我が国での実装が遅れている原因として、米国では CLIA 法で認可された検査室であれば FDA 未認可の検査でも実施することができ、費用も保険会社次第であるのに対し、我が国では検査そのものが PMDA に認可されて保険償還の対象とならなければならない（図 4）。現在、国がんの病院内にシスメックス社のラボが設置され、研究ベー

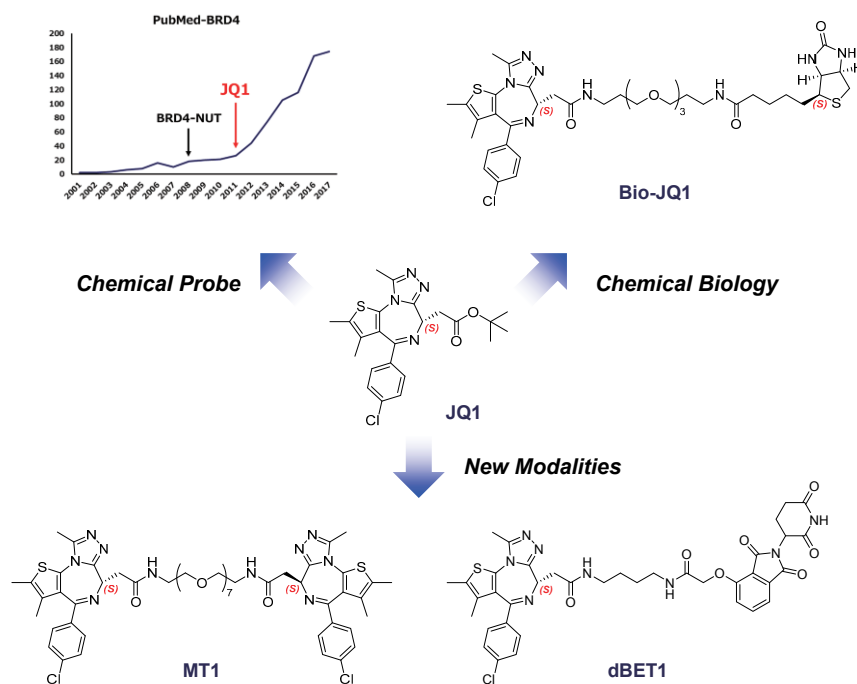
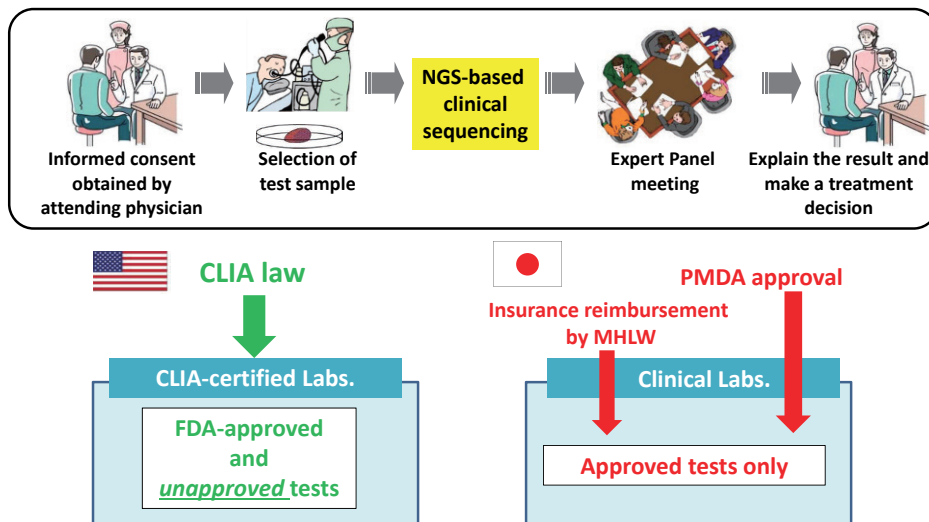


図 3 BRD4 拮抗剤 JQ1 を出発点としたケミカルツール・高次制がん物質の創製（田中博士）

スとしてパネル検査が稼働し、患者にがんゲノム情報が還元されている。個々の遺伝子変異には診療方針を決定する7段階のエビデンスレベルが付与されている(図5)。エピゲノム制御遺伝子としては、クロマチンリモデリング遺伝子やヒスト

ン修飾遺伝子などの変異が含まれており、特にEZH2の活性化変異に高いエビデンスレベルが付与されている。臨床シークエンスによる個別化治療への期待は高まるばかりであり、実装に向けた今後の動向が注目される。

Clinical Sequencing to Detect Actionable Gene Aberrations in Cancer Medicine



FDA: the U.S. Food and Drug Administration, CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments, PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, and MHLW: Ministry of Health, Labor, and Welfare.

図4 クリニカルシーケンスの流れと国内実装へのハードル(河野博士)

Evidence Levels in “Clinical Practice Guidance for Cancer Clinical Sequencing using NGS-based Tests” 95 therapeutic genes in NCC oncopanel ver 4

(Evidence Level: Therapy/Diagnosis/Prognosis, Chromatin regulators in box)

Mutation, & Amplification					Fusion
ABL1 (1B//)	CRKL (3B//)	IDH2 (3B//1)	NF1 (-)	RAC2 (-)	ALK (1A//)
ACTN4 (///3)	CREBBP (3B//)	IGF1R (3B//)	NFE2L2/Nrf2 (3B//)	RAD51C (/1/)	AKT2 (2B//)
AKT1 (3A//)	CTNNB1 (2B//4)	IGF2 (4//)	NOTCH1 (3B//)	RAF1 (3B//)	BRAF (3A//)
AKT2 (2B//)	CUL3 (4//)	IL7R (3B//)	NOTCH2 (3B//)	RB1 (/1/)	ERBB4 (2B//)
AKT3 (4//)	DDR2 (2B//)	JAK1 (3A//)	NOTCH3 (4//)	RET (2A/1/)	FGFR2 (3A//)
ALK (3A//)	EGFR (1A//)	JAK2 (1B/1/)	NRAS (1A//)	RHOA (4)	FGFR3 (3B//)
APC (3B/1/)	ENO1 (3B//)	JAK3 (3B//)	NRG1 (3B//)	ROS1 (3A//)	NRG1 (3B//)
ARAF (2B//)	EP300 (4//)	KDM6A/UTX (3B//)	NT5C2 (3B//)	SETBP1 (///3)	NTRK1 (2A//)
ARID1A (3B//3)	ERBB2/HER2 (1A//)	KEAP1 (3B//)	NTRK1 (2A//)	SETD2 (3B//)	NTRK2 (3B//)
ARID2 (-)	ERBB3 (2B//)	KIT (2A//)	NTRK2 (3B//)	SMAD4 (/1/)	PDGFRA (3B//)
ATM (2B/1/3)	ERBB4 (2B//)	KRAS (1A//)	NTRK3 (3B//)	SMARCA4 (3B//)	RET (2A//)
AXIN1 (-)	ESR1/ER (2A//)	MAP2K1/MEK1 (3A//)	PALB2 (3A/1/)	SMARCB1 (3B//)	ROS1 (1A//)
AXL (3B//)	EZH2 (2A//)	MAP2K2/MEK2 (3A//)	PBRM1 (3B//)	SMO (3A//)	
BAP1 (3B//3)	FBXW7 (3B//)	MAP2K4 (4//)	PDGFRA (3B//)	STAT3 (/1/)	
BARD1 (-)	FGFR1 (2B//)	MAP3K1 (4//)	PDGFRB (1B//)	STK11/LKB1 (/1/)	
BCL2L11/BIM (3A//)	FGFR2 (3A//)	MAP3K4 (-)	PIK3CA (4//)	TP53 (/1/)	
BRAF (1A//)	FGFR3 (3B//)	MDM2 (-)	PIK3R1 (3A//)	TSC1 (2A/1/)	
BRCA1 (1B/1/3)	FGFR4 (3B//)	MDM4 (4//)	PIK3R2 (4//)	VHL (/1/)	
BRCA2 (1B/1/)	FLT3 (1B//1)	MET (2B//)	POLD1 (2B//)		
CCND1 (3A//)	GNA11 (3B//)	MLH1 (1B/1/)	POLE (2B//)		
CD274/PD-L1 (3B//)	GNAQ (3B//)	MSH2 (1B/1/)	PRKCI (3B//)		
CDK4 (2A//)	GNAS (-)	MTOR (2B//)	PTCH1 (3A//)		
CDKN2A (3A//)	HRAS (3A//)	MYC (3B//)	PTEN (3A/1/)		
CHEK2 (/1/)	IDH1 (3B//1)	MYCN (/2)	RAC1 (3B//)		

Evidence level	Gene no.
1A (PMDA approved)	7
1B (FDA approved, prospective trial)	8
2A (Subgroup analysis)	7
2B (Different tumors)	12
3A (Case report)	14
3B (in vitro/in vivo)	36
4 (mutated in human tumor)	11

図5 NCC オンコパネルに搭載された遺伝子とエビデンスレベル(河野博士)

■第13回トランスレーショナルリサーチワークショップ

ワークショップ2

エピゲノムを基盤とした新規治療戦略

座長：牛島 俊和（国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野）

本ワークショップではエピゲノム治療の中でも、特に先駆的な試みについて3名の研究者の方にご発表を頂いた。具体的には、特定のゲノム領域のエピゲノムを改変する戦略、lncRNAを治療標的とする戦略についての発表を頂いた。

DNAメチル化にしるヒストンアセチル化にしる、エピジェネティック修飾自体は生理的なものである。エピゲノム異常とは、あるエピジェネティック修飾が本来は存在しないゲノム領域に存在するから異常なのである。その異常を除去するために、エピジェネティック修飾酵素を阻害すると本来は存在すべきところも影響の強弱はあるものの影響を受けてしまうという点が、エピジェネティック治療の大きな課題になっている。そこへの意欲的なアプローチを展開しているのが、千葉県がんセンター研究所永瀬浩喜所長である。

特定の塩基配列に結合するピロール-イミダゾールポリアミド（PI-ポリアミド）にHDAC阻害剤、HAT、転写因子などを結合して、特定のゲノム領域のみのエピゲノムを改変しようという戦略である。京都大学杉山教授との共同研究で、様々なゲノム配列を標的とした多数のPI-ポリアミドが完成しており、一群の遺伝子の発現を変化させることに成功している。幹細胞性に関与する遺伝子のエピゲノムを改変、実際に幹細胞性を増加させることにも成功したとのことである。がんの治療戦略として、数個の遺伝子のエピゲノムを改変するのが良いのか、一群の遺伝子のエピゲノムを改変するのがよいのかについての議論があり、エピゲノムを変化させたい領域に共通の配列があればその配列を標的にする戦略もあるとの議論は興味深かった（図1）。

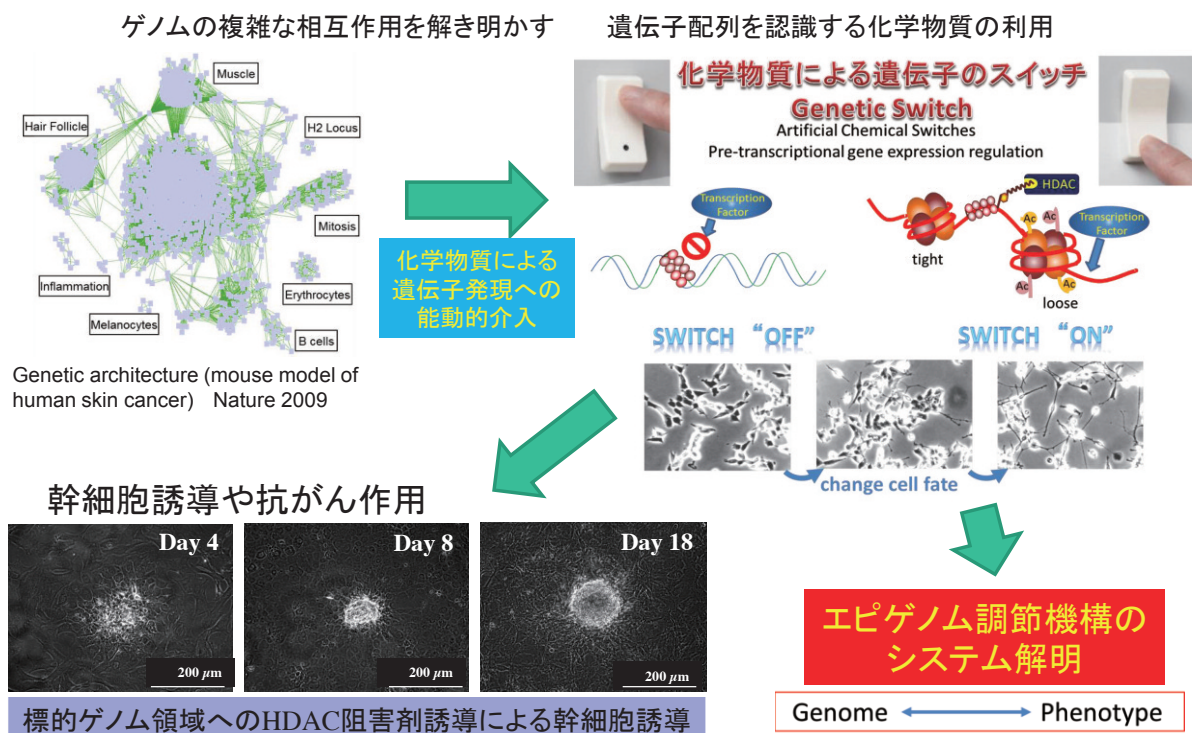


図1 PIポリアミド化合物によるエピゲノム治療薬開発への挑戦

RNA創薬の標的として lncRNA が注目されている。これまでの RNA 創薬で培われた技術を活用可能であり、良い標的が見つければ創薬は早いのではないかと期待できる。そのような中、熊本大学発生病学研究科中尾光善教授、名古屋大学医学系研究科近藤豊教授から、大変に興味深い lncRNA の発表があった。

エストロゲン受容体(ER)をもつ乳がんの治療においてホルモン療法は重要な柱であり、この治療耐性の出現は重大な問題である。中尾教授らは、乳がん細胞株を長期エストロゲン枯渇下で培養し得られた耐性細胞では、*Eleanor* と名付けた lncRNA 群が発現誘導されていることを見いだした。ER 陽性乳がん患者の組織検体で *Eleanor* の発現を認めた。*Eleanor* は *ESR1* 遺伝子領域から発現し、核内でその領域全体を雲のように覆い、転写活性化を誘導していた。特定の *Eleanor* の阻害

により、*ESR1* 遺伝子の発現も低下、細胞増殖が抑制できた。また、エストロゲン誘導性細胞死がおこることを確認した(図2)。併せて、核内高次構造の解析結果も提示され、エピゲノム研究の広がりを感じられた。実際にホルモン療法に耐性になった症例での確認が得られれば、治療標的としての開発が加速するのではないかと議論があった。

近藤教授は二つの有望な創薬標的 lncRNA を報告した。グリオブラストーマで高発現している *ECONEXIN* は、*TOP2A* を標的とする miR-411-5p のスポンジとして機能し、*ECONEXIN* の抑制は miR-411-5p の発現増加、*TOP2A* の発現低下を通じて、細胞増殖を強く抑制した。既に有効な anti-sense oligonucleotides (ASO) が設計され、脳腫瘍移植モデルマウスで顕著な効果を示していた。一方、*TUG1* は Notch シグナルを受けてグリオーマ

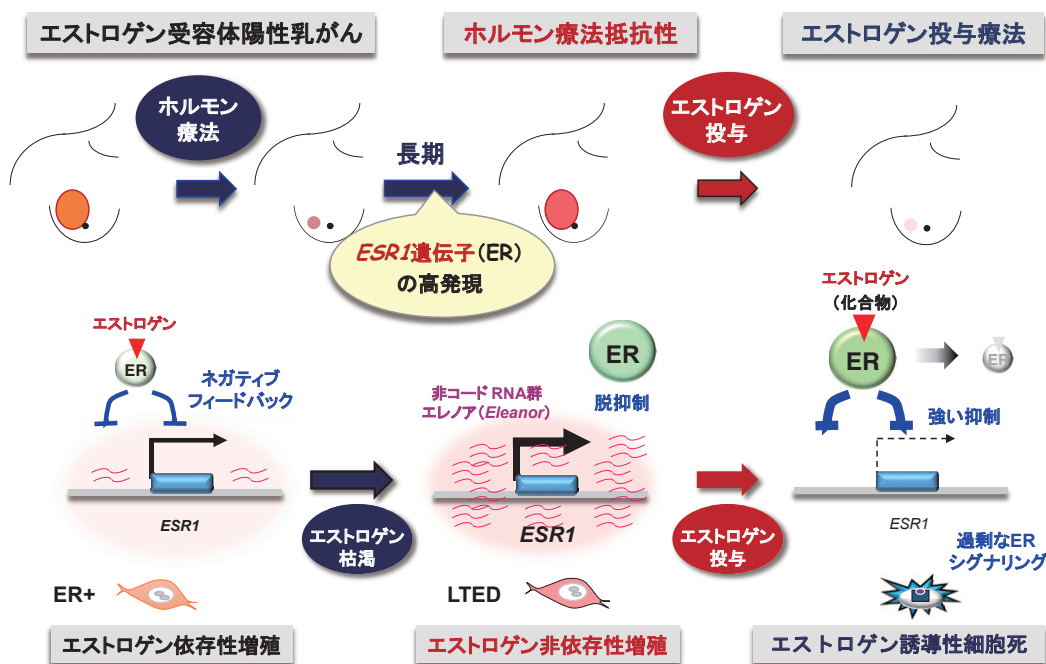


図2 ER陽性乳がんのホルモン療法抵抗性とエストロゲン投与の効果

幹細胞で発現が誘導される。*TUG1* は miR-145 のスポンジとして、また、ポリコムを分化関連遺伝子にリクルートして発現抑制することにより、幹細胞の自己複製を促進する。こちらも、既に ASO が設計され、脳腫瘍への DDS も工夫され、顕著な効果が認められていた (図 3)。*TUG1* の阻害はがん細胞特異的な細胞分裂障害も誘発することので、参加者の興味をそそっていた。

エピゲノム変化が高度化しつつあり、どう改変するかを考える時代に入ってきたこと、lncRNA が創薬標的であることは明らかで、既に強力に開発されつつあること、が感じられたワークショップであった。

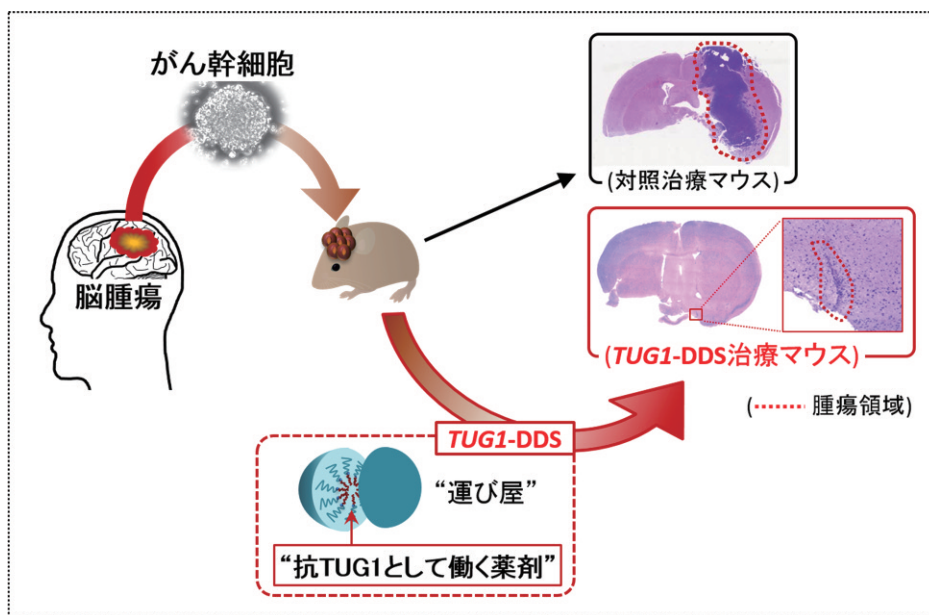


図 3 グリオーマ幹細胞を標的する lncRNA "TUG1" の治療開発

■第 13 回トランスレーショナルリサーチワークショップ

ワークショップ 3

エピゲノム診断と新技術

座長：油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター）

第 13 回 TR ワークショップは「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」をテーマとして開催された。米国 NIH の Roadmap プロジェクトや国際ヒトエピゲノムコンソーシウムにおいて様々な細胞種におけるエピゲノム標識の情報が収集され、それらの情報を活用して如何に医薬品開発にトランスレートするかが次の課題となっている。細胞系譜におけるエピゲノム標識の変化や、iPS 細胞作成に伴うエピゲノムリプログラミング機構が解明されつつある。がんゲノム解析から IDH1/2 や TET2、あるいはクロマチンリモデリング因子の変異が種々の腫瘍で検出されており、これらの変異がいかなるエピゲノム変異をもたらし、腫瘍の発生・進展に関わるかの解明を通じて BRD4 など新たな標的分子の同定が期待されている。

ワークショップ 3 では「エピゲノム診断と新技術」に焦点をあてたセッション構成とし、エピゲノム標識の高感度検出、エピゲノム編集技術、エピゲノム異常と発がんリスクについて第一線で活躍する研究者 3 名より最新のテクノロジーが紹介された。

大川恭行先生（九州大学生体防御医学研究所）は 1 細胞エピゲノムの解析を可能とする新たな技術開発について紹介された。従来法はクロマチン免疫沈降（ChIP）を必要とするため、10 万以上の細胞数が必要とされる。ChIP-seq に代わって、免疫沈降プロセスを必要としない新たなエピゲノム解析技術として chromatin integration labeling technology (ChILT) を紹介された。DNA 型トランスポゾンが転移する際に使われる酵素 Transposase（トランスポゼース）は挿入部位の配列に特定にタグ配列を挿入できることから、NGS 解析のライブラリー調製やオープンクロマチン領域

を検出する ATAC-seq 法などに利用されている。ChILT 法は特定の転写因子やクロマチン標識に対する特異的抗体とトランスポゼース Tn5 を結合し、T7 RNA ポリメラーゼの認識配列を挿入することで、挿入部位に隣接した配列を RNA 増幅することができる（図 1）。100 細胞程度で従来の ChIP-seq 法と同様なデータ取得ができることを示された。

畑田出穂先生（群馬大学生体調節研究所）は、CRISPR/Cas を用いたゲノム編集技術を応用して特定遺伝子の DNA メチル化を消去するエピゲノム編集技術とその可能性について講演された。Cas9 ヌクレアーゼは標的配列と相補的な 20 塩基をもつガイド RNA (gRNA) と複合体を形成し標的 DNA を切断する。dCas9 は同様に gRNA と複合体を形成し標的に結合するが切断はしない変異体である。特定の標的遺伝子を脱メチル化するために、(1) dCas9 にエピトープタグを複数個繰り返し付加した融合蛋白、(2) (1) に付加したエピトープを認識するミニ抗体(scFv) に TET1 をつなげた融合蛋白を用いる。リクルートされた TET タンパクによってメチルシトシンがヒドロキシ化されて除去される（図 2）。エピトープ間のリンカー長が重要であり、22 アミノ酸残基に伸ばすことで 90% 以上まで効率が向上することが示された。TET1 を別のエピゲノム修飾因子に替えることにより異なるエピゲノム操作することも原理的に可能である。

牛島俊和先生（国立がん研究センター研究所）は、発がんする以前より胃粘膜細胞には DNA メチル化異常が蓄積しており、胃がんリスクのバイオマーカーとして胃粘膜の DNA メチル化の可能性を報告された。多施設共同前向き研究で 795 名の内視鏡治療を受けた胃がん症例を 5 年以上経

過観察し、メチル化レベルが高い4分位群はもっとも低い4分位群に対して発がんリスクが3.5倍高いことを示した(図3)。

DNAメチル化は種々の細胞で構成されるヒト組織の解析に用いられているが、HER2陽性乳がんの病理的完全寛解(pCR)の評価にHSD17B4のメチル化検出が有用であることを示した。今後工

ピゲノムマーカーの活用による精密医療の実現が期待される。

臓器あるいは細胞集団内でのエピゲノムの不均一性も明らかにされつつあり、さらに近い将来に一細胞毎のエピゲノム情報の解析および編集が期待されるセッションであった。

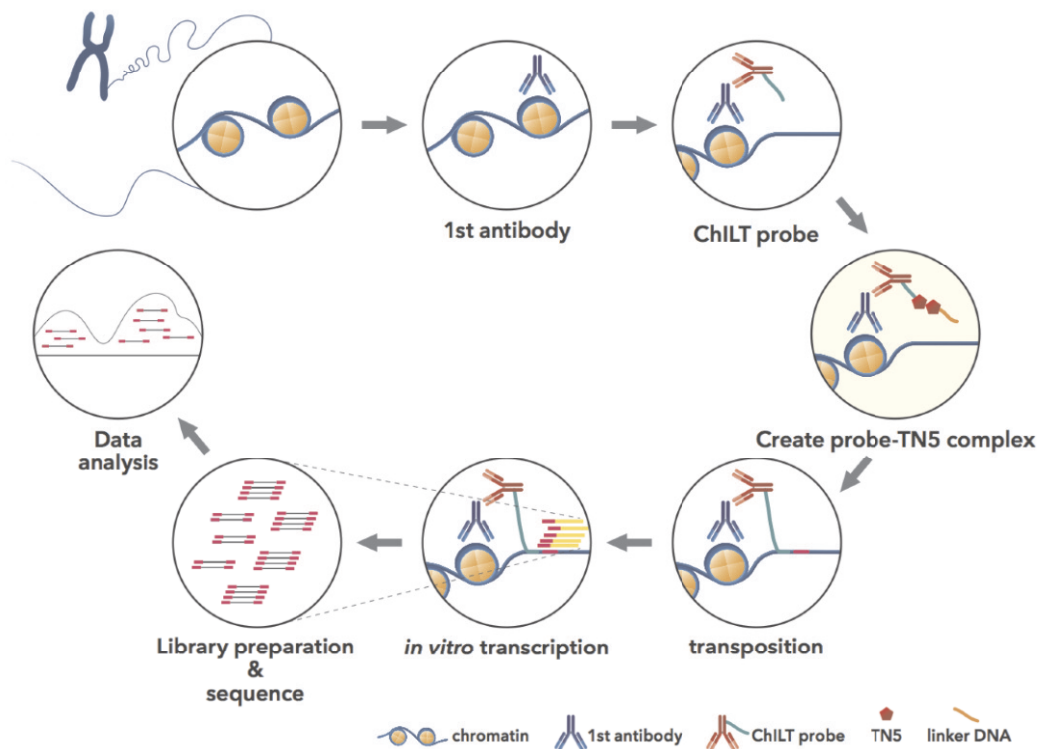


図1 ChILD法

ねらった遺伝子だけを脱メチル化する

標的遺伝子のみを脱メチル化する

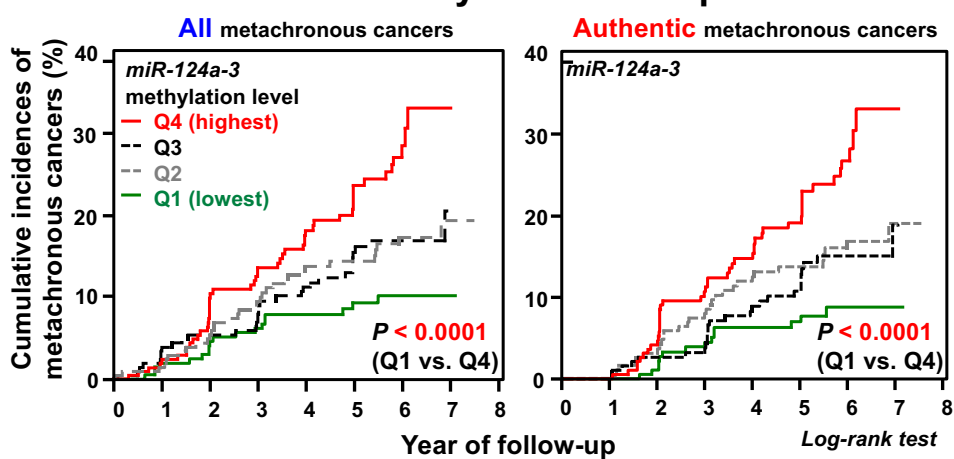


標的以外の遺伝子には影響を与えない



図2 エピゲノム編集

Cumulative Incidence of Metachronous Gastric Cancer at 5-year Follow Up



Patient numbers at risk in 1, 3, 5, and 7 years of follow-up	Log-rank test			
	Q1	Q2	Q3	Q4
	186	192	188	192
	165	166	170	156
	120	129	124	98
	13	16	10	3

[Maeda *et al*, GUT, 66:1721, 2017]

図3 胃がん再発の累積頻度

■第13回トランスレーショナルリサーチワークショップ

ワークショップ4

エピゲノム創薬とトランスレクション

座長：秋永 士朗（アキュルナ株式会社）

エピゲノム創薬は近年目覚ましい進歩を遂げている。その代表格である HDAC 阻害剤は既に血液腫瘍、中でも T 細胞リンパ腫および多発性骨髄腫の領域では、標準治療薬としての地位を確立している。近年はその固形がんへの適応を目指した開発研究が進められており、種々の分子標的治療薬との併用、免疫療法剤との併用が注目されている。さらに、Polycomb 複合体の構成因子として知られ、複数のがんでの活性化変異が報告されている EZH1/2、がん代謝との接点に位置し同様にがんでの活性変異が知られている IDH1/2 等が分子標的として注目されている。

金沢大の矢野聖二博士は非小細胞肺癌がんでの EGFR-TKI の獲得耐性の中で、Gatekeeper (T790M) 変異以外の耐性メカニズムとしてアポトーシス抵抗性に着目した。EGFR 活性化変異を持ち、アポトーシスを誘導する蛋白である BIM に遺伝子多型を持つ PC-3 細胞株は gefitinib に耐性を示し、同株で BIM の発現を誘導する薬剤をスクリーニングし、HDAC 阻害剤 vorinostat を見出した。Vorinostat による gefitinib 耐性解除作用は in vitro および in vivo で検証され、その作用には HDAC3 が重要なことを解明した。臨床的 TR として、BIM 多型を有する日本人 EGFR 変異肺癌患者をスクリーニングする臨床研究を実施し、全体で 14.6% の患者が同多型を有することを見出し、医師主導治験で gefitinib と vorinostat の併用 P1 試験を、EGFR 変異(エクソン 19 欠失または L858R)を有し BIM 多型を持つ 3 次治療以降の患者 12 例 (いずれも EGFR-TKI 治療に抵抗性) を対象に実施した。両剤の承認用量での併用が安全に実施可能であり、奏効例は無かったが SD が 10 例あり、PFS が 5.6 カ月、OS が 14.8 カ月と臨床的に意味のある結果が得られた。

協和発酵キリン(株)の西村陽蔵氏は Class I 選択的 HDAC 阻害剤 entinostat の乳がんでの開発状況をレビュー。Entinostat は元々 MS-275 として日本で創薬されたが、米国を中心に初期臨床評価が進み、現在は米国のバイオテック企業 Syndax がその開発権を取得し、協和キリンが共同開発を進めている。ER 陰性或いはアロマトラーゼ阻害剤 (AI) 耐性の乳がん細胞株を用いた検討の結果、entinostat は ER の発現を回復させ E2 依存性を再獲得するデータが得られた。そのため、AI 耐性乳がん患者で exemestane に entinostat を併用する P2 試験を実施し、PFS および OS の延長が示されたことから、現在 P3 試験に進んでいる。PFS の延長は HDAC 阻害作用が強く発現する患者において延長する傾向がある。また entinostat は MDSC や Treg fraction II 等の T 細胞抑制性の細胞の機能を抑制し抗腫瘍免疫を活性化する可能性も提示され、腫瘍免疫領域の開発にも展開している。日本では P1 試験が終了し、その成果は昨年の SABCS で発表され、現在 P2 試験に進んでいる。

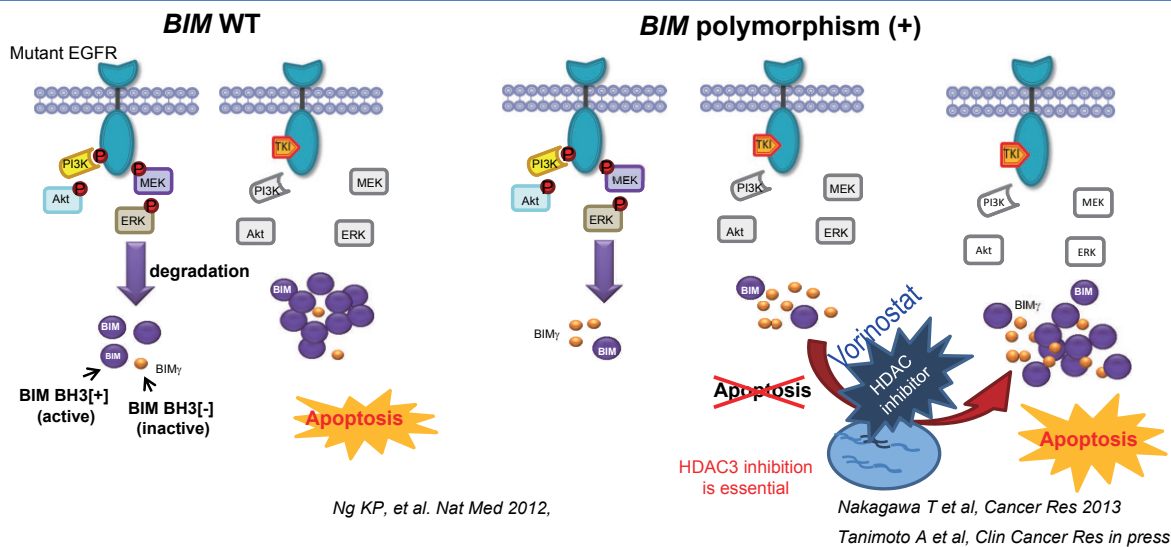
国立がん研究センターの北林一生博士は第一三共(株)との共同で研究開発を継続中の EZH1/2 阻害剤および変異型 IDH1 阻害剤の経緯とその状況をレビュー。AML の治療薬開発においては化学療法に抵抗性を示す G0 期の Leukemia Stem Cell(LSC)を叩くことが重要であるが、同画分では EZH1 および 2 の発現が高く、独自に開発した Tg マウスモデルにおいて EZH1 および 2 を同時に KO することで高い延命効果が見られる。EZH1/2 阻害剤 DS3201 は AML、NHL、多発性骨髄腫などの動物モデルで有効性を示す。NHL および AML での P1 試験を開始し、T 細胞リンパ腫に対して 83.3% (5/6 例) の奏効率を示すなど明らかな薬

効が確認され注目される。

IDH1/2 はその変異により基質が変化し α -KG を 2-HG に変換し、2-HG が oncometabolite として機能することが報告されており、既に変異型 IDH2 選択的阻害剤 enasidenib が FDA に認可を得ている。彼らが新たに開発した変異型 IDH1 選

択的阻害剤は IDH1 変異を持つ AML-BMT モデル、グリオーマ PDX モデル、軟骨肉腫モデルでも有効性を示した。脳内移行性が高い特徴を持つことからグリオーマでの P1 試験に進み、250mg BID 投与 3 例中 1 例で CR、1 例で PR が確認されており、有望な薬剤である。

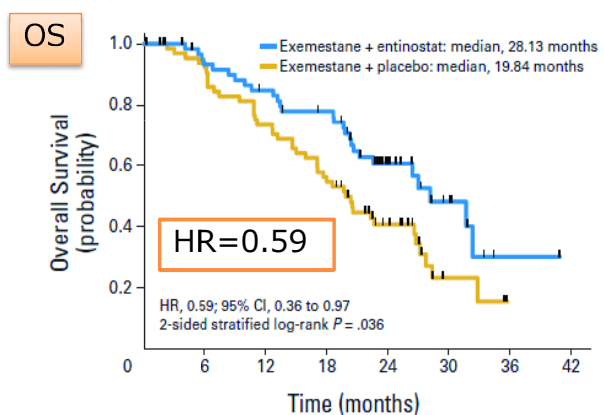
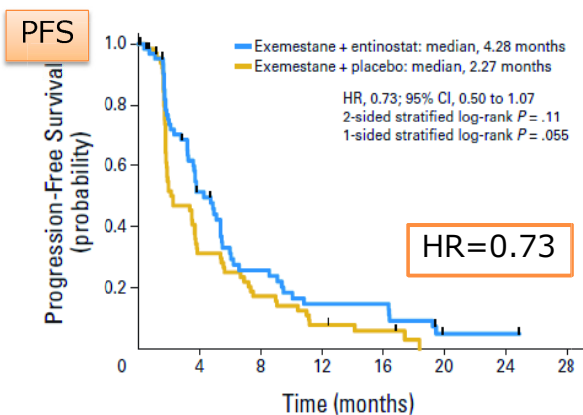
HDAC inhibitor, vorinostat, increased active BIM protein with BH3 domain and re-sensitized *BIM* deletion polymorphism positive cancer cells



Phase 2 trial (ENCORE-301)

KYOWA KIRIN

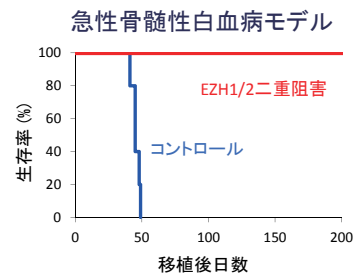
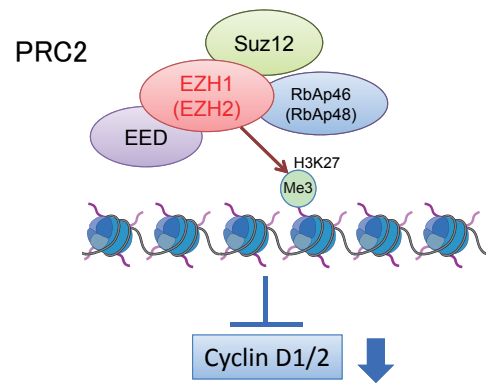
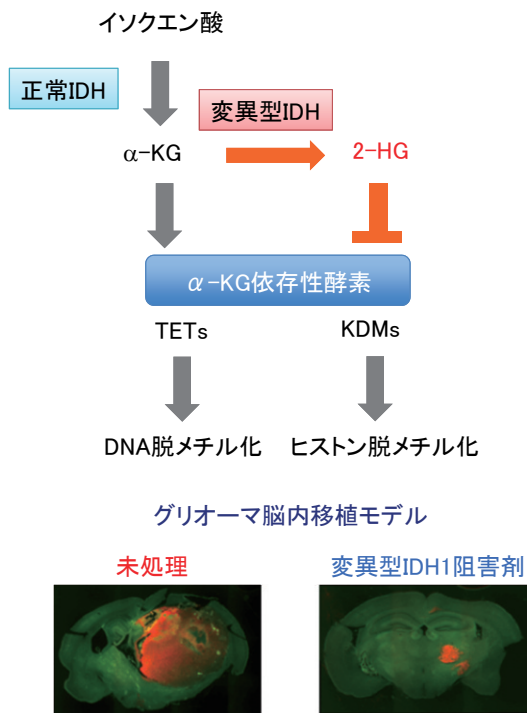
Results of efficacy



- It is plausible that the prolonged OS benefit relative to PFS may be attributable to longer-term effects of entinostat on tumor phenotype, cancer stem cell, or progenitor cell pool, and sensitization to subsequent poststudy treatments.

Yardley DA et al. J Clin Oncol. 2013

EZH1/2及び変異型IDH1を標的としたがん治療法の開発



日本がん分子標的治療学会

会員数1,383名 (2018年3月6日現在)

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)

畠 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 譲 (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)
 島 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)
 松原 麻理 (アストラゼネカ)
 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)
 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)

吉岡 孝志 (山形大医)
吉田 稔 (理研)
吉田 安宏 (産業医大)
吉野 孝之 (国立がん研究セ東病院)
和田 守正 (長崎国際大薬)
渡辺 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・ダイアグノスティックス株式会社

名誉会員

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)
石塚 雅章 (微生物化学研究会微生物化学研究所)
上田 龍三 (愛知医科大学)
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 聰 (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)

* 入会のすすめ

がん分子標的治療研究は、がん治療領域において、これから一層重要な役割をもつと考えられます。

多くの研究者・企業の本学会へのご参加をお待ちしております。

(入会申込書はホームページに掲載しています。)

学術集会開催記録と今後の予定

会 長	学術集会	開催年	開催地
1 鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)	第1回	1997年	東京
2 石塚 雅章 (微生物化学研究会化学療法研究所)	第2回	1998年	東京
3 桑野 信彦 (九州大学医学部)	第3回	1999年	福岡
4 上田 龍三 (名古屋市立大学医学部)	第4回	2000年	名古屋
5 西條 長宏 (国立がんセンター中央病院内科)	第5回	2001年	東京
6 新津洋司郎 (札幌医科大学医学部)	第6回	2002年	札幌
7 上原 至雅 (国立感染症研究所)	第7回	2003年	東京
8 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部)	第8回	2004年	鹿児島
9 平岡 真寛 (京都大学医学研究科)	第9回	2005年	京都
10 矢守 隆夫 (癌研癌化学療法センター)	第10回	2006年	東京
11 福岡 正博 (近畿大学医学部堺病院長)	第11回	2007年	大阪
12 梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部応用化学科)	第12回	2008年	東京
13 曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)	第13回	2009年	徳島
14 長田 裕之 (理化学研究所基幹研究所)	第14回	2010年	東京
15 山口 俊晴 (癌研究会明病院)	第15回	2011年	東京
16 河野 公俊 (産業医科大学)	第16回	2012年	小倉
17 戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)	第17回	2013年	京都
18 石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)	第18回	2014年	仙台
19 今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)	第19回	2015年	松山
20 三森 功士 (九州大学病院別府病院)	第20回	2016年	別府
21 小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)	第21回	2017年	福岡
22 畠 清彦 (がん研究会明病院)	第22回	2018年	東京
23 西尾 和人 (近畿大学医学部)	第23回	2019年	大阪
24 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)	第24回	2020年	徳島

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（役員の設定）

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

第14条（会の解散）

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。

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@jfcr.or.jp