

JAMTTC News Letter

No.27-2

August, 2023

標的を射抜け!

トピックス (P3参照)

1. 第28回学術集会は東京で
2. 第19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 (2024年1月26日)
3. 2023年度研究奨励賞を募集します

JAMTTC
<http://jamttc.umln.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	2	
日本がん分子標的治療学会Information	3	
第28回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	4	
ニュース：承認されたがん分子標的治療薬一覧 2023	5	
第27回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	10	
2022年度 鶴尾 隆賞を受賞して	11	
2022年度 研究奨励賞授与される	13	
第27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	18	
サマリー		
特別講演	細胞医薬の時代の到来：多能性幹細胞を材料とした汎用性T細胞製剤によるがん免疫療法の開発	32
基調講演	サリドマイドの標的Cereblonの研究に基づく新たな抗がん剤の開発	34
会長講演	全ての慢性骨髄性白血病患者の完治を目指して	36
教育講演1	細胞老化	37
教育講演2	光線力学療法(PDT)	39
教育講演3	がんゲノム検査の現状と課題	41
教育講演4	糖鎖とがん	43
教育講演5	レパトア	44
Year in Review 1	がん免疫療法のアップデート	46
Year in Review 2	細胞外小胞とがん	47
Year in Review 3	AIによるがん研究の臨床応用と創薬	49
Year in Review 4	腸内細菌とがん	51
シンポジウム1	標的を射抜け！（低分子・中分子・抗体）	53
シンポジウム2	女性科学者シンポジウム	56
シンポジウム3	産学連携シンポジウム アカデミア創薬-出口戦略とその展望	58
シンポジウム4	エピゲノム創薬	62
ワークショップ1	ゲノム・エピゲノム・核酸医薬	66
ワークショップ2	耐性因子・感受性因子Ⅰ	70
ワークショップ3	免疫療法・抗体療法	74
ワークショップ4	耐性因子・感受性因子Ⅱ	78
ワークショップ5	発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子	80
ワークショップ6	分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療	82
ワークショップ7	がん代謝・細胞老化	84
ワークショップ8	がん幹細胞・不均一性	86
ワークショップ9	細胞死・細胞周期・DNA修復	88
ワークショップ10	キナーゼ阻害剤	92
ワークショップ11	新規治療標的・ケミカルバイオロジーⅠ	93
ワークショップ12	浸潤・転移	95
ワークショップ13	新規治療標的・ケミカルバイオロジーⅡ	97
ワークショップ14	微小環境・血管新生・低酸素	99
ワークショップ15	新規治療標的・ケミカルバイオロジーⅢ	101
ワークショップ16	希少がん・遺伝性がん	103
女性科学者シンポジウム賞を受賞して	106	
フラッシュトーク賞	107	
優秀ポスター賞	110	
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	118	
日本がん分子標的治療学会 役員	119	
日本がん分子標的治療学会 会則	122	

会員状況

(2023年8月8日現在)

名誉会員：	29名	
個人会員：	844名	
学生会員：	132名	
法人会員：	16社	(登録会員 238名)
合計	1,243名	

巻頭言

理事長 吉田 稔

理化学研究所環境資源科学研究センター
東京大学特別教授室

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2023年6月21日から23日にかけての3日間、「標的を射抜け！」をテーマに佐賀市文化会館で開催されました。ついにオンサイト開催に加えて懇親会まで行われるフルバージョンの学術集会となりました。これは2019年6月に大阪で開催された第23回学術集会以来4年ぶりということになります。ちなみにこの時に鶴尾隆賞を受賞されたのは、今回の学術集会会長である木村晋也先生でした。

今回のプログラム全体を通して感じたのは、新型コロナ禍が去って従来の正常な学術集会に戻ったということ以上に、木村先生とプログラム委員会の努力と工夫が光っていたということです。開会式直後にポスター発表のフラッシュトークがスケジュールされ、初日から大勢の参加者が集まり、大いに盛り上がりました。また、ランチョンセミナー、モーニングセミナー、イブニングセミナーも盛りだくさんで、休憩する時間すらありませんでした。正直なところ、佐賀市で開催されると決まった時には、抜け出して吉野ヶ里遺跡でも見に行こうかと不屈きな考えがよぎったのですが、プログラムを見た瞬間にそれは不可能と悟りました。さらに極めつけは、懇親会での学術集会長のサプライズ演奏でした。このよくなきわめて魅力的なプログラムに加えて、広く快適な会場をご準備下さったことに深く御礼申し上げます。

特別講演と基調講演は、それぞれ新しいモダリティーとして注目を集める最先端の細胞治療（iPS細胞由来汎用性T細胞製剤）と分子糊・PROTACs研究がテーマとなり、熱い議論が交わされました。それぞれ素晴らしい講演をして頂いた河本宏先生、半田宏先生に深く感謝いたします。また、鶴尾隆賞を受賞された佐谷秀行先生の受賞講演では、本会の創設者である鶴尾隆先生との出会いに始まるがん幹細胞研究、治療抵抗性がんの分子標的治療開発の熱意とその臨床応用までの歴史を伺うことができ大変感銘を受けました。若い研究者への示唆に富むメッセージであったと思います。

従来は標的できなかった分子標的について、多様なモダリティーを揃えていくことで治療薬を実現すること、すなわち“Making the undruggable druggable” がまた一歩近づいたと実感した学術集会だったと思います。

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京で

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2024年6月19日（水）～6月21日（金）に藤田直也会長のもと、有明セントラルタワー ホール&カンファレンス（東京都江東区）を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 第19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19回TRワークショップ「がんの不均一性と微小環境を標的とするTR最前線」を、実行委員長の後藤典子先生のもと、2024年1月26日（金）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. 2023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。詳細はホームページの募集要項にてご確認下さい。

本学会では、男女共同参画委員会を設置して男女共同参画を推進しています。若手女性研究者の積極的な応募を期待します。

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/>

◆ 入会申込、年会費送付などのお問い合わせ ◆

日本がん分子標的治療学会事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

（公財）がん研究会がん化学療法センター内

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

E-mail：jamttc@jfc.or.jp

ホームページ：<http://jamttc.umin.jp>

*入会申込書は学会ホームページからもダウンロードできます

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会 会長 藤田 直也

公益財団法人がん研究会がん化学療法センター

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会の会長を務めさせていただきます、がん研究会の藤田直也でございます。1996年の発足以来、がん分子標的治療研究の推進に大きな役割を果たしている本学会の学術集会会長を仰せつかりましたこと、非常に光栄なことと厚く御礼申し上げます。

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2024年6月19日（水）から6月21日（金）までの3日間、有明セントラルタワー ホール&カンファレンスでの開催を予定しております。会場は、東京駅や品川駅、さらには羽田空港から30分以内に位置するりんかい線の国際展示場駅やゆりかもめ線の東京ビッグサイト駅から徒歩5分の交通至便な場所となっております。

今回の学術集会ではテーマを「総力戦で臨むがん研究・治療薬開発の最前線」とさせていただきました。創薬モダリティの多様化が進むなかで、情報科学を含めた多様な分野の叡智を結集しての創薬研究開発が進んでいる状況を踏まえ、これまでの学術集会で継続してきた、「女性科学者シンポジウム」「産学連携シンポジウム」などを受け継いで開催していくとともに、新たながん治療薬開発に向けた新技術紹介などを含めて企画できればと考えております。

がん研究・治療薬開発に向けた最先端の演題をお待ちしておりますので、奮ってご応募ください。熱いディスカッションを会場で皆様と交わせますことを心待ちにしております。

第28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 : 総力戦で臨むがん研究・治療薬開発の最前線
- 会 期 : 2024年6月19日（水）～21日（金）
- 会 場 : 有明セントラルタワー ホール&カンファレンス
〒135-0063 東京都江東区有明3-7-18 3F・4F
- 事 務 局 : 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター所長室
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
- 学術集会HP : <https://med-gakkai.jp/jamttc28/>
- 演題募集期間 : 2024年1月初旬～2024年3月中旬

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2023

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、それ以来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、がん遺伝子産物をターゲットとする分子標的治療薬が多数登場しました。

さらにはがん遺伝子産物以外にも、エピジェネティクス、タンパク質修飾・分解・フォールディング、シグナル伝達、細胞周期、アポトーシスなど、がん生物学の貢献により解明された多様な発がん機構の鍵となる分子標的に対して、多数のがん分子標的治療薬が承認されています。

また2014年に最初の免疫チェックポイント阻害薬であるNivolumabが承認され、さらに2017年にはCAR-T細胞療法薬が承認されるなど、最近のがん免疫療法の成果には目を見張るものがあります。

現在日米で、総計161種のがん分子標的治療薬が承認されています(2023年7月23日時点)。調査結果を最初に報告した2010年9月6日時点では21種の薬剤が承認されていたことから、以降平均すると年間10剤を超えるペースで承認薬が増加していることがわかります。

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ています。

本一覧には、これまでに日米で承認されているがん分子標的治療薬について、一般名/商品名、モダリティー、標的分子、適応がん種、承認年の情報をまとめました。

本一覧にある161剤をモダリティーで分類すると、99剤が低分子医薬品(1剤のタンパク質結合タイプを含む)、54剤が抗体医薬品、1剤が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、1剤が可溶性T細胞受容体・scFv複合体、6剤がCAR-T細胞療法薬となります。

なお本一覧には、タンパク質・ペプチド医薬品(抗体分子を含む医薬品を除く)、遺伝子治療用医薬品(CAR-T, TCR-Tを除く)、腫瘍溶解性ウイルス療法剤、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、有機ヒ素系薬剤、がん悪液質治療薬、放射性リガンド治療薬は含まれていません。またバイオシミラー、剤型変更薬も含まれていません。

標的別に見ると、全161剤の52%に相当する83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83剤のうち、12剤は抗体医薬品であり、Trastuzumab(2;表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様)、Pertuzumab(37)、Trastuzumab emtansine(44)、Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(110)、Margetuximab(129)はHer2を、Cetuximab(11)、Panitumumab(17)、Necitumumab(68)、Cetuximab saratolacan sodium(126)は上皮成長因子受容体(EGFR)を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体(VEGFR)2を、Olaratumab(73)はPDGF受容体 α を、Amivantamab-vmjw(136)はEGFR/MET(二重特異性)を抗原とします。

残りの71剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。71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))は多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61剤のうち、43剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR、CSF1R、PDGFRA、MET、RET、VEGFR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(Imatinib(5)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Dasatinib(16)、Lapatinib(20)、Nilotinib(22)、Crizotinib(32)、Ruxolitinib(33)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Afatinib(47)、Ibrutinib(49)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Osimertinib(66)、Brigatinib(79)、Neratinib(81)、Acalabrutinib(88)、Gilteritinib(93)、Lorlatinib(94)、Dacomitinib(96)、Larotrectinib(100)、Erdafitinib(101)、Quizartinib(102)、Entrectinib(103)、Pexidartinib(107)、Zanubrutinib(108)、Avapritinib(111)、Tirabrutinib(113)、Tepotinib(114)、Tucatinib(117)、Pemigatinib(118)、Capmatinib(120)、Selpercatinib(121)、Ripretinib(122)、Pralsetinib(127)、Tivozanib(132)、Infigratinib(138)、Mobocertinib(141)、Asciminib(143)、Pacritinib(147)、Futibatinib(151)、Pirtobrutinib(158))。

残る 18 剤のうち、13 剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirolimus(21)、Everolimus(23)、Sirolimus protein-bound particles(144)は mTOR を、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)、Encorafenib(89)は BRAF (V600E 変異) を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)、Binimetinib (90)、Selumetinib (116)は MEK を、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib (86)は CDK4/6 を標的とします。

残る 5 剤の Idelalisib(55)、Copanlisib(85)、Duvelisib(95)、Alpelisib(104)、Umbralisib (130)はリン脂質キナーゼである Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)を標的とします。

全 161 剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り 48%に相当する 78 剤のうち、42 剤は抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Tafasitamab-cxix/Monjuvi (124)、Loncastuximab tesirine-lpyl(134)は CD19 を、Rituximab(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)は CD20 を、Inotuzumab ozogamicin(83)、Moxetumomab pasudotox-tdfk(92)は CD22 を、Brentuximab vedotin(31)は CD30 を、Gemtuzumab ozogamicin(3)は CD33 を、Daratumumab(67)、Isatuximab-irfc(115)は CD38 を、Alemtuzumab(4)は CD52 を、Polatuzumab vedotin-piiq(105)は CD79b を、Bevacizumab(10)は VEGF を、Denosumab(27)は RANKL を、Ipilimumab(28)、Tremelimumab(152)は CTLA-4 を、Mogamulizumab(36)は CCR4 を、Nivolumab(53)、Pembrolizumab(56)、Cemiplimab-rwlc(97)、Dostarlimab-gxly(135)、Retifanlimab-dlwr(159)は PD-1 を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)は PD-L1 を、Dinutuximab(63)、Naxitamab (128)は GD2 を、Elotuzumab(69)は SLAMF7 を、Enfortumab vedotin-efv (109)は Nectin-4 を、Sacituzumab govitecan-hziy (119)は TROP2 を、Belantamab mafodotin-blmf (125)は BCMA を、Tisotumab vedotin-tftv(142)は Tissue factor を、Mirvetuximab soravtansin-gynx(154)は葉酸受容体 *a* を、Blinatumomab(58)は CD19/CD3 (二重特異性)を、Teclistamab-cqyv(153)は BCMA/CD3 (二重特異性)を、Mosunetuzumab-axgb(157)、Epcoritamab-bysp(160)、Glofitamab-gxbm(161)は CD20/CD3 (二重特異性)を、Nivolumab-relatlimab-rmbw(148)は PD-1 と LAG-3 (2 種抗体配合)を抗原とします。

また残りの 36 剤のうち 2 剤は、VEGF 受容体/IgG 抗体 Fc 融合タンパク質である Ziv-aflibercept(39)と二重特異性を有する可溶性 T 細胞受容体・scFv 複合体の Tebentafusp-tebn(145)です。

その他の 34 剤のうち 28 剤は低分子医薬品です。そのうち、12 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)、Tucidinostat(139)、IDH2 阻害剤の Enasidenib(82)、IDH1 阻害剤の Ivosidenib(91)、Olutasidenib(155)、EZH2 阻害剤の Tazemetostat (112)、EZH1/2 阻害剤の Valemetostat(150)です。低分子医薬品のその他の 16 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 Smoothened 阻害剤の Vismodegib(35)、Sonidegib(64)、Glasdegib(99)、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤の Olaparib(59)、Rucaparib(74)、Niraparib (77)、Talazoparib(98)、Bcl-2 阻害剤の Venetoclax(71)、選択的核外輸送タンパク質 (XPO1) 阻害剤の Selinexor(106)、KRAS 阻害剤の Sotorasib(137)、Adagrasib(156)、HIF-2 *a* 阻害剤の Belzutifan(140)、HSP90 阻害剤の Pimipitespib(149)です。

抗体や可溶性 T 細胞受容体医薬品、低分子医薬品以外の残る 6 剤は CAR-T 細胞療法薬であり、CD19 を抗原とする Tisagenlecleucel(84)、Axicabtagene ciloleucel(87)、Brexucabtagene autoleucel (123)、Lisocabtagene maraleucel (131)、BCMA を抗原とする Idecabtagene vicleucel(133)、Ciltacabtagene autoleucel(146)があります。

なお前回の News Letter (No.27-1)のご報告(2023年2月)以降、Retifanlimab-dlwr (159)、Epcoritamab-bysp(160)、Glofitamab-gxbm(161)の3剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・株式会社フロンティアファーマ
水上民夫(本学会評議員)

これまでに承認されたがん分子標的治療薬（2023年7月23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, CCL, 血管炎性肉芽腫症	1997	2001
2	Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	乳がん・胃がん・唾液腺がん・大腸がん (Her2 陽性)	1998	2001
3	Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	AML (CD33 陽性)	2000	2005
4	Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5	Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST (KIT 陽性), ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	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, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	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, 肝細胞がん	2004	2007
11	Cetuximab/Erbix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS/NRAS 遺伝子野生), 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, AML, JMML	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, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2006	2009
17	Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS 遺伝子野生)	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 (Her2 過剰発現)	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, 結節性硬化症	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, 腎細胞がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 肝細胞がん, 非小細胞肺癌, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん	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	ホジキンリンパ腫 (CD30 陽性), 未分化大細胞リンパ腫, PTCL (CD30 陽性)	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺癌 (ALK/ROS1), ALCL (ALK 陽性), 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (ALK 陽性)	2011	2012
33	Ruxolitinib/Jakafi	JAK1/JAK2 **	骨髄線維症	2011	2014
34	Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35	Vismodegib/Erivedge	Smoothened	基底細胞がん	2012	未開発
36	Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	2018	2012
37	Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	乳がん (Her2 陽性), 大腸がん (Her2 陽性)	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
41	Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	2012	2013
42	Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 肝細胞がん	2012	2020
43	Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2012	2016
44	Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2013	2013
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ・甲状腺未分化がん・非小細胞肺癌・小児神経膠腫・固形がん (BRAF/V600E) [Trametinib 併用]	2013	2016

	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
46	Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 非小細胞肺癌・甲状腺未分化がん・小児神経腫瘍・固形がん (BRAF/V600E) [Dabrafenib 併用]	2013	2016
47	Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48	Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL, SLL (CD20 陽性)	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	CLL, WM, SLL, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	2013	2016
50	Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺癌, 大腸がん, 肝細胞がん	2014	2015
51	Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2014	2016
52	Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53	Nivolumab/Opdivo *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌, 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, 肝細胞がん, 小細胞肺癌, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん, 原発不明がん	2014	2014
54	Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性), ALCL (ALK 融合遺伝子陽性)	2015	2014
55	Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 3
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 固形がん (MSI-H/dMMR/TMB H), 尿路上皮がん, 胃がん, 子宮頸がん, PMBCL, 肝細胞がん, 腎細胞がん, 食道がん, 子宮内膜がん (MSI-H/dMMR), 皮膚がん, トリプルネガティブ乳がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺癌	2014	2015
58	Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	ALL (フィラデルフィア染色体陰性)	2014	2018
59	Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん・膵臓がん・乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性), 前立腺がん (HRR・BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60	Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2015	2017
61	Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 子宮内膜がん, 胸腺がん, 肝細胞がん	2015	2015
62	Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63	Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	2021
64	Sonidegib/Odomzo	Smoothened	基底細胞がん	2015	未開発
65	Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	未開発
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR 遺伝子変異陽性)	2015	2016
67	Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68	Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺癌	2015	2019
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, SLL, AML	2016	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	非小細胞肺癌, 乳がん (PD-L1 陽性 HR 陰性 HER2 陰性), 小細胞肺癌, 肝細胞がん, メラノーマ, 胞巣状軟部肉腫	2016	2018
73	Olaratumab/Lartruvo *1,#1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	開発中止
74	Rucaparib/Rubraca	PARP	卵巣がん・乳がん・前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 3
75	Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	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, 腎細胞がん	2017	2017
77	Niraparib/Zejula	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん	2017	2020
78	Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML・全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	Phase 3
79	Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2017	2021
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 胆道がん, 肝細胞がん	2017	2018
81	Neratinib/Nerlynx	Her2 **	乳がん (Her2 過剰発現・増幅・陽性)	2017	Phase 2
82	Enasidenib/Ihdifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83	Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	ALL (CD22 陽性)	2017	2018
84	Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL, 大細胞型 B 細胞性リンパ腫, FL	2017	2019
85	Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86	Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2017	2018
87	Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	LBCL, FL	2017	2021
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL, CLL, SLL	2017	2021
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF/V600E)	2018	2018

	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
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF 遺伝子変異)	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tivsovo	IDH1	AML・胆管がん (IDH1 遺伝子変異陽性)	2018	未開発
92	Moxetumomab pasudotox-tdfk/ Lumoxiti *2	CD22	有毛細胞白血病	2018	未開発
93	Gilteritinib/Xospata	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2018	2018
94	Lorlatinib/Lorbrena	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2018	2018
95	Duvelisib/Copiktra	PI3K δ /PI3K γ **	FL, CLL, SLL	2018	申請
96	Dacomitinib/Vizimpro	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	皮膚がん, 基底細胞がん, 非小細胞肺癌, 子宮頸がん	2018	2022
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性) 前立腺がん (HRR 遺伝子変異陽性)	2018	申請
99	Glasdegib/Daurismo	Smoothened	AML	2018	Phase 3
100	Larotrectinib/Vitrakvi	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性)	2018	2021
101	Erdafitinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん (FGFR3/2 遺伝子変異陽性)	2019	Phase 3
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2023	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性), 非小細胞肺癌 (ROS1 融合遺伝子陽性)	2019	2019
104	Alpelisib/ Vioice	PI3KCA **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性), PROS	2019	申請
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL, HGBL	2019	2021
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫, DLBCL	2019	開発中止
107	Pexidartinib/Turalio	CSF1R/Kit/FLT3 **	腱滑膜巨細胞腫	2019	Phase 2
108	Zanubrutinib/Brukinsa	Btk **	MCL, WM, MZL, CLL, SLL	2019	Phase 1/2
109	Enfortumab vedotin-efjv/Padcev *2	Nectin-4	尿路上皮がん	2019	2021
110	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki/ Enhertu *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性・低発現), 胃がん (Her2 陽性), 非小細胞肺癌 (Her2 遺伝子変異陽性)	2019	2020
111	Avapritinib/Ayvakit	PDGFRA/Kit **	GIST (PDGFRA エクソン 18 変異陽性), 全身性肥満細胞症	2020	未開発
112	Tazemetostat/Tazverik	EZH2	類上皮肉腫, FL (EZH2 遺伝子変異陽性)	2020	2021
113	Tirabrutinib/Velexbru	Btk **	中枢神経系原発リンパ腫, 原発性マクログロブリン血症及び リンパ形質細胞リンパ腫	Phase 2	2020
114	Tepotinib/Tepmetko	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2021	2020
115	Isatuximab-irfc/Sarclisa *1	CD38	多発性骨髄腫	2020	2020
116	Selumetinib/Koselugo	MEK **	神経線維腫症 I 型 (NF1)	2020	2022
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	乳がん・大腸がん (Her2 陽性)	2020	Phase 3
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR1/2 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性), MLN (FGFR1 融合遺伝子陽性)	2020	2021
119	Sacituzumab govitecan-hziy/ Trodelvytm *2	TROP2 **	トリプルネガティブ乳がん, 尿路上皮がん, 乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2020	Phase 1/2
120	Capmatinib/Tabrectam	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2020	2020
121	Selpercatinib/Retevmo	RET **	非小細胞肺癌・甲状腺がん・甲状腺髄様がん (RET 遺伝子 変異陽性), 固形がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	2021
122	Ripretinib/Qinlock	Kit/PDGFR α **	GIST	2020	未開発
123	Brexucabtagene autoleucel/Tecartus ***	CD19/TCR	MCL, BCP-ALL	2020	未開発
124	Tafasitamab-cxix/Monjuvi *1	CD19	DLBCL	2020	Phase 1/2
125	Belantamab mafodotin-blmf/ Blenrep *2 #3	BCMA	多発性骨髄腫	2020	Phase 3
126	Cetuximab saratolacan sodium/Akalux *2	EGFR**	頭頸部がん	Phase 3	2020
127	Pralsetinib/Gavreto	RET **	非小細胞肺癌・甲状腺髄様がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	Phase 3
128	Naxitamab/Danyelza*1	GD2	高リスク神経芽腫	2021	未開発
129	Margetuximab-cmkb/Margenza*1	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2021	未開発
130	Umbrolisib /Ukoniq#2	PI3K δ /CK1 ϵ **	MZL, FL	2021	未開発
131	Lisocabtagene maraleucel/Breyanzi ***	CD19/TCR	LBCL, FL	2021	2021
132	Tivozanib/Fotivda	VEGFR **	腎細胞がん	2021	未開発
133	Idecabtagene vicleucel/Abecma ***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2021	2022
134	Loncastuximab tesirine-lpyl/Zynlonta *2	CD19	DLBCL	2021	未開発
135	Dostarlimab-gxly/Jemperli *1	PD-1	子宮体がん (dMMR), 固形がん (dMMR)	2021	未開発

	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
136	Amivantamab-vmjw/Rybrevant *5	EGFR/MET	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	Phase 3
137	Sotorasib/Lumakras	KRAS	非小細胞肺癌 (KRAS G12C 変異陽性)	2021	2022
138	Infigratinib/Truseltiq	FGFR1-3 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2021	未開発
139	Tucidinosat/Hiyasta	HDAC	ATL, PTCL	Phase 3	2021
140	Belzutifan/Welireg	HIF-2 α	Von Hippel-Lindau 病関連がん	2021	Phase 3
141	Mobocertinib/Exkivity	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	Phase 3
142	Tisotumab vedotin-tftv/Tivdak *2	Tissue factor	子宮頸がん	2021	Phase 3
143	Asciminib/Scemblix	Bcr-Abl(T315I)**	CML (T315I 変異フィラデルフィア染色体陽性)	2021	2022
144	Sirilimus protein-bound particles/Fyarro	mTOR **	血管周囲類上皮細胞腫瘍	2021	未開発
145	Tebentafusp-tebn/Kimtrak ****	gp100/CD3	ぶどう膜メラノーマ	2022	未開発
146	Ciltacabtagene autoleucl/Carvykti ***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2022	2022
147	Pacritinib/Vonjo	JAK2/IRAK1 **	骨髄線維症	2022	未開発
148	Nivolumab-relatlimab-rmbw/Opdualag *6	PD-1/LAG-3	メラノーマ	2022	Phase 2
149	Pimipitespib/Jeselhy	HSP90	GIST	Phase 1	2022
150	Valemetostat/Ezharmia	EZH1/2	ATL	Phase 2	2022
151	Futibatinib/Lytgobi	FGFR1-4 **	胆道がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2022	2023
152	Tremelimumab/Imjudo *1	CTLA-4	非小細胞肺癌, 肝細胞がん	2022	2022
153	Teclistamab-cqyv/Tecvayli *5	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2022	Phase 2
154	Mirvetuximab soravtansin-gynx/Elahere*2	葉酸受容体 α	卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がん	2022	未開発
155	Olutasideinib/Rezlidhia	IDH1	AML (IDH1 遺伝子変異陽性)	2022	未開発
156	Adagrasib/Krazati	KRAS	非小細胞肺癌 (KRAS G12C 変異陽性)	2022	未開発
157	Mosunetuzumab-axgb/Lunsumio *5	CD20/CD3	FL	2022	Phase 3
158	Pirtobrutinib/Jaypirca	Btk **	MCL	2022	開発後期
159	Retifanlimab-dlwr/Zynyz *1	PD-1	MCC	2022	未開発
160	Epcoritamab-bysp/Epkinly *5	CD20/CD3	DLBCL, HGBCL	2023	申請
161	Glofitamab-gxbl/Columvi *5	CD20/CD3	DLBCL, LBCL	2023	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抗体 (T 細胞エンゲージャーを含む)、*6 2 種抗体の配合剤

** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 二重特異性を有する可溶性 T 細胞受容体・scFv 複合体 (T 細胞エンゲージャー)

#1 承認取消 (2019 年 1 月)、#2 承認取消 (2022 年 6 月)、#3 承認取消 (2022 年 11 月)

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 木村 晋也

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

第27回学術集会は、佐賀市文化会館で2023年6月21日から6月23日の3日間、「標的を射抜け！」というタイトルで開催されました。梅雨のさなかではありましたが、雨はほとんどふらず、傘をさす必要もありませんでした。4年ぶりに懇親会を含めた、リアルな形で開催できたことを非常に嬉しく思います。参加者は、一般会員294人、名誉会員・招待者 21名、学生会員64人、非会員 103人、学部学生 28人、の計510人で、コロナ以前と同等の参加者がありました。



ポスター発表

基調講演は、東京医科大学未来医療センターの半田 宏教授から「サリドマイドの標的 Cereblon の研究に基づく新たな抗がん剤の開発」、そして特別講演は京都大学医科学研究所所長の河本 宏教授から「細胞医薬時代の到来：多能性幹細胞を材料とした汎用性 T細胞製剤によるがん免疫療法の開発」と言うタイトルで最新の研究成果についてお話を頂きました。また鶴尾隆賞受賞講演として、藤田医科大学がん医療研究センター長の佐谷秀行教授には「治療抵抗性がんを標的とした治療戦略の開発」についてお話しいただきました。その他に、Year in Review 4題、教育講演 4題、4つのシンポジウム、15個のワークショップ、14の企業共催セミナー、そして102題のポスター発表（図）と非常に活発な講演、発表がおこなわれました。

今回の学会では、学会初日の冒頭で、ポスター発表者によるフラッシュトークを設けたことで、若手の勢いを得て、学会が勢いよく滑り出せました。また3名に研究奨励賞、8名にポスター賞、3名にフラッシュトーク賞、1名に女性シンポジウム賞が贈られました。受賞者の方々の益々のご活躍を祈念しております。

このように学会が無事に開催できたことに関し、発表頂いた方々、理事、モデレーター、プログラム委員、学会事務局、学会スタッフ（特に事務局長の渡邊達郎先生）、協賛頂いた企業そして学会運営を担って頂いた西日本企画の皆様に感謝いたします。

まだCOVID-19も少しくすぶってはおりますが、5類にもなり、今後の学術集会は問題なく開催できると思います。来年の第28回学術集会（藤田 直也 会長）では、会員の皆様と現地会場で気兼ねなく参加できる学術集会となることを心から願っています。

最後になりましたが、日本がん分子標的治療学会の発展と本学会会員の皆様のご健康をお祈り申し上げます。第27回学術集会の報告とさせていただきます。

2022年度 鶴尾 隆賞

2022年度鶴尾隆賞を受賞して

藤田医科大学がん医療研究センター
佐谷 秀行

この度は2022年度鶴尾隆賞を賜り、吉田稔理事長を始め学会関係者の皆様そして私と共に研究を行ってくださった皆様に心からお礼申し上げます。

我が国のがん分子標的治療の開祖であり、私が心から尊敬する鶴尾隆先生のお名前を冠した本賞の受賞の栄に浴しましたことは、がんのトランスレーショナル研究を生業とする者としてこれ以上の名誉はございません。今回の受賞対象となった研究は「治療抵抗性がんを標的とした治療戦略の開発」であり、奇しくも鶴尾先生ご自身のライフワークであった治療耐性の打破を目指したご研究と概念的に重なる部分が多く、喜びもひとしおです。

私たちのチームは1990年頃に、悪性度の高い上皮性のがんにおいて、CD44という細胞膜に発現している分子にスプライス変化が起こっていることを見出し、そのスプライスバリエーションの役割とがん細胞における意義について研究を続けてきました。約20年を経た2011年に、それが治療抵抗性のがん幹細胞に発現していて、シスチントランスポーターxCTと細胞膜上で会合することにより、xCTの発現を安定化していることを見出しました。xCTの発現はシスチンの細胞内取り込みを高め、グルタチオンの合成を高めることから、結果的に細胞内の活性酸素を下げて、それが治療耐性の機構となっていることを見出しました。そこで、xCTを標的とすることががん幹細胞の治療に繋がるのではないかと考え、その機能を抑制する既存薬スルファサラジンを用いた基礎的な実験を行ったところ、活性酸素を上昇させることによってがんの生育や転移を抑制出来る事が分かりました。既存薬はすぐに臨床に持ち込めるというメリットがあるので、果敢にもがんセンター東病院や九州大学の先生方をお願いし、当時（2015年頃）としてはまだあまり行われていなかった医師主導治験を実施して頂きました。数年しか臨床を経験していなかった私にとって医師主導治験を主導して下さった先生方から学ぶことはあまりにも多く、それらの経験を積むことで薬剤開発の道筋を学ぶ事が出来ました。その後、臨床試験で見出した問題点を解決するために再度基礎研究に戻り、スルファサラジンを新たな既存薬オキシフェドリンと併用することで、治療抵抗性がん全般に細胞死（フェロトーシス）を誘導できることを見出すに至り、現在医師主導治験を行うための準備を進めているところです。

この薬剤開発は登山で言えばまだ五合目であり、これから険しい崖を本格的に登らなくてはならず、未到達の状況で本賞を頂いたことは何とも言えず複雑な気持ちです。しかし、同じく治療抵抗性を誘導するトランスポーターであるP-glycoproteinの研究で世界をリードしておられた鶴尾先生から励ましのお言葉をいただいたのだと考えています。

がんに対する薬剤がゲノムや分子解析に基づいてより限定されたがんを用いる薬剤として分化していく中で、私たちは多くのがん種に共通して効果がある薬剤の開発を進めており、ある意味真逆な分子標的薬を取得しようとしています。本学会の皆様には、そのアプローチと目的をお認め頂いたことに何よりも感謝いたしております。今回の受賞を励みにし、既に様々な治療を行って効果が見られなくなったがんを持つ患者様にとって最後の砦となる薬剤の開発を今後も続けていきたいと考えております。最後に、このプロジェクトを20年以上にわたって私と共にしてくれた永野修先生（現藤田医科大学がん医療研究センター教授）に心から感謝いたします。

2022年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

2022年度 研究奨励賞選考審査委員会

木村 晋也

佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科

2022年度の研究奨励賞には、7名の有望な若い研究者が応募してこられました。どの研究者の業績も素晴らしく、選考は難航に難航しましたが、最終的に以下の3名の方に決定いたしました（五十音順）。

小林大貴先生（東京薬科大学 生命科学部 腫瘍医科学研究室）

「がんエネルギー代謝抑制機構の解明とそれに基づくがん治療戦略開発」

三橋惇志先生（徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科）

「腫瘍内 fibrocyte の同定と機能解析：新規がん標的治療への展開」

渡邊達郎先生（佐賀大学医学部 創薬科学共同研究講座）

「成人T細胞白血病・リンパ腫のDNAメチル化異常を標的とした新規経口DNA脱メチル化薬を用いた治療開発」

例年、研究奨励賞は2名に贈られてきましたが、今回の選考で2位と3位の得点がきわめて僅差であったため、理事会の承認を得て3名を選出させて頂きました。3名のどの研究も各がんに関する基礎的研究から自ら得られた知見に基づき、それにとどまることなく新規治療薬を開発するという素晴らしいお仕事です。今後、益々の発展、そして日本発の新薬が本学会から生み出されてくることを期待しています。





日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2022年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

東京薬科大学
生命科学部腫瘍医科学研究室
小林 大貴

この度は日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じますとともに、改めて身が引き締まる思いです。理事長の吉田稔先生、学術集會会長の木村晋也先生、選考委員の先生方、ならびに本学術集會の開催に携わられた多くの関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は慶應義塾大学・同大学院理工学研究科にて井本正哉教授の温かいご指導のもと、がん細胞の運動性を制御する化合物の作用機序解明研究に打ち込みました。問題点に対して論理的思考のもと立案した作業仮説を、自らの手で検証し、新発見を得るという研究の醍醐味を存分に味わうとともに、即時に効果を発揮し表現型を示す小分子化合物を用いたケミカルバイオロジー研究に大きな可能性を感じ、同分野で優れた研究者になりたいと思うようになりました。幸運なことに大学院修了後、ケミカルバイオロジー分野、とりわけケミカルジェネティクスで先駆的なご研究を展開されていた理化学研究所の吉田稔先生のご指導のもと仕事をする機会をいただきました。その中で興味を抱いたのが、がん細胞のエネルギー代謝制御機構です。がん細胞は正常細胞と異なり、好んで解糖系を使う「ワールブルグ効果」代謝特性を利用し増殖速度を高めていることはよく知られていました。しかしがん細胞が置かれた環境に応じて、解糖系・ペントースリン酸経路-酸化リン酸化-脂肪酸合成・分解経路など代謝経路間クロストークを介しエネルギー代謝バランスを調節する制御機構はほとんどわかっていませんでした。当時エネルギー代謝が細胞の機能や運命に大きな影響を及ぼすことが明らかになりつつあり、その制御機構を明らかにすることで新たながん治療法が拓けると考え、受賞研究課題「がんエネルギー代謝制御機構の解明とそれに基づくがん治療戦略開発」の着想に至りました。

小分子化合物は即時に効果を発揮するため、水の流れのように時々刻々と変化する代謝変化を解析するのに有用です。そこでまず私たちはワールブルグ効果をキャンセルする物質を戦略的に探索し、その結果 Tryptolinamide (TLAM) と命名した新規代謝制御化合物の発見に成功しました。メタボローム解析、生化学・遺伝学的解析の結果、TLAMの標的は解糖系律速酵素ホスホフルクトキナーゼ-1 (PFK1) であり、PFK1が解糖系とミトコンドリア呼吸とのバランスを制御することを明らかにしました。一方、研究当初の目論見は外れ、PFK1を阻害するとワールブルグ効果を減弱することはできますが、がん細胞の増殖にはほとんど影響しませんでした。むしろがん細胞は腫瘍組織をとりまく微小環境においてPFK1を抑制する仕組みを備えており、ペントースリン酸経路の亢進を介した抗酸化能向上によって、その生存に寄与することが明らかになってきました。そこでPFK1阻害剤のがん治療への応用可能性を検討するため、PFK1の合成致死遺伝子をゲノムワイドに探索しました。その結果、PFK1の合成致死遺伝子とし

てATP合成酵素（ミトコンドリア呼吸鎖複合体V）をコードする遺伝子群を見出しました。この遺伝学的相互作用は正常線維芽細胞株に比べ、がん細胞で非常に強固であることから、PFK1とATP合成酵素の同時阻害が新たながん治療戦略になりうることが示唆されました。今後より強力なPFK1阻害剤を開発し、動物モデルにて当該がん治療戦略の有用性検証を引き続き行ってまいります。

2020年9月から東京薬科大学生命科学科腫瘍医科学研究室に移り、原田浩徳教授のもとで造血器腫瘍の治療標的の同定研究も新たにスタートさせています。造血器腫瘍に対しては幹細胞移植に加え、小分子化合物、抗体医薬、CAR-T細胞療法など様々な医薬品が開発され治療選択肢が広がりつつあるものの、治療満足度が十分に得られない疾患が数多く残されています。今後そのような医療ニーズに応えるべく、新たながん治療法開発研究に一層精進して参ります。

最後になりましたが、本奨励賞受賞の対象となる研究についてご指導賜りました吉田稔先生をはじめ、共同研究者・技術員のみなさまに、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

小林 大貴 (こばやし ひろき)

東京薬科大学 生命科学部腫瘍医科学研究室

2006年3月	慶應義塾大学工学部 卒
2006年4月	慶應義塾大学大学院理工学研究科前期博士課程入学
2011年3月	慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程修了
2011年4月	理化学研究所 特別研究員
2012年3月	慶應義塾大学 博士（理学）取得
2014年4月	理化学研究所 基礎科学特別研究員
2017年8月	理化学研究所環境資源科学研究センター 研究員
2020年9月	東京薬科大学生命科学部 助教



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2022年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

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
三橋 惇志

この度は、2022年度日本がん分子標的治療学会学術集会研究奨励賞を賜り、大変身に余る光栄に存じます。理事長の吉田稔先生、学術集会会長の木村 晋也先生、選考委員の先生方ならびに本学術集会の開催関係者の皆様に心より御礼申し上げます。この度受賞研究課題となりました「腫瘍内fibrocyteの同定と機能解析：新規がん標的治療への展開」は、西岡安彦教授指導の下でこれまでに取り組んできた、線維細胞（fibrocyte）という腫瘍微小環境における細胞群の機能に着目した一連の研究成果を報告したものです。

私は学部5年生次から途中編入で大学院博士課程に進学するMD-PhDコースに過去在籍しており、学部学生当時より徳島大学呼吸器・膠原病内科にて肺がん・悪性胸膜中皮腫といった進行胸部腫瘍の予後改善を目指した研究を継続してきました。その中でも腫瘍微小環境を構築する細胞群、特にマクロファージを中心とした単球系細胞の多岐にわたる機能と分化形態に興味を持ち、その過程でこれまで肺線維症など線維性疾患において存在が報告されていたfibrocyteが腫瘍進展において極めて重要な機能を有するという発見に至りました。

Fibrocyteは単球系骨髄由来細胞でありながら、コラーゲン等の細胞外基質を高発現する独特な細胞群として知られています。私たちはこのfibrocyteが腫瘍組織内にも存在し、血管新生阻害剤による低酸素環境で腫瘍局所への集積が促進することを初めて報告しました。以降その多様な増殖因子産出能により血管新生阻害剤への耐性獲得、がん幹細胞様性質の誘導をもたらし、腫瘍進展に寄与することを明らかにしてきました。その一方で、fibrocyteは単球系細胞として抗原提示能を有し、その作用が抗PD-L1抗体で増強することから、腫瘍局所におけるfibrocyteの増加が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を促進することを見出しました。これらの腫瘍進展におけるfibrocyteの二面性から、fibrocyteの機能を制御する分子の同定と、その標的治療の開発が進行がんの克服において重要な課題となると考えられました。

Fibrocyteはこれまで細胞内染色や培養過程を伴う手法でのみその存在が同定されており、機能解析のため生細胞としての直接分離の実現、ひいては特異的表面マーカーの同定が大きな課題となっていました。私たちは担癌マウスモデルおよび肺がん臨床組織からCD45陽性血球系細胞を分離し、一細胞解析を行うことで腫瘍内fibrocyteクラスターの存在と、その細胞分画がCD45⁺ CD34⁺細胞として腫瘍組織より単離可能であることを発見しました。この成果から、より詳細なfibrocyteの機能解析が可能となり、fibrocyteが筋線維芽細胞様に分化すること、さらにその分化にTGF- β /SMAD経路が重要であることが明らかになりました。

これらの成果を踏まえ、腫瘍内fibrocyteの抗腫瘍免疫促進の側面を誘導する治療として、血管新生阻害剤による遊走促進、抗PD-L1抗体による共刺激能亢進、TGF- β /SMAD阻害による分化抑制という3つの標的治療の組み合わせが新たな複合がん免疫療法として有用である可能性を示しました。今後はさらに、fibrocyteのより特異的なマーカー同定とその除去を目指した創薬、fibrocyteの分化抑制にさらに深く焦点を当てた新規複合がん免疫療法の開発を目指し、検討を継続しております。

最後になりましたが、本研究遂行においてご指導を頂きました西岡安彦教授を初めとした徳島大学呼吸器・膠原病内科学分野の先生方、共同研究者としてお世話になりました先生方に改めて深く御礼を申し上げます。今回の受賞を励みとし、さらに邁進して参りますので日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻のほどを何卒宜しくお願い申し上げます。

三橋 惇志 (みつはし あつし)

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

2014年 徳島大学大学院医科学教育部医学専攻 MD-PhDコース 博士課程修了

2016年 徳島大学医学部医学科 卒業

2016年 がん感染症センター都立駒込病院・初期研修医

2018年 徳島大学病院・呼吸器膠原病内科・医員

2019年 徳島大学大学院医歯薬学研究部・特任助教（現職）



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2022年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

佐賀大学 創薬科学共同研究講座
渡邊 達郎

この度は、2022年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を賜り、誠にありがとうございます。理事長の吉田稔先生、第27回日本がん分子標的治療学会 学術集会会長の木村晋也先生、ならびに選考委員の先生方に深く感謝申し上げます。身に余る光栄であり、望外の喜びでございます。

受賞対象となりました研究課題は『成人T細胞白血病・リンパ腫のDNAメチル化異常を標的とした新規経口DNA脱メチル化薬を用いた治療開発』です。成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)はレトロウイルスHTLV-1がT細胞に感染し、形質転換することで発症いたします。日本は世界有数のHTLV-1感染流行地であり、ATLを含むHTLV-1関連疾患研究が盛んに行われており、近年では抗CCR4抗体、HDAC阻害剤、EZH阻害剤等の分子標的薬が臨床で用いられております。私共はATLの発がんにおいて、HTLV-1感染細胞に特徴的なDNAメチル化亢進異常が蓄積することを明らかにし、DNAメチル化異常を標的とした治療の可能性を検討してまいりました。

私共は大原薬品工業株式会社と国立がんセンター研究所エピゲノム解析分野 牛島 俊和 先生（現 星薬科大学）と共同で経口投与可能なDNA脱メチル化薬の開発を行い、OR-2100を創製いたしました。OR-2100はATLに対して単剤で抗腫瘍効果を発揮し、さらに既存の治療薬と併用することで抗腫瘍効果の増強作用が認められ、いくつかの論文にて報告いたしました。また、OR-2100は骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病等にも効果を発揮し、2022年の8月よりMDSを対象にしたP1試験を開始しております。受賞課題にも関連しておりますOR-2100の開発研究を含め、私のこれまでの研究活動においては、多くの先生方にご指導を頂いてまいりました。

私は、2006年に埼玉大学理学部分子生物学科を卒業後、修士課程に進学し、仲本 準 先生（元埼玉大学教授）の下で、光合成細菌であるシアノバクテリアの熱ショックタンパク質の研究を行いました。この時に、“研究の面白さ”に触れさせていただきましたお陰で、現在に至るまで研究を続けることが出来ました。その後、博士課程では、連携大学院であった埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所にて、菅沼 雅美 先生（元埼玉大学教授）のご指導の下、ヘリコバクター・ピロリ菌による胃発がん機構の研究を行いました。また、藤木 博太 先生（徳島文理大学名誉教授）にもご指導いただく機会に恵まれ、“研究者として研究にいかに向き合うべきか”、その姿勢について大いに勉強させていただきました。

その後、2014年から佐賀大学医学部臨床検査医学講座 教授、末岡 榮三朗 先生の下で、現在も研究を継続しております、ATL研究を開始いたしました。その際は、臨床検体の取り扱い含め、臨床に近い立場で学ばせていただき、研究の幅、視野を広げることができました。2015年には、同じ血液学領域としてコロラド大学のPatricia Ernst教授の下で、研鑽を積む機会に恵まれました。そして2017年に、佐賀大学医学部内科学講座 木村 晋也教授が主宰する創薬科学講座（現 創薬科学共同研究講座）が開設されることとなり、有難いことにお声がけいただき、研究室の立ち上げから現在に至るまで、研究室の運営や新薬開発研究を間近で勉強させていただいております。

紙面の都合上、一部の先生しかお名前を挙げる事が出来ませんが、このように、私のこれまでの研究生活は出会いに恵まれたもので、多くを勉強させていただきました（未だ勉強中の身ですが）。今回の受賞はその賜物であり、お世話になりました先生方、共同研究者の皆様、研究室スタッフの皆様へ深く感謝申し上げます。

渡邊 達郎 (わたなべ たつろう)

佐賀大学 創薬科学共同研究講座

平成18年3月 埼玉大学 理学部 卒業
平成22年3月 埼玉大学大学院 理工学研究科 博士後期課程 修了 博士（理学）取得
平成22年4月 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 客員研究員・任期付き博士研究員
平成26年4月 佐賀大学 医学部 博士研究員・医学部附属病院 病院助教
平成27年11月 米国 コロラド大学 博士研究員
平成29年4月 佐賀大学 創薬科学講座（現 創薬科学共同研究講座）特任准教授
令和4年2月 佐賀大学 創薬科学共同研究講座 特任教授（現在に至る）

第27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

特別講演

細胞医薬の時代の到来：多能性幹細胞を材料とした汎用性T細胞製剤によるがん免疫療法の開発

モデレーター 木村 晋也（佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科）

演者 河本 宏（京都大学 医生物学研究所／藤田医科大学 国際再生医療センター）

基調講演

サリドマイドの標的Cereblonの研究に基づく新たな抗がん剤の開発

モデレーター 吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所 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）

演者 半田 宏（東京医科大学 未来医療研究センター）

会長講演

全ての慢性骨髄性白血病患者の完治を目指して

モデレーター 畠 清彦（医療法人財団順和会 赤坂山王メディカルセンター予防医学センター 国際医療福祉大学医学部 血液内科学）

演者 木村 晋也（佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科）

鶴尾 隆賞受賞講演

モデレーター 吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所 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）

治療抵抗性がんを標的とした治療戦略の開発

佐谷 秀行（藤田医科大学がん医療研究センター）

JAMTC
 第27回 The 27th 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
 標的を射抜け!
 2023年
6月21日水～23日金
 会場 佐賀市文化会館
 会長 木村 晋也 佐賀大学医学部内科学講座
 血液・呼吸器・腫瘍内科
 プログラム・抄録集

6月21日（水）

	第1会場 （大ホール）	第2会場 （中ホール）	第3会場 （大会議室）
8			
9			
10			
11			
12			12:20-13:30 理事会
13	13:40-13:45 開会式		
14	13:45-15:20 フラッシュトーク		
15	15:30-16:30 特別講演 p.48 細胞医薬の時代の到来： 多能性幹細胞を材料とした汎用性T細胞製剤 によるがん免疫療法の開発 [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 河本 宏		
16	16:30-17:30 基調講演 p.49 サリドマイドの標的Cereblonの 研究に基づく新たな抗がん剤の開発 [モデレーター] 吉田 稔 [演者] 半田 宏		
17	17:40-18:30 イブニングセミナー1 ドライバー遺伝子変異陽性肺癌治療 ～がんゲノム臨床試験から基礎研究へ～ [モデレーター] 岡本 勇 [演者] 荒金 尚子 [共催] アストラゼネカ株式会社	17:40-18:25 評議員会	
18			

教育講演1 細胞老化

モデレーター 芦原 英司 (京都薬科大学)

ストレス応答としての細胞老化

石川 冬木 (京都大学 学術研究展開センター)

教育講演2

光線力学療法 (PDT)

モデレーター 阿部 竜也 (佐賀大学医学部 脳神経外科)

がん・脳腫瘍に対する光線力学的療法

成田 善孝 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

教育講演3

がんゲノム検査の現状と課題

モデレーター 荒金 尚子 (佐賀大学医学部附属病院 がんセンター)

がんゲノム検査の現状と課題

池田 貞勝 (東京医科歯科大学 がんゲノム診療科)

教育講演4

糖鎖とがん

モデレーター 清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)

がん糖鎖～糖転移酵素を標的とした創薬開発～

片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所/徳島大学先端酵素学研究所)

教育講演5

レパトア

モデレーター 末岡 榮三朗 (佐賀大学臨床検査医学講座)

TCR/BCRレパトア解析の意味合いとその応用

鈴木 隆二 ((独) 国病 相模原病院 臨床研究センター 臨床免疫学研究室/Repertoire Genesis 株式会社)

6月22日 (木)

第1会場 (大ホール)			第2会場 (中ホール)			第3会場 (大会議室)			ポスター会場 (大ホールホワイエ 1F-2F)		
8			8:00-8:50 モーニングセミナー1 がん患者のプレジデンツメディスンにおけるAI活用の試み [モデレーター] 渡邊 達郎 [演者] 横山 和明 [共催] フアイザー株式会社			8:00-8:50 モーニングセミナー2 慢性リンパ性白血病、マンチル細胞リンパ腫に対する分子標的治療:基礎から臨床へ [モデレーター] 鈴宮 淳司 [演者] 鈴木 律明 [共催] 日本イーライリライ株式会社					
9	9:00-9:30 Year in Review 1 がん免疫療法のアップデート [モデレーター] 矢野 直二 [演者] 荻野 広和	p54	9:00-9:30 Year in Review 2 細胞外小胞とがん [モデレーター] 田原 崇俊 [演者] 高橋 純子	p54							
10	9:30-11:30 シンポジウム1 標的を射抜く (低分子・中分子・抗体) [モデレーター] 高橋 和久 青 隆介 [演者] [1] 掛谷 秀昭 [2] 大里 祐樹 [3] 池 成基 [4] 小島 慎介 [5] 米阪 仁雄 [6] 佐藤 和秀	p56	9:30-10:30 ワークショップ1 ゲノム・エピゲノム・核酸医薬 [モデレーター] 京寺 和孝 赤塚 幸博	p57	9:30-10:30 ワークショップ2 耐性因子・感受性因子 I [モデレーター] 片山 聖平 伊東 達	p59					
11			10:30-11:30 ワークショップ3 免疫療法・抗体療法 [モデレーター] 藤井 康仁 佐治 重衛	p72	10:30-11:30 ワークショップ4 耐性因子・感受性因子 II [モデレーター] 西田 升三 山田 忠明	p74					
12	11:45-12:35 ランチョンセミナー1 AML治療におけるBcl-2阻害薬への期待 [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 松村 到 [共催] アプテイ合同会社		11:45-12:35 ランチョンセミナー2 慢性リンパ性白血病の分子病態と分子標的治療 [モデレーター] 藤井 康仁 [演者] 小島 慎介 [共催] センセファーマ株式会社		11:45-12:35 ランチョンセミナー3 基礎から考えるがん免疫療法 Now& Future -腫瘍・遺伝子発現特異性から がん免疫プレジデンツ医療を考える- [モデレーター] 三森 功士 [演者] 西川 博康 [共催] 中外製薬株式会社						
13	13:00-13:20 総会 鶴尾隆賞・研究奨励賞授与										
13	13:20-13:50 鶴尾隆賞受賞講演 [モデレーター] 吉田 稔 [演者] 佐谷 秀行	p166									
14	14:00-16:00 シンポジウム2 女性科学者シンポジウム [モデレーター] 大谷 直子 巻 典子 [演者] [1] 田 田恵 [2] 藤 トシユエン [3] 大橋 愛美 [4] 小川 実香子 [5] 藤井 実香 [6] 永澤 秀子	p60	14:00-15:00 ワークショップ5 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 [モデレーター] 馬場 哲夫 大塚 善嗣	p77	14:00-15:00 ワークショップ6 分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療 [モデレーター] 湯浅 健 高橋 俊二	p79					
15			15:00-16:00 スイーツセミナー がん免疫療法における 免疫抑制性マクロファージの意義 [モデレーター] 片山 聖平 [演者] 奥原 義弘 [共催] MSD株式会社		15:00-16:00 ワークショップ7 がん幹細胞・老化 [モデレーター] 曾我 朋義 川田 学	p82					
16											
17	17:00-17:50 イブニングセミナー2 Mechanisms that adjust and control the T cell effector capacity [モデレーター] 伊藤 重樹 [演者] Dietmar ZEHN [共催] プリストリルマイヤーズ スクイブ株式会社		17:00-17:50 イブニングセミナー3 PI3K/AKT治療の進歩 [モデレーター] 黒田 純也 [演者] 伊藤 能清 [共催] 大塚製薬株式会社		17:00-18:00 ワークショップ8 がん幹細胞・不均一性 [モデレーター] 井上 正宏 津田 真寿美	p84					
18											
			18:30 懇親会(イベントホール)								

大ホールホワイエ 2F

- p109 P1 ゲノム・エピゲノム・核酸医薬
- p109 P2 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子
- p117 P3 細胞死・細胞周期-DNA修復
- p116 P4 がん代謝・細胞老化
- p118 P5 がん幹細胞・不均一性
- p120 P6 微小環境・血管新生・低酸素
- p123 P7 浸潤・転移

大ホールホワイエ 1F

- p127 P8 新規治療的・ゲミカルバイオロジー
- p134 P9 キナーゼ阻害剤
- p133 P10 免疫療法・抗体療法
- p141 P11 希少がん・遺伝性がん
- p142 P12 分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療
- p143 P13 耐性因子・感受性因子
- p151 P14 ペプチド創薬
- p153 P15 タンパク質分解創薬
- p155 P16 増殖因子・サイトカイン

Year in Review1

がん免疫療法のアップデート

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学呼吸器内科)

複合がん免疫療法のUp-To-Date

萩野 広和 (徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科)

Year in Review2

細胞外小胞とがん

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究所)

細胞外小胞とがん

高橋 暁子 (公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化研究部/NEXT-Ganken プログラム がん細胞社会成形成因解明プロジェクト)

Year in Review3

AIによるがん研究の臨床応用と創薬

モデレーター 浜本 隆二 (国立がん研究センター 研究所)

AIを活用した日本人肺がんの統合的マルチオミクス解析

浅田 健 (理研・AIP セ・がん探索医療研究チーム/国立がん研セ・研・医療 AI 研究開発分野)

Year in Review4

腸内細菌とがん

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学 講座 血液・呼吸器・腫瘍内科)

腸内細菌とガットフレイル

内藤 裕二 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体免疫栄養学)

6月23日 (金)

登録観覧ページ

	第1会場 (大ホール)	第2会場 (中ホール)	第3会場 (大会議室)	第4会場 (イベントホール)
8		8:00-8:50 モーニングセミナー3 白血病プレシジョンメディスンと 分子標的療法の最先端 [フェーラー] 薄井 紀子 [演者] 南 陽介 [共催] ノバルティス ファーマ株式会社	8:00-8:50 モーニングセミナー4 基礎と臨床から結核く これからの進行肝細胞癌治療 [フェーラー] 杉野 圭史 [演者] 伊藤 心二 [共催] エーザイ株式会社	
9	9:00-9:30 Year in Review3 p55 AIによるがん研究の臨床応用と創薬 [フェーラー] 浜本 隆二 [演者] 浅田 健	9:00-9:30 Year in Review4 p55 腸内細菌とがん [フェーラー] 木村 晋也 [演者] 内藤 裕二	9:30-10:30 p86	
10	9:30-11:30 p63 シンポジウム3 産学連携シンポジウム アカデミア創薬 -出口戦略とその展望 [フェーラー] 秋永 士朗 [演者] [基調] 岸生 卓 [1] 南川 泰祐 [2] 清室 悠之 [3] 松本 邦夫	9:30-10:00 教育講演1 細胞老化 [フェーラー] 芦原 英司 [演者] 石川 冬木 10:00-10:30 教育講演2 光線力学療法 (PDT) [フェーラー] 阿部 竜也 [演者] 成田 善孝	10:30-10:30 ワークショップ9 細胞死・細胞周期・DNA修復 [フェーラー] 黒田 純也 永瀬 浩吾	
11		10:30-11:00 教育講演3 がんゲノム検査の現状と課題 [フェーラー] 荒金 尚子 [演者] 池田 純昭 11:00-11:30 教育講演4 癌腫とがん [フェーラー] 清水 史郎 [演者] 片桐 豊穂	10:30-11:30 p89 ワークショップ10 キナーゼ阻害剤 [フェーラー] 嬉野 博志 旦 慎吾	
12	11:40-12:30 ランチョンセミナー4 抗CTLA-4抗体を使用すると起きること [フェーラー] 田中文啓 [演者] 富樫 篤介 [共催] 小野薬品工業株式会社/ アリトナミサイエンススライ株式会社	11:40-12:30 ランチョンセミナー5 がんゲノム診断における Guardant360の役割 [フェーラー] 池 英次 [演者] 大場 彬博 [共催] ガーダントヘルスジャパン株式会社	11:40-12:30 ランチョンセミナー6 KRAS G12C変異陽性肺癌の 現在地と将来展望 [フェーラー] 洪 志浩 [演者] 衣斐 寛倫 [共催] アムジェン株式会社	
	12:40-13:10 会長講演 p50 [フェーラー] 島 清彦 [演者] 木村 晋也			
13	13:15-13:45 教育講演5 レイトア [フェーラー] 末岡 翠三朗 [演者] 鈴木 隆二	13:15-14:15 p91 ワークショップ11 新規治療的・ ケミカルバイオロジー I [フェーラー] 岡本 勇 曾和 義広	13:15-14:15 p92 ワークショップ12 浸潤・転移 [フェーラー] 永澤 秀子 早川 芳弘	13:15-14:15 p103 ワークショップ16 希少がん・遺伝性がん [フェーラー] 三森 功士 筆塚 義隆
14	13:50-15:20 p65 シンポジウム4 エビゲノム創薬 [フェーラー] 藤田 康也 鈴木 拓 [演者] [1] 伊藤 昭博 [2] 井上 大地 [3] 渡邊 達郎 [4] 秋永 士朗	14:15-15:15 p93 ワークショップ13 新規治療的・ ケミカルバイオロジー II [フェーラー] 西谷 直之 川谷 誠	14:15-15:15 p98 ワークショップ14 微小環境・血管新生・低酸素 [フェーラー] 近藤 科江 青木 正博	14:15-15:15 p100 ワークショップ15 新規治療的・ ケミカルバイオロジー III [フェーラー] 内藤 幹彦 伊藤 薫樹
15	15:20- 閉会式			
16				
17				
18				

モーニングセミナー1

がん患者のプレシジョンメディスンにおけるAI活用の試み

モデレーター 渡邊 達郎 (佐賀大学医学部 創薬科学共同研究講座)

演者 横山 和明 (東京大学医学研究所 附属病院 血液腫瘍内科)

共催: ファイザー株式会社

モーニングセミナー2

慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫に対する分子標的治療: 基礎から臨床へ

モデレーター 鈴宮 淳司 (社会医療法人 駿甲会 コミュニティーホスピタル甲賀病院/島根大学)

演者 鈴木 律朗 (島根大学医学部内科学講座 血液・腫瘍内科)

共催: 日本イーライリリー株式会社

モーニングセミナー3

白血病プレシジョンメディスンと分子標的療法の最先端

モデレーター 薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

演者 南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)

共催: ノバルティス ファーマ株式会社

モーニングセミナー4

基礎と臨床から紐解くこれからの進行肝細胞癌治療

モデレーター 杉町 圭史 (九州がんセンター 肝胆膵外科)

演者 伊藤 心二 (九州大学大学院 消化器・総合外科)

共催: エーザイ株式会社

ランチョンセミナー1

AML治療におけるBcl-2阻害薬への期待

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部 内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科)

演者 松村 到 (近畿大学医学部 血液・膠原病内科)

共催: アッヴィ合同会社

ランチョンセミナー2

慢性リンパ性白血病の分子病態と分子標的治療薬

モデレーター 照井 康仁 (埼玉医科大学病院 血液内科)

演者 小島 研介 (高知大学医学部医学科 血液内科学講座)

共催: ヤンセンファーマ株式会社

ランチョンセミナー3

基礎から考えるがん免疫療法 Now & Future - 臓器・遺伝子変異特異性からがん免疫プレシジョン医療を考える -

モデレーター 三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

演者 西川 博嘉 (名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学/国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 / 先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野)

共催: 中外製薬株式会社

ランチョンセミナー4

抗CTLA-4抗体を使用すると起きること

モデレーター 田中 文啓 (産業医科大学 医学部 第2外科学)

演者 富樫 庸介 (国立大学法人岡山大学 学術研究院医歯薬学域 腫瘍微小環境学分野)

共催: 小野薬品工業株式会社/

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

ランチョンセミナー5

がんゲノム診療におけるGuardant360の役割

モデレーター 沖 英次 (九州大学大学院 消化器・総合外科)

演者 大場 彬博 (国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵内科)

共催: ガーダントヘルスジャパン株式会社

ランチョンセミナー6

KRAS G12C変異陽性肺癌の現在地と将来展望

モデレーター 洪 泰浩 (和歌山県立医科大学 バイオメディカルサイエンスセンター)

演者 衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター 研究所 がん標的治療 TR 分野)

共催: アムジェン株式会社

スイーツセミナー1

がん免疫療法における免疫抑制性マクロファージの意義

モデレーター 片山 量平 (公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部)

演 者 菰原 義弘 (熊本大学大学院生命科学部 細胞病理学講座)

共 催: MSD株式会社

イブニングセミナー1

ドライバー遺伝子変異陽性肺癌治療 ～がんゲノム臨床試験から基礎研究へ～

モデレーター 岡本 勇 (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科)

演 者 荒金 尚子 (佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器・腫瘍内科)

共 催: アストラゼネカ株式会社

イブニングセミナー2

Mechanisms that adjust and control the T cell effector capacity

モデレーター 伊藤 薫樹 (岩手医科大学内科学講座 血液腫瘍内科分野)

演 者 Dietmar ZEHN (Execute Director - Institute for Infection Prevention Full Professor - Chair of Animal Physiology and Immunology School of Life Sciences Weihenstephan and TUM School of Medicine)

共 催: ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

イブニングセミナー3

Ph+ALL治療の進歩

モデレーター 黒田 純也 (京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学)

演 者 伊藤 能清 (今村総合病院 血液内科)

共 催: 大塚製薬株式会社

シンポジウム1

標的を射抜け! (低分子・中分子・抗体)

モデレーター

西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)

iPS細胞化抵抗性を指標としたがんドライバーシグナルの同定

○掛谷 秀昭

京都大学 大学院薬学研究科

大腸癌浸潤先進部における1細胞レベルの細胞間コミュニケーションの解明

○大里 祐樹¹、小嶋 泰弘²、坂本 毅治³、長山 聡⁴、植村 守¹、沖 英二⁵、森 正樹⁶、江口 英利¹、土岐 祐一郎¹、岩崎 健⁷、小田 義直⁷、柴田 龍弘⁸、鈴木 稜⁹、島村 徹平²、三森 功士¹⁰

¹大阪大学大学院医学系研究科消化器外科

²東京医科歯科大学 難治疾患研究所 バイオデータ科学研究部門

³関西医科大学 附属生命医学研究所がん生物学部門

⁴宇治徳洲会病院 消化器外科

⁵九州大学大学院 消化器・総合外科

⁶東海大学医学部

⁷九州大学病院 病理診断科・病理部

⁸東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター

⁹東京大学大学院 新領域創生科学研究科

¹⁰九州大学病院別府病院 外科

急性骨髄性白血病におけるアクシオナブル変異と新規治療

○池 成基^{1,2}、南 陽介¹

¹国立がん研究センター東病院

²国立がん研究センター先端医療開発センター

BCL2ファミリー阻害による白血病治療

○小島 研介

高知大学医学部 血液内科

抗体薬物複合体(antibody-drug conjugate, ADC)による難治性腫瘍の治療戦略

○米阪 仁雄^{1,2}

¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

²近畿大学病院ゲノム医療センター

がんHeterogeneityを克服する“Smart ADC”の開発

○佐藤 和秀^{1,2,3}

¹名古屋大学大学院医学系研究科

²名古屋大学高等研究院

³最先端イメージング分析センター/医工連携ユニットフロンティア

シンポジウム2

女性科学者シンポジウム

モデレーター

大谷 直子 (大阪公立大学大学院医学研究科)

後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)

前立腺癌マウスモデルを用いたアンドロゲン受容体標的治療に対する分子および免疫応答の評価について

○倉 由吏恵^{1,2}、デベラスコ マルコ^{1,2}、坂井 和子¹、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

²近畿大学 医学部 泌尿器科学教室

規則的な運動はオンコメタボライトKynurenineを減少させることで肥満誘導性肝がんの進展を抑制する

○ヴ トウンフェン、山岸 良多、大谷 直子

大阪公立大学大学院医学研究科病態生理学

細胞選択的な抗がん活性を示す新規CDK阻害剤 AzalameLLarin 4の作用機序に関する解析

○大橋 愛美¹、福田 勉²、岡村 陸美¹、西谷 直之³、
且 慎吾¹

¹(公財)がん研究会・がん化療セ・分子薬理

²長崎大・工・物質科学・有機生命化学

³岩手医科大・薬・臨床薬学・情報薬科学

光を用いた新しいがん分子標的治療法

小川 美香子

北海道大学 大学院薬学研究院

腫瘍選択的抗CD137アゴニスト抗体医薬品の創製

櫻井 実香

中外製薬株式会社 研究本部バイオ医薬研究部

がんの酸化ストレスを標的とする化学ツールの開発と 治療戦略

永澤 秀子

岐阜薬大・薬・薬化学

シンポジウム3

産学連携シンポジウム アカデミア創薬- 出口戦略とその展望

モデレーター

秋永 士朗 (NANO MRNA 株式会社 (旧 ナノキ
ャリア株式会社))

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 分子生物治療研究部)

基調講演

産学連携による分子標的治療の創造と人材育成 -産と学を経験して-

○芹生 卓^{1,2,3}

¹医薬品開発能力促進機構

²APCER Life Sciences

³京都薬科大学

産学連携に向けた知財戦略とAMEDの実用化支援

○南川 泰裕

日本医療研究開発機構 実用化推進部

アカデミア創薬の臨界点と産学連携への期待

○清宮 啓之

がん研・化療セ・分子生物治療

アカデミアでの研究とスタートアップの意義

○松本 邦夫

金沢大学 がん進展制御研究所

シンポジウム4

エピゲノム創薬

モデレーター

藤田 直也 (公益財団法人がん研究会)

鈴木 拓 (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座)

抗がん剤創製を目指したヒストンメチル化酵素G9a阻 害剤の開発

○伊藤 昭博^{1,2}、吉田 稔²

¹東京薬科大学 生命科学部

²理研CSRS ケミカルゲノミクス研究グループ

BRD9を標的とした血液がん治療

○井上 大地

神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター
血液・腫瘍研究部

新規DNA脱メチル化薬 OR-2100 の開発

○渡邊 達郎¹、木村 晋也^{1,2}

¹佐賀大学 創薬科学共同研究講座

²佐賀大学 血液・呼吸器・腫瘍内科

産学連携によるFirst-in-class核酸エピゲノム創薬 -新規DDS製剤によるアプローチ-

○秋永 士朗

NANO MRNA株式会社 (旧 ナノキャリア株式会社)

ワークショップ1

ゲノム・エピゲノム・核酸医薬

モデレーター

宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社 研究本部)

赤尾 幸博 (東海国立大学機構 岐阜大学大学院連
合創薬医療情報研究科)

急性骨髄性白血病における残存クローンの意義 -クローン性造血の視点から-

○池 成基^{1,2}、南 陽介²

¹国立がん研究センター先端医療開発センター・
TI分野

²国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科

成人T細胞白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化 剤とHDAC阻害剤の併用による抗腫瘍効果

○倉橋 祐樹^{1,2}、渡邊 達郎¹、山本 雄大¹、

川副 和紀¹、城戸口 啓介^{1,3}、木村 晋也^{1,3}

¹佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座

²大原薬品工業株式会社

³佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器・腫瘍内科

LSD1を標的とした脳腫瘍の新規治療薬の開発

○新城 恵子、近藤 豊

名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

miR-137-3pによる頭頸部扁平上皮がん抑制メカニズ ムの解明

○山本 佑樹、竹田 茉奈実、高橋 陵宇、田原 栄俊

広島大学大学院 医系科学研究科 細胞分子生物学

大腸癌骨盤内再発モデルに対する化学修飾型miRNA- 143の抗腫瘍効果とその分子メカニズムの検討

○有馬 純¹、谷口 高平¹、赤尾 幸博²、杉戸 信彦²

¹大阪医科薬科大学 一般・消化器外科

²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

ワークショップ2

耐性因子・感受性因子I

モデレーター

片山 量平 (公益財団法人がん研究会 がん化学療
法センター 基礎研究部)

伊東 進 (昭和薬科大学薬学部 生化学研究室)

FLT3阻害薬重複耐性における新規耐性機序

○片山 和浩

日本大学・薬学部・分子標的治療学研究室

タンキラーゼ阻害剤に耐性化した患者由来大腸がん細胞のベル型用量反応性機構

○森野 峻^{1,2}、馬島 哲夫¹、片山 量平^{2,3}、清宮 啓之^{1,2}

- ¹ (公財) がん研・がん化療センター・分子生物治療
² 東大・院・新領域・メディカル情報生命
³ (公財) がん研・がん化療センター・基礎

放線菌二次代謝物からのc-Myc阻害小分子SS-49の単離と作用機作解析

○渡辺 信元¹、二村 友史¹、石川 公輔²、仙波 憲太郎^{3,4}、長田 裕之^{1,5}

- ¹ 理研環境資源科学研究センター化合物リソース開発研究ユニット
² バイオ産業情報化コンソーシアム
³ 早稲田大学大学院 先進理工学研究科
⁴ 福島県立医大 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター
⁵ 静岡県立大薬学部

多発性骨髄腫におけるレナリドミド耐性と細胞外小胞分泌

○山元 智史^{1,2}、中山 淳¹

- ¹ 国立がん研究センター研究所 病態情報学ユニット
² 東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

メラノーマの免疫抵抗性因子としてのGSTA4の役割

○早川 芳弘¹、横山 悟²

- ¹ 富山大学 和漢医薬学総合研究所
² 富山大学 医学薬学研究部 (薬学) がん細胞生物学

ワークショップ3

免疫療法・抗体療法

モデレーター

- 照井 康仁 (埼玉医科大学病院 血液内科)
佐治 重衡 (福島県立医科大学 医学部 腫瘍内科学講座)

ペンブロリズマブ治療により画像的CRを示したLynch症候群、転移性尿路上皮がんの1例

○湯浅 健

- 公益財団法人 がん研究会有明病院 泌尿器科

尿路上皮がんのペンブロリズマブ治療におけるヘモグロビン量および血小板/リンパ球比と予後、およびその治療標的候補分子の検討

○安藤 清宏

- 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所

IL-1βは非小細胞肺癌細胞上のPD-L1発現制御に関与する

○平山 藍子、堤 央乃、中西 喬之、米嶋 康臣、岩間 映二、岡本 勇

- 九州大学大学院医学研究院臨床医学部門呼吸器内科学分野

CD20抗原発現調節因子の解析

○山中 伸太郎^{1,2}、薬師神 芳洋^{1,2}

- ¹ 愛媛大学大学院 医学系研究科 臨床腫瘍学講座
² 愛媛大学医学部附属病院 腫瘍センター

Fibrocyteの分化制御による複合がん免疫療法への展開

○三橋 惇志¹、荻野 広和¹、ヌーイエン ナー シー¹、米田 浩人¹、矢葺 洋平¹、杉本 正道²、根東 攝²、軒原 浩¹、西岡 安彦¹

- ¹ 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

- ² 中外製薬株式会社プロダクトリサーチ部

ワークショップ4

耐性因子・感受性因子 II

モデレーター

- 西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学研究室)
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学)

薬剤抵抗性非小細胞肺癌細胞の可逆性の機序解明

○西村 哲秀、周末、芳賀 優弥

- 大阪大学大学院薬学研究科

EGFR活性化によるEMT誘導を介したタモキシフェン耐性獲得機序

○武田 朋也、椿 正寛、田中 滯美、滝本 航大、西田 升三

- 近畿大・薬・薬物治療学

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌でTP53-GOF変異はTNF-α/NF-κB経路の活性化を介し早期のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性を引き起こす

○指宿 立、岩間 映二、堤 央乃、米嶋 康臣、岡本 勇

- 九州大学医学大学院 呼吸器内科学分野

DNA損傷はSRC-STAT1を介して腫瘍免疫原性を増強する

○鈴木 悠里、周 越、櫻井 宏明、横山 悟

- 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 がん細胞生物学研究室

抗癌剤耐性膀胱癌で発現が亢進するIntegrin-linked kinase(ILK)を標的とした新規治療薬の開発

○村瀬 寛倫、松尾 洋一、傳田 悠貴、野々山 敬介、加藤 知克、林 祐一、今藤 裕之、齊藤 健太、森本 守、小川 了、高橋 広城、三井 章、木村 昌弘、瀧口 修司

- 名古屋市立大学 大学院医学研究科 消化器外科学

ワークショップ5

発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター

- 馬島 哲夫 (公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

- 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部 泌尿器科)

マウス子宮内膜細胞の発がん過程における運命決定機構の解明

○筆宝 義隆、丸 喜明

- 千葉県がんセンター研究所

MYCN遺伝子座におけるOCT4結合阻害は、ORFドミナンス高値を示すRNAの発現低下を伴う神経芽腫細胞死を誘導する

○中谷 一真^{1,2}、古樫 浩之^{1,2}、筆宝 義隆^{1,2}、末永 雄介²

¹千葉大学・医学薬学府

²千葉県がんセンター・発がん制御研究部

NCYMIはマウス胆管がんオルガノイド発がんモデルにおいて腫瘍形成を促進する

○古樫 浩之^{1,2}、中谷 一真^{1,2}、筆宝 義隆^{1,2}、末永 雄介²

¹千葉大学大学院 医学薬学府

²千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部

ストレス応答キナーゼp38とMK2を介したRSK-EphA2経路の制御機構

○周 越¹、横山 悟¹、矢野 聖二²、櫻井 宏明¹

¹富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学) がん細胞生物学

²金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科

成人T細胞白血病・リンパ腫におけるHTLV-1とヒトゲノムのキメラトランスクリプトの存在と役割

○勝屋 弘雄、木村 晋也

佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

ワークショップ6

分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療

モデレーター

湯浅 健 (公益財団法人がん研究会有明病院泌尿器科)

高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会有明病院 総合腫瘍科、ゲノム診療部)

KIR/HLA遺伝子多型解析によりCML 患者におけるTFR達成を予測することができる：POKSTIC試験より

○嬉野 博志¹、蒲池 和晴²、城戸口 啓介²、木村 晋也²

¹広島大学 原爆放射線医科学研究所

²佐賀大学 血液腫瘍内科

膀胱がんバイオマーカーとしてのEphA2プロセッシング断片の病理解析

○越川 直彦¹、宮城 洋平²

¹東京工業大学 生命理工学院

²神奈川県立がんセンター臨床研究所

alectinib 難治性ALK 陽性肺癌に対する alectinib bevacizumab 併用第II 相試験に於けるリキッドバイオプシー研究

○西尾 和人、坂井 和子

近畿大学医学部ゲノム生物学

EGFR変異陽性切除可能肺癌におけるctDNAの有有用性

○村瀬 裕哉、木場 隼人、丹保 裕一、矢野 聖二

金沢大学付属病院呼吸器内科

ヒートマップ解析—がんゲノムプロファイリング検査のためのパスウェイスコアリングシステム

○中島 千穂¹、佐藤 明美²、勝屋 弘雄³、荒金 尚子³

¹佐賀大学医学部附属病院 がんセンター

²佐賀大学医学部 臨床検査医学講座

³佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

ワークショップ7

がん代謝・細胞老化

モデレーター

曾我 朋義 (慶應義塾大学 先端生命科学研究所)

川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

栄養ストレス環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の発現メカニズムの解明

○小野寺 威文¹、大庭 俊一¹、百瀬 功¹、川田 学²

¹(公財) 微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

²(公財) 微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部

ヒト結腸がん細胞株の上皮間様転換に伴うグルタミンアゼ阻害剤高感受性とATF4の発現低下

○加藤 優、近藤 慎吾、杉本 芳一

慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座

膀胱がん細胞における老化制御因子PRPF19の機能解析

○高橋 陵宇

広島大・医院(薬)・細胞分子生物学

IL-33によるNASH関連肝がん促進機構の解明

○山岸 良多、大谷 直子

大阪公立大学大学院医学研究科病態生理学

ワークショップ8

がん幹細胞・不均一性

モデレーター

井上 正宏 (京都大学大学院医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座)

津田 真寿美 (北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室)

アルデヒド脱水素酵素ALDH1A3による胃がん細胞のin vivo腫瘍増殖と小分子阻害剤によるターゲティング

○馬島 哲夫¹、李 珍^{1,2}、中村 彩音^{1,3}、

清宮 啓之^{1,2,3}

¹(公財) がん研・がん化療セ・分子生物治療

²東大・院・新領域・メディカル情報生命

³明治薬科大・院・生命創薬科学

BET阻害剤による胃がんALDH1A3陽性drug-tolerant persister細胞の標的化

○李 珍^{1,2}、馬島 哲夫¹、清宮 啓之^{1,2}

¹(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

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

がん細胞のスフェロイド形成に対するcollagen VIの効果と阻害剤の探索

○立田 大輔¹、雨宮 昌秀¹、吉田 潤次郎¹、

大石 智一^{1,2}、川田 学¹

¹微生物化学研究所 第1生物活性研究部

²微生物化学研究所 沼津支所

非浸潤性乳管がんの不均一性評価と” DCIS to IDC仮説”の検証

○中山 淳

国立がん研究センター研究所 病態情報学ユニット

膠芽腫幹細胞を選択的に傷害する新規miR依存ゲノム編集アデノ随伴ウイルスの作製

○近藤 亨

北海道大学 遺伝子病制御研究所 幹細胞生物学分野

ワークショップ9

細胞死・細胞周期・DNA修復

モデレーター

黒田 純也 (京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学)

永瀬 浩喜 (順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学)

CENP-E阻害剤は染色体の不均等分配を誘導し小核形成と免疫応答を惹起する

○鎌田 諒、大橋 紹宏

国立がん研究センター

KRAS G12C 変異陽性非小細胞肺癌においてWEE1阻害はsotorasibの効果を増強する

○山本 岳^{1,2}、鎌田 諒¹、大橋 紹宏¹

¹国立がん研究センター 先端医療開発センター

²北海道大学大学院医学院呼吸器内科学教室

BRAF V600E変異型メラノーマ細胞におけるシスチン代謝変化とフェロトーシス抵抗性の解析

○野田 智幹^{1,2}、白濱 仁深¹、富田 章弘^{1,2}

¹(公財)がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

マクロファージと腫瘍細胞の相互作用がフェロトーシス感受性に及ぼす影響解析

○芳賀 優弥

大阪大学大学院薬学研究科

サイクリンAとYBX1の発現連携は卵巣がん増殖を促進する

○勝地 大介¹、村上 雄一¹、河原 明彦²、柴田 智博³、松本 太一¹、小野 真弓^{1,4}、桑野 信彦¹

¹聖マリア研究センター

²久留米大学病院 病理部

³Cedars-Sinai Medical Center 生物医科学分野

⁴聖マリア学院大学大学院 看護学研究科 創薬腫瘍科学研究部門

ワークショップ10

キナーゼ阻害剤

モデレーター

嬉野 博志 (広島大学 原爆放射線医科学研究所 共同研究講座)

且 慎吾 (公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 分子薬理部)

MAPK阻害は、成人T細胞白血病細胞に対するステロイド構造クルビタシンD誘導抗腫瘍効果と相乗効果がある。

○吉田 安宏¹、王 鐸²

¹産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学

²産業医科大学 産業生態科学研究所 放射線衛生管理 学

あらゆるEGFR阻害薬に耐性を示す多重変異の同定と耐性克服薬候補の発見

○片山 量平^{1,2}、内堀 健³、大原 智子¹、西尾 誠人³

¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

³公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 呼吸器内科

RET融合遺伝子陽性がんにおけるHER3シグナル活性化を介した初期治療抵抗性機構の解明

○片山 勇輝¹、谷村 恵子¹、森本 健司¹、

矢野 聖二²、堀中 真野³、酒井 敏行³、山田 忠明¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

²金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学

³京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

免疫組織化学法を用いたオシメルチニブの作用部位の局在解析

○片岡 裕登、齋田 哲也

崇城大学大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

ワークショップ11

新規治療標的・ケミカルバイオロジー I

モデレーター

岡本 勇 (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野)

曾和 義広 (京都府立医科大学 教育センター)

膠芽腫治療薬の創製を指向したチオフェンカルボキサミド誘導体の合成と抗腫瘍効果の評価

○大田 海斗、小島 直人、中田 晋

京都薬科大学

公共データベースより同定したPOLD1を標的とした悪性胸膜中皮腫細胞に対する抗腫瘍効果の検討

○清水 大器、戸田 侑紀、細木 誠之、芦原 英司

京都薬科大学 病態生理学分野

ケモプロテオミクスによるMEK阻害剤の細胞死誘導抵抗性機構の解明と新規標的分子RPS5の発見

○渡邊 元樹¹、朴 将源²、加藤 千翔³、

飯泉 陽介¹、酒井 敏行⁴

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学

²関西医科大学附属病院 がんセンター

³京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科

⁴京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

悪性胸膜中皮腫におけるATR阻害薬とAXL阻害薬併用治療の検討

- 平井 聡一¹、片山 勇輝¹、堀中 真野²、酒井 敏行²、関戸 好孝³、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学
²京都府立医科大学大学院 創薬医学
³愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学

転移性尿路上皮癌に対するエンホルツマブベドチン療法の効果と安全性

- 大野 大地、藤本 直浩
産業医科大学 泌尿器科学講座

ワークショップ12

浸潤・転移

モデレーター

永澤 秀子 (岐阜薬科大学)

早川 芳弘 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 生体防御学領域)

中心体複製関連因子STILの癌細胞遊走・浸潤における機能解析

- 伊藤 秀明
愛知医大・医・病理

cAMP/PKA/CREB経路は大腸がんの幹細胞性と転移能を正に制御する

- 青木 正博^{1,2}、武藤 誠³、藤下 晃章¹
¹愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野
²名古屋大学大学院医学系研究科 がん病態生理学分野
³京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 (iACT)

CAFによって誘導される隣がん細胞のSUSD2はがん細胞の浸潤能の増強に寄与する

- 吉田 潤次郎¹、百瀬 功²、大石 智一^{1,2}、大庭 俊一²、立田 大輔¹、川田 学¹
¹微生物化学研究所 第1生物活性研究部
²微生物化学研究所 沼津支所・動物施設

microRNAを中心としたエリブリンによる乳癌細胞上皮間葉転換抑制効果の検討

- 猪俣 陽介¹、有馬 純¹、谷口 高平²
¹大阪医科薬科大学 医学部 一般・消化器外科学教室
²大阪医科薬科大学 Translational Research部門

ワークショップ13

新規治療標的・ケミカルバイオロジー II

モデレーター

西谷 直之 (岩手医科大学薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野)

川谷 誠 (国立研究開発法人 理化学研究所 環境資源科学研究センター 生命分子解析ユニット)

OH基を有する抗がん物質の標的タンパク質同定法の開発

- 飯泉 陽介¹、曾和 義広¹、青野 裕一²、渡邊 元樹¹、酒井 敏行³
¹京都府立医科大学 大学院医学研究科 分子標的予防医学
²関西学院大学 大学院理工学研究科 生命医化学専攻
³京都府立医科大学 大学院医学研究科 創薬医学

スプライシング阻害剤はp27 mRNAの安定化を介して抗がん活性を発揮する

- 甲斐田 大輔
富山大学 医学部

複合糖鎖分子TRA-1-60標的によるスキルス性難治癌の進展制御

- 近藤 英作¹、飯岡 英和²、高田 尚良²、齋藤 憲³
¹関西医科大学附属光免疫医学研究所腫瘍病理
²新潟大学医学部分子病理
³新潟医療福祉大学医療技術学部臨床技術学科

トリプルネガティブ乳癌におけるグルタミン代謝のマスターレギュレーターであるRHBDL2の役割解明

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

新規BRD4/CBP/p300マルチプロモドメイン阻害剤CN470を用いた小児MLL遺伝子関連ALLに対する抗腫瘍効果の検討

- 今吉 菜月^{1,2}、戸田 侑紀²、細木 誠之²、荻原 英司²
¹京都大学医学部附属病院 薬剤部
²京都薬科大学 病態生理学分野

ワークショップ14

微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学生命理工学院)

青木 正博 (愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野)

ガングリオシド合成を標的とした肝がん細胞増殖の抑制

- 秦 咸陽
理研IMS 細胞機能変換技術研究チーム

肝内胆管癌におけるTFR発現が予後に及ぼす影響および薬剤感受性との関係についての検討

- 利田 賢哉、伊藤 心二
九州大学大学院 消化器・総合外科

肺癌における腫瘍浸潤線維細胞の走化因子とその疾患予後に及ぼす影響についての解析

- 塚崎 佑貴、三橋 惇志、尾崎 領彦、矢茸 洋平、米田 浩人、荻野 広和、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

積層型3D共培養モデルを用いた薬剤感受性試験によるin vivoでのHER2阻害剤の感受性予測

- 高橋 祐生^{1,2}、横川 由麻^{1,2}、内堀 健³、西尾 誠人³、片山 量平^{3,4}、藤田 直也^{2,5}
¹凸版印刷(株)・総合研究所
²(公財)がん研・化療セ・臨床部
³(公財)がん研・有明病院・呼吸器内科
⁴(公財)がん研・化療セ・基礎研究部
⁵東大・新領域・メディカル情報生命
⁶(公財)がん研・化療セ

細胞外アデノシン標的による腫瘍免疫抑制微小環境の再構築について

- デベラスコ マルコ^{1,2}、倉 由吏恵^{1,2}、坂井 和子¹、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室
²近畿大学 医学部 泌尿器科学教室

ワークショップ15

新規治療標的・ケミカルバイオロジー III

モデレーター

- 内藤 幹彦(東京大学大学院薬学系研究科)
伊藤 薫樹(岩手医科大学附属病院 血液腫瘍内科)

乳がん細胞の持続的小胞体ストレスへの適応に必須な小胞体ストレス依存的なIRE1の小胞体-ゴルジ体間輸送機構と新規治療戦略

- 内山 圭司、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

BIG3-PHB2複合体を標的としたHER2陽性乳がんの薬剤耐性を克服する分子内架橋型阻害ペプチドstERAP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

BCR-ABL1、RTK及びp53媒介アポトーシス制御による多様な癌に対するRUNXファミリー包括的制御戦略

- 増田 達哉^{1,2}、渡部 隆義¹、巽 康年¹、尾崎 俊文¹、筆宝 義隆¹、杉山 弘³、上久保 靖彦¹
¹千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部
²京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻
³京都大学大学院理学研究科 化学専攻

イマチニブ感受性および抵抗性CML細胞におけるHIF-1alpha阻害剤によるBCR-ABL1およびMet発現抑制を介した細胞死誘導

- 椿 正寛、武田 朋也、竹藤 帆花、滝本 航大、西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

多発性骨髄種治療薬を目指した新規p97/VCP阻害剤の開発

- 藤田 美歌子²、大塚 雅巳^{1,2}
¹熊本大学大学院 生命科学研究部
²サイエンスファーム株式会社

ワークショップ16

希少がん・遺伝性がん

モデレーター

- 三森 功士(九州大学病院別府病院 外科)
筆宝 義隆(千葉県がんセンター・研究所)

新規クルクミンアナログを用いた悪性髄膜腫に対する薬物療法の開発

- 寺澤 杏奈¹、柴田 浩行²
¹秋田大学 医学部 臨床腫瘍学
²秋田大学 大学院 医学系研究科 臨床腫瘍学

日本人集団における胸腺上皮腫瘍の遺伝子プロファイル：潜在的な治療標的を調べる探索的研究

- 嶋田 緑^{1,2}、谷口 寛和²、竹本 真之輔²、迎 寛²
¹長崎大学病院 臨床研究センター
²長崎大学病院 呼吸器内科

Li Fraumeni症候群、進行期尿路上皮がんの1例

- 湯浅 健
公益財団法人がん研究会有明病院泌尿器科

BH3 mimeticとTKIの併用療法による骨肉腫の新治療法の可能性

- 高木 聡¹、小池 清恵¹、竹本 愛¹、藤田 直也²、片山 量平¹
¹(公財)がん研究会・がん化学療法センター・基礎研究部
²(公財)がん研究会・がん化学療法センター

消化管間質腫瘍に対するHSP90阻害とチロシンキナーゼ併用療法の開発

- 高橋 剛、土岐 祐一郎
大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学



特別講演 細胞医薬の時代の到来：多能性幹細胞を材料とした汎用性T細胞製剤によるがん免疫療法の開発

モデレーター 木村 晋也（佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科）

演者 河本 宏（京都大学 医生物学研究所／
藤田医科大学 国際再生医療センター）

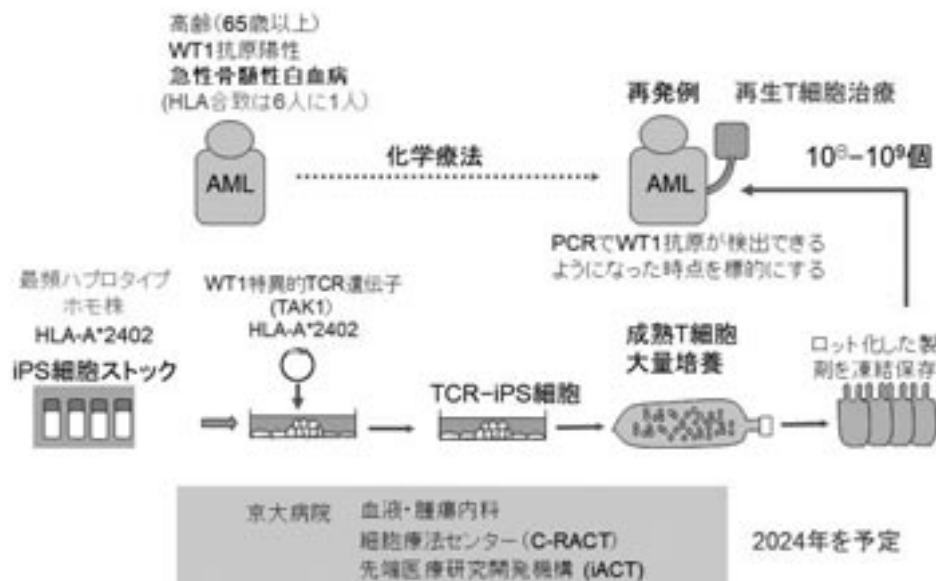
学会初日、フラッシュトークに続き、京都大学医生物学研究所長の河本 宏教授から特別講演を賜った。河本先生は、私と京都の公立中学校時代の同級生であったため、本特別講演が実現できました。がん分子標的とは、やや異なる細胞医薬に関する内容となりますが、今後本学会でも細胞医薬は重要な分野になることは間違いないため、講演をして頂きました。

河本先生のご専門は T 細胞の分化であり、これまでに教科書を書き換える多くの貴重な発見をされてきました。造血においては多能造血幹細胞から順次分化能が限定されていき、いろいろの系列の単能前駆細胞が生成されます。河本研では、この分化能限定過程において、前駆細胞の運命を振り分ける分子機構を解析することを目指してお

られます。特にT細胞に至る過程に比重を置いて研究を進めておられ、最近では血液細胞の進化的起源に迫る研究も行われています。

そして基礎研究に留まらず、iPS細胞/ES細胞から再生したT細胞を用いたがん治療法の開発研究も進めておられます。再生したキラーT細胞を用いてがん免疫療法を実用化するために、リバーセル株式会社（Rebirthel Co., Ltd.）も創業されました。現行のT細胞療法は、自家T細胞を用いるため、高つく、時間がかかる、品質が不安定、などの課題を抱えています。これらの課題を解決するために、河本先生らは、iPS細胞技術を用いた戦略を進めてこられました。がん抗原特異的T細胞からiPS細胞を作成し、そのiPS細胞からCD8 T細胞を再生することに成功されて

京大病院で臨床試験(医師主導治験)に向けて準備を進めている



います。さらに臨床応用に向けて特定のT細胞レセプター遺伝子をiPS細胞に導入する方法（TCR-iPS細胞法）も開発されました。白血病細胞に発現するWT1抗原を認識する細胞障害性T細胞を用いた、急性骨髄性白血病に対する治験の準備が進められています（図）。またこの方法はウイルス感染症の治療法にも使える事から、COVID-19の治療や造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス再活性化への応用も進めておられるとのことでした。

河本先生は、研究はもちろんのこと、非常に多趣味・多才で、ご自身の著書のイラストを描かれ、また免疫学者で結成された Negative selection というロックバンドでの活動もされています。今回の学会でも、若手研究者へのメッセージという事で Negative selection のオリジナル曲「逆襲の助教」の演奏ビデオを上映されました。上映終了後、会場からは大きな拍手が湧き起こりました。

今後、河本先生らの進めておられる細胞療法で多くの白血病患者さんが治癒されることが期待できる素晴らしいご講演であった。



基調講演 サリドマイドの標的Cereblonの研究に基づく 新たな抗がん剤の開発

モデレーター 吉田 稔 (理化学研究所・東京大学)

演 者 半田 宏 (東京医科大学 未来医療研究センター)

佐賀市で開催された第27回学術集会の基調講演の講演者は、東京医科大学・半田宏先生にお願いいたしました。

半田先生は慶應義塾大学医学部をご卒業後、東大医科研と米国留学中から真核生物の転写制御研究に着手しました。帰国後も転写伸長の研究を続け、DRBという転写阻害剤の研究で大きな発見をします。DRBはRNAポリメラーゼII転写の特異的阻害剤で、哺乳動物培養細胞に添加すると、長い転写産物の合成が阻害され、短い転写産物が蓄積することが報告されていましたが、意外なことにDRBは精製されたRNAポリメラーゼIIを阻害しませんでした。結局、半田先生らが明らかにしたのは、DSIFとNELFという2つの転写伸長因子がRNAポリメラーゼIIの抑制因子として働き、転写開始後のポージングに関わることで、その効果はP-TEFb (CDK9-Cyclin T)

というRNAポリメラーゼIIのC末端領域をリン酸化する酵素によって解除されること、DRBはP-TEFbを阻害することで転写伸長を抑制する、ということでした。これは化合物から生命の基本原則を解明したケミカルバイオロジー研究の代表的成果の1つと言えます。

この研究でケミカルバイオロジーの重要性を認識した半田先生は、磁気ビーズ (FG beads) を用いた独創的な手法でサリドマイドの作用機序解析に取り組みました (図1)。サリドマイドは催眠・鎮静剤として開発されたものの催奇形性があり、史上最悪の薬害を引き起こしました。半田先生はサリドマイドに結合するタンパク質として同定したCereblon (CRBN) がサリドマイドに結合することで奇形を引き起こすことを、サリドマイドに結合できないCRBNの変異体を使って見事に証明されました。また、サリド

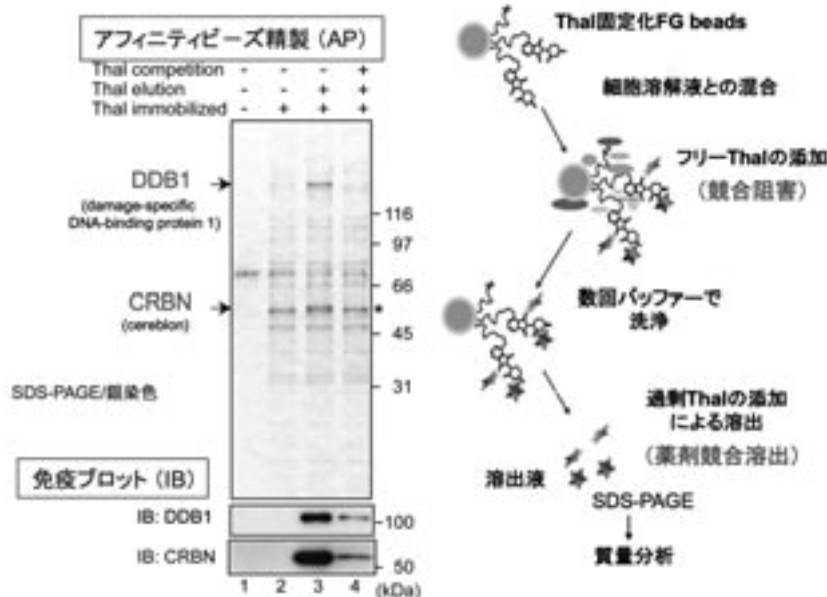


図1 サリドマイド裼仰タンパク質としてのCRBNとDDB1の同定

マイドは多発性骨髄腫に対する抗がん活性が報告され、抗がん剤として実用化されましたが、その標的もCRBNであることが明らかになりました。すなわち、CRBNはDDB1と結合し、ユビキチンリガーゼ複合体CRL4^{CRBN}を形成しますが、サリドマイドがあると本来の基質とは異なるタンパク質（ネオ基質）をCRL4^{CRBN}にリクルートして分解するということが分かったのです。つまり、サリドマイドに代表される（IMiDs）は、CRBNとネオ基質をくっつける「分子糊」として機能していました（図2）。現在では、そのネオ基質としてIkaros, Aiolosといった造血系転写因子やCk1 α が同定されています。最近ではこうしたCRBNと結合してネオ基質分解を導く化合物をセレブロンモジュレーターと呼び、骨髄性白血

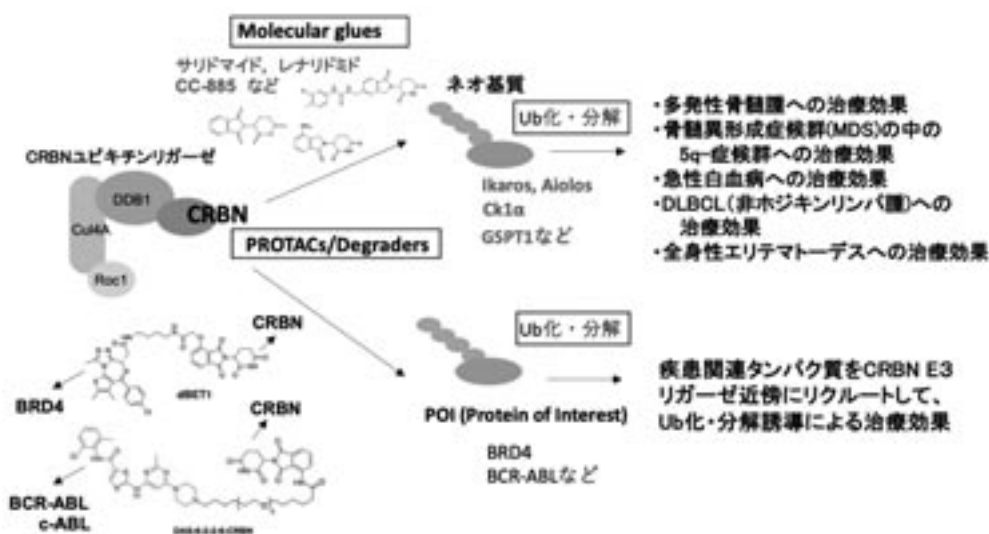
病に治療効果のあるCC-885はGSPT1を、NVP-DKY709はIKZF2をネオ基質として分解することが知られています。

半田先生らの先駆的なセレブロンモジュレーター研究は、人為的に特定の標的タンパク質の分解を誘導するTargeted Protein Degraders（TPDs）やPROTACsへと発展し、新たな創薬モダリティとして盛んに研究されています（図3）。「流行に乗る研究ではなく、流行を創る研究を志した」という先生の言葉が心に強く残る講演でした。

以上、本学術集会の初日の基調講演として素晴らしいご講演をいただきましたことに改めて深く感謝を申し上げますとともに、先生の益々のご活躍を祈念しまとめさせていただきます。



図2 IMiDsによる骨髄腫細胞増殖阻害作用と免疫調節作用のメカニズム



従来の単一特異的な阻害剤から多重特異的な分解剤の時代へ

図3 Targeted Protein Degraders (TPDs)への発展

会長講演

会長講演

全ての慢性骨髄性白血病患者の完治を目指して

モデレーター 畠 清彦 (医療法人財団順和会赤坂山王メディカルセンター
予防医学センター・国際医療福祉大学医学部
血液内科学教授)

演 者 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)

最初に私は、「全ての」とか「完治」とか言う言葉は、医学部の試験では間違いになってしまうため辛かったのであるが、撤回したい。今回、木村会長自身がこれまでどのような動機づけで、研究テーマを見出し、留学や帰国後も研究していったのかがよく理解できた講演であった。

医学者は研究や専門分野を選択する際の動機があったはずである。しかし興味のある分野の研究に携われるとは限らず、上司の理解やサポート、研究室の機器整備や予算、スタッフにもよるであろう。木村会長の場合は、初回の留学では血液学造血因子の父とも言われるDr. Don MetcalfのWEHI (The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research) に行き、その後はチロシンキナーゼ阻害剤の研究で、オーストラリアに留学された。また京都大学の輸血部から臨床に戻りたいとのことで、佐賀大学に転出されて、臨床研究を新規化合物でおこなって行った。ちなみに京都から始まって、初期のオーストラリアは語源の意味での南の国、次いでオーストラリアは語源の意味では東の国という意味で、今回は日本の西地方で花咲いたわけである。

CMLにおけるチロシンキナーゼ阻害剤の開発は、この疾患の治療が運よくドナーのいる若いCML患者のみが恩恵を受ける治療法から、全患者が利益を受ける治療法へと2000年から変化した。分子標的治療の始まりであり、その当時のゲフィチニブ、トラスツズマブ、リツキシマブ、と共に画期的な薬剤の登場であり、本学会はこれらとともに発展してきている。また多くの本学会員との共同研究もされてきた。その中

心は、CML患者の治療成績を改善すること、特に中には薬剤の投与を中止できる患者もいること。そして、そういう患者をできるだけ多くしたいという願いがこもっている。これはそのままトランスレーショナルリサーチであり、産学連携研究であり、基礎研究でも臨床研究でもあった。木村会長は臨床系の理事の一人であるが、本学会の発展・貢献も大きく、会員に共同研究の大切さや産学連携の重要性もアピールしたのではないかと感じた。ますますの発展と最後の1%の患者の完全な治癒を目指して研究が進展することを期待する。

最後にtake home messageを文章ではあるが、お示しする。

1. 画期的な創薬で **CML** は死なない病気になり、一部 **TKI** を止められる患者も出てきた。あなたの研究・創薬で、人を救えるかも。
2. 創薬は難しい、しかし楽しい。
3. 創薬だけではダメ、育薬も重要。
4. 研究には、人とのつながりが重要。一見つまらなく見えても、真摯に進める。

「不可能」の反対は「可能」ではない、「挑戦」だ。



教育講演 1

細胞老化「ストレス応答としての細胞老化」

モデレーター 芦原 英司 (京都薬科大学 病態生理学分野)

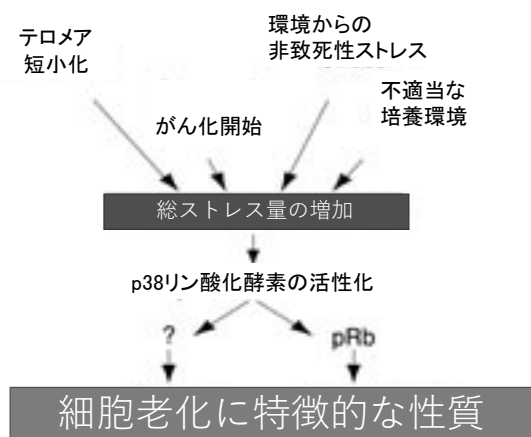
演 者 石川 冬木 (京都大学 学術研究展開センター)

本教育講演では、京都大学副学長 学術研究展開センター長 特任教授であられる石川冬木先生から、ストレス応答としての細胞老化という生命現象についてご講演を頂いた。

細胞老化は、テロメア長により規定される細胞分裂限界に達した時に認める能動的かつ不可逆的な細胞増殖停止とそれに伴う細胞の表現型変化として、歴史的には定義されており(分裂寿命)、生命体の老化現象の原因と考えられている。しかし、このような分裂寿命に見られる表現型の変化は、正常細胞のみならずがん細胞においても観察され、細胞培養、酸化ストレス、恒常的なRasの活性化などのストレスにより誘導される細胞老化(ストレス誘導性細胞老化、あるいは早期細胞老化)であることが明らかにされてきた。このような分裂寿命やストレス誘導性細胞老化現象では、細胞内ストレスの蓄積によりp38 MAP kinaseが活性化され、その

結果、低リン酸化Rbタンパク質が増加し増殖停止を生じること、またSA-β-galの細胞質内蓄積が生じることを示された(図1)。

次に、このストレス誘導性細胞老化は、非分裂細胞である神経細胞でも認めることを明らかにされた。ラット海馬の神経細胞を長期間培養すると、老化したヒト神経細胞同様の表現型を示し、アルツハイマー病発症原因であるAβ42タンパク質の蓄積を認め、タンパク質の恒常性維持の破綻を認め、この現象はmTOR経路阻害により抑制された。さらに興味深いことに、細胞老化の表現型を示したラット神経細胞では、エトポシドによるDNA二重鎖切断やH₂O₂による酸化ストレスに対して抵抗性を示した。このことは細胞老化の表現型を有する細胞は、細胞内外の環境変化によりもたらされるストレスに対して耐性を有し、細胞老化は細胞が生き抜くための適応現象であり、非致命的ストレスがかかる



Iwasa, H. et al. *Genes to Cells*, 8: 131-144 (2003)

図1 ストレス反応性リン酸化酵素 p38による細胞老化誘導

と、細胞は遺伝子変異を伴わなくても表現型が変化する“phenotypic plasticity”を獲得することを明らかにされた(図2、3)。

この耐性獲得はクロマチン構造を制御するヒストンシャペロンHIRA (histone regulatory factor A) によりもたらされるが、HIRAは非致死性的ストレス(低容量ストレス)により、ヒストンバリエーションH3.3をヌクレオソームに取り込む。その結果、ストレス反応性遺伝子発現を制御し、耐性獲得に導く。このような現象から考察するに、非致死性的ストレスは、細胞にとって、いずれ襲ってくるかもしれない強い致死性的ストレスに対する「警戒」と考えることができると

述べられた。また、このようなストレス応答としての細胞老化は、治療や低酸素環境などのストレスから逃れ生存し続けるために、がん細胞でも活性化しており、今後、治療標的として注目すべき現象であることも示された。

本講演は、古典的には正常の分裂細胞で分裂寿命として定義された細胞老化という生命現象を、細胞の生存のための適応獲得現象という新たな概念として、非分裂細胞およびがん細胞にまで拡張され、細胞の生命現象に真摯に向き合い研究を続けてこられた石川冬木先生ならではのご講演で、今後ともご指導を願いたいと思えた素晴らしいご講演であった。

多様な表現型の誘導

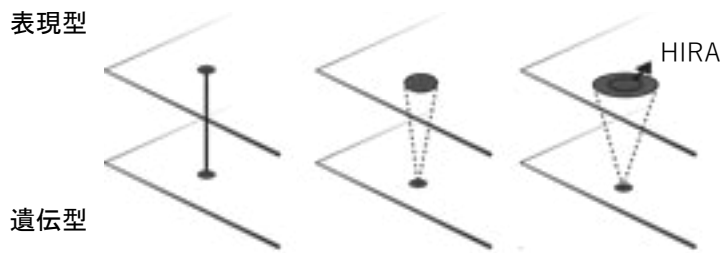


図2 Phenotypic Plasticity

多様な表現型の誘導

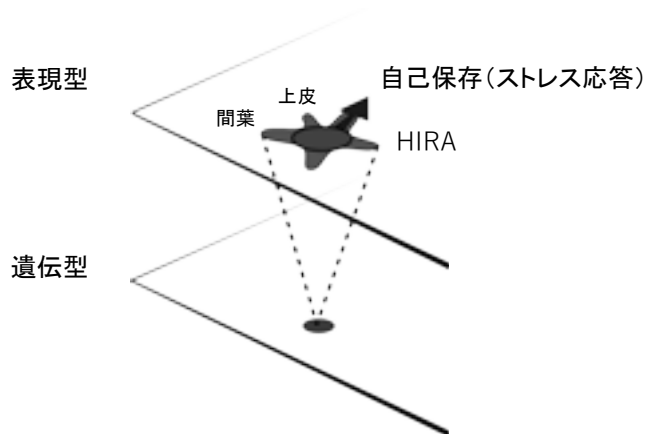


図3 Phenotypic Plasticity



教育講演 2

がん・脳腫瘍に対する光線力学的療法

モデレーター 阿部 竜也 (佐賀大学医学部脳神経外科)

演者 成田 善孝 (国立がん研究センター中央病院
脳脊髄腫瘍科)

本教育講演では、腫瘍親和性のある光感受性物質を投与した後、腫瘍組織にレーザー光を照射することにより光化学反応を引き起こし、腫瘍組織を変性壊死させる癌の選択的治療法である光線力学的療法 (PDT: Photodynamic Therapy) について発表された。本治療法は、局所的療法であるため、外科療法に比べ侵襲が少なく、機能温存の可能性が高い利点がある一方、感受性物質により光線過敏症を起こす可能性があり、注意が必要なが述べられた。

光感受性物質である、タラポルフィンナトリウム (TS: レザフィリン®) は腫瘍集積性が高く、PDTにより抗腫瘍効果を示すが、腫瘍選択的ではないこと、本邦では早期肺癌 (2003年)、原発性悪性脳腫瘍 (2013年)、局所遺残再発食道癌 (2015年) に薬事承認されており、これらの疾患に対す

る治験・安全性: 有害事象・副作用について紹介があった。具体的には、(1) レザフィリンは国内で開発された治療薬・治療機器であること。(2) 外科的切除に比べて侵襲が少ない治療法であること。(3) 脳・食道・肺など機能の温存が期待できること。(4) 繰り返し PDT 治療が可能であること。(5) レーザーの届く範囲は数 mm と限られていること。(6) 承認にあたっては Sigle arm study による医師主導治験が行われたこと。(7) 国際的に普及するためには、Phase III 試験などが必要であると報告があった。

次に、脳腫瘍に対する局所診断・治療として、(1) 5アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光標識を用いた手術が行われていること。(2) アルキル化剤 (BCNU) の徐放性剤である Gliadel Wafer (ギリアデル®) による治療が行われていること。(3)

PDT照射の22-26時間前にレザフィリンを注射して、腫瘍の切除面にレーザーを照射



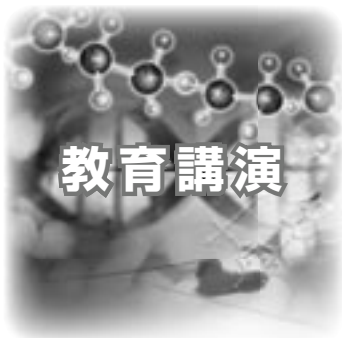
PDT光線力学療法 (レザフィリン)



Ommaya reservoir を用いて髄膜癌種症に対して、Methotrexate などの脳室内投与が行われていること。(4) 血液脳関門 (BBB) の存在によって、抗がん剤の脳内への移行が制限され、これが脳腫瘍の薬剤耐性に関わるため、持続陽圧下に脳細胞間隙に局所注入し高濃度かつ広範囲の薬剤分布を得る新規薬剤投与方法として Convection-enhanced delivery (CED) による悪性脳腫瘍の治療が行われていることが紹介された。

最後に、BBB について解説し、腫瘍径 0.25mm 以上になると BBB の機能は失われ、vasogenic edema が引き起こされることを示した (W.Y. Kim et al:FEBS Journal. 2009. 276 4653-64)。いい薬があっても BBB が通らないから脳腫瘍には効果がないという考えを「BBB の呪縛」ととらえた。実際に BRAF 変異のあるグリオーマに対して効果が見られる Dabrafenib・Trametinib の分子量はそれぞれ 520・694 で、MRI 造影剤の Gd-DTPA も分子量が 743 と大きいことを紹介した。

本講演は、がん・脳腫瘍に対する光線力学的療法を中心とした局所療法についてまとめた大変素晴らしい教育講演であった。一方で、進行した多くの脳腫瘍に対して有効な分子標的治療薬がない現状を踏まえ、分子診断に基づいた、新規分子標的薬の開発が望まれている。



教育講演 3

がんゲノム検査の現状と課題

モデレーター 荒金 尚子（佐賀大学医学部附属病院 がんセンター）
演者 池田 貞勝（東京医科歯科大学 がんゲノム診療科）

がんゲノム医療概要

がんゲノム医療はドライバー遺伝子等を検出し、治療を個別化する医療である。肺癌では既にドライバー遺伝子を見だし、分子標的薬剤などで治療するのは標準治療となっている。ドライバー遺伝子の検出には、既に薬剤の開発が終了し薬価収載された薬剤の標的となるドライバー遺伝子を検出する場合には、指定されたコンパニオン診断薬を用いるのが一般的である。その他に薬剤が未承認のドライバー遺伝子を検出する場合には、がん関連遺伝子をまとめて解析する「がん遺伝子パネル検査」が用いられる。2019年にがん遺伝子パネル検査が保険収載され、その他の固形癌でもドライバー遺伝子の検出を行うことが広まり、がんゲノム医療の幕が開けた。現在組織検体と血漿検体から、124～324の遺伝子解析を行うことができる。解析後約6～7割の患者で治療薬候補が同定される。しかしながら、実際に治療を受けているのが約1割に限られているのが喫緊の課題である。

がんゲノム医療の課題

治療への到達率を改善するためには、がんゲノム医療の各ステップにおいて工夫をしていくことが必要と考えられる。初めのドライバー遺伝子の同定の段階においても、適切な検体の選択を行わないと、検査自体が失敗することがある。特に増幅の検出を想定する場合には、組織検体の腫瘍細胞割合が50%が推奨されており、これ以下の検体では偽陰性になってしまう可能性がある。血液検体からゲノム解析を行うリキ

ッドバイオプシーでは、腫瘍量や、治療奏効のタイミングによっては、偽陰性になってしまうことがあり、患者選択には注意が必要である。検査で何も異常が検出されなかった場合にも、担当医に適切なフィードバックを行い、検査の成功率を高めることができる。

遺伝子の異常が検出された次のステップとしては、エキスパートパネルにおいて治療薬の検討となる。エキスパートパネルは、がんゲノム医療中核拠点病院や拠点病院にて開催されているが、情報収集によっては解釈に差がでてくることもある。一例として、肺がんの患者でKRAS G12D変異と CDKN2A lossが検出されたとする。KRAS遺伝子は“undruggable”として知られていた癌遺伝子であり、「推奨治療薬は無し」と解釈される可能性も否定できない。しかしながら、近年ではRAS阻害剤の開発が進んでおり、その治験が日本でも行われており、エビデンスレベルはEであるが、バイオマーカーに合致している場合には、3学会ガイダンスでも治験を考慮する事になっており、エキスパートパネルの判断によっては治療推奨となることがある。実際、小生の施設からもこれらの治験へ参加している患者がいる。また、CDKN2A lossに対しては、CDK 4/6阻害剤がメカニズムから考えると治療薬候補となるが、ASCO TAPUR試験の結果にて、CDKN2A異常を持つ肺がん・胆管がんではPalbociclibで治療を行い奏効が認められなかったネガティブデータがあり、治療薬として推奨されない場合が多い。ところが、肺がんではKRAS遺伝子異常が約9割の患者で認められ、

強力なKRAS遺伝子を抑えずに腫瘍のコントロールができるとは考えにくい。そこで細胞周期を制御するCDK4/6阻害剤のみならず、KRAS遺伝子シグナルを下流のMEK阻害剤であるトラメチニブとのコンビネーションで使うと、PR 29%、CBR 56%の成績が診られた。(Kato et al. Clin Canc Res 2021)。このデータに基づき、エキスパートパネルにて2剤併用療法も治療法の実用性としての推奨の候補となる。この1例のように、最新の情報を集め治療法を推奨することが重要となる。

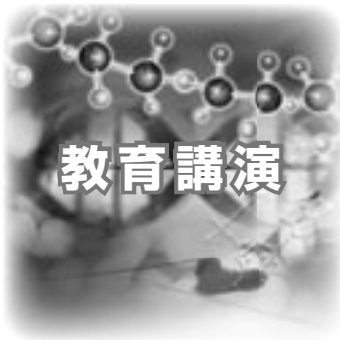
しかしながら、最大の課題は薬剤へのアクセスである。推奨となる薬剤で保険収載されているのはごく一部であり、多くは既承認薬の適応外使用であったり、研究開発中の新薬であることが多い。一番の王道は、治験にて臨床的有用性や安全性を確立して保険収載薬を増やす事であるが、時間がかかる解決策である。その為、現在では治験の他に先進医療や患者申出療養制度などを利用し、様々な治療選択肢を用いての治療アクセスが試みられている。ここでの課題は、これらの情報がまとめられておらず、検索に時間がかかることである。小生の施設では、海外で行われている「薬剤調達専門家」の役割を、がんゲノム医療コーディネーターに担ってもらい、最新の情報を基に治験検索を行い、薬剤到達率の改善に貢献している。

将来展望

がんゲノム医療領域は急速に発展している領域であり、今後も多くの進展が期待されている。中でも近日想定されるのは、DNAに加えてRNAも解析するがん遺伝子パネル検査の保険収載である。東大オンコパネルは2022年7月に薬事承認され、保険収載待ち(2023年8月に保険収載された)である。また、イルミナ社のTSO500や先進医療での登録が終了し、ACT Genomics社のACT Onco+検査も臨床試験での評価が行われている。RNAを含むパネル検査が使われるようになると、構造異常やRNA発現亢進に対する治療の改善が期待される。

また、現在のがん遺伝子パネル検査の保険適応は、標準治療で進行(または進行見込み)であり、late-lineに限られている。これをearly-lineから行うことによる臨床的有用性の改善を評価する先進医療が行われている。FoundationOne CDxを再発が認められた段階で使用するFIRST-DX試験は既に終了し、薬剤到達率を改善することが示された。NCCオンコパネルのファーストラインでの使用を評価するUPFRONT試験も進行中であり、これらの試験の結果に基づき、海外のように再発・転移と診断された段階での遺伝子パネル検査の使用が期待されている。

この他にも、繰り返しのリキッドバイオプシー使用による効果判定や、術後の再発リスク評価、また、遺伝子変異によるネオアンチゲンに対する免疫療法の開発など、遺伝子変異に基づく治療に関しての研究開発は急速なペースで進んでいる。今後も多くのがん患者の予後改善に貢献することが期待される。



教育講演 4 糖鎖とがん

モデレーター 清水 史郎（慶應義塾大学 理工学部）

演者 片桐 豊雅（医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所／
徳島大学先端酵素学研究所）

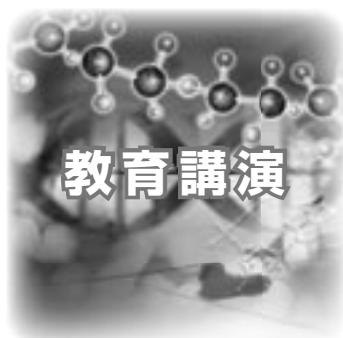
近年、がん研究分野では網羅的遺伝子発現、遺伝子多型解析および次世代シーケンス解析をはじめとする包括的ゲノム解析により、多くのがん関連遺伝子が同定されている。今回の教育講演で片桐博士は乳がんにおいて、網羅的遺伝子発現情報解析を行い、O結合型糖転移酵素の同定およびその機能解析結果を、糖鎖についての背景とともに概説した。

がん細胞の増殖は周囲の微小環境に依存しており、その糖鎖のパターンも微小環境によって異なることが報告されている。特に、正常細胞とがん細胞では糖鎖構造が大きく異なるため、糖鎖および糖転移酵素などを標的とした治療薬開発が行われている。実際、O結合型糖転移酵素が過剰発現することで、通常よりも短い糖鎖修飾が起き、がんの悪性化が起こるといった報告がされている。糖タンパク質に結合する糖鎖には、小胞体で合成されたタンパク質のAsnのアミノ基に修飾されるN型糖鎖と、主にゴルジ体内でタンパク質のSer/ThrのOH基に修飾されるO型糖鎖が存在する。糖鎖修飾は、細胞内局在や安全性の向上、細胞間情報伝達のアンテナなどの役割を担っている。さらに、がんの発生と進行における糖鎖の役割では、腫瘍細胞の解離と浸潤の過程で糖鎖は細胞間の接着を阻害することが知られている。例えば、腫瘍細胞の遊走の過程において、インテグリンはNおよびO型糖鎖の両方でグリコシル化の変化を示している。また、がん細胞の増殖、悪性化に関わる血管新生と糖鎖の関係も報告されており、具体的にはVEGFRの異常なグリコシル化がガレクチンのと

の相互作用を調節し、腫瘍の血管新生が促進することが知られている。

以上のように、がん微小環境と糖鎖は深く関わっていることから、片桐博士はO結合型糖転移酵素ファミリーに着目し、ゲノムワイドトランスクリプトーム解析を通じて、がん特異的なGALNT7を同定し、その基質タンパク質の糖鎖修飾を通じたがん微小環境およびがん細胞の増殖・進展との関係解明を目指してきた。GALNT7はヒト正常臓器では極めて発現が低い一方で、乳がんにおいて高頻度の発現亢進が認められているがん特異的分子である。乳がん細胞におけるGALNT7の機能を明らかにするために、はじめにGALNT7をノックダウン後にプロテオーム解析を行った。興味深いことに多くの小胞体ストレスシャペロン遺伝子の発現低下を認めた。詳細な機能解析の結果、GALNT7はその糖転移酵素活性を通じて小胞体ストレスシャペロンの活性を誘導し、小胞体ストレス応答を恒常的に維持していることを明らかにしている。

現在では、GALNT7による小胞体ストレス応答の持続的活性化のメカニズムを解明とともに、GALNT7糖転移酵素阻害化合物スクリーニングを通じた治療薬の開発を目指している。GALNT7のような糖転移酵素の乳がん細胞における機能解明は糖鎖異常機構の解明につながると考えられると同時に、これらを標的とした薬剤は従来の抗がん剤と比較して、より副作用の少ないものになりうる。



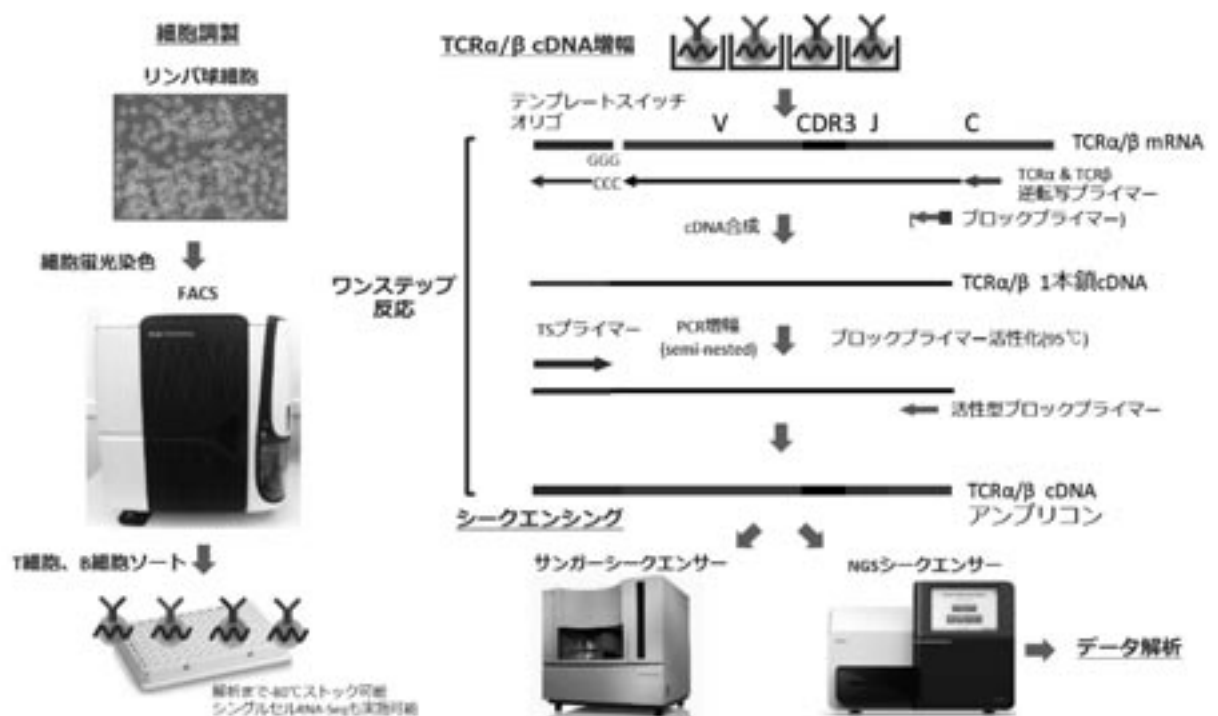
教育講演 5 TCR/BCRレパトア解析の意味合いとその応用

モデレーター 末岡榮三朗（佐賀大学医学部 臨床検査医学講座）
 演者 鈴木 隆二（（独）国病 相模原病院 臨床研究センター
 臨床免疫学研究室／
 Repertoire Genesis株式会社）

教育講演5では、免疫療法における分子標的の解析と臨床への応用をテーマとして、相模原病院臨床研究センターおよびRepertoire Genesis株式会社の鈴木隆二先生に講演いただいた。鈴木先生はMDアンダーソンがん研究所に留学中からの構想であった「網羅的にTCR/BCRレパトアを同定する」に関する技術を開発し、レパトア解析ソフトを完成させ、Repertoire Genesis株式会社を創業された。

講演では免疫応答における受容体の構成と多様性の基礎から始まり、レパトアの解析技術と臨床応用における重要性を非常に明快に説明いただいた。解析技術の発展は、シングルセルレパト

ア解析技術とレパトア解析ソフトの完成により、さらに臨床応用範囲が拡大することも示された。具体例としては以下のようなものがある。(1) 悪性リンパ腫・白血病細胞の検出、(2) 微小残存病変の高感度モニタリング、(3) 骨髄移植後の免疫多様性の評価、(4) 疾患関連 TCR の同定、(5-a) 腫瘍特異的 TCR の同定、(5-b) 樹状細胞療法におけるがん特異的 TCR 遺伝子の単離、(5-c) がんペプチド特異的 TCR 遺伝子の単離、(6-a) がん免疫療法の有効性評価、(6-b) 免疫チェックポイント阻害薬、(6-c) 細胞免疫療法、(7) TCR トラッキング、(8) ウイルス抗原特異的 TCR/BCR の探索など、免疫の仕組みになじみの少ないモデレーターに



鈴木隆二先生より引用掲載許可

シングルセルレパトア解析技術

とってもワクワクする内容の連続だった。講演時間が限られていることもあり、鈴木先生も講演内容を相当厳選されたと推察するが、血液腫瘍のクローナリティーや造血幹細胞移植後の免疫系の再構築の解析など、実臨床での課題と照らし合わせるとレパトア解析の意義をより理解しやすくする構成となっていた。成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) における佐賀大学との共同研究やゲノム編集 T 細胞の製造における広島大学との共同発事例などにも言及され、臨床への応用範囲が着々と拡大していることが推測される内容であった。

鈴木先生は「免疫系が持つ潜在的な医療応用へのポテンシャルを十分に活かしきれていなかった」と言及され、「免疫レパトアの解析とがん細胞遺伝子変異から抗原を探索する「抗原予測解析」により、免疫系に関わる幅広い疾患分野で新薬や治療法、診断法に有益な情報をもたらす」と自らの研究を総括されている。後半では固形癌のネオエピトープの同定と創薬への応用や、感染症免疫における抗原探索へと話題が広がり、本学会参加者の様々な分野の研究者にとっても満足いただけたのではないかと感じている。



Year in Review 1 複合がん免疫療法のUp-To-Date

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学）
演 者 荻野 広和（徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科）

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の登場によりがん診療の概念は大きく変わった。その特徴として長期的な治療効果が挙げられる一方、ICI単剤での奏効割合の低さや早期PD症例の存在など、抱える課題も多い。このような背景から現在様々な「複合がん免疫療法」の開発が進められているが、本セッションでは、徳島大学病院呼吸器・膠原病内科の荻野広和氏より、①現在臨床応用されている複合がん免疫療法の作用機序および最新の臨床成績について、②現在開発中の複合がん免疫療法について、また③腸内細菌叢を標的とした治療開発について紹介された。

講演ではまず、抗腫瘍免疫応答を理解するうえで必要となる「がん免疫サイクル」および「腫瘍微小環境」の概念について概説され、臨床応用されている複合がん免疫療法を、抗PD-1/PD-L1抗体＋殺細胞性抗がん剤、＋抗CTLA-4抗体、＋血管新生阻害薬に大別し解説された。殺細胞性抗がん剤との併用では、それが持つ免疫原性細胞死の誘導および免疫抑制細胞の除去がICIと併用する根拠となる。これまでに、ICI登場以前の標準化学療法レジメンにICIを上乗せする形で種々の標準レジメンが確立されているが、ICIと併用すべき至適抗がん剤については検討の余地があることをご自身らの研究成果をもとに提起された。一方CTLA-4抗体との併用治療においては、抗PD-1/PD-L1抗体単剤治療による効果が期待しづらい腫瘍微小環境を、制御性T細胞の除去や細胞傷害性T細胞の腫瘍局所への動員効果をもって克服し得るが、有害事象が問題となることを説明された。血管新生阻害

薬との併用に関しては、VEGFが持つ免疫抑制作用の阻害のみならず、fibrocytes（線維細胞）を介した機序が薬効を規定し得るというご自身らの研究成果を紹介された。

現在開発中の複合がん免疫療法として、抗LAG-3抗体がFDAの承認を受け第3のICIとなったこと、その他抗TIGIT抗体、抗CD73抗体、抗NKG2A抗体に関する最新の臨床試験成績について説明された。

最後に腸内細菌叢と抗腫瘍免疫応答の関係について基礎的な背景を概説されたのち、糞便移植やプロバイオティクスとICIの併用効果に関する臨床試験成績を紹介された。

今回のYear in Reviewは、現在種々のがん種に対して積極的に行われている複合がん免疫療法が持つ可能性や課題、そして今後の展望についての的確に提示していただいた。今後この領域における基礎・臨床研究の更なる発展を期待したい。



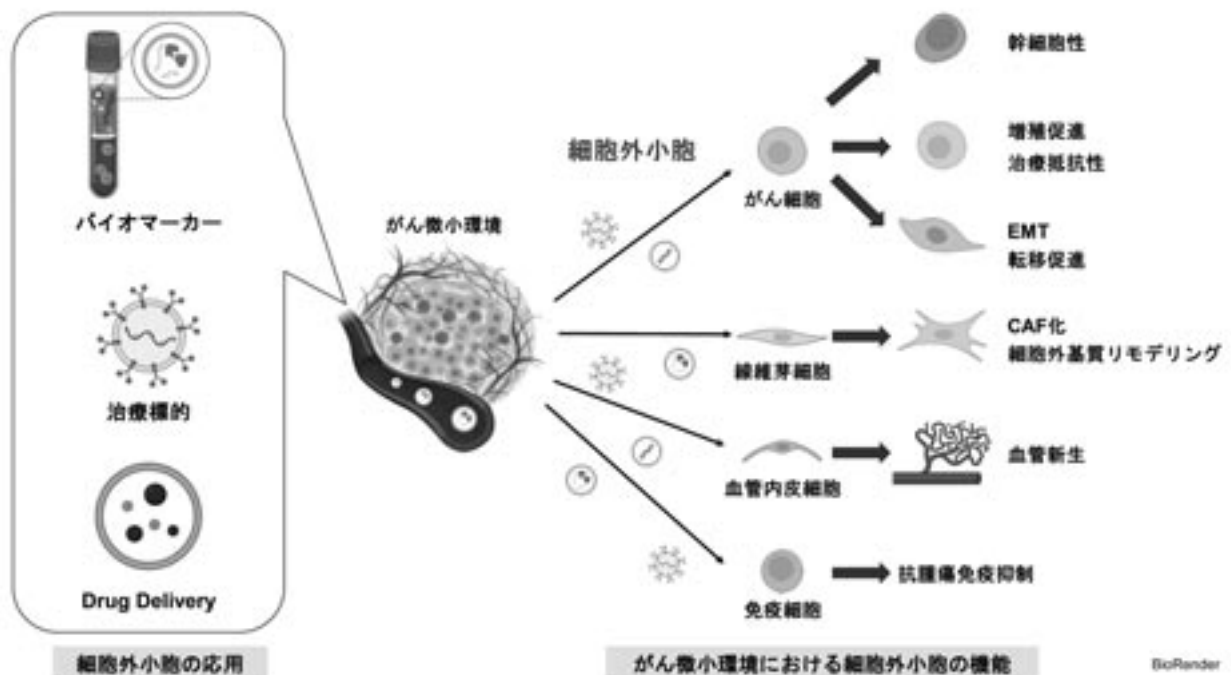
Year in Review 2 細胞外小胞とがん

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)

演者 高橋 暁子 (公益財団法人がん研究会 がん研究所
細胞老化研究部/NEXT-Gankenプログラム
がん細胞社会成因解明プロジェクト)

Year in Reviewでは、老化細胞とがん細胞が分泌する細胞外小胞の研究をされている公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化研究部の高橋暁子先生に「細胞外小胞とがん」についてご講演頂いた。細胞外小胞 (Extracellular Vesicles, EVs) は、細胞から分泌される微細な小胞であり、2018年に国際細胞外小胞学会 (ISEV) によって、その呼称が提唱され現在では広く使用されている。EVsの中でも、50から150nmのサイズで後期エンドソーム (Multivesicular body, MVB) によって産生されるものがエクソソーム (Exosome) とよばれ、日本でも広く知られた呼称である。それよりも大きいサイズの小胞で、細胞膜から産生されるものはMicrovesicles、Ectosomes、Microparticles

などと呼ばれ、そのサイズや産生経路の違いだけでなく機能性も異なることが示されている。近年、これらの研究分野の論文数はがん領域で飛躍的に増加しており、10年前と比較して10倍以上の増加という、非常にホットな研究領域である。EVsは、由来となる細胞種でその特性も異なることから、EVs上の蛋白質や脂質、内包するRNAや代謝物を検出することによるバイオマーカーとしての応用も進んでいる。EVs上には、がん特有の蛋白質が20種類以上存在していることが明らかにされており、バイオマーカーや治療標的分子として着目されている。内包されるRNAのうち、マイクロRNAなどの機能性非コードRNAも様々ながん種においてバイオマーカーとして報告されている。EVsの生合成経路の異常



は、エクソソームの特性や分泌量、転移能、がん免疫の制御、がん微小環境の改変など、多様ながん細胞の特性に影響することが知られている。また、間質の老化細胞から分泌されるEVsが、がん細胞の進展にも寄与するデータが示されている。高橋らは、老化細胞および早老症であるウェルナー症候群患者由来の細胞から放出されたEVsにおいてATP6V0D1とRTN4が顕著に増加していたことを新たに報告している。興味深いことに、これら2つの蛋白質は、老化マウスの血清のEVsにおいても有意に増加していたことから、生体内の老化細胞の指標となる可能性を示唆するものであり、今後、がんの発症や進展との関わりが明らかにされることを期待したい成果である。Exosomeは、臓器特異性を示す特性を利用して、様々なモダリティのドラッグデリバリーシステム（Drug delivery system、DDS）としても注目されており、すい臓がん、肝臓がん、リンパ腫など様々ながんで臨床試験が実施されている。以上、がん微小環境における細胞外小胞の機能は多様であり、バイオマーカーの開発、治療標的としての創薬への応用、DDSとしての利用など、がん分野における大きな研究発展が期待される（図参照）。



Year in Review 3 AIを活用した日本人肺がんの統合マルチオミックス解析

モデレーター 浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所
医療AI研究開発分野)

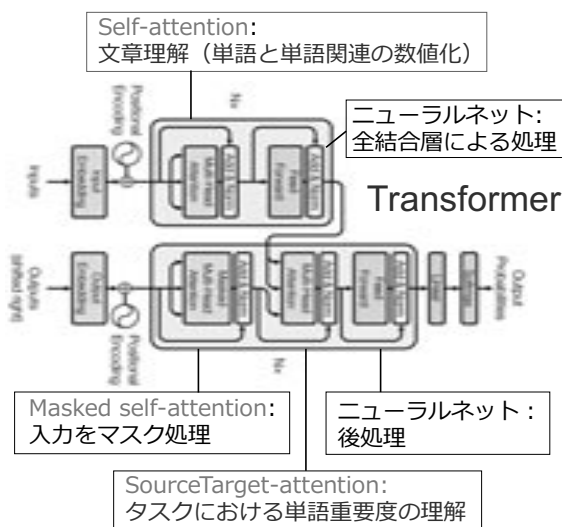
演者 浅田 健 (理化学研究所革新知能統合研究センター
がん探索医療研究チーム)

Year in Review 3では、「AIによるがん研究の臨床応用と創薬」というタイトルで、理化学研究所の浅田健博士にご講演いただいた。浅田博士は肺がんの中でもドライバー変異が見つからないpan-negative症例に注目し、AIを活用したマルチオミックス解析研究を精力的に進められている。2019年の1月下旬に開催された第一回日本メディカルAI学会ではがんとconvolutional neural networkを利用した解析結果を報告し、優秀賞を受賞している。

講演では (1) AIの発展 (歴史) とがん研究への展開、(2) 最新のAI動向と今後のがん臨床応用 (Transformer, ChatGPT, AlphaFold2 など)、(3) 日本人肺がんpan-negative症例における最新の研究成果としてAIを活用した統合マルチオミックス解析の3本立てで発表された。

(1) については、機械学習とがん研究の関わりから始まり、第一次、第二次、第三次AIブームの要約、そしてがんにおける深層学習技術を活用した解析論文を紹介された。

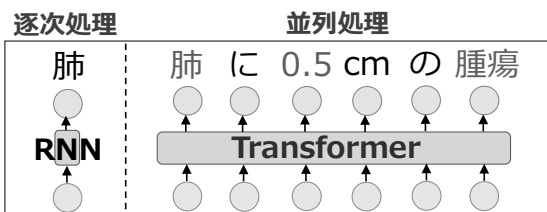
(2) では最初にTransformerに関連した歴史 (AttentionからGPT4まで) を紹介し、その後に画像生成モデル、昨今のzero・one・few shot学習と大規模言語モデル、Transformerの背景とモデル構造の説明 (Figure_1)、そしてCPUとGPUの処理能力 (逐次処理と並列処理) の差異については動画を用いて説明された。また2023年に報告されたTransformer関連の最新の医学研究論文を複数報、がん臨床研究への貢献を踏まえながら紹介された。続いてタンパク質立体構造予測とAlphaFold2に関して、これまでの立体構造モデルとの違いとともにAlphaFold2の性能



Scaled dot product attention:
スケール化内積注意機構

$$\text{Attention}(Q, K, V) = \text{softmax}\left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}}\right)V$$

Scaled dot product attention
=> single-head attention
Multi-head attention :
Self-attentionを並列処理



RNN: recurrent neural network

やモデル構造を説明され、特に創薬に関係する観点から重要性を説明された。

(3) では日本人肺がんpan-negative症例の研究成果を発表された。なおモデレーターを勤めた私、浜本が代表を務める官民研究開発投資拡大プログラムPRISMで国立がん研究センター研究所と中央病院の協力によって収集・構築された世界最大規模の日本人肺がんデータベースを利用して解析を行った旨、紹介された。本研究の重要性としては、日本人肺がんではEGFR変異症例が50%以上を占めるものの、欧米系肺がんではKRAS変異症例が主たるドライバー変異であり人種差が示唆されている。つまり日本人肺がん研究では日本人データセットを利用する必要性を強調され、その中でも変異が見つかっておらず治療法が限定されるpan-negative症例（3割程度）に注目して解析したと研究背景を述べられた。研究成果としてはゲノム・エピゲノム・トランスクリプトームに臨床情報と機械学習を活用した統合マルチオミックス解析から、pan-negative症例においてMAML2遺伝子の発現低下が明らかとなり、その発現低下にはゲノムの変異およびエンハンサー活性の低下（H3K27acヒストンマークの低下）が見出された。また一連の解析結果から4つの予後予測マーカーを見出し、続く教師なしクラスタリングと発現変動遺伝子解析から、網羅的な予後予測マーカー・創薬標的遺伝子を見出す解析パイプラインを構築され

た旨、発表された。

以上に述べたように、前半にがん研究分野とAIの歴史や背景そして最新の論文を紹介され、後半では実際に浅田博士が行なっているAIを活用した最新の研究成果が報告なされ、本セッションの目的である「AIによるがん研究の臨床応用と創薬」の座学と実学の両方の観点からわかりやすく説明された貴重な講演であった。進歩の早い情報科学分野と将来的な医療への貢献を志向した内容であり、今後の益々の発展が期待された。一方で浅田博士が最後に述べたように今後も医療AIとの繋がりは深くなっていくと予想されるものの、医療AIにも解決すべき課題が散見されるため、注意深く確実な研究と実証を進める事により、一人でも多くの患者さんに貢献できる研究成果が得られることを期待している。



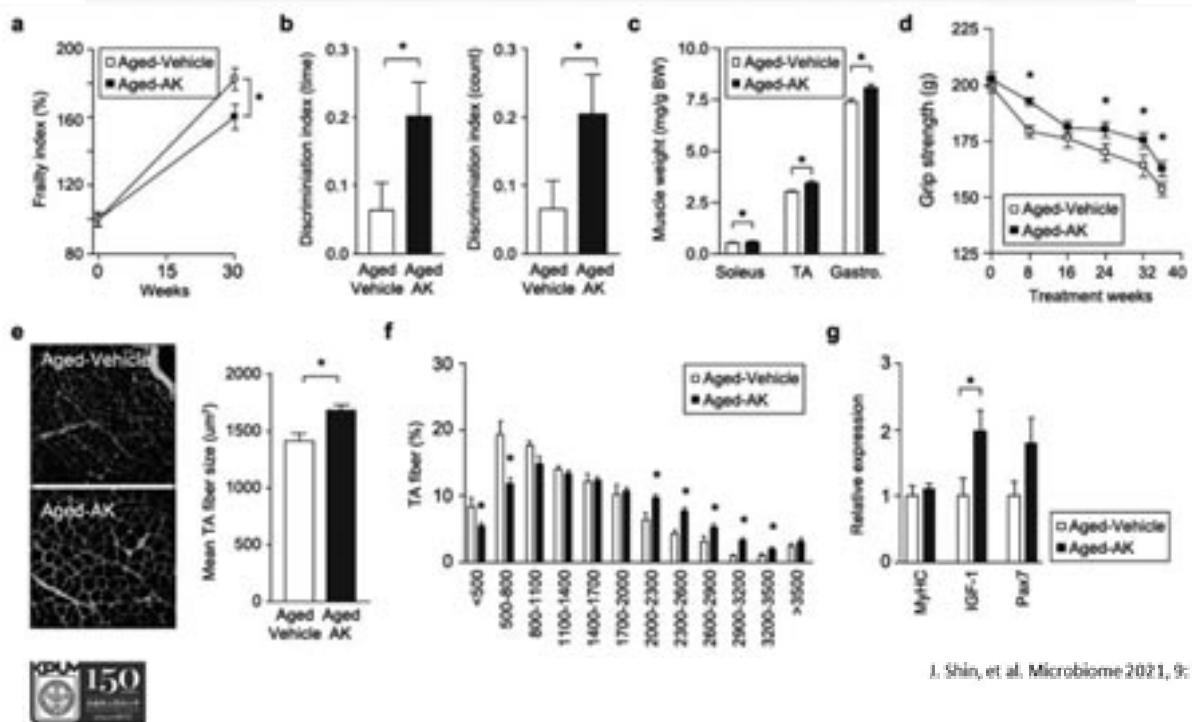
Year in Review 4 腸内細菌とがん

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)
 演者 内藤 裕二 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体免疫栄養学)

Year in Review 4 では、最近、医学・医療のあらゆる分野で注目されている腸内細菌について、第一人者の京都府立医科大学大学院医学研究科生体免疫栄養学の内藤裕二教授にご講演頂いた。内藤先生は、私の研修医時代、胃カメラや大腸カメラをご指導頂いた先輩です。内藤先生は、消化器内科の臨床、研究を精力的にされておられるだけでなく、農林水産省農林水産技術会議委員や2025大阪・関西万博大阪パビリオンアドバイザーも兼務され、幅広く活躍されています。腸内細菌に関する原著論文や著書も多く、各メディアから引っ張りだこの先生です。

がん発症・進展に腸内細菌も大きく関わっていることが近年分かって来てました。本 Year in Review 4では、ガットフレイルの概念・診断・病態について紹介頂きました。フレイルとは医学用語である「frailty (フレイルティ)」の日本語訳で、病気ではないけれど年齢とともに筋力や心身の活力が低下し介護が必要になりやすい健康と要介護の間の虚弱な状態のことを指します。「ガットフレイル」とは胃腸の働きの「虚弱化」という意味で内藤先生が名付けられました。重要な点はガットフレイルが種々の疾患の増悪因子、慢性炎症の原因、フレイルの選考要

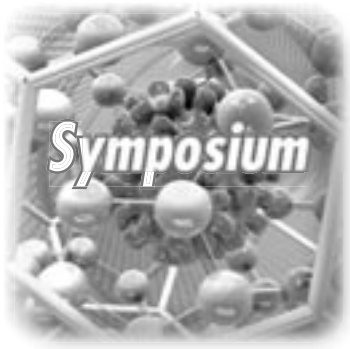
高齢マウスにAkkermansia菌を投与すると、健康寿命が延長する



I. Shin, et al. Microbiome 2021, 9: 240.

因となる可能性があることをご自身の研究結果を基に、ご説明されました。ガットフレイルのスクリーニングには、1. 胃痛・胃もたれ症状、2. 便秘・下痢などの便通症状、3. 腹痛・腹部膨満感、4. ストレス関連症状、5. 食欲低下・体重減少などが候補症状となるとのことでした。そしてガットフレイルの病態には粘液分泌の低下、タイトジャンクションの低下、蠕動運動の低下細胞回転の低下、幹細胞異常、老化細胞の増加などが関与するが、腸内細菌叢とその代謝物の役割が注目されているようです。腸管粘膜細胞の老化（Aging Gut）を抑制する、あるいは若返りさせること（Rejuvenation）がガットフレイルの対策となる可能性も指摘されていました。高齢マウスにAkkermansia 菌を投与すると、健康寿命が延長するなど、数多くの研究成果をお話いただきました（図）。

今後さらにガットフレイルに関する病態解明が進み、それを基盤とした全く新しいがん分子標的治療薬の開発も期待できる素晴らしいご講演でした。



シンポジウム 1 標的を射抜け！ (低分子・中分子・抗体)

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)

本シンポジウムは、本学術集会テーマとして掲げられている「標的を射抜け！」を軸として、低分子・中分子・抗体を含む横断的、基礎的・前臨床研究から臨床開発までカバーされた縦断的な内容に関して、6名の領域トップランナーの先生方をご発表された。

掛谷秀昭先生 (京都大学) :

アスパラギン合成酵素 (ASNS) は、L-グルタミン (L-Gln) を窒素源として、L-アスパラギン酸 (L-Asp) からL-アスパラギン (L-Asn) を合成する酵素であり、L-Asnのde novo合成における律速酵素である。ASNSは、肺がん、大腸がん、急性リンパ性白血病などで高発現が報告され、がんの悪性化・再発や薬剤耐性に寄与する分子標的として注目されている。ASNS阻害剤を開発するためにin vitroスクリーニング系を確立し、天然物ライブラリーを用いてスクリーニングされ、糸状菌Stachybotrys属が生産するbisabolane型メロテルペノイド構造を有するbisabolosqual A (Bis A) を見出された。Bis AはASNSのC末端領域に結合し、ASNS活性を阻害することが明らかとなった。Bis Aはヒト肺腺癌A549細胞に対して顕著な増殖抑制を示し、その増殖抑制効果はL-アスパラギナーゼ (L-ASNase) 共処理により増強されたのに対して、L-Asnの添加により減弱した。A549細胞において、Bis AのASNS安定化効果がcellular thermal shift assay (CETSA) 法により示唆されるとともに、ASNSを標的とした分子標的抗がん剤の有望性も示された。

大里祐樹先生 (大阪大学) :

大腸がん浸潤先進部における細胞間相互作用が検討され、分子標的を同定が進められた。大腸癌の空間的トランスクリプトームデータと公開された単一トランスクリプトームデータを対象に統合解析され、浸潤先進部における細胞種を特定し、それらの細胞間相互作用が示された：浸潤先進部に集簇している大腸癌細胞集団が2種類存在している事、この癌細胞集団と共に局在する間質細胞 (SPP1+マクロファージ (mΦ)) が同定された。この2種類の大腸癌細胞の内一方の細胞集団は癌幹細胞様の癌細胞集団であり、この癌幹細胞様の細胞集団はHLA-Gを分泌し、SPP1+mΦに分化誘導する。SPP1+mΦは大腸癌細胞に増殖能・浸潤能・免疫寛容に関与する可能性が示され、大腸癌20例の免疫組織染色、HLA-Gの機能解析を行う目的のためのin vivo実験データが示された。

池成基先生 (国立がん研究センター東病院) :

急性骨髄性白血病 (AML) において、FLT3阻害薬、BCL-2阻害薬、IDH阻害薬によりAML診療は大きく変革されつつある。多施設共同ゲノムスクリーニング試験であるHematologic Malignancies (HM) -JapanにおいてAML患者の変異解析が行われ、FLT3変異が検出されたAML患者は22-28%であった一方、現在開発中のメニン阻害薬のターゲットとなりうるNPM1変異、KMT2A再構成、NUP98融合遺伝子が合わせて27%にみられた。また、固形がんでの分子標的薬 (MEK阻害薬など) が利用可能なRASシグナル

関連遺伝子変異（KRAS変異，NRAS変異，PTPN11変異など）が24%、GISTの代表的な治療ターゲットであるKIT変異が9%に検出された。AMLにおけるアクションナブル変異の分布が示され（図1）、開発進行中の新規治療について提示された。

小島研介先生（高知大学）：

BCL-2 family蛋白は、pro-apoptotic、anti-apoptotic、executor分子の3群からなる。BCL-2 family阻害薬は、anti-apoptotic BCL-2 familyを標的にして阻害し、前二者のバランスを崩すことで白血病細胞死を誘導する。BCL-2に白血病細胞の生存を大きく依存する慢性リンパ性白血病、BCL-2以外のanti-apoptotic BCL-2 familyにも生存を依存する急性骨髄性白血病に対するBCL-2阻害治療に関し、治療コンセプトから標的シグナル、バイオマーカー、今後の臨床的課題が示された。

米阪仁雄先生（近畿大学）：

EGFR阻害薬への耐性ではEGFR遺伝子の二次的変異などが原因となり、新たな治療戦略を要する。抗体薬物複合体（ADC）は、モノクローナル抗体に細胞障害性化合物を結合させた薬剤で、腫瘍を選択的に攻撃する。抗HER3モノクローナル抗体パトリツマブのEGFR遺伝子変異型肺癌への抗腫瘍効果は限定的であるが、同抗体をADC化したパトリツマブ デルクステカン（HER3-DXd）は前臨床試験においてEGFR変異型肺癌に対する抗腫瘍効果を認めた。HER3はEGFR変異型肺癌、特にEGFR阻害薬に対し耐性を獲得した腫瘍で高発現である（図2）。HER3-DXdのEGFR変異型肺癌を対象とした早期臨床試験では、標準治療抵抗例を対象としているにもかかわらず奏効率39%、無増悪生存期間中央値8.2カ月と優れた効果を認めた。HER2遺伝子増幅を伴う大腸癌はEGFR阻害薬に対し耐性を示すが、抗HER2 ADCのトラスツズマブ デルクステ

HM-SCREEN 02: Pathogenic & targetable mutations

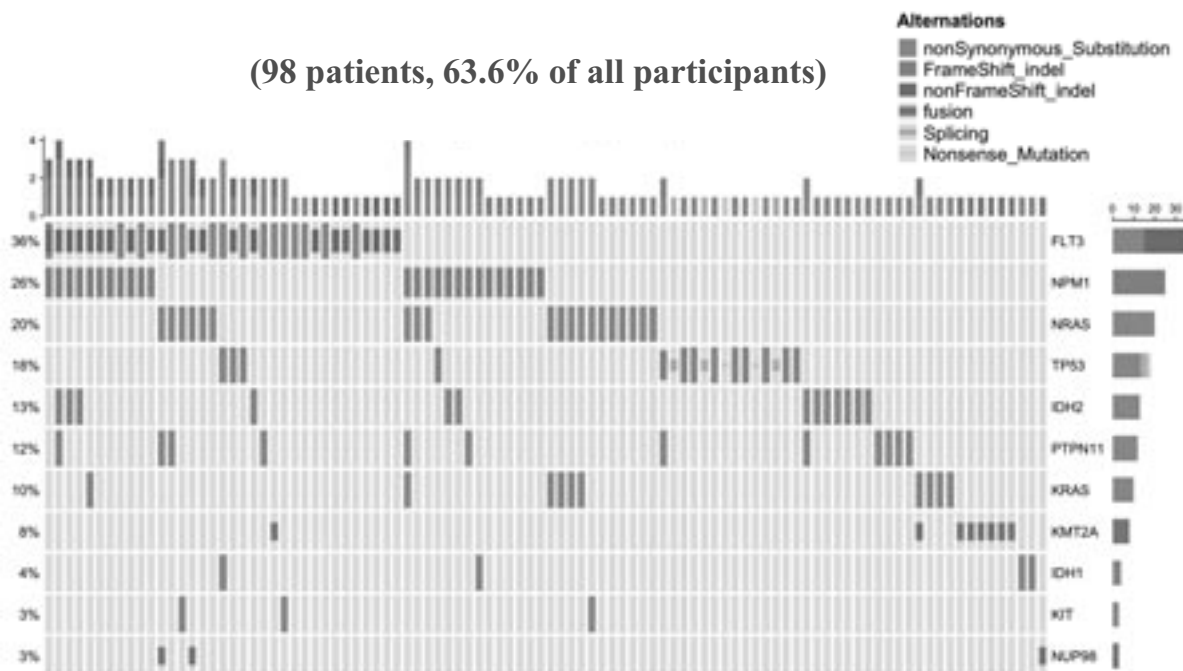
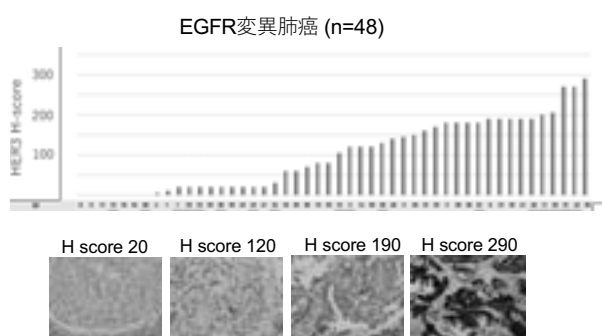


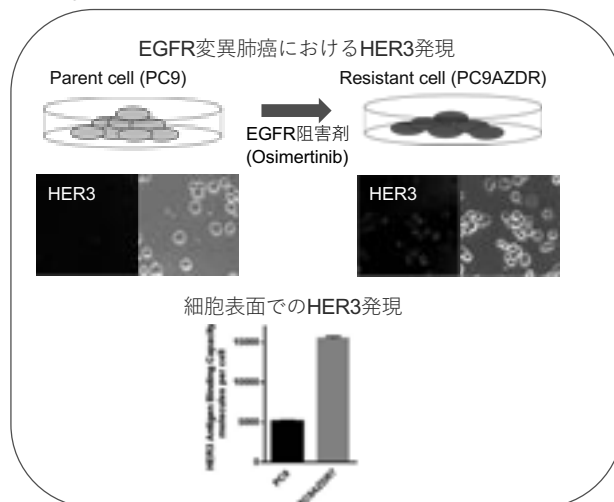
図1

EGFR変異肺癌とHER3の関係

①EGFR変異型肺癌ではHER3は高発現



②さらにEGFR阻害剤耐性後にHER3の発現が亢進



Yonesaka K, et al. Clin Cancer Research 2022
Yonesaka K, et al. Oncogene 2019

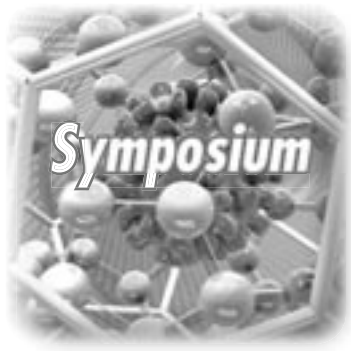
図2

カン (T-DXd) には高い感受性を認めた。様々な標的に対するADCが開発中であり、難治性腫瘍に対して不可欠な治療オプションになることも示唆された。

佐藤和秀先生 (名古屋大学) :

近赤外光線免疫療法 (Near Infrared Photoimmunotherapy: NIR-PIT) は近年開発進行中であり、細胞を特異的に標的する抗体に近赤外光線に反応する光感受物質であるIR700DXを付加した分子標的治療である。HER2 受容体に対するADCであるT-DM1にIR700DX をさらに付加する (T-DM1-IR700) ことで、DM1 誘導体を近赤外光線で遊離させ、遊離したDM1 誘導体は抗体の作用で集積した腫瘍細胞の近傍の腫瘍細胞への抗腫瘍効果を出すことが確認され、“光バイスタンダー効果”とされた。NIR-PITの治療効果も同時に発出できることから、抗体が結合した抗原陽性細胞はNIR-PIT効果で破碎し、近傍の抗体が結合していない抗原陰性がん細胞は遊離したDM1の抗癌作用を出す2重の効果 (Smart ADC) が示された。

これらの研究成果はがん治療における新たな標的と治療戦略を提供するものであり、今後の臨床応用に期待されます。さらなる研究と臨床試験の進展によって、患者の治療効果向上や生存率の向上に寄与することが期待されます。



シンポジウム 2 女性科学者シンポジウム

モデレーター 大谷 直子（大阪公立大学大学院医学研究科）
後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所）

6月22日木曜日14:00~16:00に、シンポジウム2：女性科学者シンポジウムが開催された。女性科学者シンポジウムは、昨年に引き続き今回が二度目である。

最初の3席は公募からピックアップされた興味深い若手研究者のご発表である。

公募第一席は、近畿大学医学部の倉由吏恵先生で、「前立腺マウスモデルを用いたアンドロゲン受容体標的治療に対する分子および免疫応答の評価について」ご講演をいただいた（図）。Pten/Trp53遺伝子ノックアウトしたマウス前立腺がんモデルを用いて、アンドロゲン除去療法（ADT）と抗アンドロゲン薬に対する耐性のメカニズムを解析した。ADT単独と、ADTと抗アンドロゲン薬のアパルタミド併用にてマウスを治療した結果、治療反応群と抵抗性

群に分けられた。ADT抵抗性は、核のAR活性、リン酸化PRAS40に関連し、ADT/アパルタミド併用に対する抵抗性は、AKTパスウェイの活性化と関連していた。治療反応群はT細胞の活性化が高く、治療抵抗性群はMDSCの増加が認められた。ヒトの治療戦略に有用な知見が得られている。

第二席は、大阪公立大学大学院医学研究科のヴトゥン フェン先生で、「規則的な運動はオンコメタボライトKynurenineを減少させることで肥満誘導性肝がんの進展を抑制する」ご講演をいただいた。規則的な運動が非アルコール性脂肪肝関連肝細胞がんの発生を予防するメカニズムは不明である。マウスに発がん物質を投与しつつ、高脂肪食を摂取させて起こる非アルコール性脂肪肝関連肝細胞がんモデルを用いて、規則的な運動がもたらす効果を解析した。その結果、筋肉において

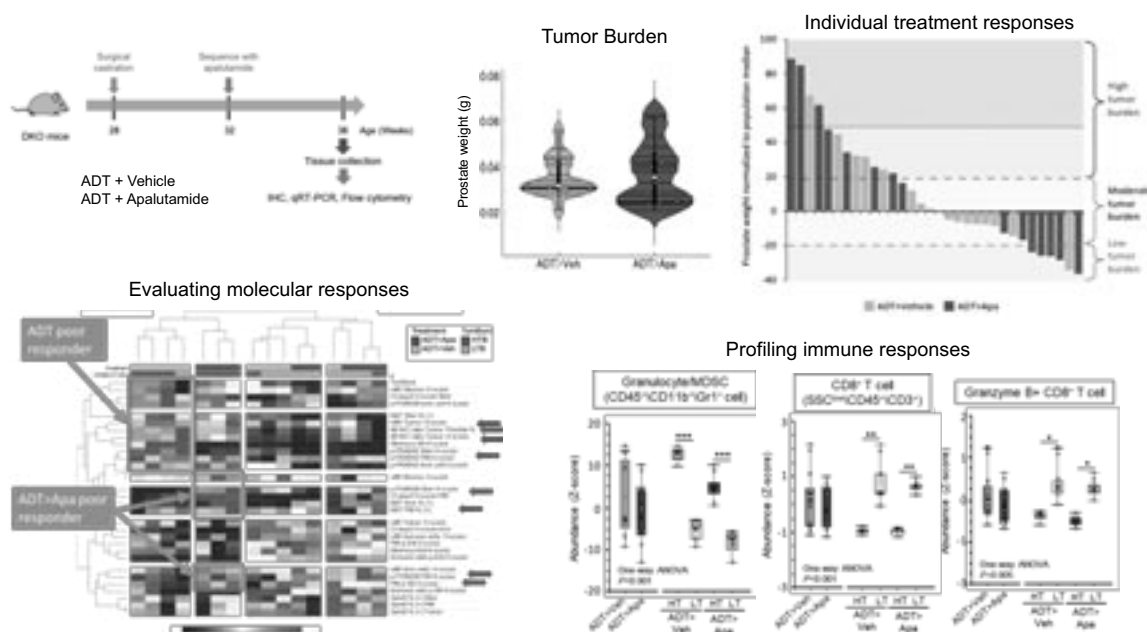


図1

Kynurenineを分解する酵素KAT3の発現が上昇することを見出した。Kynurenineは、抗腫瘍免疫応答を抑制させるオンコメタボライトである。以上より、運動によって筋肉内で発現上昇するKAT3がKynurenineを分解することによって腫瘍免疫を活性化させ、肝細胞がんの発生を予防できる可能性が示された。直ちにがん予防につながる興味深い結果である。

第三席は、がん研究会・がん化学療法センターの大橋愛美先生で、「細胞選択的な抗がん活性を示す新規CDK 阻害剤Azalamellarin 4の作用機序に関する解析」のご講演をいただいた。Azalam4は、海洋天然物を人工的に構造変換した合成誘導体で、一部のがん細胞株のみ強い抗がん効果を示すことがわかっている。今回、がん化学療法センターで開発した薬効評価システム（JFCR39）細胞株を用いて、細胞死誘導効果、遺伝子発現プロファイル等網羅的な解析を行った。その結果、Azalam4による細胞選択的アポトーシス誘導効果は、CDKの抑制によるものと結論づけられた。ユニークな抗がん剤として、臨床応用まで進めることが期待される。

後半は指定演者の3名の先生にご講演を賜った。指定演者の第1席は北海道大学大学院薬学部の小川美香子教授で、「光を用いた新しいがん分子標的治療法」と題してご講演をいただいた。本講演では、近年注目されている光免疫療法（Photoimmuno therapy, PIT）の抗癌メカニズムについてご教授いただいた。PITでは、がん細胞の膜抗原に結合する抗体にSiフタロシアニン誘導体（IR700）を結合させた抗体-IR700複合体を光反応性薬剤として用いる。細胞膜上の抗原に抗体が結合した状態で、IR700の凝集体が形成されると膜抗原抗体複合体ごと変形や凝集体を生じ、がん細胞膜が傷害され細胞膜の破壊につながるということである。細胞膜が傷害されると、細胞からDAMPsが放出され、免疫原性細胞死（Immunogenic cell death：ICD）に至る。ICDが生じると細胞死に伴い樹状細胞の活性化が生じ、抗腫瘍免疫の賦活化が生じることで、二次的な抗がん作用に繋がることもPITの有効な抗腫瘍

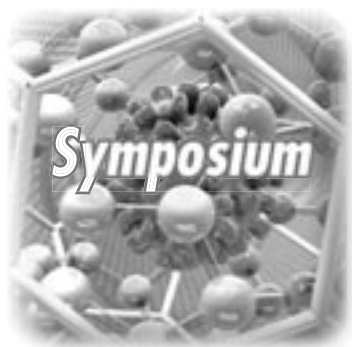
メカニズムと考えられるとのことであった。

指定演者の第2席目では、中外製薬・研究本部バイオ医薬研究部の櫻井実香先生に、「腫瘍選択的CD137アゴニスト抗体医薬品の創製」と題してご講演いただいた。櫻井先生のグループは抗腫瘍効果をもたらすT細胞表面のCD137を活性化する方法を開発されている。そのなかで2つの方法を紹介された。ひとつめは、腫瘍に高濃度に存在し、正常組織はほとんど存在しないことが知られる細胞外ATP依存性にCD137結合する抗CD137アゴニスト抗体、STA551を開発された内容であった。STA551はATP存在下のみでCD8T細胞からのIFN- γ 産生を誘導することが示された。がん組織と正常組織のATP濃度の違いに着目した非常に素晴らしい抗体薬の創生であるという印象であった。もうひとつは、1つの抗体で、CD3/CD137の両方を活性化しうる二重特異性抗体、Dual-Igを開発され抗がん効果を示されていた。こちらも非常に興味深い抗体である。

指定演者の第3席目は、岐阜薬科大学薬学部の永澤秀子先生に「がんの酸化的ストレスを標的とする化学ツールの開発と治療戦略」と題してご講演をいただいた。がん細胞は様々なストレスに対し抵抗性を獲得している。永澤先生のグループはストレス環境を標的とする化学ツールの開発に取り組まれている。ROS産生に重要な自由鉄（Fe²⁺）の動態が不明であったが、先生のグループではフェロトーシスの初期にリソソームやERで二価鉄が上昇することを蛍光センサーにより確認されており、さらに、がん細胞の機能不全ミトコンドリアを標的とするケージド過酸化物を開発された。

これらの指定演題3演題で紹介された研究成果は、それぞれの特徴をもった抗腫瘍効果をもたらす有望な分子標的薬と考えられ、今後の実用化が期待される。

公募発表は二人の座長と、永澤秀子先生、藤田直也先生によって採点され、今年のシンポジウム賞は、倉由吏恵先生が受賞された。木村晋也会長より賞状と副賞（高級有田焼引換券）が授与された。



シンポジウム 3 産学連携シンポジウム アカデミア創薬 ー出口戦略とその展望

モデレーター 秋永 士朗 (NANO MRNA株式会社
(旧 ナノキャリア株式会社))

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 分子生物治療研究部)

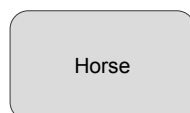
本シンポジウムでは、本学会の継続的なテーマである産学連携によるがん分子標的治療薬の創製について、主としてアカデミア創薬の観点からその出口戦略および展望について議論しました。最初に産学両方のご経験をお持ちである芹生博士に基調講演をして頂き、次いで知財戦略の教育的レビューを南川博士にお願いしました。その後で、アカデミア創薬の成功例として、清宮博士のタンキラーゼ阻害剤の非臨床研究および松本博士のHGFの開発の経緯につきご講演頂きました。

医薬品開発能力推進機構 (DDCP) ・代表理事で内科医師の芹生博士は医学博士号を取得後、ハイデルベルグ大学でALLのMRD臨床研究を実施後企業に転身され、シエーリング、BMS、大塚製薬で部長、執行役員、取締役を歴任され、多くの医薬品の製造販売承認と市販後活動 (い

わゆる育薬活動) を経験された。本基調講演では、ヘルスケアの進化、産学連携、人材育成の3点について幅広い視点からご講演頂いた。産学連携での創薬に関してはベンチャーキャピタリストのアセットを見る視点として、競馬のアナロジーから、Horse (化合物)、Jockey (チーム)、Audience (市場規模・機会) の3点を重視することを紹介頂き (図1)、開発資金の調達には企業の成長のフェーズで異なる点、発明者は自身のアセットを過大評価してしまう傾向があり、開発段階だけでなく上市後の育薬も見据えた価値最大化の視点を持つ必要性を指摘された。その為には知財管理、開発戦略、薬剤の安定供給、市販後体制の検討も重要なポイントとなる。一方、アカデミアアセットをベースとするベンチャー起業における課題として、資金の不足と共に人材の不足を挙げられ、スタートアッ

ベンチャーキャピタリスト (Venture Capitalist) が注意深く見る点 (米国)

競馬のアナロジー



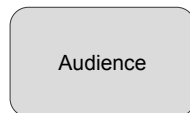
Horse

- **テクノロジー・化合物**
どれほど革新的で (標準治療が変わってしまうくらい) ・差別化されていて (臨床医学的に意味のある) ・強い知財を持っているか



Jockey

- **チーム**
どれだけの専門性を有するメンバーが居て、健全な組織文化とマネジメントが存在しているか。離職率が高い組織、toxicな文化がある組織は敬遠される。



Audience

- **市場規模・市場機会**
どれだけの市場規模が存在し、その中で価値を提供できそうか
例: 巨大市場の小さな一部を狙うか、小さな市場で大きなシェアを狙うか

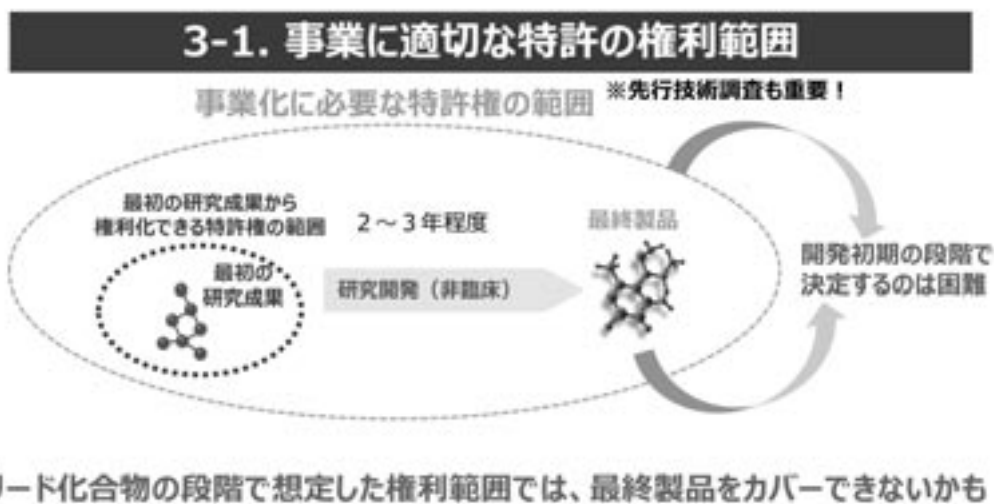
DDCP All Rights Reserved

図1

プ企業を経営する優秀な実用化経験者（主に企業人材）の不足があり、これが産学連携での創薬を阻む要因となることを指摘された。人材不足を解決する手段としては、人材の育成が必須であり、その為には様々な系統的な学びの機会を創出・運営されており、具体的には医薬品開発能力促進機構が企画する勉強会「MD Café」の開催、製薬医学の入門書『製薬医学入門 くすりの価値最大化をめざして』の出版とその講演、および新PharmaTrain教育コースを含む日本製薬医学会の教育活動などを行っている。これらの活動により、新しい医療による未来の創造、患者さんへの貢献を念頭にワクワクするチャレンジを継続されている。

日本医療研究開発機構（AMED）実用化推進部の南川博士は、産学連携に向けた知財戦略を概説するとともに、AMEDの実用化支援を紹介した。博士はまず、特許権の基本に関するレクチャーを通じて、優れた研究成果であっても知的財産権がなければ企業は実用化に協力できず、患者に届かないことを強調した。知財に関

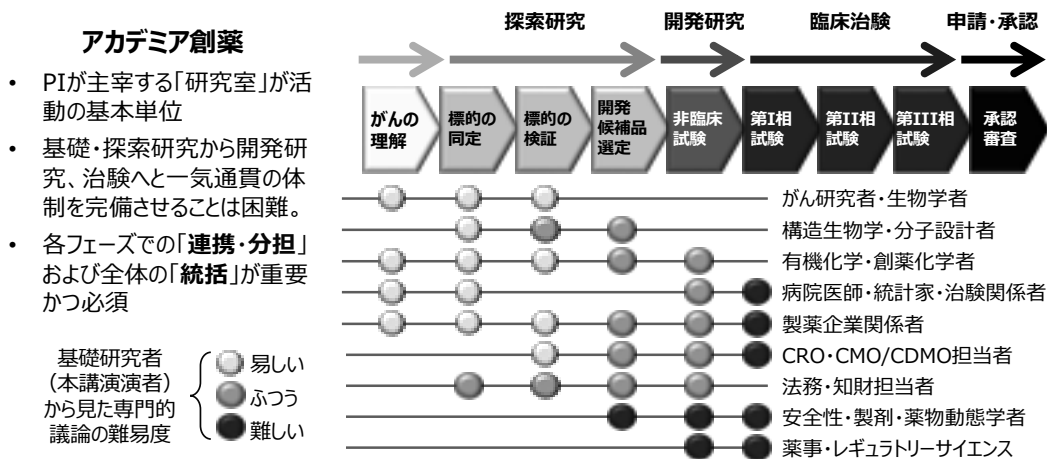
する失敗例として、特許出願前に学会発表されたことから特許を取得できなかった医薬品について、海外企業が製剤技術を開発して特許を取得したため、当該医薬品を販売する日本企業は海外企業に多額のライセンス料を支払うことになった例などが紹介された。知財戦略で留意すべきポイントとして、実用化を意識した研究計画を立案して公開・開示する内容を適切にコントロールすること、研究成果を公表する前に事業に必要な特許の権利範囲を見据えたデータを収集して特許出願を行うこと（図2）などが説明された。また、企業との連携体制を構築するに当たっては、自身の研究スタイルと親和性が高い企業内研究者を探すこと、長期にわたって企業との緊密な連携を維持することなどが成功要因に挙げられた。最後に、AMED実用化推進部の知財・実用化支援、がん分野の実用化支援に関する事業として「次世代がん医療加速化研究事業」および「革新的がん医療実用化研究事業」が紹介された。



がん研究会がん化学療法センターの清宮博士は、テロメアの基礎研究を出発点とし、AMEDの支援を受けながらがん創薬シーズの研究開発を進めてきた。ポリ（ADP-リボシル）化酵素タンキラーゼの阻害剤開発はその代表例である。博士は当初、タンキラーゼによるポリ（ADP-リボシル）化が織りなす多彩ながん機能に関する基礎研究を幅広く展開していたが、創薬の場面では企図する作用点を絞り、パラメータを簡素化することの重要性を認識したという。理研創薬・医療技術基盤プログラム、AMED次世代がんおよび革新がんの支援を継続させながら、HTSから開発候補化合物の創製、薬効薬理、ADME、GLP準拠一般毒性試験を含む非臨床試

験、患者由来細胞を用いた層別化バイオマーカーの探索等を進めてきた。現在、GMP原薬製造・製剤化、医師主導FIH治験の準備等を進めている。博士は、AMEDの設立を機にアカデミアでもFIH治験の手前までは進めるようになった反面、ともすればアカデミアと企業の区別がつかない錯覚状態に至ることを「臨界点」と表現し、各フェーズでの連携・分担、そして全体の統括が重要であることを力説した（図3）。さらにアカデミアが企業に期待することとして、たとえ導出や共同研究に至らない場合であっても、忌憚のない建設的なフィードバックはきわめて有益であり、関係構築が重要との認識を示した。

連携の重要性とギャップの相互認識

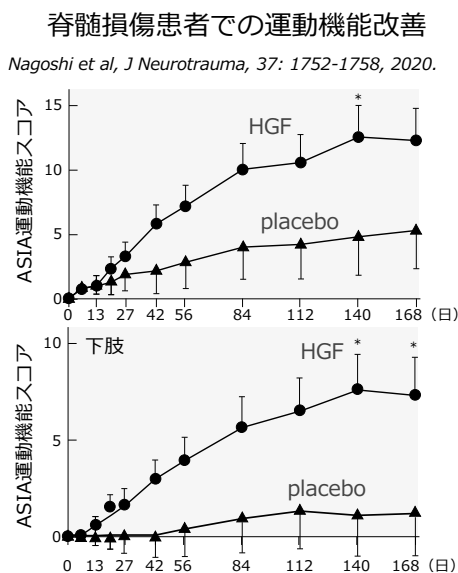


Hiroyuki Seimiya, JFCR Cancer Chemotherapy Center

図3

金沢大学がん進展制御研究所の松本博士はHepatocyte Growth Factor (HGF) の研究者として有名であるが、自らHGFを医薬品として開発する目的で2001年12月にクリングルファーマを創業した。同社は当初はVCからの資金調達により順調に開発を進めていたが、2010年代に入り資金調達が困難になる等の危機を何度か迎えられたが、創業の理念を共有する4人の仲間と共に会社を何とか支え続けた。2019年に慶應義塾大学の中村雅也先生および岡野栄之先生と基礎から進めて来た脊髄損傷治療のPhase I/II試験の結果が公開され、厚生労働省が脊髄損傷急性期を対象としてHGFタンパク質を希少疾病用医薬品に指定し一気に流れが変わった。2020年には

国内医薬品企業および米国バイオベンチャーとの提携が発表され、同年12月にクリングルファーマは東証マザーズ（現グロース）市場に上場し、脊髄損傷および声帯癬痕の領域でPhase III試験が進行中である（図4）。米国FDAで承認された新薬のルーツを探ると、その半分以上が大学発ベンチャー企業であることが報告されているが、松本博士らのHGFもその一つの例となる可能性がある。最近、松本博士らは東京大学の菅裕明先生らとの共同で新規環状ペプチドをベースにデザインされた、Fc-fusion型のc-met受容体アゴニストの開発を進めており、同分子はHGFよりも血漿中半減期が長いといった特徴を持ち、その応用が期待される。



臨床開発

*無作為化・二重盲検・プラセボ対照試験

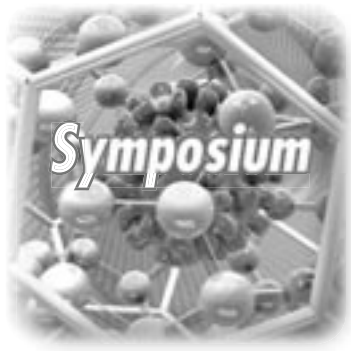
急性腎不全	第I相	終了
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	*第II相	終了
脊髄損傷	*第III相	進行中
声帯癬痕	*第II相	進行中

脊髄損傷治療: 中村雅也・岡野栄之先生 (慶應義塾大学)
- 非臨床モデルでの薬効検証
- Phase-1/2相, -3相 治験調整医師

ALS治療: 青木正志・糸山泰人先生 (東北大学)
- 非臨床モデルでの薬効検証
- Phase-1相, -2相 医師主導治験

声帯癬痕治療: 平野 滋先生 (京都府立医科大学)
- 非臨床モデルでの薬効検証
- Phase-1/2相 医師主導治験

図4



シンポジウム 4 エピゲノム創薬

モデレーター 藤田 直也 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター)

鈴木 拓 (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座)

本シンポジウムでは、本学会の会員の多くが高い関心を持っている新たな分子標的としてのエピジェネティック調節因子やその阻害剤候補について、東京薬科大学の伊藤昭博博士、神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センターの井上大地博士（急用のため、代理として西村耕太郎博士が発表）、佐賀大学の渡邊達郎博士、ナノキャリア株式会社の秋永士朗博士という素晴らしい4名の先生に、最先端の標的ならびに阻害剤に関して講演いただいた。

最初の演者である伊藤博士からは、DNAのメチル化やヒストンのアセチル化・メチル化などによる遺伝子発現制御といったエピジェネティクス全般の概説から講演を始めていただき、

DNAメチル基転移酵素（DNMT）阻害剤であるAzacitidineや経口投与可能な配合剤であるASTX727、ヒストンアセチル化酵素（HDAC）阻害剤であるVorinostat（SAHA）やTucidinostat、さらにはヒストンメチル基転移酵素（EZH2）阻害薬のtazemetostatやEZH1とEZH2を両方阻害するvalemetostat（DS-3201）などについて概説された。ヒストンメチル化酵素G9aの阻害剤が遺伝性疾患の1つである鎌状赤血球症を軽減させる効果があることが報告され、現状ではヒドロキシウレアが治療に使われているが毒性が強く、新たなG9a阻害薬の開発が求められていたとの研究開始時における経緯が紹介された。約14万化合物からスクリーニングが実施さ

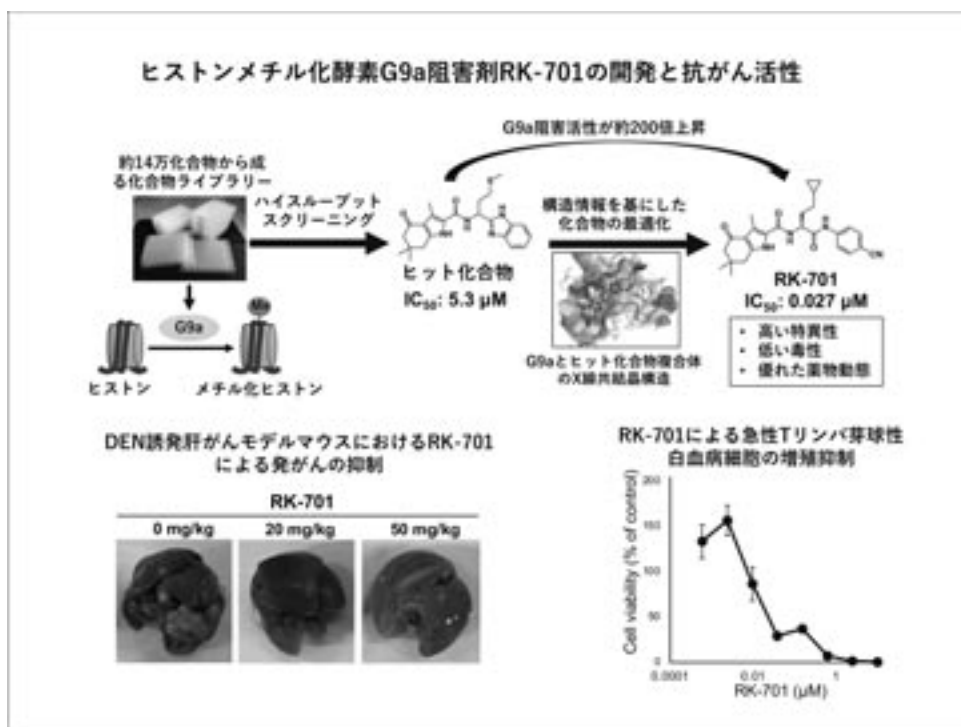


図1

れ、既存のUNC0642とは結合様式の異なるRK-701が創成された。RK-701はDEN投与に伴う肝がん発症を抑える効果も示していた。RK-701の投与は、ヒストンH3K9メチル化レベルの低下を引き起こすことが確認され、H3K9メチル化を標的にした薬剤開発が今後進むことが期待された（図1）。

次の演者である井上博士（当日の演者は西村博士）からは、骨髄異形成症候群（MDS）をはじめとして非常に多くのがん腫で認められているスプライシングに関連するSF3B1の遺伝子変異が、スプライシング異常を引き起こすこと、スプライシング異常によって引き起こされたmRNAがNMD（ナンセンス変異依存m-RNA分解機構）により分解されることが予想されたため、そこで、mRNAおよびタンパク質の発現が減少する標的分子を探索した結果、200個ほどの候補遺伝子が見つかった。その中から、分解に伴う発現減少ががん化のスイッチとして働く遺伝子を探索した結果BRD9が見出された。BRD9はアセチル化リジン残基などを認識するプロモドメインタンパク質の1つであり、クロマチン制御複合分子であるncBAF（non-canonical BAF）を構成する1つの分子である。そのため、BRD9の欠失はncBAFの機能不全を引き起こすが、実

際にメラノーマなどではBRD9の発現低下が確認され、BRD9のタンパク量の回復により腫瘍が縮小することが明らかになっている。一方で、BRD9ノックアウトマウスを用いた検討からは、BRD9の発現低下はクロマチン構造の変化を誘導することでミエロイド系列への分化を誘導することが明らかとなってきた。実際に、急性骨髄性白血病（AML）においても、BRD9阻害が分化を誘導してAMLの発症・進展を抑制すること、さらにはPROTAC化合物であるdBRD9やBRD9のshRNAであるshBRD9処理により分化が誘導されることも示していた（図2）。

次に渡邊博士からは、経口投与可能な新しいDNA脱メチル化薬OR-2100（OR21）の開発についてご発表いただいた。DNA脱メチル化剤としてAzacitidineやDecitabineが骨髄異形成症候群（MDS）の治療薬として使用されているが、いずれも経口投与が不可能である。より安全で患者負担が少ない治療を目指し、渡邊博士らは大原薬品工業、国立がん研究センター研究所の牛島博士（現・星薬科大学）と共同で、経口投与可能な新しいDNA脱メチル化剤の開発に取り組んだ。DecitabineのプロドラッグのDNA脱メチル化活性をスクリーニングすることで得られた

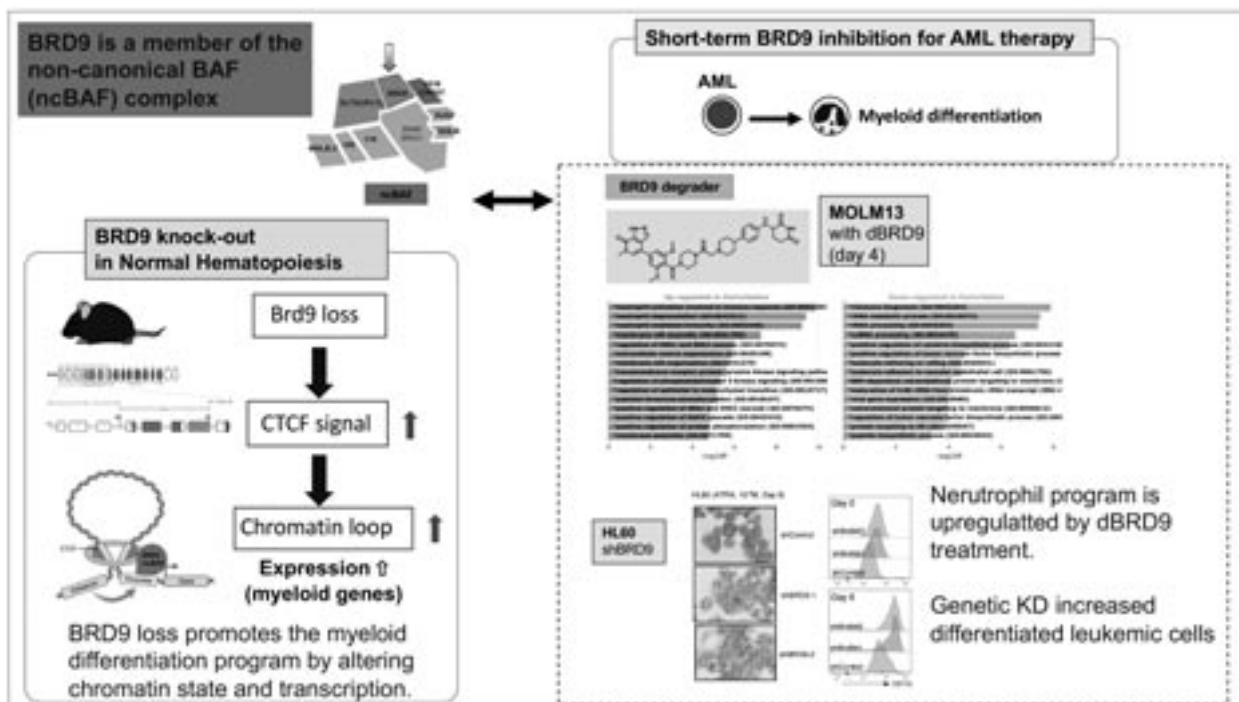


図2

OR-2100を、サルの十二指腸に投与すると血中にDecitabineが効率的に遊離され、かつDecitabineよりも低い毒性を示した。OR21はMDS細胞に対して、分化や脱メチル化を誘導する効果が見出された。またOR21は急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）に対しても、脱DNAメチル化を伴う増殖抑制効果を示し、さらにBcl-2阻害剤など既存の治療薬と併用することで相乗的な抗腫瘍効果を発揮した。また成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）において、OR21とヒストンメチル化酵素EZH2阻害剤の併用は、がん抑制遺伝子DUSP5の発現を誘導して高い抗腫瘍効果を示した。2022年8月からはMDSに対する臨床第I相試験が開始されており、今後の展開が期待される（図3）。

最後の演者である秋永博士には、産学連携による核酸エピゲノム創薬について発表いただいた。ナノキャリアでは、東大発のオリゴ核酸-YBCポリマー複合体による核酸DDS技術を応用し、siRNA製剤およびASO製剤による核酸創薬

を進めている。シンポジウムでは同社が進めている2つのプロジェクトが紹介された。一つ目は、慶應大の谷口博昭氏らにより研究開発が進められた転写因子PRDM14を標的としたsiRNA製剤である。PRDM14は乳がんや膵がんなどに高発現し、がん幹細胞性維持や腫瘍促進に働くことが報告されている。ナノキャリアは、PRDM14に対するsiRNA製剤の非臨床試験が完了した段階から参画し、CMC開発を行った。現在、HER2陰性治療抵抗性乳がんを対象とする医師主導治験が、がん研有明病院において進められている。二つ目は、名古屋大の近藤豊氏らが開発した長鎖非コードRNA・TUG1を標的とするASO製剤である。これは直径15 nmのASO-YBCポリマー複合体であり、膠芽腫の同所移植モデルにおいて全例に完全寛解を誘導することが示されている。ナノキャリアは開発初期から参画し、産学連携によるプロジェクトを進行中である。年内にも治験申請を予定し、2024年には医師主導治験を開始予定とのことである（図4）。

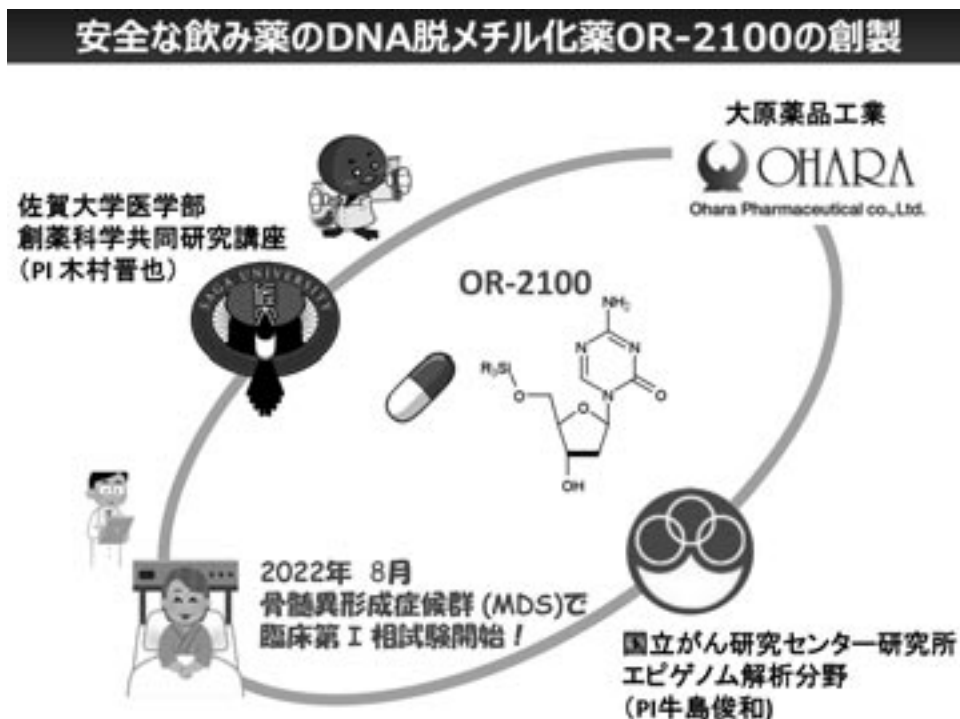
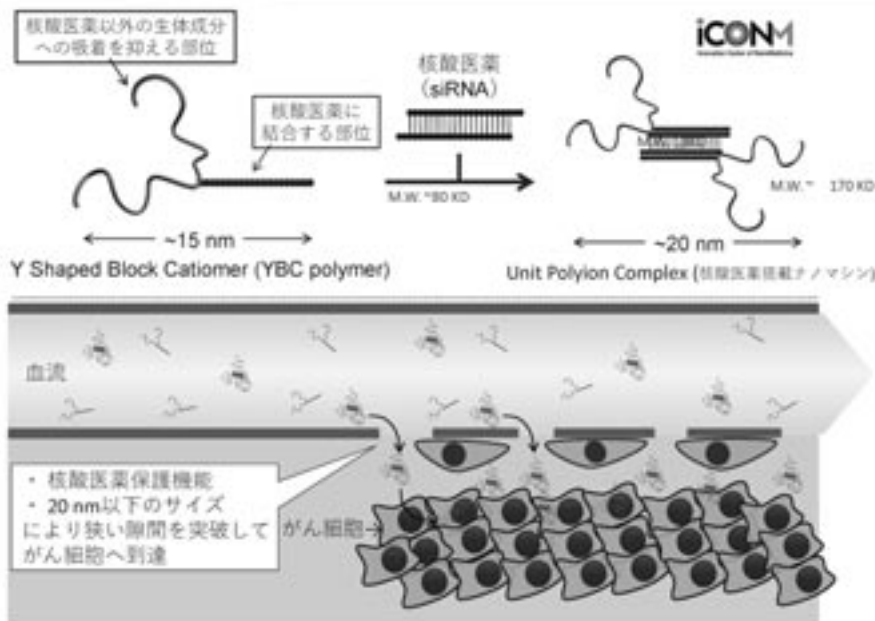


図3



ナノキャリアはYBC Polymerの特許ライセンスを東大から取得

アキュルナが同特許のサブライセンスを受ける形で設立され、独自に資金を調達して、アカデミアセットの開発を支援

2020年9月にアキュルナはナノキャリアにM&Aされ、ナノキャリアが開発を継承

ベンチャー企業での秋永のposition
 2017年 3月 アキュルナCSO
 2018年10月 アキュルナCEO
 2020年 9月 ナノキャリアCSO
 2022年12月 ナノキャリアCEO

図4



ワークショップ 1 ゲノム・エピゲノム・核酸医薬

モデレーター 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社 研究本部)
赤尾 幸博 (東海国立大学機構 岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科)

がん分子標的治療においてエピゲノム異常を標的にした阻害剤、さらにはがん細胞の複数のドライバー遺伝子及び関連遺伝子を同時に抑えるマイクロRNAの創薬戦略は、これまでの創薬の概念とは全く異なっている。

W1-1では、国立がんセンター先端医療開発センター・TI分野の池氏らは、白血病患者で観察されるクローン性造血 (CH) 変異と健常人でも観察されるCHIP変異に注目し、パネル構築を実施し大規模な解析結果に関して報告した。国内のAML患者を対象として行われたゲノムスクリーニング試験においては、半数以上にCHIP関連変異が検出され、一部は再発クローンの素地になっている可能性が示唆された。演者らはCHIP変異を背景としてファウンダー変異が生じ、そこを素地として白血病クローンが発生するモデルを想定している (図1)。同定されたCH変異から予後を予測できれば、維持療法を効果的に検

討・実施することでき、分子標的薬を有効に活用した再発のリスク軽減と適切な治療の両立が達成できる可能性がある。その実現に向け、日本人健常人のCHIP変異とAML患者由来のCH変異を網羅的に調査することが肝要であり、データベース化し層別化を実施している。

リンパ腫 (ATL) に対して、エピゲノム異常を標的とした阻害剤の開発が進んでいるが、W1-2では、佐賀大学医学部創薬科学共同研究講座の倉橋氏らからは、ATLに対してDNA脱メチル化剤と2021年に承認されたHDAC阻害剤ツツジノスタット (HBI-8000) の併用効果が報告された。DNA脱メチル化剤であるアザシチジン、デシタビン、OR21とHBI-8000を併用処置したところ、すべてのDNA脱メチル化剤で相加あるいは相乗的な細胞増殖抑制効果が認められた。一方で、アザシチジン、デシタビンと同じシチジンアナログ体であるがDNA脱メチル化活性は有し

クローン性造血 (CH) とファウンダー変異

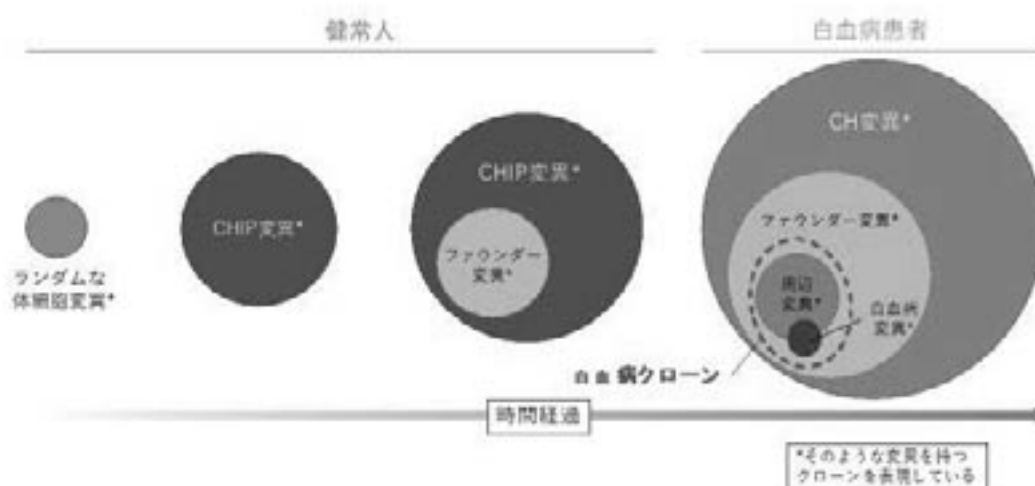


図1

ないシタラピンとHBI-8000の併用では併用効果は確認されなかった。これらの結果から、HDAC阻害剤との併用にはDNA脱メチル化剤が効果的であることが示唆された。単剤に比べ併用でより発現上昇していた遺伝子の中から、TCR経路抑制遺伝子geneX及びNF- κ B/p38経路抑制遺伝子geneYに着目した。ATLでは、TCR経路やその下流であるNF- κ B経路が活性化されていることが知られている。geneX、geneYはATL患者ならびにATL細胞株では正常T細胞に比べて低発現であった。OR21とHBI-8000の併用ではgeneX、geneYの発現が上昇しており（図2）、それらの再活性化によるTCR/NF- κ B経路の抑制が併用効果のメカニズムである可能性が示唆された。

W1-3では、名古屋大学大学院医学研究科腫瘍生物学の新城氏らは、特異性が高く脳内移行性の高いLSD1（リシン特異的脱メチル化酵素）阻害剤 S2172 を発見し、そのPKでの特性を生かすべく脳腫瘍GBMでの評価を実施した。S2172はLSD1が高発現している脳腫瘍幹細胞株、グリオブラストーマ細胞株において増殖抑制効果を示した。本化合物投与により脳腫瘍幹細胞株において H3K4m2 修飾増加することで幹細胞性維持に必要な遺伝子発現（MYC,NES,SOX2）を抑制した（図3）。加えて、脳腫瘍幹細胞を移植したマウスモデルにおいて、S2172 は強いin vivo治療効果を示した。脳腫瘍に関してはアンメットニーズが高く、新たな切り口の薬剤の開発が期待されている。化合物が脳移行することによる安全性への懸念はあるが、脳転移の多い小細胞肺癌などにも効果が期待できるため、今後の前臨床研究でのさらなる評価と臨床へ応用が大いに期待される。

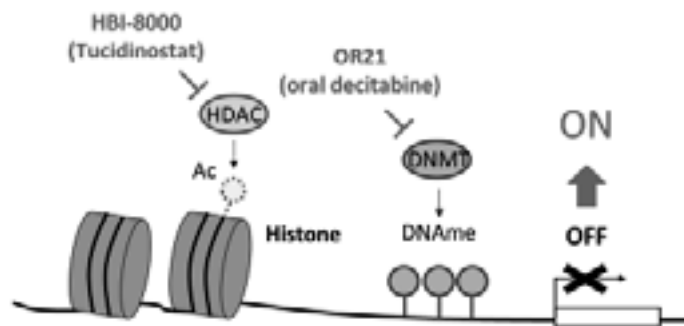


図2

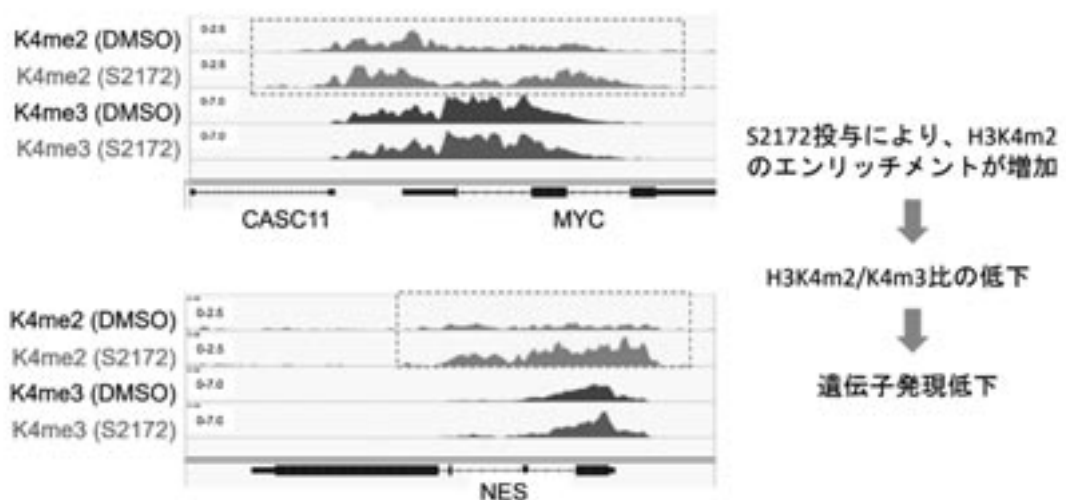


図3

W1-4では、広島大学大学院医系科学研究科の山本らが、細胞老化の誘導過程において発現量が変動するmiRNAである老化関連マイクロRNA (Senescence-associated microRNA; SA-miRNA) について発表した。細胞老化を評価するスクリーニング系によってSA-miRNAを網羅的に探索し、349種類のmiRNAを新規SA-miRNAとして同定した(図4)。さらに、抗がん活性を評価することにより様々ながんに増殖抑制効果を示したmiRNAとして4種類同定し、中でもmiR-137-3pに着目した。特に頭頸部扁平上皮がんにおいて強い抗がん効果を示し、miR-137-3pの頭頸部がん抑制に寄与すると考えられる標的遺伝子として、FGF11, MYO1B, TMEM229B, WNT7A の4遺伝子が明らかとなった。今後は、これら遺伝子を介して実際に頭頸部がんの増殖を抑制するメカニズム、miR-137-3pが正常細胞に細胞老化を誘導するメカニズムの解明が期待される。

W1-5では、大阪医科薬科大学一般・消化器外科教室、TR部門の有馬氏、谷口氏らは、術後大腸直腸癌の骨盤内再発への新たな治療として、核酸医薬であるMiRNAに着目した。そのMiRNAの中でも、化学修飾型miRNA-143-3P(以下CM-miR143)の大腸直腸癌の骨盤内再発への応用を目指して、その研究を進めてきた。CM-miR143は、共同研究者の岐阜大院・連合創薬研究グループにおいて開発され、高い抗がん作用とヌクレアーゼ耐性を併せ持つ事で、腎癌、膀胱癌などの様々ながんで有効である事が報告されてきた。発表者らは樹立した骨盤内大腸がんマウスモデル系において、Cationic liposomeのInvivofectamine™3.0 reagentを用いて、CM-miR143との複合体(lipoplexes)として全身投与を行い、その抗腫瘍効果と分子メカニズムを検証した。まず、リポフェクションによるCM-miR-143の腫瘍組織移行性がISH法により確認され、特に血流が豊富である腫瘍周囲の結合組織

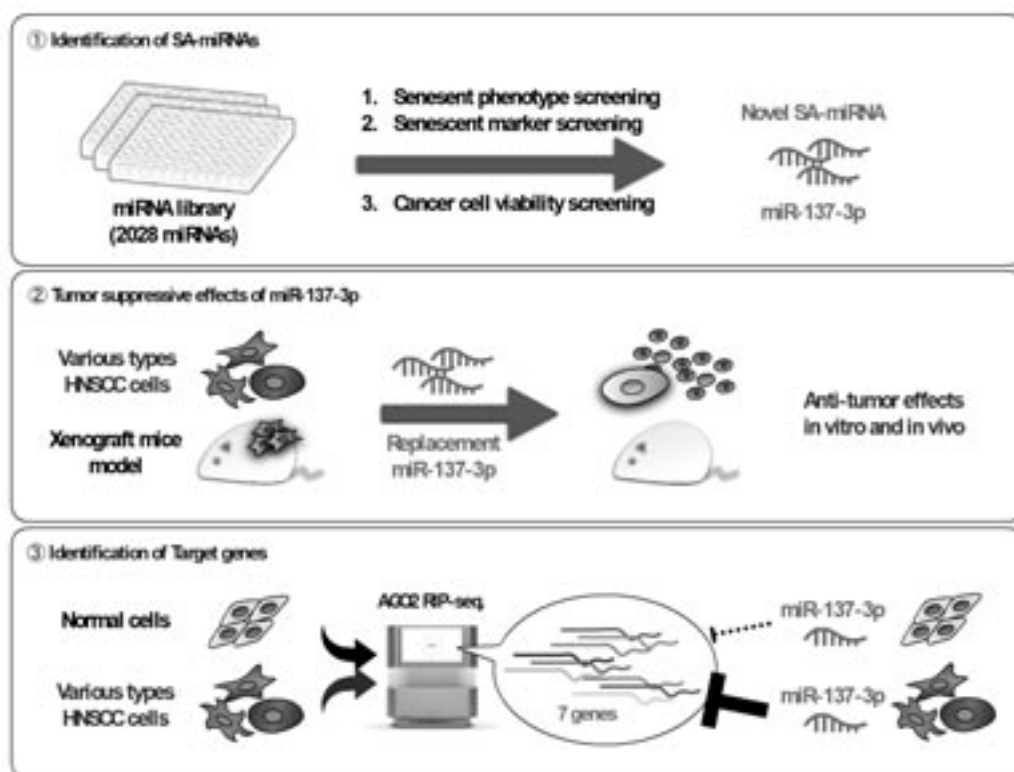


図4

に、CM-miR143は顕著に濃度上昇を認めた。抗腫瘍効果に関しては、CM-miR143投与群においてcontrol群と比較し顕著な抗腫瘍効果が認められ、全生存期間の延長も認めた（図5）。一方で、分子メカニズムに関しては、タンパク解析（プロテオーム解析、IHC、Western blot法）をcontrolとCM-miR143の両検体で比較検討を行

い、Myristoylated alanine-rich C kinase（MARCKS）がCM-miR143の新たな標的遺伝子である事が示唆された。これらの結果は、CM-miR143はMARCKSを標的として、骨盤内大腸癌の増殖を抑制している事を示した。以上より、CM-miR143の補充療法は大腸がんの骨盤内再発例に対しても効果が期待されるとした。

CM-miR143 treatment prolonged animal survival

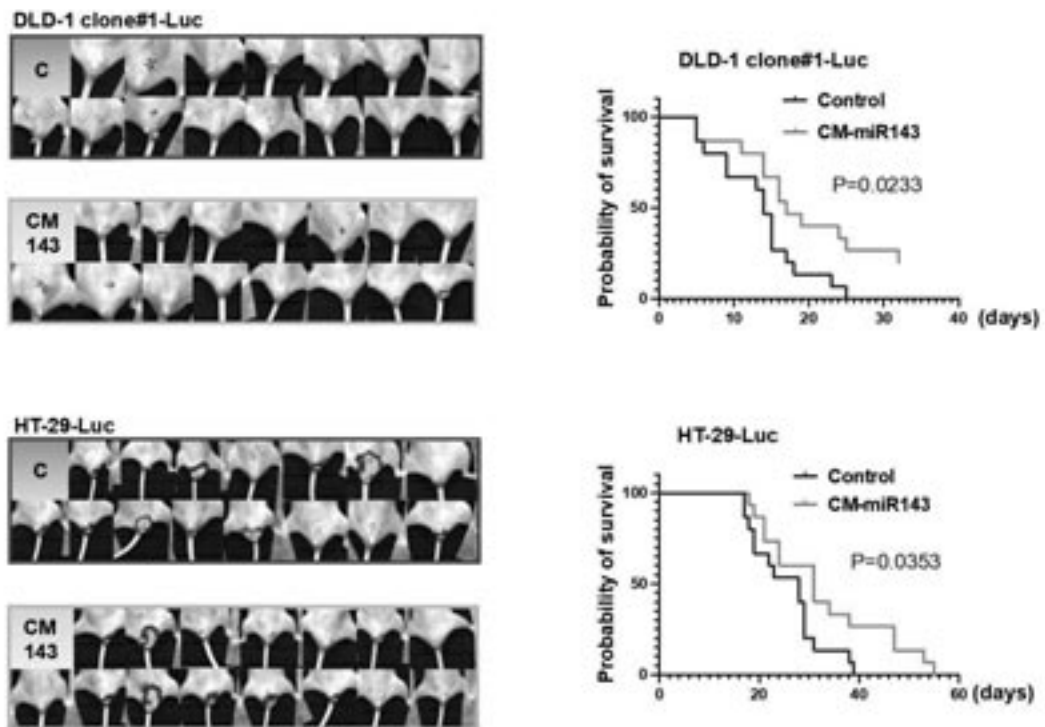


図5



ワークショップ2 耐性因子・感受性因子I

モデレーター 片山 量平 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター 基礎研究部)
伊東 進 (昭和薬科大学薬学部 生化学研究室)

ワークショップ2の「耐性因子・感受性因子I」では、がんの薬物治療における耐性因子・感受性因子に関する5演題が発表され、今後の臨床応用に向けた取り組みが期待される研究成果が報告され、活発な議論が交わされた。

日本大学 薬学部の片山は、急性骨髄性白血病治療薬であるFms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) 阻害薬による逐次治療を想定し、Type II 阻害薬 (キザルチブ) とType I阻害薬 (ミドスタウリン) による重複耐性の分子機構を解析している。昨年の学術集会ではミドスタウリン耐性細胞 (MR) とキザルチブ-ミドスタウリン重複耐性細胞 (QMR) を樹立し、FLT3変異を認めなかったことや、MR細胞ではFLT3発現が増幅し

ていたことを報告している。今回、QMR細胞でWntの共役型受容体であるRYKの発現が亢進していることを認めた。さらに、Wntシグナル阻害薬LF3単剤ではMR細胞やQMR細胞の増殖を特異的に抑制しなかったが、LF3とミドスタウリンの共処理は相乗的にこれらの細胞増殖を抑制した。また、RYK発現量とLF3/ミドスタウリンによる相乗的増殖抑制効果が相関していることが示され、Wntシグナル系へのバイパスがFLT3阻害薬重複耐性の原因の一つであると結論づけられた。今後はFLT3阻害薬重複耐性時におけるWntシグナル阻害剤の併用療法に関してさらなる研究の進展が期待される (図1)。

W2-1 日本大学 片山 和浩

FLT3 阻害薬への新規耐性機序としてのWnt活性化の同定とWnt阻害薬併用による耐性克服の可能性

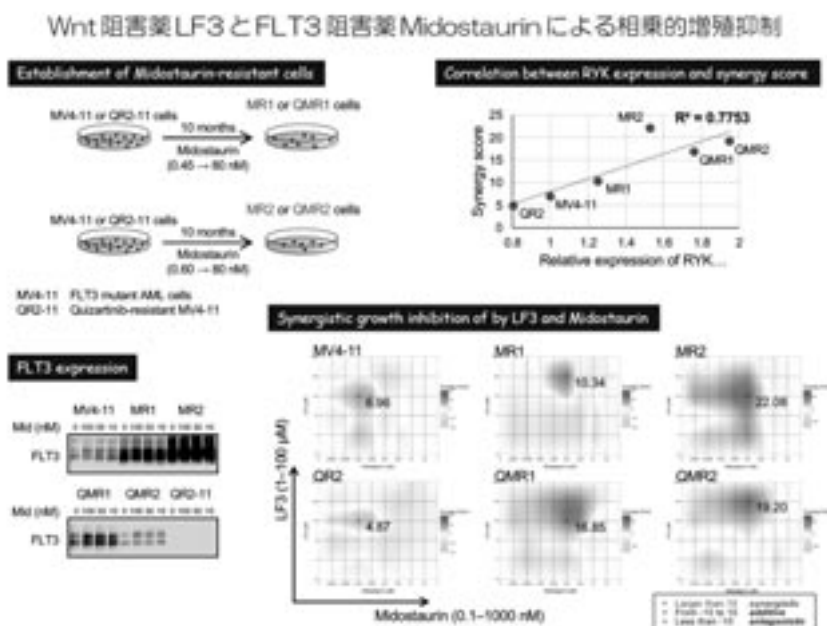


図1

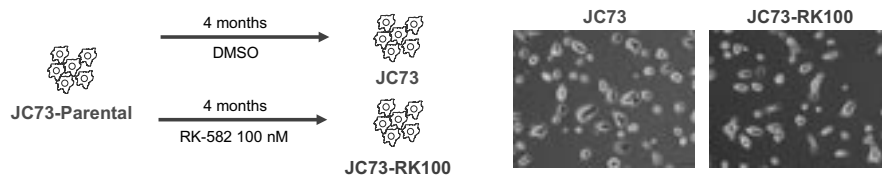
がん研究会 がん化学療法センターの森野らは、タンキラーゼ阻害剤がWNTシグナルを遮断し、大腸がんに対し抗腫瘍効果を発揮することを見出しているが、がん細胞がタンキラーゼ阻害剤に耐性になるメカニズムが不明であった。今回、APC変異陽性大腸がん患者由来細胞にタンキラーゼ阻害剤RK-582を長期間処理することで同剤耐性細胞を樹立し、その機序解明と克服法の開発を試みた。その結果、樹立した耐性細胞JC73-RK100および幾つかの大腸がん細胞は、タンキラーゼ阻害剤に低濃度で感受性を示し、高濃度で耐性を示す、いわゆるベル型用量反応性を呈した。さらにRNA-seq解析などを進め、JC73-RK100細胞を高濃度のタンキラーゼ阻害剤で処理したときに活性化する分子経路を突き止めた。加えて、タンキラーゼ阻害剤と当該経路の阻害剤の併用によりベル型用量反応性を解消することができた。本研究では、タンキラーゼ阻害剤の初期・獲得耐性に寄与すると推定されるベル型用量反応性およびその分子メカニズムを発見した。今後、タンキラーゼ阻害剤と新規阻害剤との併用が大腸がんに対する新たな治療薬になることが期待される (図2)。

理化学研究所 環境資源科学研究センターの渡辺らは、独自に開発したc-Myc阻害物質探索系を用いて理研ブロスライブラリーの探索を行った。c-Myc活性を強く阻害する放線菌二次代謝物を見出し、活性物質としてoligomycin A類縁物質である化合物1及び2を同定した。化合物1及び2がミトコンドリア呼吸鎖複合体Vを阻害し、発生するROSがGSK3キナーゼを活性化し、c-Mycの58番目のトレオニンをリン酸化することでc-Mycタンパク質の分解を促進するという新規細胞増殖阻害機構を示した。さらに、ROS依存性の細胞増殖阻害がc-Myc存在下のみで起こることを明らかにし、c-Mycタンパク質分解がROS誘導剤によるがん細胞特異的増殖阻害の要因の一つとなっていることを提唱した。種々のがん細胞の内在性c-Myc量とROS誘導剤による増殖阻害の間に正の相関があり、c-Mycの発現量がROS誘導剤に対する感受性を決める因子の一つであることも明らかにできた。今後は、化合物1及び2がc-Mycを標的とした新規抗がん剤のシーズとなることが期待される (図3)。

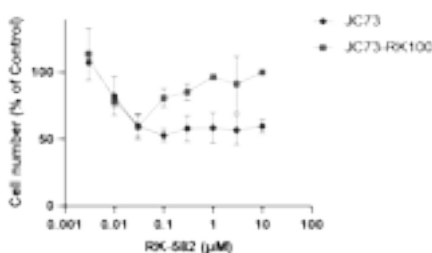
W2-2 がん研究会 森野 峻

タンキラーゼ阻害剤に耐性化した患者由来大腸がん細胞のベル型用量反応性機構同定と併用療法による感受性化

Short APC変異陽性患者由来大腸がん細胞を用いたTNKS阻害剤獲得耐性細胞の樹立



JC73-RK100細胞におけるTNKS阻害剤感受性



Chemical compound XとTNKS阻害剤の併用効果

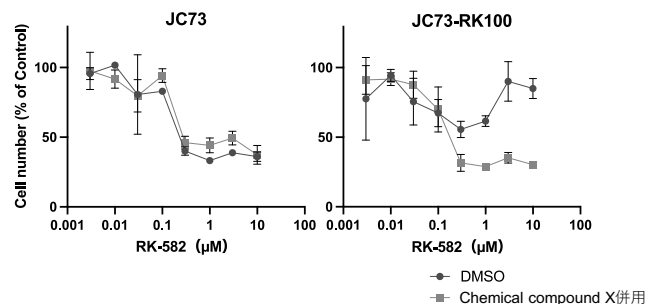


図2

放線菌二次代謝物からの c-Myc 阻害小分子 SS-49 の単離と作用機作解析

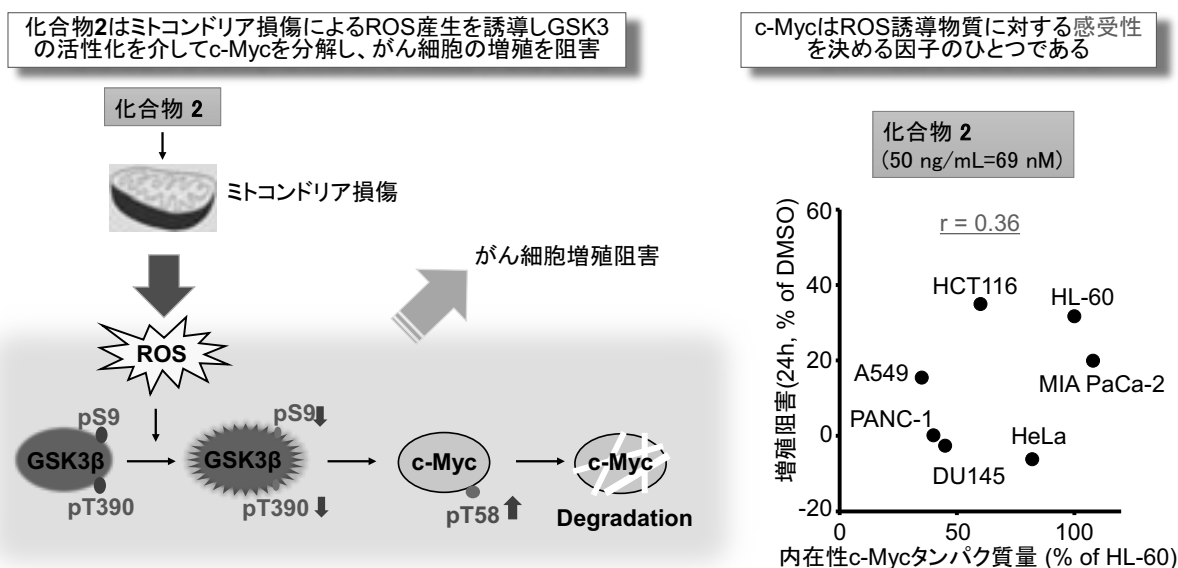


図3

東京医科大学 医学総合研究所の山元らは、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM) におけるレナリドミド耐性と細胞外小胞分泌について発表した。MMは新規治療薬により予後が大きく改善したが、薬剤の長期投与による耐性獲得が大きな問題となっている。山元らは、MM治療薬であるレナリドミドを長期低濃度暴露することで耐性株を樹立した。耐性株では細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EVs) の分泌が増加し、ディッシュ底面への細胞接着能が亢進していた。また、耐性株由来EVを親株に添加すると

薬剤への感受性が低下したことからEVによる薬剤抵抗性の伝播が示唆された。RNAシーケンスより、EV分泌促進遺伝子として *SORT1*、*LAMP2*を同定した。*SORT1*、*LAMP2*のノックダウンはEV分泌を減少させ、細胞接着能も減弱した。さらに耐性株ではSTAT3の発現亢進とそれに伴うp-STAT3の亢進も確認された。今後はEVの内包物の解析と耐性獲得の詳細な分子機構解明を目指しているとのことであり、さらなる研究の進展が期待される (図4)。

W2-4 東京医科大学 山元 智史

多発性骨髄腫におけるレナリドミド耐性における細胞外小胞分泌の重要性

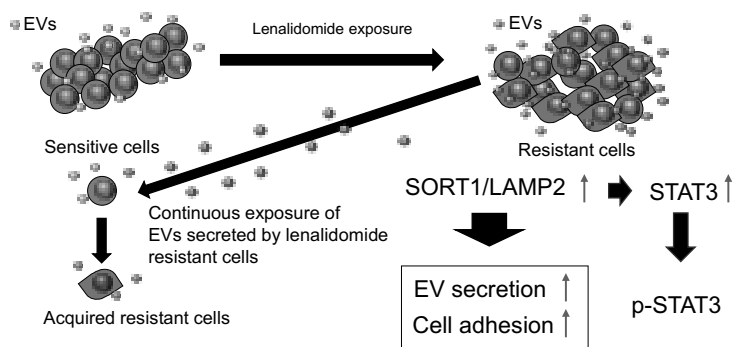


図4

富山大学 和漢医薬学総合研究所の早川らは、メラノーマの免疫抵抗性因子としてのGSTA4の役割について発表した。メラノーマの治療成績は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬（ICBs）の開発によって大きく改善しているが、一方で治療抵抗性や転移能の獲得など悪性化進展の克服が依然として課題である。本発表では細胞内解毒酵素の一種であり、酸化ストレス応答に関わる分子であるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ A4（GSTA4）が、メラノーマの免疫応答に対する抵抗性を獲得するために

重要であることが報告された。新たに樹立した免疫エスケープバリエーションにおいて、GSTA4の過剰発現がIFN-g応答抵抗性と関連することをノックダウンや親株への強制発現系で示された。またGSTA4高発現メラノーマは抗PD-1抗体による治療に対して不応答であるものの、GSTA4ノックダウンにより応答性が回復したことから、GSTA4はがん免疫療法に抵抗性を示すメラノーマの新たな分子標的となることが期待される（図5）。

W2-5 富山大学 早川 芳弘

メラノーマの免疫抵抗性因子としての GSTA4 の役割

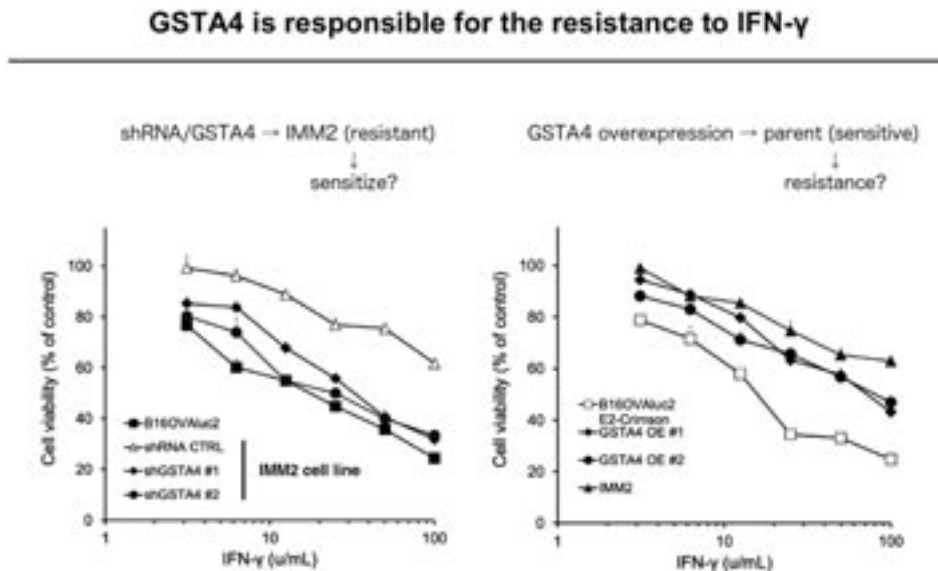


図5



ワークショップ 3 免疫療法・抗体療法

モデレーター 照井 康仁（埼玉医科大学病院 血液内科）
佐治 重衡（福島県立医科大学 医学部 腫瘍内科学講座）

本ワークショップは免疫療法に関する話題として、臓器特異的な研究発表と臓器横断的なメカニズム研究発表から構成されている。

まず、臓器特異的な演題として、湯浅健先生（公益財団法人がん研究会有明病院 泌尿器科）から「ペンブロリズマブ治療により画像的CRを示したLynch症候群、転移性尿路上皮がんの1例」という症例報告の発表をいただいた。

代表的な遺伝性がんのひとつであるLynch症候群において、尿路上皮がんは大腸がん、子宮体がんに次ぐ3番目に多いがんであるが、尿路上皮がんでは、ペンブロリズマブがセカンドラインとして標準療法であるためMSI statusを確認することなく投与可能であり、Lynch症候群での治療効果についての報告は乏しい。今回は、ペンブロリズマブ治療の奏功したLynch症候群、転移性尿路上皮がんを報告した。症例は49歳女性、左腎盂がんに対して腎尿管全摘を施行後、GCレジメンによる術後補助療法を行い、8ヶ月後に肺転移と腰椎

に骨転移を認めた。転移巣生検を行い、転移性尿路上皮がんの診断となり、ペンブロリズマブ投与を開始し、FoundationOneによるゲノム解析を行ったところ、MSH2とBRCA2の遺伝子変異、およびMSI-high, TMB-highを認め、その後行われたgermline検査にてMSH2 variantが判明し、リンチ症候群の診断となった。肺転移、骨転移はペンブロリズマブ治療により奏功し、画像的CRを認め継続中である（図1）。リンチ症候群の診断に対しては大腸カメラによるsurveillanceも開始している。

次に同じく泌尿器科領域のペンブロリズマブに関する臨床・基礎研究として「尿路上皮がんのペンブロリズマブ治療におけるヘモグロビン量および血小板/リンパ球比と予後との関連、および治療標的候補分子」という演題を安藤清宏先生（埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所）よりいただいた。

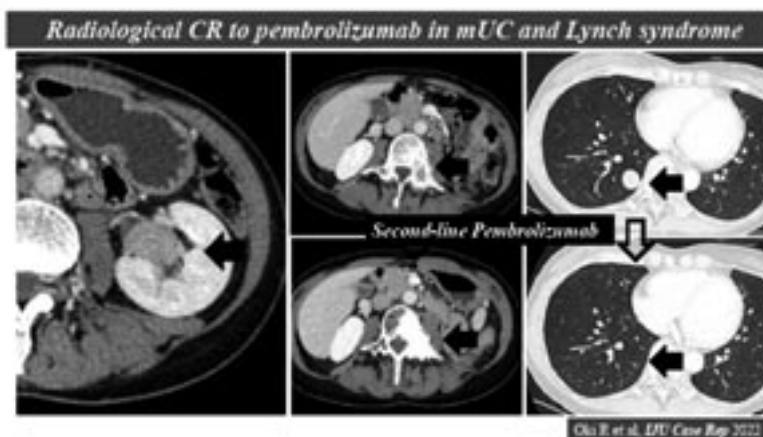


図1

演者施設でペムブロリズマブ治療を行なった進行尿路上皮がん患者75例の臨床データの解析では、Hb量10未満かつ血小板/リンパ球比(PLR) 185.7以上では著しく予後不良であった。次に、この分子的背景としてPDGF-STAT3経路に着目し、膀胱がんT24及びJMSU1細胞株においてSTAT3のノックアウト(KO)株を作製したところ、PDGFDの発現低下が観察された(図2)。また、JMSU1細胞ではSTAT3のKOにより培養液上清中の分泌型PDGFD濃度の低下がみられた。一方、これら親株の培養液中に分泌型PDGFDを添加すると、リン酸化STAT3が誘導された。以上より、PLR高値を示す進行尿路上皮がん患者のがん微小環境においては、分泌型PDGFDの増加が推察されることに加えて、腫瘍におけるPDGF-STAT3経路の正の活性化調節機構がペムブロリズマブ抵抗性に関わり、また治療標的となる可能性が考えられた。

3演題目は平山藍子先生(九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門呼吸器内科学分野)より

「IL-1 β は非小細胞肺癌細胞上のPD-L1発現制御に関与する」という肺癌に関する発表をいただいた。

PD-1経路阻害剤の効果予測バイオマーカーであるPD-L1について、腫瘍微小環境中のサイトカインによる発現制御機構は明らかでない。本研究では、入手可能なscRNA-seqデータを解析し、マクロファージが産生するIL-1 β は腫瘍微小環境に豊富に存在し、病期の進行とともに発現量が増加することを明らかにし、この結果を基に、*in vitro*でIL-1 β によるPD-L1制御機構の解析を行った。IL-1 β 単独刺激は多くの非小細胞肺癌細胞株上のPD-L1発現を誘導したが、IL-1 β とIFN- γ の併用刺激は、それぞれの単独刺激よりもはるかに強いPD-L1発現を誘導した(図3)。この相乗的な発現は、IFN- γ -STAT1-IRF1経路でなく、IL-1 β -MAPK経路依存的でERKの阻害により相乗的なPD-L1発現誘導は抑制されることが判明した。非小細胞肺癌細胞株上のPD-L1発現はIL-1 β -MAPK経路活性化の存在下にIFN- γ が作用し最大限に誘導されることが示された。

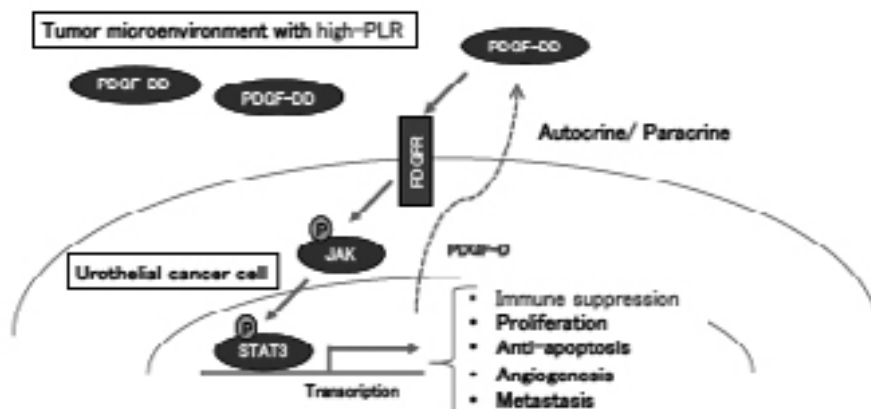
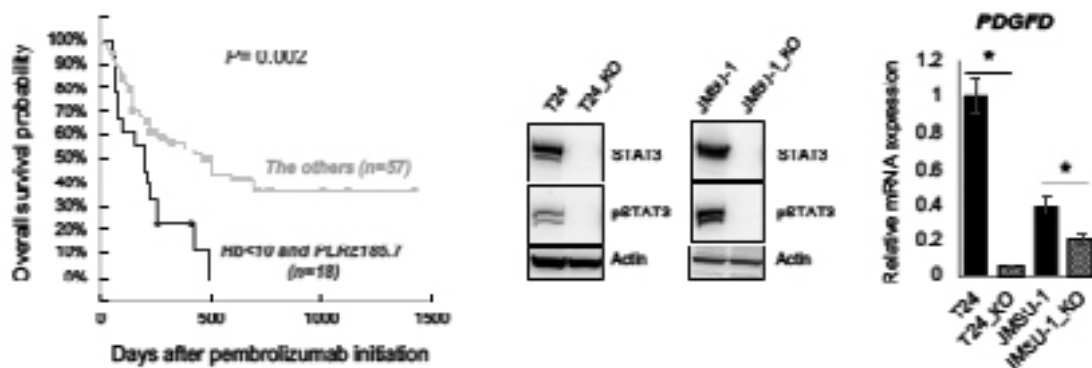


図2

4題目は山中伸太郎先生（愛媛大学大学院 医学系研究科 臨床腫瘍学講座）から「CD20抗原発現調節因子の解析」について発表があった。

CD20抗原は B細胞腫瘍の治療ターゲットだが、その機能や発現調節については明らかではない。我々は、治療経過中にCD20抗原強陽性から陰転化した t(14;18)(q32;q21)陽性のBリンパ腫患者から、遺伝的背景が同一でかつ CD20抗原発現

量の異なる複数の細胞株を樹立した。この細胞株を用い、cDNA arrayによりCD20抗原発現と負の相関を持つNY-BR-1抗原を同定した。NY-BR-1 polyclonal Abを用いたNY-BR-1抗原刺激は、B細胞表面上のCD20抗原の発現を時間経過に伴い増強した。更に、semi-quantitative RT-PCR により、この発現増強は CD20 mRNA（転写）増加による影響である事が明らかとなっ

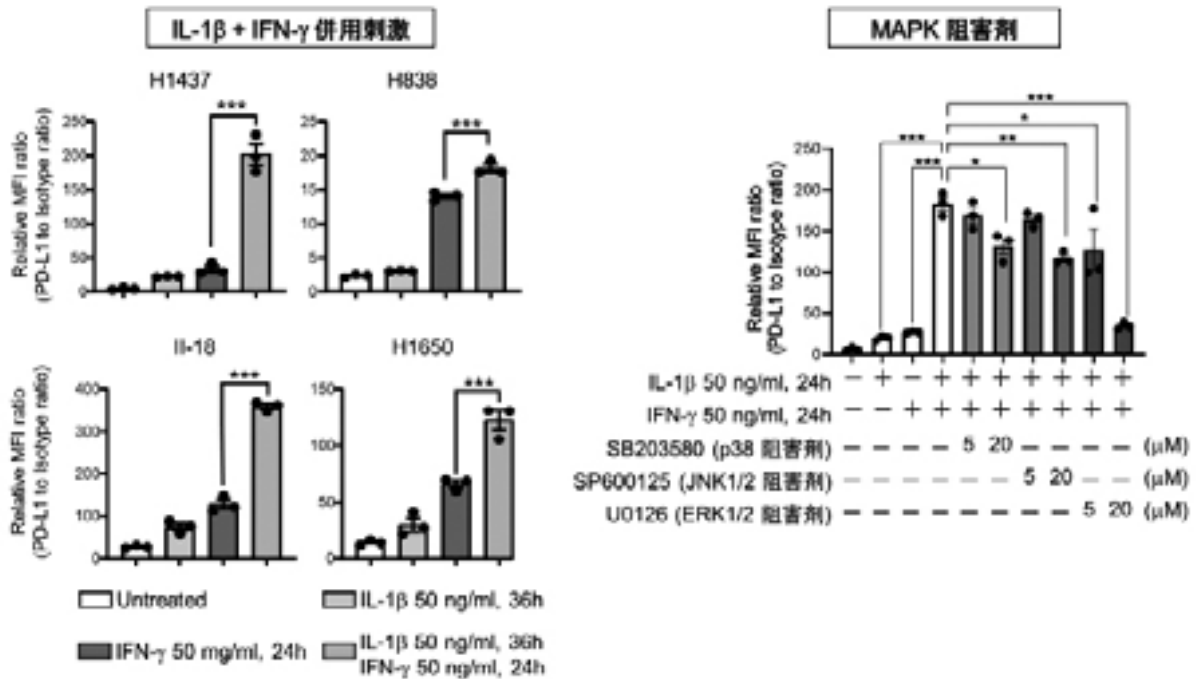


図3

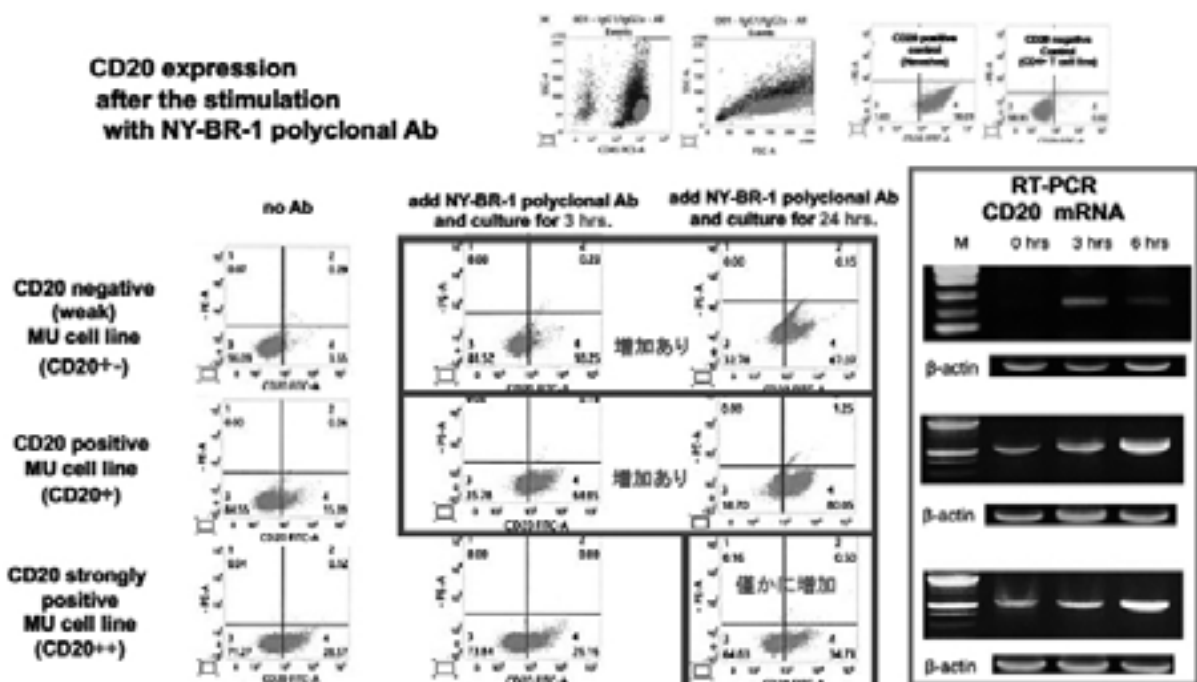


図4

た。NY-BR-1抗原刺激はCD20抗原を増強する事で、抗CD20抗体治療効果を増強する可能性があることが示唆された（図4）。

5題は三橋 惇志先生（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）から「Fibrocyteの分化制御による複合がん免疫療法への展開」について発表があった。

線維細胞（fibrocyte, FC）は単球系細胞でありながら線維芽細胞様の性質も有する細胞群として報告されているが、その腫瘍における機能は知られていない。中皮腫担がんマウスや臨床肺腺がん症例の腫瘍内CD45陽性細胞にてシングルセルRNA-seqを実施したところ、細胞外基質を高発現するCD45⁺ CD34⁺ FC分画が同定された。これに

より腫瘍組織よりFC分離が可能となり、血管新生阻害剤抗VEGF抗体でFC集積が促進され、共刺激能を介して抗PD-L1抗体の治療効果を増強することがわかった。転写因子解析にて、FCではTGF-β/SMAD経路の活性化が示唆され、腫瘍由来FCはTGF-βにより筋線維芽細胞様に分化した。TGF-βR阻害剤による分化抑制で腫瘍内FCはさらに増加し、抗PD-L1 / VEGF抗体との優れた併用効果を示した。腫瘍内FCの制御ががん新規治療標的となる可能性が示唆された（図5）。

全ての演題で、活発な議論がなされ、臓器特異的な研究発表と臓器横断的なメカニズム研究への関心の高さを物語っており、大変良いプログラムであった。

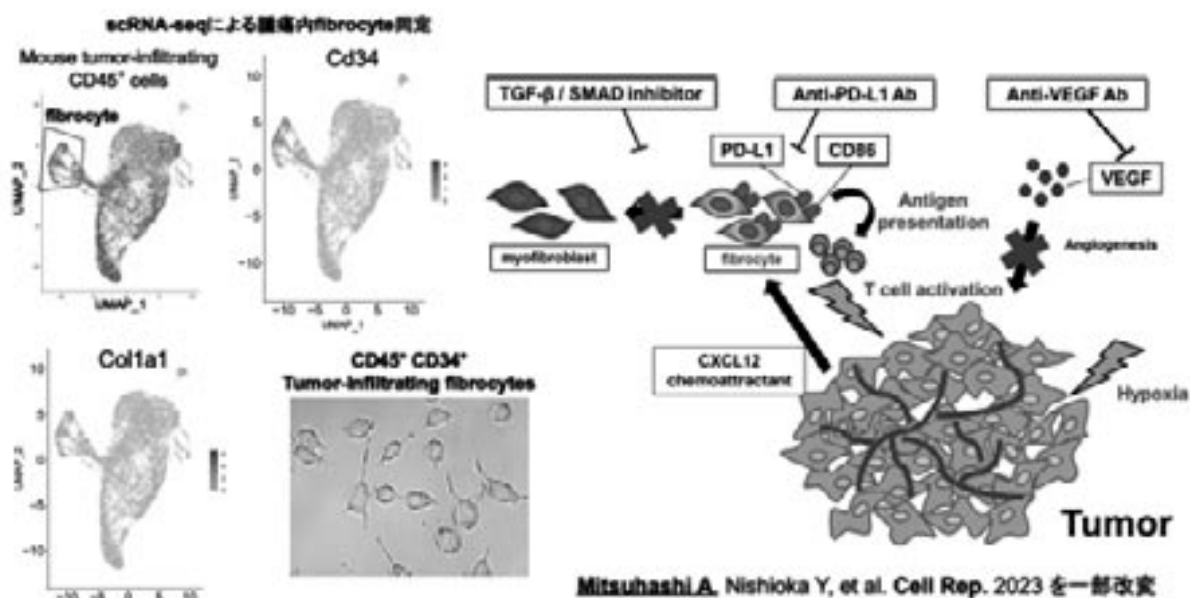


図5



ワークショップ 4 がん分子標的治療における耐性因子・感受性因子 II

モデレーター 西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学)
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科
呼吸器内科学)

がん分子標的治療薬の適応拡大に伴い、それらの薬剤への耐性出現が臨床で大きな問題となっている。薬剤耐性に伴う薬物治療抵抗性がんの出現は、がん治療を困難にする重大な要因であり、この薬剤耐性の克服は、今後のがん治療、あるいは新規がん分子標的治療薬の開発において非常に重要な課題と考えられている。これらの課題に対応すべく、本ワークショップ4では、がん分子標的治療における耐性因子・感受性因子に関し興味ある5つの演題が発表され、活発な議論が交わされた。

W4-1、大阪大学の芳賀らは、非小細胞肺癌細胞株を用いて、EGFR-TKI オシメルチニブ治療における治療抵抗性 (Drug Tolerant Persisters ; DTPs) に関する“可逆性”に注目した研究成果を発表した。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌 PC9 細胞に高濃度のオシメルチニブを暴露し、残存した細胞を治療抵抗性細胞 (PC9-DTPs) と定め、DTPs を樹立後に薬剤フリー環境下で増殖能の回復した細胞 (PC9-remove) について検討した。PC9-remove は PC9 細胞と比べ、高い DTPs 形成能を示した。さらに細胞形態の変化は、部分的な回復にとどまった。今後は、部分的な可逆性を規定する因子・経路を同定し機能解明を試みることで、DTPs の可逆性に関する詳細な機序解明を目指した研究へと発展させ、新たな治療標的が同定されることを期待したい。

W4-2、近畿大学の武田らは、タモキシフェン耐性乳がん細胞を樹立し、その獲得耐性機構について検討した。タモキシフェン耐性乳がん細胞では、細胞増殖や浸潤能が増強し、上皮間葉転換

(EMT) を生じていた。さらにEMT関連因子であるSnailやTwistの阻害により、EMTは回復し、タモキシフェン耐性を克服できることを明らかにした。加えて、EGFRシグナル阻害を併用することで、SnailやTwistの抑制を介し、EMTの回復、およびタモキシフェン耐性を克服することを見出した。今回の研究成果をうけ、タモキシフェン耐性乳がんに対するEGFR阻害薬併用治療が、タモキシフェン獲得耐性の克服を目指した臨床応用へと発展することが期待される。

W4-3、九州大学の指宿らは、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞におけるTP53変異、特にGOF (gain of function) 変異の生物学的意義について発表した。これまでに、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌ではTP53変異の共変異はEGFR-TKIの治療効果減弱に関与することが報告されているが、その詳細は不明である。指宿らは、CRISPR Cas9を用いてTP53遺伝子をノックアウトし、その後、様々なTP53変異を強制発現させ、解析を行ったところ、EGFR-TKIオシメルチニブに対する感受性は変化がないものの、TP53-GOF変異の導入により、オシメルチニブの早期耐性化を示すことを明らかにした。NGS解析では、TP53-GOF変異により、TNF- α /NF- κ B経路が活性化したため、抗TNF- α 抗体を併用したところ、オシメルチニブの感受性回復が示された。以上より、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるTP53-GOF変異の併存は、オシメルチニブ耐性を誘導した。一方、抗TNF- α 抗体との併用は耐性克服に有用であることを示した。今後は臨床応用を視野に、臨床検

体を用いた解析結果が待たれるところである。

W4-4、富山大学の鈴木らは、DNA 損傷を伴う化学療法剤は、様々ながん腫においてJAK 非依存的、SRC-STAT1-IRF1 依存的経路を介して、腫瘍の免疫原性を増強することを発表した。これまでに免疫チェックポイント阻害薬は、初期耐性、獲得耐性により多数の患者で十分な効果が得られないという欠点がある。そこで、DNA 損傷を伴う化学療法剤に着目し、JAK 非依的に免疫原性を増強することが可能かについて検討した結果、SN-38 はJAK 非依的にIRF1 及び下流のPD-L1 を誘導し、これらの誘導は、STAT1 阻害剤やSRC 阻害剤で阻害される結果を示している。以上の結果から、DNA 損傷を伴う化学療法剤は、JAK 非依的、さらにはSRC-STAT1-IRF1 依存的経路を介して、腫瘍の免疫原性を増強することが明らかとなり、今後、*in vivo* での解析結果が期待される。

W4-5、名古屋市立大学の村瀬らは、膀胱癌での Integrin-linked kinase (ILK) の抗癌剤耐性への関与について報告した。独自に樹立した Gemcitabine (Gem) 耐性膀胱癌細胞株の網羅的遺伝子解析においてILK の発現が亢進していることを見出し、ILK 阻害薬であるCpd22 が容量依存的に耐性株の増殖を抑制すること、siILK とCpd22 によるILK 阻害により、Gem 耐性株の浸潤能と血管新生能がGem 感受性株と同程度に抑制されること、さらにCpd22 とGem の併用により、Gem 耐性株のGem に対する感受性を改善することを明らかにしている。以上の結果は、ILK 阻害薬がGem 耐性獲得後の膀胱癌に対して有効な治療薬となる可能性が示唆され、今後の臨床応用が期待される。



ワークショップ5 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

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

大家 基嗣（慶應義塾大学医学部 泌尿器科）

本ワークショップでは、独自のオルガノイドを用いた発がんモデルによるがん遺伝子相互作用や腫瘍促進因子の機能解析、ストレスキナーゼを介した増殖関連経路の活性化に関する解析、ウイルス遺伝子とヒトゲノムのキメラ・トランスクリプトに関する報告など、計5題の発表がされた。

まず、**W5-1**では、マウス子宮内膜オルガノイドを用いた発がんモデルにおいて、がん遺伝子活性化とがん抑制遺伝子失活の協調作用に関する詳細な解析が発表された。本研究グループでは、これまで、Kras活性化変異とCdkn2a発現抑制の組み合わせにより肉腫が形成されることを報告してきたが、長期培養後の細胞を用いることで、さらに腺癌の形成を確認した。解析を進めたところ、Kras活性化変異に加え、Tgfr2の両アレル欠失が腺癌形成に重要であることが示された。また、Tgfr2、Cdkn2a、Ptenの欠失やそのタイミングなどが腫瘍形成や転移能の獲得に影響を与えることが示唆された。長期培養過程でのTgfr2欠失の機序などに関し、質疑がなされた。このような臨床の腫瘍におけるドライバーがん遺伝子、がん抑制遺伝子の協調作用を模倣するモデル系は、治療標的分子の機能バリデーションや薬剤の有効性評価などにおいても有用であると考えられる。

W5-2では、神経芽腫におけるOCT4を介したMYCN遺伝子発現制御とその役割について発表がされた。CRISPR/dCas9システムを用いたMYCN遺伝子座へのOCT4結合阻害により、神経芽腫細胞に細胞死が誘導された。また、RNA-

seq解析から、このOCT4結合阻害によって、翻訳効率と相関するORFドミナンススコアの高い転写産物の発現が特に低下することが示された。発表後には、ORFドミナンスという指標とタンパク質発現との関連性や、OCT4による制御と幹細胞性との関係などが討議された。

W5-3では、がん遺伝子MYCNのアンチセンス鎖に存在し、ヒト及びチンパンジーのみでタンパク質が翻訳されるNCYM遺伝子の機能に関するデータが発表された。マウス胆管オルガノイド発がんモデルにおいて、Kras変異と組み合わせでNCYMを過剰発現したところ、腫瘍形成を引き起こすことが示された。また、この腫瘍形成能は、MYCNを安定化させる活性化変異D90Nで特に強いとのことであった。発表中、NCYM遺伝子が蛋白質として発現するというデータが示されたが、発表後には、同遺伝子が翻訳される蛋白質を介して機能するのかという点が討論された。また、NCYMは、MYCN遺伝子のアンチセンス側に存在するが、実際に神経芽腫において両者が同時に発現亢進していることであった。

W5-4ではEphA2の活性化に関わる新規の経路の演題であった。EphA2は癌抑制機構と癌進展機構の相反する機能を持つ受容体チロシンキナーゼである。癌進展にはEphA2のSer-897のリン酸化が関与しており、RSKが誘導する。RSKの上流の制御機構は不明であったが、p38-MK2経路によって制御されることが明らかとなった。この経路が活性化されることにより、細胞の遊走能が亢進することが判明した。質疑応答で

は、この経路はどのような癌において活性化されているのかが問われ、組織と細胞株を使用した検討でほとんどの癌で活性化されていると回答された。サイトカインにより誘導されるのか、それとも遺伝子変異により恒常的に活性化されているのかが問われ、両方の機構があること、ERKが活性化されている癌では恒常的に活性化されていると回答された。

W5-5では成人T細胞白血病におけるHTLV-1とヒトゲノムのキメラトランスクリプトの存在について報告された。HTLV-1ウイルスはヒトのDNAに組み込まれる。キャリアのうち5%程度に成人型T細胞白血病(ATL)が発症する。30名のATL患者のうち19名にキメラトランスクリプトが検出された、その中にはエストロゲンレセプターを持つもの、KLF1を持つもの、発癌作用を持つとされるHBZを含むものも存在した。質疑応答では発癌との関連について問われ、キャリアでの検討はなく、発癌に関しての役割は不明であると回答された。慢性型、あるいは急性型の病態との関連も不明であった。発癌に関連するTaxとHBZが知られているが、Taxの発現はHBZの発現の増強とともに下降する。乳児期に感染が起こり、1万から100万のクローンの中からクローナルセレクションが起こる現象にキメラトランスクリプトが寄与している可能性を検証するのが最終的な研究の目的であると回答された。

以上のように、本セッションでは、発がんに関連するがん遺伝子、がん抑制遺伝子、ウイルスDNAなどのゲノム異常とその意義や、増殖シグナル制御に関し、細胞、オルガノイド、マウスモデルから臨床検体までを材料とした非常に興味深い発表がなされた。こうした研究は、がんの発症機序や性状解明に留まらず、がんの発症予測や治療標的分子の同定にも結びつきうる。今後、さらなる研究の進展を期待したい。



ワークショップ 6 分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療

モデレーター 湯浅 健 (公益財団法人がん研究会有明病院泌尿器科)
高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会有明病院
総合腫瘍科、ゲノム診療部)

FoundationOneをはじめとした包括的ゲノムプロファイリング (CGP) によるゲノム診療が2019年から実臨床で行われるようになり、遺伝子変異に基づいた分子標的薬投与、個別化医療が開始されている。本ワークショップ「分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療」は、そのような臨床現場での背景により、今回から新設されたセッションである。分子標的薬の臨床試験やゲノムプロファイリングなど実臨床での個別化医療の現状と課題について5つの演題が報告された。

今日のような分子標的治療が開始されたのは慢性骨髄性白血病 (CML) に対するTKIイマチニブからであるが、現在CMLでは寛解を得られた患者におけるTKIストップ後の無治療寛解維持 (TFR)が、CML患者の治療目標の一つとなっている。広島大学の嬉野氏らは、DOMEST、

DADI、First-line DADI試験という3つのTKIストップ試験患者76名を対象に、NK細胞機能の調整分子であるKiller immunoglobulin-like receptor (KIR) およびリガンドであるHLA class Iの遺伝子多型を調べた結果、76人中42人がTFRを達成し、KIR3DL1とそのリガンドであるHLA-Bw4-80Ile (HLA-B allele) または Bw4-80Thrは、独立した分子遺伝学的再発のリスク因子であると報告した。KIRとそのリガンドのHLAの遺伝子多型解析により、CML患者においてTKIストップ後のTFR達成の予測ができる可能性が示唆された。

東京工業大学の越川氏らは、受容体型チロシンキナーゼEphA2の膵がんにおけるがん化での役割について新しい知見を報告した。EphA2のリガンド (Ephrin-A1) による定型的活性化はがん抑制シグナルとして働くが、非定型的活性化

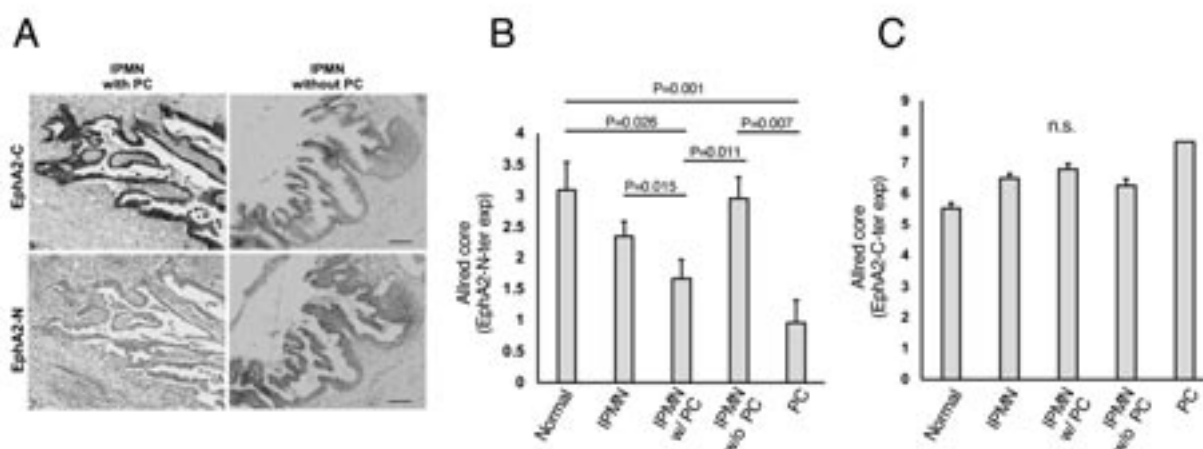


図 IPMN組織のEphA2プロセッシングの免疫組織化学染色による検討

膵管がん (PC) 発症、未発症のIPMN外科切除標本組織を用いた、EphA2-N、-C末端の免疫組織化学染色 (A)。Allred score (AS) [AS = Proportion score (PS) + Intensity score (IS)]を用いた、PC (20例)、IPMN (89例)のEphA2-N、-C末端領域の発現の定量化 (B、C)。

によりEMTが進行しがん化を進行させることが知られている。越川氏らは、これまでにマトロプロテアーゼ (MT1-MMP) により切り出されたEphA2のN末端断片が、膝がん血清に見られることを報告しているが、今回の研究では、膝管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) を前駆病変として発症するとされる膝管内乳頭粘液性腺がん (IPMC) ではEphA2のC末端領域の発現は認めるものの、全例でN末端領域が欠損していた (Figure)。これらのことからEphA2蛋白質は、MT1-MMPにより、N末端のリガンド結合部位を選択的に切断されることで、がん化促進に働くことが示唆され、MT1-MMPによるEphA2のN末端の限定切断は、膝発がんを早期に検出する新たな病理診断のバイオマーカーになる可能性を示した。

リキッド・バイオプシーは、血液や体液に存在する微量の腫瘍細胞或いはその産生物質の断片を解析し、従来の腫瘍組織を用いたゲノム解析の欠点である侵襲性や不均一性捕捉の困難性を補って、近年開発が目覚ましい技術である。今回は非小細胞肺がんの領域から circulating tumor DNA (ctDNA) の有用性について2つの演題が報告された。近畿大学の西尾氏らは、alectinib 難治性 ALK 陽性肺がんに対する alectinib/bevacizumab 併用第 II 相試験での ctDNA 研究について報告した。治療を受けた12名の患者のうち、ctDNA において、EML4-ALK 融合遺伝子が、5/12で検出され、そのうち3名は ALK 変異 (V1180L、L1196M、G1202R) を有していた。ctDNA 融合遺伝子陽性患者の PFS は陰性患者に比べ有意に短かく (1.2 カ月対 11.4 カ月)、ctDNA のバイオマーカーとしての可能性を報告した。

金沢大学の村瀬氏らは、EGFR変異陽性切除可能肺がんにおいて、手術前のctDNAの有用性について後方視的に調査を行ったところ、EGFR L858R変異およびエクソン19欠損について、組織で変異が確認された56例中16例、32例中に7例においてそれぞれctDNAでの変異が確認され、これらのctDNAでの変異が確認された症例は、有

意に無再発生存期間が短かったと報告した。ctDNAのEGFR変異陽性切除可能肺がんにおける手術前バイオマーカーとしての可能性が示され、特に実臨床での術後補助療法を施行する症例選択での有用性が期待される。

最後に、佐賀大学の中島氏らは、がんゲノム研究所が開発したCGP検査のための新しい統合スコアリングシステムであるヒートマップ解析について紹介した。ゲノム医療においては、CGP検査で検出された遺伝子異常について、エキスパートパネル (EP) における議論を経て推奨治療が提示されるが、複数の遺伝子異常の関係を把握し、適切に重み付けを行える解析システムは現状存在しない。2019年6月から2022年2月までに佐賀大学医学部附属病院でがんゲノム検査を行った50症例について後向きにヒートマップ解析を適用したところ、SNV 571個、CNV 156 個、Fusion 22個の計 749 個の遺伝子異常が検出され、42症例 (84%) において有意なスコア上昇のあるパスウェイが提示されたと報告した。この分野は、AIをはじめとしたコンピューターサイエンスのさらなる進歩にて、今後さらに発展することが想像できる。がん患者へ提供できる正しい分子標的薬の拡大ならびにEPの簡素化に貢献が期待される。

今回、懇親会も含めて、4年ぶりにほぼ全面的な対面式での開催となった。オンラインでの学会や研究会は便利ではあるものの、質問が躊躇され、議論がしにくいという負の面もあると思われる。本ワークショップ「分子診断・ゲノム診断にもとづく個別化医療」は、今後さらに演題が増えていくことが予想され、臨床医と基礎科学者の間での熱い討論が期待される。



ワークショップ がん代謝・細胞老化

モデレーター 曾我 朋義（慶應義塾大学先端生命科学研究所）
川田 学（公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所 第1生物活性研究部）

本ワークショップでは、「代謝と老化」という細胞内外の様々な因子が関わる研究分野で研究者独自の研究から得られた新しいがん治療標的や機構について、4つの発表が行われた。

小野寺（微生物化学研究所沼津支所）らは、がん組織が腫瘍微小環境の一つである低栄養状態にあることに着目し、低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、エネルギー代謝経路の一つでありペントースリン酸経路に関わるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現が著しく増加することを見出した。発現機構としては、この遺伝子はグルコースに依存せずグルタミン欠乏において発現誘導されることが報告された。さらに、ラパマイシン処理によるmTORC1の阻害に関係なく、グルタミン欠乏環境で発現が誘導され、mTORを介さないアミノ酸センシング機構が存在する可能性が示されたことは興味深い。トランスケトラーゼファミリー遺伝子のノックダウン細胞株をヌードマウス皮下に移植した造腫瘍試験では腫瘍増殖が顕著に抑制されたことから、トランスケトラーゼファミリー遺伝子はがん治療の魅力的な分子標的になる可能性が示された。

加藤（慶應義塾大学薬学部）らは、ヒト結腸がん由来のHCT116細胞に、上皮間葉転換(EMT)を誘導する転写因子であるSLUG、SNAILを導入し、EMT細胞を樹立した。このEMT細胞はcis-platinやSN-38などの抗がん剤に耐性を示したことから、EMTが抗がん治療の障害になることが考えられた。EMT細胞に特異的に増殖抑制効果

を示す薬剤を探索し、グルタミナーゼ（GLS）阻害剤を同定した。グルタミン代謝酵素の発現に重要なATF4およびMYCの発現を検討したところ、EMT細胞ではこれら2つのタンパク質の発現が低下していた。さらに、阻害剤またはsiRNAを用いてこれらのタンパク質の発現を低下させたところ、HCT116細胞のGLS阻害剤への感受性が増大した。これらのことから、EMT細胞では、ATF4、MYCの発現低下が、GLS阻害剤の高感受性を誘導することが示された。

高橋（広島大学大学院医系科学研究科）らは、膀胱がん細胞の増殖にスプライシング制御因子のPRPF19（pre-mRNA processing factor 19）が関与することを報告した。正常線維芽細胞ではPRPF19の発現低下により細胞老化が誘導されるが、膀胱がん症例およびヒト膀胱がん細胞株においてはPRPF19の発現が亢進することを見出した。複数のヒト膀胱がん細胞株においてPRPF19のノックダウンにより細胞増殖が抑制されることも明らかにした。また、PRPF19をノックダウンしたヒト正常線維芽細胞細胞とヒト膀胱がん細胞株を用いてRNA sequenceを行い、膀胱がん細胞においてのみPRPF19により制御されている分子を複数同定した。これらのことから、膀胱がん細胞に特異的に発現する分子群をPRPF19が制御することで、膀胱がんの悪性化に寄与する可能性が示された。

山岸（大阪公立大学大学院医学研究科）らは、Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) 関連肝がんに着目した。近年、脂肪肝を素地とするNASH関連肝がんは増加の一途をたどっており、

有用な治療標的分子の同定は喫緊の課題となっている。山岸らはこれまで、NASH肝がん微小環境内の肝星細胞では、細胞老化及び様々なサイトカインやケモカインを産生する細胞老化随伴分泌現象（Senescence-associated secretory phenotype; SASP）が生じ、肝がん促進的な微小環境が形成されることを明らかにしている。本研究では網羅的な発現解析から肝がん微小環境内で特に高発現しているSASP因子としてサイトカインIL-33を見出し、パイロトーシス実行因子ガスダーミンDを介したIL-33の細胞外放出機構およびIL-33の受容体であるST2を発現する制御性T細胞を介した抗腫瘍免疫抑制機構という一連の機構を明らかにした。またIL-33の細胞外放出阻害剤やST2ブロッキング抗体が肝がん形成を有意に抑制することも確認しており、IL-33がNASH肝がんの有用な治療標的分子となる可能性が示された。

以上のようにどの発表からも新しいがん治療標的の可能性が示され、今後の発展がとても期待される。発表時間は今回4演題ということで余裕があったため、フロアからもたくさんの質問・コメントがあり、大変有意義なワークショップでした。みなさまありがとうございました。



ワークショップ 8 がん幹細胞・不均一性

モデレーター 井上 正宏（京都大学大学院医学研究科
クリニカルバイオリソース研究開発講座）
津田真寿美（北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室）

近年、シングルセル解析による腫瘍微小環境の解析が進み、がん細胞と間質細胞との多様な相互作用がシングルセルレベルで明らかとなりつつある。これらは遺伝子変異とは異なる様式でがんの悪性度や治療耐性・再発などが制御されていることを示唆しており、これらを理解し治療標的とすることはより有効ながん治療法を開発する上で極めて重要である。本ワークショップでは、がん幹細胞・不均一性をテーマとして5名の方にご発表をいただいた。以下に各研究成果の概要を紹介する。

がん幹細胞マーカーとして知られるアルデヒド脱水素酵素ALDH1A3は、胃がんの抗がん剤処理後に残存するdrug-tolerant persister (DTP) 細胞で発現が亢進することが報告されている。しかし、ALDH1A3の造腫瘍性への寄与や治療標的としての有効性は明確ではない。がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部の馬島らは、TCGA等のデータベース解析により一部の胃がんでALDH1A3が高発現していることを確認した上で、遺伝子操作によりALDH1A3の腫瘍増殖への影響を検討した（W8-1）。ALDH1A3の強制発現は胃がん患者由来細胞のin vivo腫瘍増殖を促進し、発現抑制はこれを低下させた。3D培養時においてALDH1A3の発現抑制による胃がん細胞の増殖抑制効果は、培養液中へのレチノイン酸添加により解除された。また、ALDH1A3選択的阻害剤は胃がん細胞の増殖を抑制するとともに、5-FUの細胞増殖抑制効果を増強した。これらは、ALDH1A3の腫瘍増殖への寄与と治療標的としての有用性を示唆している。

一方、同施設の李らは、ALDH1A3の発現亢進メカニズムについて検討し、5-FU tolerant persister細胞のALDH1A3プロモーターではH3K27アセチル化が亢進しており、BET (bromodomain and extraterminal motif) 蛋白質のBRD4が特異的にrecruitされることを明らかにした（W8-2）。BET阻害剤はDTP細胞におけるALDH1A3の発現を抑制し、さらにDTP細胞は親株よりBET阻害剤に対して感受性が高いことが示された。これらの結果は、ALDH1A3は胃がんのDTP細胞において有効な治療標的となり、BET阻害剤はDTP細胞を効果的に排除できる可能性が示唆された。

腫瘍内にはがん細胞の他に線維芽細胞をはじめとした間質細胞が混在しており、その混合の割合が患者予後に影響を与えることが明らかとなっている。微生物化学研究所の立田らは、がん微小環境において新規の治療標的分子を見出す目的で、がん幹細胞様細胞と線維芽細胞の相互作用を検討した（W8-3）。肺由来の線維芽細胞から分泌されたcollagen IVは非小細胞肺がんの3D増殖を促進し、がん幹細胞マーカータンパク質の発現上昇を認めた。一方、膵臓由来の線維芽細胞の培養上清で膵癌細胞を3D培養した際に、細胞増殖を抑制する化合物を微生物代謝産物からスクリーニングし、カビから新規化合物を単離・精製した。これらは、線維芽細胞とがん細胞との相互作用を遮断することでがんの再発の原因となるがん幹細胞の生成を抑制できる可能性を示唆しており、その効果が期待される。

病理学的に非浸潤性乳管がん（Ductal

Carcinoma In Situ: DCIS) と診断される乳がんには予後不良群と良好群が混在している。つまり、すべてのDCISに対して一律に浸潤性乳がん (Invasive Ductal Carcinoma: IDC) と同様の治療を行うことは過剰治療になる可能性があることから、DCISの層別化が必要である。国立がん研究センター研究所の中山らは、1細胞 RNA-seq 解析を用いてDCISとIDCの差異を検討した (W8-4)。DCIS がん細胞はIDCがん細胞と同様に免疫細胞と相互作用するポテンシャルを保持していた。さらに、中山らが独自に開発したVARIED 解析を用いて不均一性を定量した結果、DCISの段階で既にごん細胞の多様性は十分に拡大していることが明らかになった。多様性は悪性度と密接に関係していると考えられることから、DCIS は病理学的には浸潤を示さない状態ではあるが、IDC がん細胞とほぼ同等の悪性度を持つことが示唆された。層別化にはさらなる慎重な検討が必要である。

膠芽腫 (Glioblastoma, GBM) は、集学的治療にもかかわらず、極めて高頻度に再発する最も悪性度の高い腫瘍である。北海道大学 遺伝子病制御研究所の近藤らは、難治性の原因の1つとして、腫瘍形成能と化学放射療法に抵抗性を示すがん幹細胞 (GBM-initiating cells, GICs) の存在に着目し、これまでにGIC を標的とした新規治療法の開発を進めてきた。その中で、正常神経幹細胞/前駆細胞と GIC の遺伝子発現プロファイルの比較検討の結果、GIC で優位に増減する膜タンパク質、転写因子、microRNA (miR) を同定し、治療標的としての妥当性を検討してきたが、特異性に問題があることが明らかになった。そこで、新たにmiR発現逆依存的に GIC の生存に必須な機能因子をゲノム編集できる新規アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を開発した (W8-5)。このAAV はマウス移植腫瘍を選択的に傷害することを確認できたことから、GBM に対する新規遺伝子治療ウイルスとなることが期待できる。



ワークショップ9 細胞死・細胞周期・DNA修復

モデレーター 黒田 純也（京都府立医科大学大学院医学研究科
血液内科学）
永瀬 浩喜（順天堂大学大学院医学研究科
難治性疾患診断・治療学）

ワークショップ9「細胞死・細胞周期・DNA修復」では、セントロメアと染色体不安定性、RASシグナルパスウェイや転写因子による細胞周期、脂質酸化によるフェロプトーシスなど最近の話題となっている多彩な分野が、異なる視点から検討された5つの興味深い演題が報告され、活発な議論がなされた。

国立がん研究センターの鎌田らは、有糸細胞分裂M期における染色体輸送モーター蛋白質CENP-E阻害による染色体不均等分配の研究から小核形成の大量発生を見出し、感染等における自然免疫応答機構である二本鎖DNAセンサーcGASとその下流STINGが活性化されることを観察していた。本発表では、炎症誘発因子NF- κ BとInterferon Regulatory Factor (IRF) 転写因子が活性化されることを確認し、さらに約1,400に登るキナーゼ阻害剤スクリーニングからPI3K-Akt-mTORシグナル経路の関与も確認し報告し

た。このことはCENP-E阻害剤が染色体不安定性から自然免疫応答を活性化させ、将来的には腫瘍微小環境を非炎症性（cold）から炎症性（hot）に変更し免疫チェックポイント阻害剤感受性向上に寄与する可能性を示すもので、今後臨床応用への発展が期待された（図1）。

国立がん研究センター先端医療開発センターの山本らは、肺がん大腸がん治療で話題となるKRAS G12C変異のスイッチ2ポケットヘアロステリックに結合するsotorasibにおいて比較的早期に治療抵抗性が認められる問題を克服することに注目し、合成致死を導く化合物を前述キナーゼ阻害剤スクリーニングで探索した。その結果G2/Mチェックポイント関連WEE1キナーゼがヒットし、さらに抗アポトーシスBCL2ファミリーのMCL1が抑制され、MCL1の抑制結合蛋白BIMが増加することで細胞死が誘導されるという興味深い機序を同定した。WEE1阻害剤は、

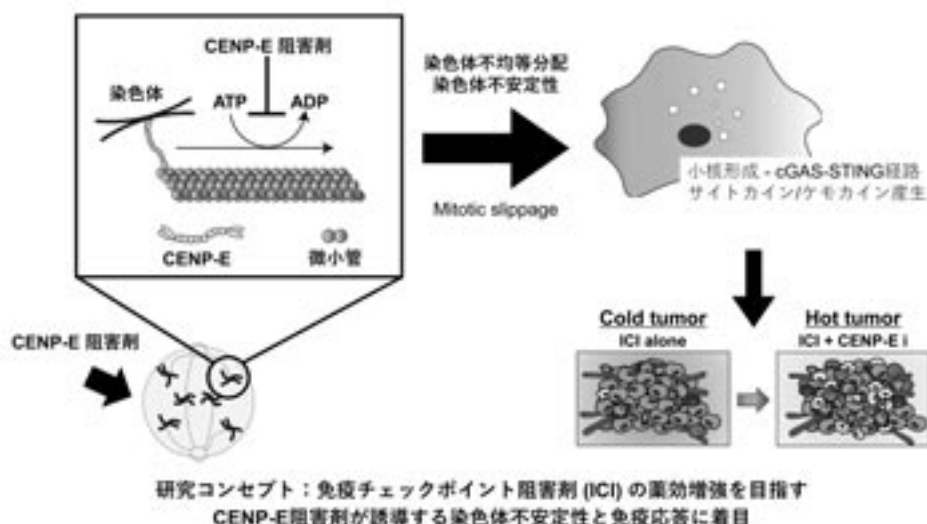


図1

DNA損傷や免疫活性化などによる治療応用も報告される中、さらなる機序による臨床応用も期待される報告であった(図2)。

がん研究会 がん化学療法センターの野田らは、鉄依存性細胞死フェロトーシスが脂質酸化から周囲細胞に細胞死を連鎖することで注目されるが、その制御因子に着目、抑制因子GPX4阻害感受性が細胞密度に依存することを報告してきた。今回、制御因子シスチン輸送体(xCT)の阻害剤 Erastin でも密度依存性が確認されること、また同様にメラノーマの BRAF 阻害剤 Vemurafenib を用いると Erastin 抵抗性が観察されることを報告した。この Vemurafenib による

Erastin 抵抗性は、興味深いことに SLC7A11 の減少を伴っており、シスチン代謝制御機構の変化が起こっていることが示唆され、今後さらなる詳細な検討によるフェロトーシス誘導がん治療の新たな可能性を導くと期待させる報告であった(図3)。

大阪大学大学院薬学研究科の芳賀は、がん治療薬開発における新たなアプローチとして注目されるフェロトーシス制御に対して、腫瘍微小環境内でのがん細胞と腫瘍関連マクロファージの細胞間コミュニケーションがもたらす影響について、in vitroアッセイ系での研究成果を報告した。本研究では、マウストリプルネガティブ

KRAS G12C 変異陽性非小細胞肺癌においてWEE1阻害は sotorasibの効果を増強する。

国立がん研究センター 山本 岳



図2

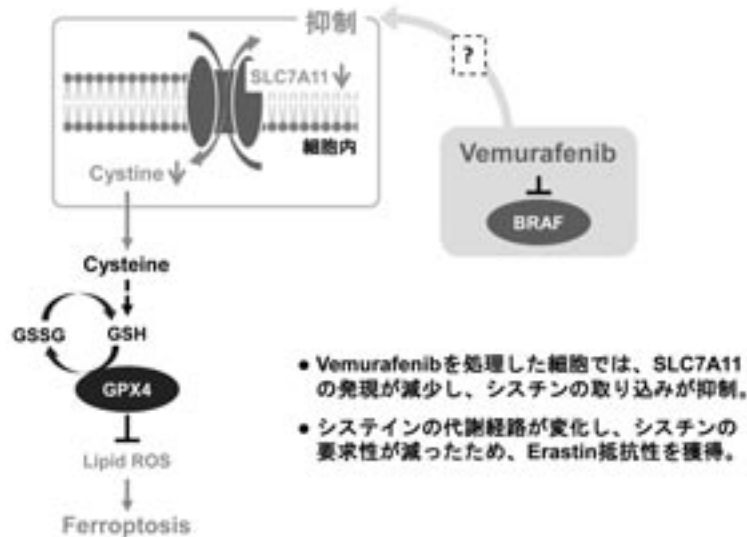


図3

乳がん細胞株とマクロファージ細胞株の共存によって、がん細胞における細胞内遊離二価鉄・過酸化脂質が増加し、フェロトーシスを惹起しやすい状態を誘導できること、さらに、そうした状態は単にマクロファージ培養上清をがん細胞に暴露する一方向性の刺激の場合よりも、がん細胞とマクロファージが共存という双方向性の細胞間コミュニケーションが成立する場合により有意であることを見出しており、今後、この現象を司るメカニズムの解明によって、がん特異的な治療開発に発展することが期待される報告であった(図4)。

聖マリア研究センターの勝地らは、卵巣がんにおいて、がん遺伝子である転写因子Yボックス結合タンパク質(YBX1)に着目し、その機能解析結果を報告した。YBX1のノックダウンは一部の乳がん細胞株においてのみ細胞増殖を抑制したが、興味深いことに、これらのYBX1ノックダウン感受性細胞株ではYBX1ノックダウンによってサイクリンA1アイソフォームの特異的な発現低下を伴うG2/M細胞周期停止が誘導されるという表現型が共有されていることを見出した。YBX1とサイクリンA1アイソフォームの発現連携は新規の知見であり、いまだ難治な卵巣がん

マクロファージと腫瘍細胞の相互作用がフェロトーシス感受性に及ぼす影響解析

芳賀優希 (大阪大学大学院薬学研究所)

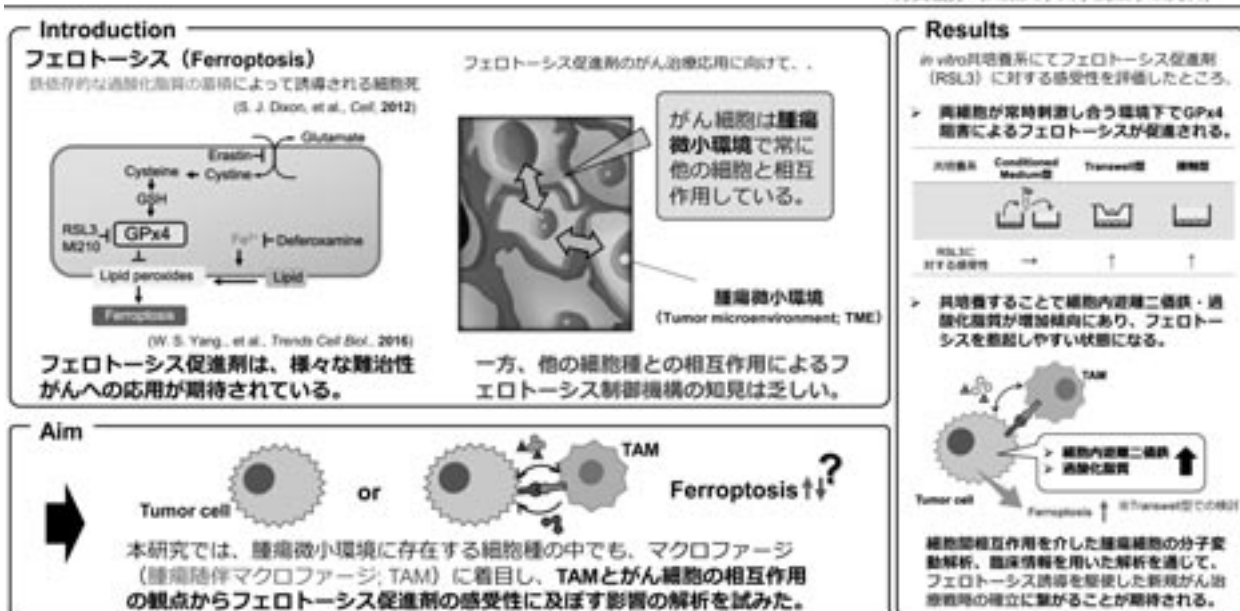


図4

の病態形成を司る分子病態の解明、ならびに治療開発への端緒となる可能性が期待される研究成果と言えよう。YBX1による他の分子のアイソフォーム限定的な制御にも興味をそそられ、今後の研究の発展が期待された（図5）。

以上のように本ワークショップでは、既存の治療上で問題となっている治療抵抗性を克服するために細胞死誘導や免疫活性化、細胞周期制

御といった新たな機序解明からがん治療を改善させる新たな知見、興味深い研究が報告された。これらの研究から新たながん分子標的に対する抗がん治療薬の開発が期待され、その中でも既存薬の効果を増強する分子標的探索という異なる角度からの分子標的治療薬開発の可能性が示唆され、今後の研究の発展が期待された。

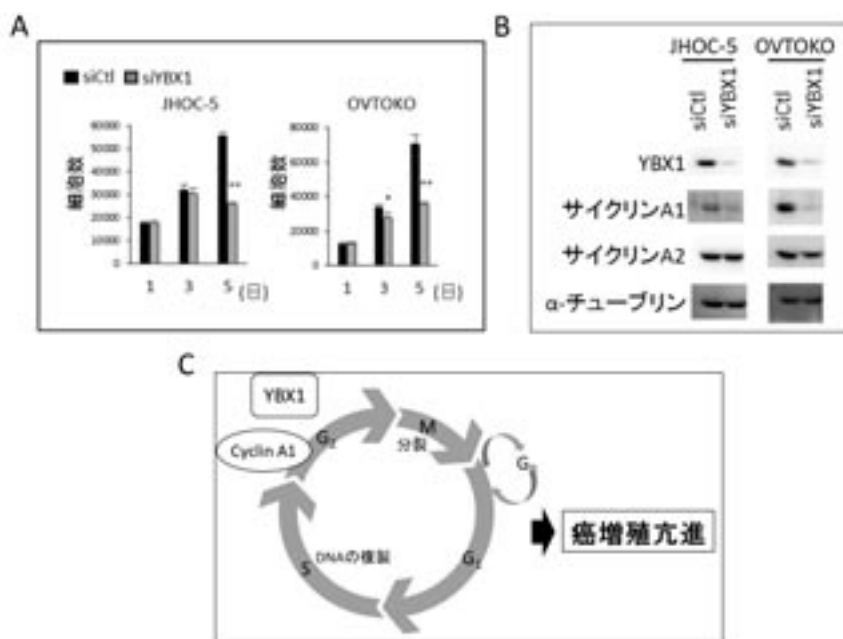


図5 YBX1依存性細胞増殖へのサイクリンA1の関与
YBX1ノックダウン処理（YBX1 siRNA）下における細胞増殖（A）、サイクリンA1とA2発現（B）とYBX1の細胞周期への関与モデル（C）



ワークショップ 10 キナーゼ阻害剤

モデレーター 嬉野 博志 (広島大学 原爆放射線医科学研究所
共同研究講座)

且 慎吾 (公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
分子薬理部)

ワークショップ10キナーゼ阻害剤では、以下の4つの演題が発表された。

成人T細胞白血病 (ATL) は薬剤耐性を早期に來たし予後不良な疾患であり、新たな治療戦略の構築が必要である。このような中新たな化合物であるステロイド構造ククルピタシンD (CuD) を用いた実験結果を吉田安宏氏 (産業医科大学) にご報告いただいた。CuDはMAPKシグナルを抑制しprimaryのATL細胞に細胞死を誘導した。さらにMEK1/2阻害剤のU0126とCuDの併用で、その効果は増強することがわかった。一方でJNK阻害剤とCuDの併用はCuDによる細胞死を阻害した。以上より、新規化合物であるCuDはERKシグナルの活性化を阻害しATLに対して抗腫瘍効果を示すということをご報告いただいた。

片山量平氏 (がん研究会、がん化学療法センター) にはEGFR陽性肺癌における耐性変異及び、その克服についてご報告いただいた。EGFR陽性肺癌においてEGFR阻害剤は高い奏功率を有する一方で徐々にその薬剤に対する耐性を有してくる。ENU mutagenesis screeningによりEGFR-L718やG796といった複合変異が出現してくることが分かり、これが既存の薬剤に耐性を示す耐性変異であることが分かった。このような中、新世代の大環構造を持つEGFR阻害剤がこれらの薬剤耐性を克服する可能性があることについてご報告いただいた。

京都府立医科大学の片山勇輝氏は、RET 融合遺伝子陽性肺がん・甲状腺がんの初回治療選択肢の1つであるRET阻害剤Selpercatinib治療の初

期に生じる耐性化機構にHER3シグナルが関与していることを報告した。複数のRET融合遺伝子陽性のがん細胞株を用い、RET阻害剤を暴露したところ、薬剤耐性が誘導され、HER3シグナルの活性化が認められた。また、Pan HERファミリー阻害剤Afatinibを併用することにより、HER3の下流シグナルが抑制されたことから、RET阻害剤とAfatinibの併用の有効性を示した。

崇城大学の片岡裕登氏は、第三世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるオシメルチニブにより誘発される副作用を解析する目的で、オシメルチニブに対する特異抗体を作製し、免疫組織化学法を開発した。オシメルチニブを投与したラット組織における免疫染色を行った結果、消化管においては回腸の上皮細胞に、頭皮においては表皮、脂腺および毛包に、さらに姉の表皮細胞に陽性反応が観察された。染色部位はEGFRの局在と一致していることから、オシメルチニブはこれらの正常組織のEGFRを阻害することで、下痢や皮膚障害などの副作用を起こしていることが示唆された。



ワークショップ 11 新規治療標的・ケミカルバイオロジー I

モデレーター 岡本 勇 (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野)
曾和 義広 (京都府立医科大学 教育センター)

ワークショップ11では、メディシナルケミストリー、データベーススクリーニング、ケモプロテオミクス、*in silico*スクリーニング、siRNAライブラリースクリーニング、そしてオン・ターゲットによる有害事象といった、がん分子標的治療における様々な分子挙動に着目した基礎から臨床に至る幅広い研究成果が発表された。

大田海斗氏 (京都薬科大学 薬品製造学分野) は、膠芽腫幹細胞に対して抗腫瘍効果を示すミトコンドリア電子伝達系複合体阻害作用を有するリード化合物JCI-20679を基に、その誘導体の合成展開を工程を少なくしながら実施し、それら誘導体の解析により、抗腫瘍活性に必要な構造の決定や、さらに抗腫瘍活性の増強した誘導体を見出すという、メディシナルケミストリーの王道をいく内容であった。ミトコンドリア阻害作用という点で正常細胞への影響が懸念されたが、*in vivo*試験で体重減少等の影響は認められなかったとの回答であった。

清水大器氏 (京都薬科大学 病態生理学分野) は、公共データベースを用いて悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する新規治療標的分子の同定にあたりDNA損傷の修復に関与する機構に着目し、DNA polymerase delta (DNA Pol δ) を見出し、そのサブユニットであるPOLD1に着目した。更に、MPM細胞においてPOLD1の過剰発現、およびその発現抑制によりDNA損傷及びアポトーシス誘導を伴う増殖抑制を確認した。DNA Pol δ はヘテロテトラマーでありPOLD1以外のサブユニットも増殖に寄与するとの報告もあることから、DNA Pol δ 機能が重要であろう

との見解であった。

渡邊元樹氏 (京都府立医科大学大学院 分子標的予防医学) は、MEK阻害剤の細胞死誘導を増強する化合物としてペリリルアルコール及びセサミノールを見出した。それら化合物に共通する結合分子として、本大会の基調講演に登壇された半田宏先生の開発した機能性ナノ磁性ビーズを使用したケモプロテオーム解析により、RPS5を同定し、RPS5が関わるMEK阻害剤の細胞死誘導抵抗性メカニズムを明らかにした。さらに既存薬を対象とした*in silico*探索により、RPS5リガンドとしてアスピリンを同定し、アスピリンとMEK阻害剤の相乗的な細胞死誘導効果を確認した。*in silico*創薬スクリーニングにおいて、従来のドッキングシミュレーションに加え、分子動力学シミュレーションを行うことで、高精度なスクリーニングが可能となることを示唆する発表であった。

平井聡一氏 (京都府立医科大学 呼吸器内科学) は、悪性胸膜中皮腫細胞株を用い、DNA損傷を増強する臨床開発中の分子標的抗がん剤であるATR阻害薬に対して、増殖抑制において相乗効果を示す分子をRTK siRNAライブラリーを用いて網羅的に検討し、AXLを見出した。さらにATR阻害薬とAXL阻害薬のBimの誘導を介したアポトーシス誘導及び細胞遊走抑制において併用効果を見出し、その増殖抑制効果は*in vivo*でも確認された。ATR阻害によるAXL発現上昇及び活性化の機構はまだ明らかではないが、ATR阻害によるフィードバック機構の存在、そしてその機構の細胞株間による有無が示唆された。

大野大地氏（産業医科大学 泌尿器科学）は、転移性尿路上皮癌に対するネクチン4に対する抗体－薬物複合体エンホルツマブ ベドチン（EV）の治療効果と有害事象について報告した。治療効果は、EV承認の根拠となった国際共同第III相試験（EV-301試験）と同等の結果であった。有害事象については、高率な皮膚障害や高血糖が認められ、これらもEV-301試験と同等であった。皮膚障害が高頻度で出ることについては、皮膚ではネクチン4の発現が高いという“オン・ターゲット”な有害事象と考えられるが、高血糖についてはネクチン4発現によるものではないとの回答であった。



ワークショップ 12 浸潤・転移

モデレーター 永澤 秀子 (岐阜薬科大学)
早川 芳弘 (富山大学 和漢医薬学総合研究所
生体防御学領域)

ワークショップ12では、悪性腫瘍の遊走、浸潤、転移に関わる新規標的タンパク質やシグナル経路とその治療法に関する発表と討論が行われた。

W12-1では、愛知医大の伊藤先生から「中心体複製関連因子STILの癌細胞遊走・浸潤における機能解析」と題して発表があった。ヘッジホッグ関連因子・中心小体複製関連因子であるSTIL (SCL/TAL1 interrupting locus) は多くの悪性腫瘍で発現が亢進している。演者らは、STILノックダウン細胞で浸潤突起形成能が低下することを見出したことから、悪性腫瘍におけるSTILの機能解明を目指している。STILは、ARHGEF7およびPAK1と三元複合体を形成して浸潤突起に集積すること、またCortactinのリン酸化を介して、浸潤突起のアクチン骨格形成に寄与していることなどから、がん細胞の効率的な遊走に不可欠であることを示した。一方、STILの発現亢進によって中心小体の異常複製が引き起こされ、染色体異数性変化が生じたことから、STILは悪性腫瘍における遊走・浸潤能亢進と染色体異数性発生の双方を引き起こしていることが明らかになった。以上により、染色体異数性を伴う悪性腫瘍において、STILを標的とする治療法により、浸潤や転移、再発を制御できる可能性が示唆された。

W12-2では「cAMP/PKA/CREB経路は大腸がん幹細胞性と転移能を正に制御する」と題して愛知県がんセンターの青木先生から発表があった。大腸がんは日本人のがん死亡原因の第2位であり、転移性大腸がんの治療法開発が求められ

ている。演者らは、大腸がんの転移メカニズムを解明し、治療標的を同定するためにCtnnb1、Kras、Trp53、Smad4の遺伝子変異を導入したマウスモデル (CKPSマウス) を作出した。CKPSマウスの解析から、転移性大腸がんにおいて幹細胞マーカーのALCAMとPROM1の発現が増加していることを明らかにした。さらに、ALCAMとPROM1の発現はcyclic AMP/PKA/CREB経路によって正に制御されていることを見出した。CREBのノックアウトや阻害剤によってCKPS細胞のスフェロイド形成能と転移開始能が有意に低下することも示した。これらの結果から、cAMP/PKA/CREB経路は転移性大腸がんの治療標的となる可能性が示唆され、新たな治療法開発への足掛かりとなることが期待される。

W12-3では「CAFによって誘導される膀胱がん細胞のSUSD2はがん細胞の浸潤能の増強に寄与する」と題して微生物化学研究所の吉田先生から発表があった。がん関連線維芽細胞 (CAF) のがん病態における重要性については広く知られており、がん細胞の浸潤・転移に寄与することを示唆するエビデンスが数多く報告されている。本発表では市販されているヒトCAF細胞を用いて、その培養上清 (CM) でヒト膀胱がん細胞株を長期 (1週間程度) 培養すると浸潤能が亢進すること、またその際の膀胱がん細胞株における遺伝子発現解析からSUSD2遺伝子の発現の増加を見出した。膜タンパクであるSUSD2はCM中の可溶性NotchリガンドであるsDLL1をNotch受容体で認識することで発現亢進していること、またその下流ではintegrin $\beta 1$ を介したFAKの活性化

によって膀胱がん細胞の細胞運動を制御していることが示された。質疑応答では本研究で用いているCAFの由来に関する質問や、本経路が細胞運動のみならず浸潤を制御する際のプロテアーゼ発現制御に関する質問があった。Notchリガンドの発現について、CAFでの特異性や、Notch受容体の膀胱がん細胞での発現とSUSD2発現との関連についても議論があった。今後はSUSD2を標的とした膀胱がん治療の可能性についてさらに研究を進めるということであった。

W12-4では「microRNAを中心としたエリブリンによる乳癌細胞上皮間葉転換抑制効果の検討」と題して大阪医科薬科大学の猪俣先生の発表があった。微小管重合阻害剤であるエリブリンは進行・再発乳がんの治療に用いられる科学療法剤であるが、OSを延長させる薬効に注目し、微小管重合阻害以外の抗腫瘍活性について、特に上皮間葉転換（EMT）の阻害作用について検討を行った結果が発表された。間葉系の表現系を示すトリプルネガティブ乳がん細胞株を用いて、*in vitro*でのエリブリン処理によるEMTマーカーの発現に対する影響を検討した結果、SnailやZEB1といった間葉系マーカーの発現低下がみられ、それに合わせて浸潤能が抑制される結果が示された。このようなエリブリンの乳がん細胞の浸潤能の抑制機序として、miR-X（詳細については未開示）が関与することが示された。このmiR-Xに対する阻害をanti-miR-Xオリゴで行うと、間葉系マーカーの発現の回復や浸潤能の回復が見られることも示された。質疑ではmiR-Xの発現上昇をはじめとする本研究で見られる現象が、微小管重合阻害と関連するののかについて、またエリブリンの特異性などについて議論があった。In vivoにおける転移抑制効果については未検討ということで、今後の課題として検討していくということであった。

以上、本ワークショップではがん細胞の転移・浸潤に関わる様々な分子標的について報告があり、今後の研究展開に関する議論を含め、どのように治療へと結びつけていくかについて活発な意見交換があった。



ワークショップ 13 新規治療標的・ケミカルバイオロジー II

モデレーター 川谷 誠 (理化学研究所 環境資源科学研究センター
生命分子解析ユニット)
西谷 直之 (岩手医科大学薬学部 臨床薬学講座
情報薬科学分野)

がん分子標的治療薬を開発するうえで、新規治療標的を開拓し、新規薬剤リードを創製することは不可欠である。本ワークショップでは、新規治療標的の候補分子に関する研究や抗がん活性化合物のケミカルバイオロジー研究について、5演題が発表され、活発な議論が交わされた。

京都府立医科大学の飯泉らは、抗がん物質フコキサンチノールの標的分子を明らかにした。標的同一に用いる磁気ビーズ (FG beads) をOH基含有化合物に適用できるよう表面を改変し、フコキサンチノールをビーズ上に固定化した。このビーズを用いてアフィニティ精製し、フコキサンチノールの結合タンパク質としてribosomal protein uS7を同定することに成功した。さらに、uS7はがん細胞の増殖に関わるCDK6と直接結合し、安定化させていることを発見した。フコキサンチノールは、uS7の発現減少を引き起こし、その結果CDK6の不安定化を誘導することで、がん細胞の増殖を阻害することが示された。

富山大学の甲斐田は、スプライシング阻害剤スプライソスタチンAの作用機序の一端を解明した。スプライシング阻害剤は、細胞周期抑制因子であるp27タンパク質を蓄積させるが、そのメカニズムは不明であった。今回、p27タンパク質の蓄積はp27 mRNAの安定化によるもので、この安定化にはp27 mRNAの3'UTRの上流領域が関わっていることを突き止めた。この領域にはmir221/222の認識部位があり、スプライシング阻害剤はmir221/222の機能を抑制することで、p27 mRNAを安定化させp27タンパク質を蓄積させた。さらに、mir221/222の機能抑制機構を調べ、mRNAの安定性に関わるRNA結合タンパク質の一種が、薬剤処理によって大幅に減少することを見出した。

関西医科大学の近藤らは、iPS細胞樹立の確証マーカーとして用いられる複合糖鎖分子TRA-1-60の病理学的意義と治療標的としての可能性を提示した (図1)。がん細胞の表面には固有の複

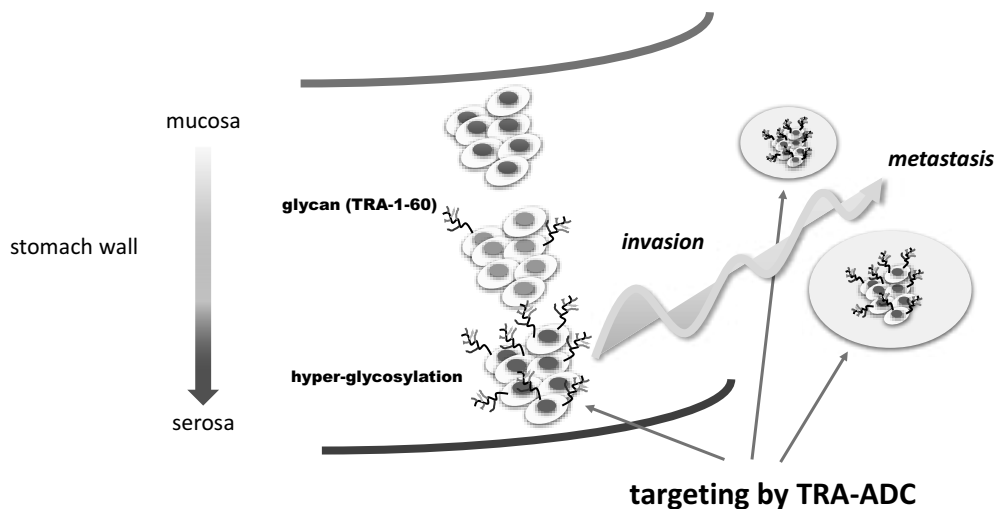


図1 複合糖鎖分子TRA-1-60を標的としたスキルス性難治癌の進展制御

合糖鎖が存在するが、その生物学的な意義や応用については十分に検討されてこなかった。今回、胃壁内深部へ向かう胃癌浸潤巣で、TRA-1-60が細胞膜上に強く発現することが明らかになった。さらに、肝臓やリンパ節などの転移巣でもTRA-1-60発現が陽性であった。一方、早期胃癌（粘膜癌）ではTRA-1-60発現陰性であったことから、病理診断マーカーとしての意義が示唆された。また、マウス腹膜播種モデルへの抗TRA-1-60抗体の静脈投与では、癌性腹水の顕著な低下と腹膜・腸間膜播種巣の掃討が観察された。したがって、浸潤転移巣に特異的な治療標的としてのTRA-1-60の応用も期待される。

徳島大学の松下らは、膜内在型セリンプロテアーゼRHBDL2 (Rhomboïd-like 2) が、グルタミン (Gln) トランスポーターASCT2/SLC1A5の機能を制御し、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) の増殖促進や抗がん剤耐性に寄与する可能性を示した。Gln代謝が細胞増殖や抗がん剤耐性へ関与するため、その分子機構の解明は抗がん剤創薬に貢献すると考えられる。今回、RHBDL2が細胞膜上でASCT2/SLC1A5と結合し、Glnの取り込みを促進し、がん悪性化や薬剤抵抗性に寄与することを明らかにした。また、小胞体にも発現するRHBDL2が、糖転移酵素の機能を介して、トランスポーターの膜へのトラ

フィッキングと安定化に寄与することも推測された。さらに、RHBDL2中和抗体によって細胞増殖とGln取り込みが抑制されたことから、RHBDL2がTNBCの新しい分子標的として有望であることが示唆された。

京都大学・京都薬科大学の今吉らは、アセチル化ヒストンを認識するプロモドメインを標的とする化合物CN470が、*MLL* (*mixed-lineage leukemia*) 遺伝子転座陽性の小児急性リンパ芽球性白血病 (*MLL-r ALL*) に対する有効かつ安全性の高い治療薬リードとなる可能性を示した (図2)。小児白血病の生存率は大きく改善したが、*MLL-r ALL*は極めて予後不良であり、その治療法の開発が求められている。*MLL-r ALL*に対してプロモドメイン阻害剤の有効性が指摘されているが、今回、プロモドメインタンパク質BRD4やCBP/p300に対して阻害作用を有するCN470が、*in vitro*および*in vivo*で*MLL-r ALL*に対して高い抗腫瘍効果を示すことが報告された。さらに、CN470はBRD4プロモドメイン阻害剤に共通した副作用である血小板減少を誘発しなかったため、安全性の面でも有望な化合物である。

以上、本ワークショップの演題は、いずれも新たな治療標的の発見やがん治療の開発につながる研究成果であり、さらなる発展が期待される。

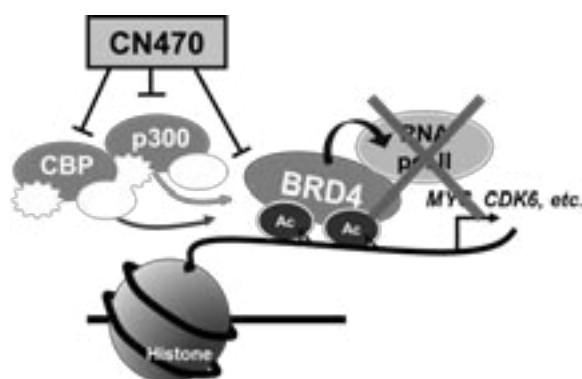


図2 新規マルチプロモドメイン阻害剤CN470による小児*MLL*遺伝子関連*ALL*への抗腫瘍効果



ワークショップ 14 微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター 近藤 科江（国立高等専門学校機構 奈良工業高等専門学校）
青木 正博（愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野）

低酸素や腫瘍血管新生、免疫細胞や線維芽細胞など、がん細胞を取り囲むがん微小環境は、悪性化や治療抵抗性に深く関わっており、新たな創薬標的としても注目されている。本ワークショップでは腫瘍内微小環境、特に間質細胞に関わる5つの演題発表が行われた。以下に個々のご発表について簡単に紹介する。

理研IMSの秦 咸陽先生は、膜タンパク質を介した細胞内シングル伝達経路を調節するガングリオシドに注目し、ガングリオシド合成系を新たな肝がん治療標的とした研究成果を報告した。まず、DDC 肝障害モデルマウス並びに肝がん細胞培養系を用いて、ガングリオシドGM1の発現が増殖とともに増加し、合成系を阻害すると、肝がん細胞株の3次元スフェロイドの増殖が抑制されることを観察した。また、合成系を阻害すると、p53 タンパク質が核内移行し、p53依存的な細胞周期停止の関与を示唆する結果も示した。次にnLC-MS/MS プロテオーム解析を用いて、ガングリオシド合成阻害が染色体分離と有糸分裂進行に関わるシグナル経路を制御する結果を報告した。今後、ガングリオシド合成が細胞周期における染色体を制御する分子メカニズムを解明することで、分子標的薬の開発に繋がることが期待できる。

九大 消化器・総合外科の利田 賢哉先生らは、予後不良な肝内胆管癌（ICC）におけるferroptosis 関連マーカーTransferrin receptor（TFR）に注目し、TFR発現と予後および薬剤感受性との関係について検討した結果を報告した。ICC患者92例で切除肝を解析した結果、TFR 陽性群23例

では、有意に腫瘍径が大きく、病理学的脈管浸潤が高頻度であること、多変量解析からTFR 陽性は無再発生存・全生存の独立予後不良因子の一つであることが示された。さらに、ferroptosis 誘導剤AS やTFRの発現を抑制したICC細胞株を用いた実験で、CisplatinによるICC細胞の細胞死誘導には、TFRを介したferroptosisが関与していることが強く示唆された。今後、TFR発現量がICCの診断や治療に有用な情報を提供することが期待される。

徳島大 呼吸器・膠原病内科の塚崎 佑貴先生らは、肺がんにおける腫瘍浸潤線維細胞の腫瘍局所集積に注目し、外科手術標本を用いて線維細胞遊走に関連するケモカインの発現、腫瘍浸潤線維細胞の数を調べ、患者予後との関連について検討した結果を報告した。52例の非小細胞肺がんの解析から、CXCL12高発現群では低発現群より腫瘍浸潤線維細胞が多く、全生存期間（OS）が不良であること、特に腺がん症例では腫瘍浸潤線維細胞の多い群は少ない群よりもOSが不良であることを示した。さらに健常人および肺腺がん患者の末梢血由来線維細胞はCXCL12の受容体CXCR4を発現し、CXCL12は*in vitro*で末梢血由来線維細胞の遊走を誘導することを報告した。CXCL12/CXCR4軸の阻害による線維細胞の腫瘍浸潤抑制という新たな肺腺がん治療戦略に繋がることが期待される。

凸版印刷、がん研・化療センターの高橋 祐生先生らは、線維芽細胞や微小血管網を含む積層型人工間質組織の上でがん細胞を培養する3D共培養モデルを用いた薬剤スクリーニングの結果

について報告した。大腸がん（CRC）・非小細胞肺癌（NSCLC）の患者由来細胞株を用いた3D共培養モデルでは、HER2増幅CRC細胞およびHER2変異陽性NSCLC細胞のHER2チロシンキナーゼ阻害剤Lapatinibに対する感受性が通常2D培養と比較して大幅に低下し、*in vivo*での抗腫瘍効果をよく反映することが示された（図1）。さらに、間質組織培養上清の添加によって通常2D培養でも感受性が低下する検体、低下しない検体が認められたことから、間質組織分泌物による抵抗性機構とそれ以外の抵抗性機構の存在が示唆された。腫瘍微小環境を再現するこの新しい*ex vivo*モデルは、薬剤感受性予測、耐性機構の解明などに役立つことが期待される。

近畿大学 ゲノム生物学・泌尿器科の倉 由吏恵先生らは、細胞外アデノシンによる免疫抑制に注目し、Pten欠損前立腺がんの遺伝子改変マウスモデルの腫瘍微小環境における、アデノシン介在性免疫抑制の解析結果について報告した。アデノシン2a受容体（A2aR）およびATPをアデノシンに変換する細胞外酵素CD73の遮断による抗腫瘍効果、さらにA2aR阻害による抗CTLA4療法の治療効果改善効果が示された。細胞外アデノシンはPTEN欠損前立腺がんにおける重要な免疫抑制分子であること、そして第一世代免疫チェックポイント阻害剤の治療効果改善に細胞外アデノシンを標的とすることの妥当性が示唆された。

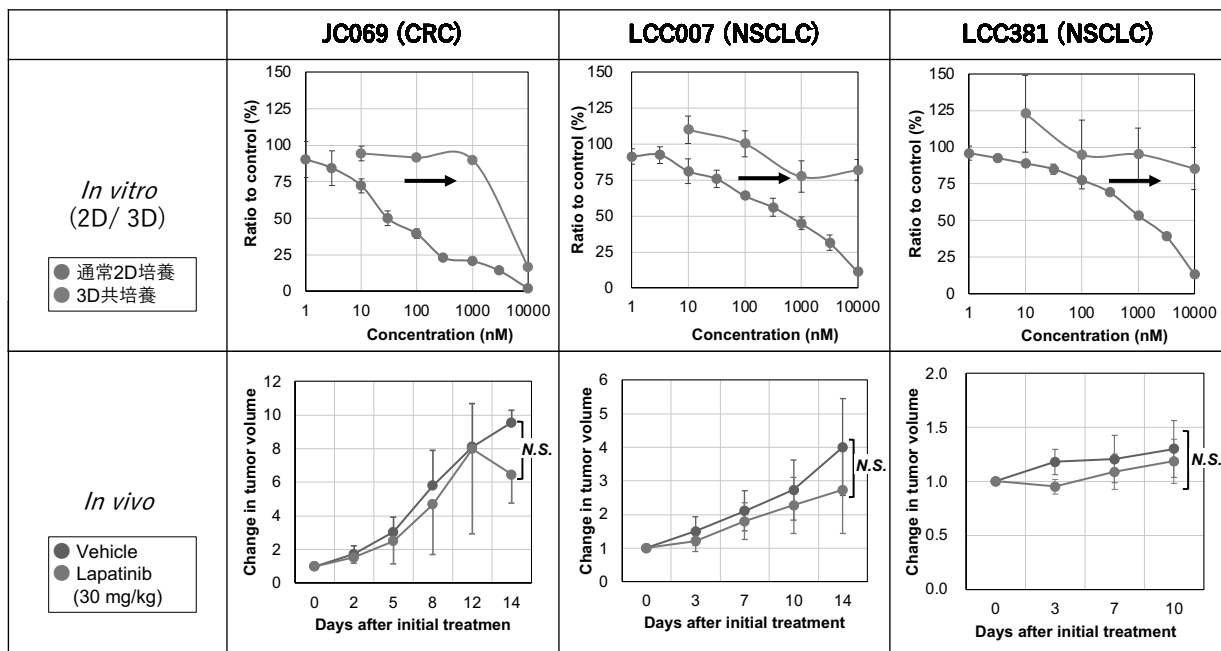


図1 HER2阻害剤 Lapatinibに対する薬剤感受性



ワークショップ 15 新規治療標的・ケミカルバイオロジー III

モデレーター 内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科)
伊藤 薫樹 (岩手医科大学附属病院 血液腫瘍内科)

ワークショップ15：新規治療標的・ケミカルバイオロジーIIIでは、乳がんを対象とした研究が2題、白血病を対象とした研究が3題発表された。

W15-1では、徳島大学の内山圭司らが乳がんの小胞体ストレス応答機構が新たながん治療標的となる可能性について発表した。一般に固形がんは低酸素やグルコース飢餓等のストレスにさらされている事が多く、がん細胞はこのようなストレスに適応する機構を発達させている。小胞体ストレス応答機構には主にPERK、ATF6、IRE1の3つの経路がある。乳がん細胞ではゴルジ体に局在するO結合型糖転移酵素 (GALANTx) の発現が亢進しており、小胞体ストレス応答で小胞体からゴルジ体へと輸送されたIRE1がGALANTxによる修飾を受けて小胞体へ戻されること、このIRE1修飾が持続的な小胞体ストレスへの適応に重要である事を示した。

W15-2では、徳島大学の吉丸哲郎らがBIG3-PHB2複合体を標的とした分子内架橋型阻害ペ

プチドstERAPについて発表した。乳がんにおいて高頻度に発現亢進を認めるがん特異的足場タンパク質BIG3は腫瘍抑制因子PHB2の機能を喪失させ、乳がんの病態に寄与する。吉丸らはBIG3-PHB2相互作用を標的とした分子内架橋型阻害ペプチド (stERAP) がPHB2の腫瘍抑制機能の活性化を利用した新たな治療法になることを提唱してきた。本学会では、BIG3-PHB2複合体の細胞内局在がトラスツズマブ感受性細胞と耐性獲得細胞でまったく異なることに着目し、stERAPを用いて各局在での機能と役割の解明に取り組み、それぞれに応じた治療戦略を評価した。

W15-3では、千葉県がんセンター研究所の増田達哉らがRUNXファミリーを標的とした新規RUNX阻害薬について発表した。RUNXファミリーは様々ながん細胞において増殖や生存に寄与する。増田らはChb-M' と名付けたRUNX阻害薬を開発し、CROXと呼ばれるRUNXの包括的な制御戦略を提唱している (図1)。Chb-M' はPh陽

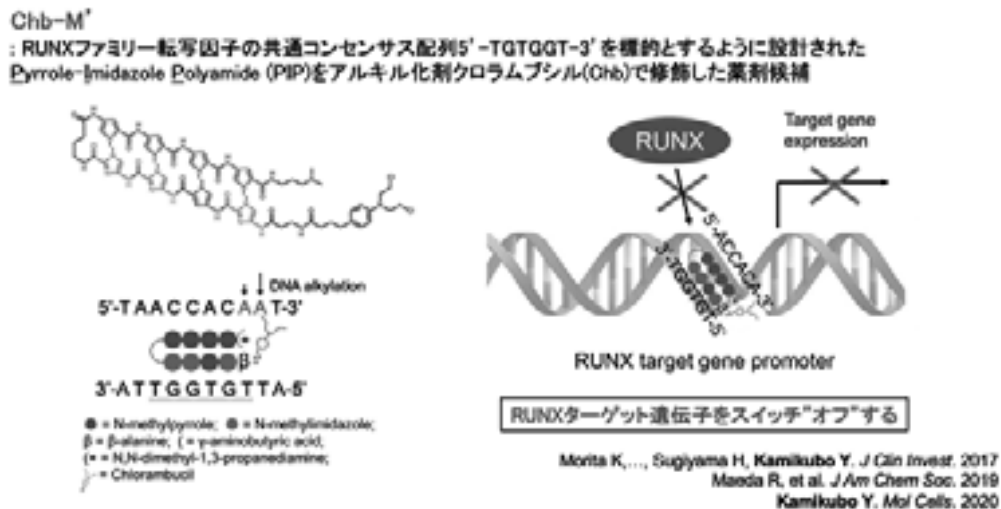


図1 Chb-M'を用いたCluster Regulation of RUNX family: CROX戦略

性急性リンパ性白血病の*BCR-ABL1*、HER2陽性胃がんの*SOS1*、悪性横紋筋腫瘍や膠芽腫の*BIRC5*の転写を抑制することにより、抗腫瘍効果を示した。これらの効果はPh陽性ALLのPDXモデルでも認められた。*RUNX*ファミリーは様々ながんにおいて標的分子となる可能性が示された。今後のCROX戦略の臨床展開が期待される。

W15-4では、近畿大学の椿正寛らがイマチニブ耐性CMLに対するHIF-1 α 阻害剤の抗腫瘍効果について発表した。HIF-1 α はCMLにおいて高発現している。HIF-1 α 阻害剤はイマチニブ感受性および耐性CML細胞において同程度の濃度で細胞死を誘導した。その作用機序として、HIF-1 α 阻害剤が*BCR-ABL1*および*Met*発現の抑制によるJNK、Akt、Erk1/2の活性化の阻害が示唆された。さらに、HIF-1 α をノックダウンすると*BCR-ABL1*および*Met*の発現が抑制され、HIF-1 α 阻害剤と同様のシグナル分子の活性化阻害と細胞死が誘導された。HIF-1 α 阻害剤はCMLの治療薬となる可能性が示唆された。

W15-5では、熊本大学の藤田美歌子らが多発性骨髄腫においてシャペロン分子であるp97/VCP蛋白を標的とした誘導体合成とその抗腫瘍効果について発表した。p97/VCP蛋白はシャペロン分子で、その阻害薬OSSLは蛋白分解阻害作用により骨髄腫細胞に細胞死を誘導する。藤田らはOSSLの構造に類似のパターンをもつ化合物の探索を行ったところ、チューブリン阻害活性も有する可能性が示された(図2)。さらに、OSSLの誘導体を22種類合成し、そのうちSF188、SF192、SF394は、骨髄腫細胞株においてOSSLよりも強い殺細胞効果を示した。今後、開発に向けて有害事象の克服が必要と考えられた。

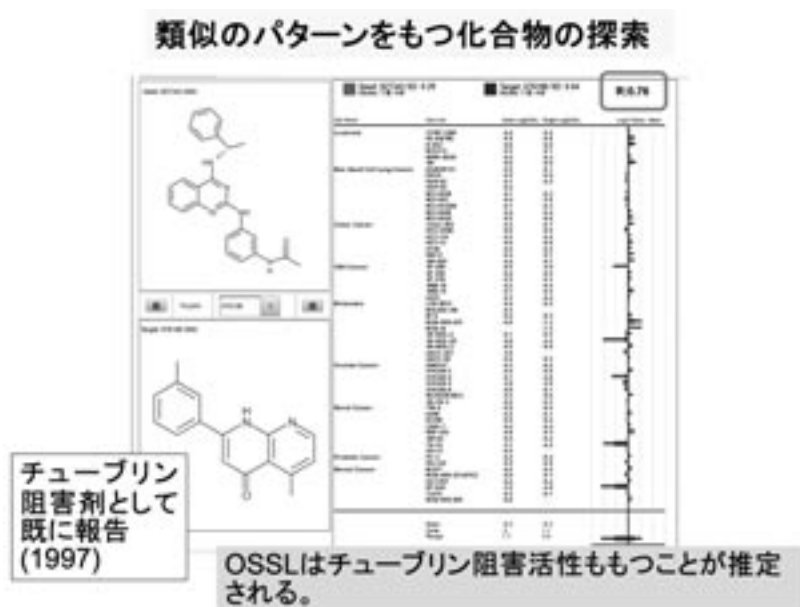


図2



ワークショップ 16 希少がん・遺伝性がん

モデレーター 三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)
筆宝 義隆 (千葉県がんセンター・研究所)

秋田大学の寺澤杏奈先生はWHO分類のGrade3に相当する悪性髄膜腫は髄膜腫の1-5%の希少がん でクルクミン誘導体の悪性髄膜腫に対する効果を 検証した。悪性髄膜腫細胞株のIOMM-Leeと HKBMMに対する50%増殖抑制濃度 (IC₅₀) は、 デ・ケトン型誘導体GO-Y030はIOMM-Leeに 対して0.57 uMでクルクミンの27倍、HKBMMに 対しては1.95 uMでクルクミンの10.3倍それぞれ低値だ った。IOMM-Leeを皮下移植し、腫瘍形成させたヌ ードマウスにGO-Y030を連日、腹腔内投与した。 コントロール群では腫瘍体積が6日後に平均170% に増大したが、2mg/kg投与群では腫瘍体積は増大 せず、有意に増殖が抑制された (図1)。この時、 体重減少などの有害事象は認めなかった。免疫染 色ではアポトーシス誘導の指標のCaspase3の発現 誘導、悪性髄膜腫の標的分子であるNF-kB, IL-6, N-Cadherin, HGFの発現が低下しており、特にGO- Y030で顕著であることを示した。

長崎大学病院 臨床研究センターの嶋田 緑先 生は日本人における胸腺上皮腫瘍 (TET) の遺 伝子異常を調査し、発がんおよび治療標的の同 定を試みた。方法はTET を有する症例から切除 した新鮮凍結標本を用いて、次世代シーケン ス (NGS) を使用して遺伝子プロファイルを調 査した (表1)。2013年1月から2019年3月までに 29人の胸腺腫と2人の胸腺癌で NGSを実施した。 このうち胸腺腫タイプ A、AB、B1、およびB2 の12例でGTF2I 変異を認めた。また胸腺腫タイ プABの2例にHRAS 変異、胸腺腫タイプB1の1例 にNRAS 変異、および TCの1例にASXL1 変異 が認められた。すべての RAS 変異はGTF2I 変 異症例で観察された。GTF2I 変異は胸腺腫の限 られた組織型で最も頻繁に発生する変異であ り、GTF2I 変異を有する症例ではRAS 変異が同 時に発生した。これらの発見は、RAS 変異が TET の治療標的としての候補になる可能性があ

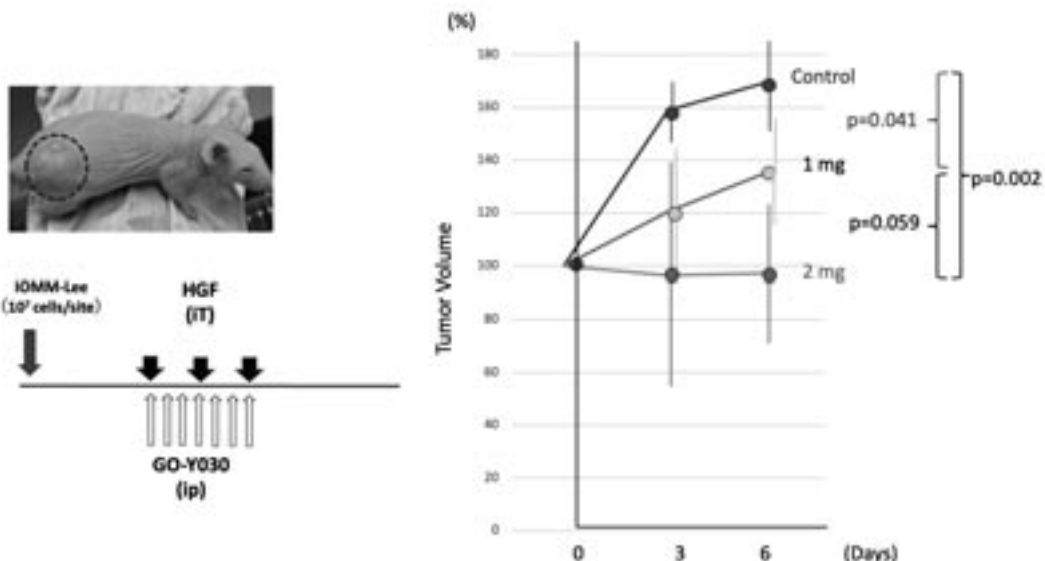


図1 マウスモデルにおける抗腫瘍効果 (GO-Y030)

ること、頻度の少ない遺伝子変異は病状を評価する上で役立つ、将来的な治療開発につながることを示唆している。

がん研究会有明病院泌尿器科の湯浅 健先生はLi Fraumeni症候群、進行期尿路上皮がんの治療経験を報告した(図2)。Li Fraumeni症候群はp53がん抑制遺伝子のgermline variantを持ち乳がん、骨肉腫、脳腫瘍や血液腫瘍、副腎がんなど、様々な悪性腫瘍の発症が高いことが知られている。Li Fraumeni症候群に対しては2次発が

ん予防目的に放射線治療は推奨されず、基本的にはMRIや上部および下部消化管内視鏡検査による早期診断、外科的治療の方針が採用されている。提示された症例は74歳女性、既往歴に骨肉腫、両側乳がん、胃がん、大腸がん、子宮体がんと多重がんがあり、p53遺伝子のgermline variantが検出され、Li Fraumeni症候群と診断されていた。超音波検査にて左の水腎症を認め、MRI検査にて後腹膜に8.4 x 4.2cmの腫瘍が認められ、超音波ガイド下に生検を行ったところ尿路

表1 胸腺上皮腫瘍におけるGTF2I遺伝子異常と病理学的因子

症例	年齢	性別	WHO組織分類	正岡-古賀分類	遺伝子異常	合併症
1	71	女性	Type A, thymoma	I	GTF2I L424H	無し
2	55	女性	Type AB, thymoma	I	HRAS Q61R GTF2I L424H	抗Ach-R抗体(+) 重症筋無力症(-)
3	63	男性	Type AB, thymoma	I	GTF2I L424H	無顆粒球症
4	50	女性	Type AB, thymoma	I	GTF2I L424H	無し
5	80	男性	Type AB, thymoma	IIa	HRAS G13R GTF2I L424H	無し
6	79	女性	Type AB, thymoma	IIb	GTF2I L424H	無し
7	68	男性	Type AB, thymoma	IIb	GTF2I L424H	無し
8	82	女性	Type AB, thymoma	III	GTF2I L424H	無し
13	74	女性	Type B1, thymoma	IIb	NRAS Q61K GTF2I L424H	無し
14	64	女性	Type B1, thymoma	IIb	GTF2I L424H	抗Ach-R抗体(+) 重症筋無力症(-)
15	49	女性	Type B1, thymoma	IIb	GTF2I L424H	無し
17	83	女性	Type B2, thymoma	I	GTF2I L424H	抗Ach-R抗体(+) 重症筋無力症(-)
30	76	男性	Thymic carcinoma	III	ASXL1 R693Ter	無し

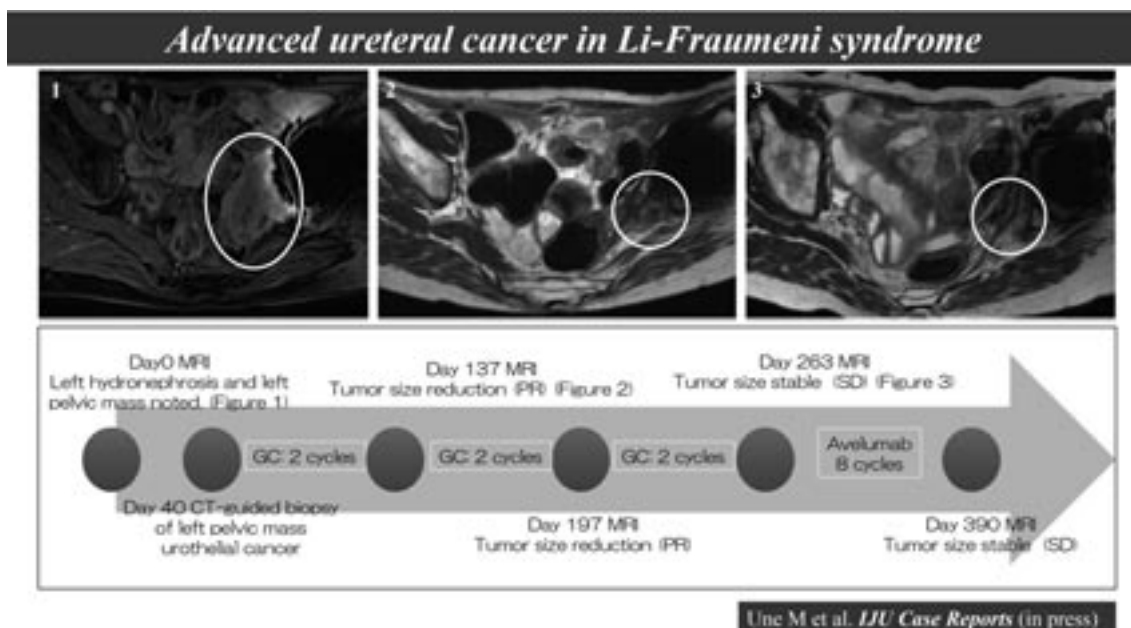


図2 進行期尿路上皮がんLi Fraumeni症候群の1例

上皮がんの診断となった。cT4N0M0の進行期切除不能左尿管がんに対してGCレジメン化学療法6サイクル施行し、RECIST評価にて長径40%の縮小が得られたため現在PD-L1抗体薬アベルマブを用いた維持療法を継続中である。

がん研究会・がん化学療法センターの高木 聡先生は骨肉腫を対象とした標的既知化合物のスクリーニング結果について報告した。複数の骨肉腫細胞株の増殖を阻害する薬剤としてpan-BH3 mimeticであるobatoclaxを同定し、その作用機序解析を通じて、骨肉腫の約半数に共通する染色体異常としてMCL1のコピー数増加を見出した(図3)。さらに、MCL1のコピー数増加を持つ骨肉腫細胞株では、Mcl-1の機能阻害により顕著なアポトーシスが誘導されることや、Mcl-1とBcl-xLを同時阻害することでさらにアポトーシス誘導が増強されることを明らかにした。また、obatoclaxとOSI-906の併用療法が、MCL1コピー数増加を持つ骨肉腫に対して顕著な抗腫瘍効果を示すことを、ゼノグラフトモデルマウスで示した。骨肉腫の治療薬開発が進展しない要因の一つに、共通のドライバーがん遺伝子変異や融合遺伝子が同定されていないことが知られるが、約半数の骨肉腫患者にMCL1コピー数増加が伴うことを見出し、治療標的候補となることを示した点で本研究は意義深い。今後、当該併用療法に基づく骨肉腫の新治療法開発が期待される。

大阪大学消化器外科の高橋剛先生は、チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブ(IM)耐性GISTに対するマルチキナーゼ阻害剤スニチニブ(SU)とHeat Shock Protein 90阻害剤であるピミテス

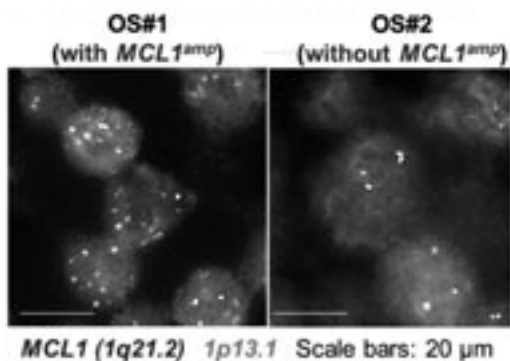


図3 FISHによるMCL1コピー数増加の検出

ピブ(PIM)の併用治療の抗腫瘍効果とそのメカニズムを明らかにした。KITの機能獲得型変異で発生するGISTに対して、IMが高い臨床効果を示す一方で、その耐性の出現・克服が現在の課題となっている。高橋らはこれまでGISTに対するPIMの有効性に注目し、基礎・臨床開発を行ってきた。本研究では、IM耐性GIST細胞株に対して、SUとPIMの併用投与を行い、それぞれの単独投与に比して相乗効果を認めた。KITの下流シグナルのリン酸化抑制の増強とともに、KIT以外の経路として低酸素誘導性因子の抑制を介した血管内皮増殖因子の抑制効果を確認した。腫瘍移植モデルマウスを作成し、併用投与による腫瘍体積の抑制、切除検体でのKi-67 indexの低下また血管新生阻害を確認した。以上よりIM耐性GISTに対するSUとPIMの併用治療は、KITシグナルの抑制に加え血管新生阻害を介して、腫瘍増殖を抑制し、有効な治療になりえる可能性が示唆された。

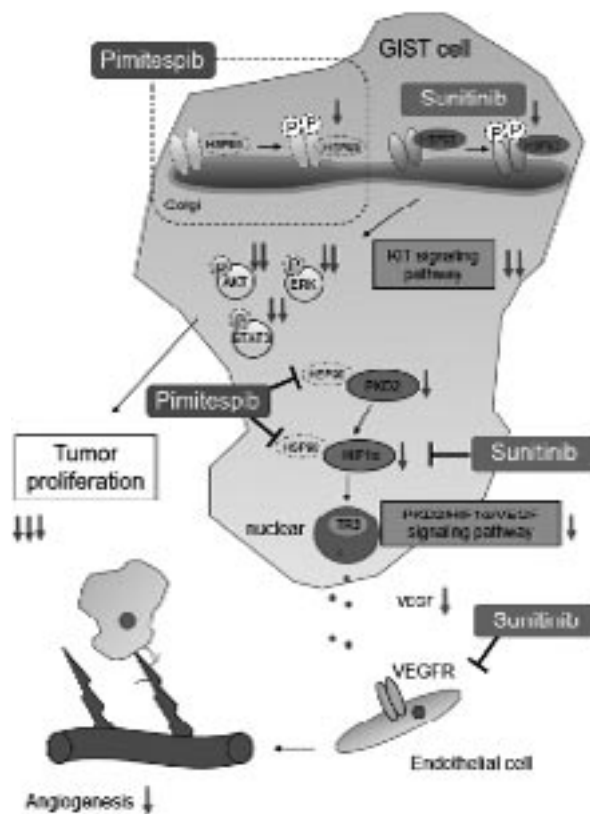


図4 変異KITシグナル伝達とPKD2/HIF1 α /VEGFシグナル伝達がGISTの細胞内コンパートメントモデル



日本がん分子標的治療学会女性科学者シンポジウム賞受賞

女性科学者シンポジウム賞を受賞して

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

倉 由吏恵

この度は第27回日本がん分子標的治療学会学術集会、女性科学者シンポジウム賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方に心より感謝申し上げます。

本学術集会では、マウスモデルを用いた前立腺癌に対するアンドロゲン受容体標的治療の分子と免疫応答の評価について報告致しました。当研究室では動物実験、特に遺伝子改変前立腺癌マウスモデルを用いた研究を精力的に行っています。発がんモデルマウスとして臓器特異的に腫瘍を形成させ、がんの発生を本来見られる臓器で解析できるのでヒト病態に近い腫瘍微小環境を研究することが可能です。このマウスモデルを用いて抗腫瘍効果や発がんや進展の分子レベルでの解明を行い、近年では複合がん免疫療法など治療効果や腫瘍免疫を検討してきました。マウスから得られた腫瘍を分子と免疫の両面から解析するアプローチが本研究の基盤となります。

前立腺癌は男性ホルモンであるアンドロゲンにより増殖する癌ですが、ホルモン療法に抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対し、アパルタミドはアンドロゲン受容体（AR）に結合してアンドロゲンのシグナル伝達を阻害する抗アンドロゲン薬です。実臨床でも使用されていますが、残念ながら全ての患者に奏功するわけではありません。このような現状で実際に本マウスモデルを用いてCRPCにアパルタミドを投薬した群とコントロール群の2群で治療実験を行ったところ、腫瘍重量に有意差は認められませんでした。治療効果を検討する上で、有意差は非常に重要な指針と言えます。有意差がないので解析を諦めていたら、本研究は生まれませんでした。私たちは個々のマウスの治療反応性を詳しく調べると、High tumor burden群とLow tumor burden群が認められ、これらの腫瘍を調べることで、どのような分子メカニズムがCRPCの治療抵抗性に関与しているのか、腫瘍免疫はどのような反応を見せているのかを見出しました。特にアパルタミド投薬群のpoor responderではARの活性は抑制されていますが、GSKやS6の発現上昇し治療の抵抗性に関与していました。これらを標的とした分子標的薬を併用することで抗腫瘍効果が期待できます。またGranulocyte/MDSCはHigh tumor burden群で顕著に多く、CTLはLow tumor burden群と関係していました。本研究のアプローチは、CRPCの現在の治療戦略を克服するための併用療法をさらに探求し、開発するための前臨床ツールを提供することが期待できます。

最後になりましたが、本研究は近畿大学医学部ゲノム生物学教室の西尾和人教授とデベラスコ・マルコ先生、坂井和子先生ならびに泌尿器科学教室の植村天受教授や研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。今回の受賞を大きな励みとして、より一層研究に精進してまいります。本学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



フラッシュトーク賞

血小板-がん細胞相互作用は神経膠芽腫の増殖能や運動能を亢進する

ランボット サスキア

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・基礎研究部

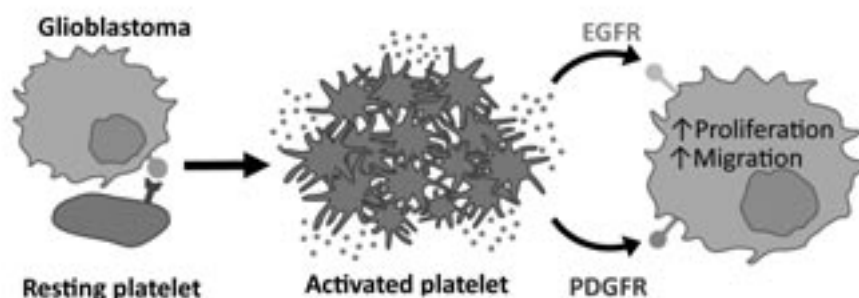
I am very honoured to receive the Flashtalk award for the 27th Annual Meeting of the Japanese Association for Molecular Targeted Therapy of Cancer. I would like to express my sincere gratitude to the chairman Prof. Kimura, the selection committee members, and the people involved in organising the conference.

In this flashtalk presentation, we focussed on tumour-platelet interactions in Glioblastoma. We incubated resting platelets with 8 Glioblastoma cell lines and found that all tested GBM cells induced platelet activation and aggregation. Platelets were seen to form tumour-platelet aggregates at a significantly faster rate than an Osteosarcoma cell line, used as a positive control, which has previously been reported to activate platelets (Takemoto A et al., Clin Can Res, 2022). Following platelet aggregation assays, we harvested the reaction supernatant which we termed as platelet releasate (PLTR). PLTR was collected from Glioblastoma samples (GBM PLTR), or PBS treated platelets samples (PBS PLTR) as negative control.

As platelets release a variety of cytokines and growth factors upon activation, we sought to

identify the effects of secreted releasate on Glioblastoma progression. Treatment of GBM PLTR on Glioblastoma cells increased proliferation and migration in comparison to the PBS PLTR control. This suggested the presence of factors within the releasate which can potentially activate growth and migration associated receptors on the surface of Glioblastoma cells. Therefore, we next elucidated which molecules were activated on Glioblastoma cells in response to releasate treatment. RTK analysis revealed PDGFR α , PDGFR β and EGFR activation increased in GBM PLTR treatment. Immunoblot analysis confirmed that the relative phosphorylation levels of these molecules increased. This suggests that, following Glioblastoma cell-platelet interactions, activated platelets secrete releasate triggering the activation of RTK-associated signalling pathways. This signalling can ultimately contribute to increased proliferation and migration of Glioblastoma.

An important aspect of this research was utilising platelet releasate. In order to prevent accidental collection of activated platelet residue, extraction had to be done with caution. We found that treatment of releasate with anticoagulants followed by centrifugation prevented releasate contamination. As part of my undergraduate degree at Imperial College London, students can partake in an Academic Placement year to which I decided to move to Japan for. Performing research as an undergraduate experiencing the scientific field for the first time presented many challenges however receiving this award has been extremely motivating and I would like to express my sincere gratitude to my professors for their continued support and guidance.



第27回日本がん分子標的治療学会学術集会



フラッシュトーク賞

CLEC-2に結合しPDPN誘導性の血小板凝集を阻害する中分子環状ペプチドの発見

竹本 愛

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター
基礎研究部

この度は、第27回日本がん分子標的治療学会学術集会にてフラッシュトーク賞を賜り大変光栄に存じます。本大会会長の木村晋也先生をはじめ運営に携わられた先生方に心よりお礼申し上げます。

今回私が発表させていただいたのは、がんに発現するポドプラニン (PDPN) が誘導する血小板凝集を阻害する新たなペプチドの発見とその阻害活性の解析についてです。骨肉腫を含む様々ながんで高発現するPDPNは、血小板上のCLEC-2との相互作用を通じて血小板を活性化し、血小板由来の生理活性物質の放出を介して、がんの転移や増殖を促進します。これまでに、PDPNとCLEC-2の結合を強力に中和する抗PDPN抗体を樹立し、そのヒト化抗体の開発を行い、がん治療法としての有用性を示しました (Takemoto A et al, Clin Can Res 2022他)。抗体開発と並行して、ペプチド阻害剤の探索も共同研究により菅裕明博士らの開発したRaPID法を用いて進めてきました。その結果、CLEC-2に結合する特殊環状ペプチドの同定に成功しました。このペプチドは、 K_D 値サブマイクロモルオーダーでCLEC-2に結合し、PDPNとの結合を中和することで血小板活性化と凝集を阻害する活性も示されました。

一方で、PDPN結合ペプチドの探索においては苦戦し続けました。当初、スクリーニング過程で結合ペプチドが濃縮されなかったのですが、その原因として、培養細胞で発現させたPDPNを

用いたことによる糖鎖修飾の不均一性を考えました。そこで、大腸菌で発現させた糖鎖修飾なしのPDPNを用いて再試しましたが、それでもヒットは得られませんでした。さらに、はじめに用いたPDPNを脱糖鎖酵素処理したものや、CLEC-2との結合に最重要なドメインPLAG4をタンデムに繰り返し繋いだタンパク質を大腸菌に発現させスクリーニングに用いたところ、なんとかペプチドが濃縮され、これらをヒットとして解析を進めました。一部のヒットについては、PDPNとCLEC-2の結合に対して阻害活性も認めました。しかし、いずれも水への溶解性が悪く、溶解性向上のための配列付加も行いましたが、それでも溶解性の悪さが阻害活性として表れている可能性が排除できませんでした。結局、PDPN結合ペプチドについて進めることを断念しました。

このように苦戦した一方で、得られたCLEC-2結合ペプチドは、問題なく可溶性で、ヒトCLEC-2特異的な阻害活性が確認できました。マウスCLEC-2には結合せず阻害活性がないためin vivoでの検討は容易ではありませんが、今後適したモデルでがんや血小板活性化関連疾患への適応の可能性を検討したいと考えています。

繰り返し試みることになったPDPNを含む結合ペプチドのスクリーニングや合成でお世話になりました東大の菅裕明先生、加藤敬行先生、Rhys Taylor先生、池之上達哉先生、Choi Li先生に心より感謝申し上げます。

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会



フラッシュトーク賞

キナーゼ阻害剤耐性を克服する新規BCR-ABL分解誘導剤の開発

佐藤 和佳

東京大学大学院薬学系研究科
タンパク質分解創薬社会連携講座

この度は、第27回がん分子標的治療学会学術集会ポスターフラッシュトーク賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会学術集会の運営に携われた関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

慢性骨髄性白血病（CML）では、融合タンパク質BCR-ABLのキナーゼ活性により、細胞の異常増殖が引き起こされます。これまでに、CML治療薬として多くのキナーゼ阻害剤（TKI）が開発されてきましたが、キナーゼドメインの点変異によるTKI耐性化が臨床で問題となっています。近年、新たな創薬技術として注目されるTargeted Protein Degradation（TPD）の代表的化合物であるPROTACやSNIPERは、標的タンパク質に特異的に結合し、標的タンパク質のユビキチン化とそれに続くプロテアソームでの分解を誘導します。我々の研究グループでは、これまでにBCR-ABLを分解誘導する種々のSNIPER（ABL）を開発してきました。SNIPER（ABL）はTKIと異なる作用機序でCML細胞の増殖を顕著に抑制します。しかし、これらSNIPERはBCR-ABLとの結合リガンドにTKIを用いているため、TKI耐性を獲得した変異型BCR-ABLを分解できません。そのため、SK9細胞のようなTKI耐性細胞はSNIPER(ABL)にも耐性を示します。そこで本研究では、TKI耐性を克服するため、TKIと異なる部位に結合する新規BCR-ABLリガンドを探索し、これを導入した新

規SNIPER（ABL）を開発することを目的としました。まず、TKI存在下でBCR-ABLに結合するリガンド候補化合物を複数種同定しました。これらのリガンドを導入したPROTAC/SNIPERを合成し分解活性を評価したところ、これらのPROTAC/SNIPERは、TKI感受性BCR-ABLの分解を誘導するだけではなく、TKI耐性変異型BCR-ABLの分解を顕著に誘導することを見出しました。したがって本研究で開発したキメラ化合物はTKI耐性を克服することが期待できます。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科の内藤幹彦先生、国立医薬品食品衛生研究所有機化学部の出水庸介先生をはじめ同部署の皆様、株式会社ユビエンス、株式会社エーザイの多大なるご支援のもと遂行することができました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。私自身、昨年度より内藤先生のもとで特任研究員に着任させていただいており本学会での発表は今回が初めてだったので、受賞することができ、また豪華な副賞もいただけて大変嬉しく思っております。また皆様の前で良い研究成果を発表できますよう、この受賞を励みにしてこれからもより一層精進して参ります。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



優秀ポスター賞

DNAメチル化阻害薬によるウイルス由来のマウス自然発がんに対するがん予防効果

山本 雄大

佐賀大学 医学部 血液呼吸器腫瘍内科

この度は、第27回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜わり、大変光栄に存じます。本学会会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた先生方やスタッフの皆様には心より御礼申し上げます。

今回、受賞対象となった研究は、「DNAメチル化阻害薬によるウイルス由来のマウス自然発がんに対するがん予防効果」です。

ヒトがんの発症要因は様々ありますが、約12-20%はウイルス感染が原因であることが知られています。我々は、ヒト T リンパ好性ウイルス 1 型 (HTLV-1) による成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の発症時に、局所的にDNAメチル化が蓄積し、ATL細胞株に対して、DNAメチル化阻害薬が有効であることを明らかにしました。また、エプスタインバーウイルスや、ヒトパピローマウイルスなど、他のウイルス関連の発がんにおいても、DNAメチル化の関与が見られ、ウイルス感染細胞株にDNAメチル化阻害薬が効果を示すことが報告されています。そこで、本研究では、DNAメチル化の持続的な抑制は、ウイルス由来の発がんを予防・遅延させることができるのではないかと考えました。しかし、これらのウイルス発がんに対するマウスモデルは報告があまりないため、今回の研究では、持続的なウイルス感染によって、リンパ性白血病を自然発症するAKR/NSlc (AKR) マウスを用いて、当研究室で新規開発中である DNA メチル化阻害薬 OR2100 (OR) またはデシタビン (DAC) の効果を検討しました。

まず、AKRマウスに6週齢時から、投与時のAUCが等しくなるように設定した濃度のORまたはDACを投与した結果、DAC投与群のほとんどのマウスがVehicle群発症前に血液毒性により死亡したが、OR投与群ではより強い生存延長効果が得られました。

次に、正常個体と白血病発症している個体の胸腺細胞を用いて網羅的なDNAメチル化解析・遺伝子発現解析を行ったところ、発症時にがん抑制遺伝子であるPAX5のDNAメチル化が上昇し、遺伝子・タンパク質発現が低下していることを明らかにしました。また、AKRマウス腫瘍由来細胞株にDNAメチル化阻害薬を処理すると、濃度依存的にPAX5のDNAメチル化を減少させることで、発現が回復しました。以上より、AKRマウスの発症にDNAメチル化の異常が関与し、有効な治療標的と考えられます。さらに、ORは安全に長期的な投与が可能であり、ウイルス関連がんの発がん予防・遅延に有効であると期待されます。

最後になりましたが、本研究は佐賀大学の木村晋也先生をはじめ、創薬科学共同研究講座、大原薬品工業株式会社、国立がん研究センターの先生方との共同研究下で行われたものであり、この場を御借りて厚く御礼申し上げます。



優秀ポスター賞

悪性胸膜中皮腫治療に対する新規核酸医薬

竹田 茉奈実

広島大学院医系科学

この度は、第27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。会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様から感謝申し上げます。

今回、私は「悪性胸膜中皮腫治療に対する新規核酸医薬」というタイトルで発表させていただきました。生体内に存在する小分子RNAであるマイクロRNA (miRNA) は標的遺伝子に特異的に結合し、mRNAの安定性を低下させることでタンパク質発現を抑制します。miRNAは複数の標的遺伝子を持ち、細胞増殖や細胞死など様々な生体内現象の調節に関与することが知られており、当研究室ではがん抑制機構の1つとして考えられている「細胞老化」に着目しています。miRNAの中には細胞老化により発現量が変動し、細胞老化誘導に寄与する老化関連miRNA (SA-miRNA) があり、その多くはがんで発現が減少していることが報告されています。当研究室ではSA-miRNAの発現をがんで補充することで細胞老化を誘導し、がんを抑制させることを目指し研究を行っています。

本研究では、ヒト正常線維芽細胞TIG-3を用いたSA-miRNAの網羅的なスクリーニングにより349種類のmiRNAを同定し、中でもさまざまな細胞株で強い抗腫瘍効果を示したmiR-3140-3pについて、治療法が乏しく難治性のがんとして知られる悪性胸膜中皮腫に対する核酸医薬応用を目指し、メカニズムの解明を行いました。

miR-3140-3pは、良性組織と比較して腫瘍組織で発現量が有意に減少しており、悪性胸膜中皮

腫がmiR-3140-3pの標的がんとなることが示唆されました。さらに、*in vitro*および*in vivo*での検討からmiR-3140-3pは悪性胸膜中皮腫の増殖を強く抑制することが明らかとなりました。miR-3140-3pの標的遺伝子を網羅的に同定するため、AGO2抗体を用いたRIPシーケンス解析を行った結果、標的遺伝子としてSLC7A11を含む4つの標的遺伝子を同定しました。SLC7A11はがんにおける抗酸化に寄与していると考えられ、SLC7A11の欠損は過酸化脂質の蓄積によるフェロトーシスを誘導することが報告されています。siRNAを用いた検討の結果、SLC7A11の発現低下は悪性胸膜中皮腫細胞株の増殖を抑制し、過酸化脂質の蓄積を示す細胞の割合を増加させることが明らかとなり、miR-3140-3pはSLC7A11の発現抑制を介したフェロトーシスを誘導する可能性が示されました。本研究の結果は、miR-3140-3pが悪性胸膜中皮腫における新規核酸医薬としての可能性を示したものであり、現在広島大学および近畿大学において医師主導治験が行われています。

最後に、本研究は広島大学大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室・田原栄俊教授をはじめ、当研究室の先生方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、共同研究者である広島大学原爆放射線医科学研究所・岡田守人先生にもこの場をお借りして感謝申し上げます。



優秀ポスター賞

胃がんdrug-tolerant persister細胞の形成過程における経時的遺伝子発現変動

中村 彩音

がん研・化療セ・分子生物治療／
明治薬科大・院・生命創薬科学

この度は第27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、誠に光栄に存じま
す。会長の木村晋也先生ならびに運営に当たら
れた諸先生方に心より感謝申し上げます。

がんは不均一な細胞で構成されており、薬剤
投与後初期に治療抵抗性の細胞が残存します。
この細胞はdrug-tolerant persister (DTP) 細胞
と呼ばれ、がん再発の足場となることから、重
要な治療標的と考えられています。

私たちはこれまで、胃がん患者腫瘍由来細胞
において、抗がん剤処理4~5日後にアルデヒド
脱水素酵素ALDH1A3の発現がエピゲノム制御に
より誘導され、DTP細胞の残存に寄与するこ
とを報告してきました。しかしながら、これらは
抗がん剤処理後短期間で検討したものであり、
DTP細胞のその後の生存にどのような因子や経
路が寄与しているのかは不明でした。

そこで本研究では、DTP細胞の初期形質誘導
とより長期における生存のメカニズムを解明す
るために、抗がん剤処理後短期および長期にお
ける胃がんDTP細胞ならびに*in vivo* で残存した
DTP細胞のトランスクリプトーム解析を行いま
した。まず、*in vitro*において5-fluorouracil (5-
FU) を5日間もしくは14日間処理した胃がん患者
由来細胞をそれぞれ短期、長期サンプルとし、
代表的な幹細胞因子、あるいはpersister因子とし
て知られる遺伝子の発現を確認したところ、短
期でのみ一過性に上昇するものと、長期まで発
現が維持されるものに分類されました。そこ

で、包括的な発現変動をGO解析にて調べたところ、短期では5-FUの影響によりDNA損傷・修復
関連因子が顕著に変動するのに対し、長期では
短期とは異なり、細胞接着・形態関連因子群の
変動が明らかとなりました。さらに、*in vivo*に
おいて5-FU投薬後に残存した胃がん患者由来が
ん細胞ゼノグラフトのRNA-seq解析を行ったと
ころ、興味深いことに*in vitro*の長期DTP細胞と
類似した発現パターンを示すことが明らかとな
りました。

これらの結果から、化学療法後に残存する
DTP細胞は、転写リプログラミングを伴う段階
的なステップを通して出現する可能性が示唆さ
れました。今後の展望として、これらの解析デ
ータを基軸とし、DTP細胞の長期生存や形質維
持に関わる経路の特定を試みる予定です。こう
した解析から、薬剤耐性克服のための新規治療
法の構築ができたかと考えています。

末筆ながら、本研究で使用した胃がん患者由
来細胞はがん研有明病院消化器外科の熊谷厚志
先生、消化器化学療法科の山口研成先生をはじ
め、諸先生方のご協力のもとで樹立されまし
た。また、本研究は公益財団法人がん研究会が
ん化学療法センター分子生物治療研究部の清宮
啓之部長、馬島哲夫先生ならびに同研究部の皆
様のご指導のもとで行われました。この場をお
借りして深く御礼申し上げます。

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

頭頸部扁平上皮がんの腫瘍間質におけるAEBP1の役割と治療標的としての可能性

岡崎 史佳

札幌医科大学医学部

分子生物学講座・口腔外科学講座 大学院3年

この度は第27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、誠にありがとうございます。本学術集会の会長である木村 晋也先生ならびに運営に関わられた先生方、スタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

今回の学術集会では「頭頸部扁平上皮がんの腫瘍間質におけるAEBP1の役割と治療標的としての可能性」というテーマで発表させていただきました。AEBP1はもともと脂肪細胞の分化を制御する転写リプレッサーとして発見され、当研究室で大腸がん間質における新たな腫瘍間質遺伝子として同定されました。本研究は、頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)におけるAEBP1/ACLCPの機能解析および治療へ応用することを目的に進めております。

舌扁平上皮癌49症例において癌関連線維芽細胞(CAF)マーカー α -SMAおよびACLCP、CD8陽性Tリンパ球浸潤を免疫組織染色により解析した結果、ACLCPはCAFにおいて高発現し、腫瘍径および組織学的悪性度と正の相関を示しました。またACLCP発現はCD8陽性Tリンパ球の腫瘍内浸潤と負の相関を示しました。舌癌臨床例からCAFを分離培養して解析した結果、CAFのAEBP1/ACLCP発現は癌細胞との共培養あるいはTGF- β 1刺激により誘導されることを見出しています。またAEBP1/ACLCPのノックダウンはCAFのコラーゲン収縮能を抑制することから、AEBP1/ACLCPがCAFの活性化を促すことが示されました。CAFと癌細胞の共培養実験から、

CAF由来のACLCPは癌細胞の遊走能、浸潤能およびin vivo腫瘍形成能を促進することが示されました。本研究結果からAEBP1/ACLCPはCAFを活性化することでHNSCCの進展を促進すること、そして治療標的たりうる可能性が示唆されたことをご報告致しました。

現在は、AEBP1に対する抗体をCAFやHNSCC細胞に添加し、その抗腫瘍効果を検証し治療薬としての有用性を明らかにするため実験を進めております。また、AEBP1がコードしている2つのバリエーションのうち細胞内に局在すると考えられるバリエーション2に関する機能解析など、さらにこの研究を発展させていけたらと考えております。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり多大なご指導、ご鞭撻を賜りましたAEBP1チームの鈴木 拓先生、新沼 猛先生、萬 顕先生、関口 翔平先生はじめ両講座の先生方に、この場をお借りしまして改めて厚く御礼申し上げます。



優秀ポスター賞

がん特異的分子の光不活性化を作用機序とする分子標的型光線力学療法

三浦 一輝

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

この度は第27回日本がん分子標的治療学会学術集会にてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学術集会の開催に携わられた関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

本学術集会では、“がん細胞特異的タンパク質の光不活性化を作用機序とする分子標的型光線力学療法” という題目で発表させていただきました。光線力学療法 (PDT) や光免疫療法 (PIT) など、光を用いたがん治療は、低侵襲ながん治療法として近年注目されています。しかしながら、適応可能ながん種やがん標的分子の制限などいくつかの課題があるのが現状です。

そこで我々は、上記の課題を解決可能な新規作用機序を有する光を用いたがん治療法の開発を目指し、PDT とがん分子標的療法を融合した新規 PDT 戦略である分子標的型光線力学療法 (MT-PDT) を着想し、その実証を目指しました。MT-PDT は図に示した通り、細胞膜透過性光増感剤とがん特異的タンパク質に対する低分子リガンドを連結させたリガンド連結型光増感剤 (LDPS) を用いることで、リガンド効果により光増感剤をがん細胞標的タンパク質に固定ならびにがん細胞選択的に蓄積後、光照射を行うことでがん選択的な細胞死を誘導する新規 PDT 戦略です。これまで我々は、低分子光増感剤であるジヨウ素化 BODIPY (L₂BODIPY) が細胞内環境で高い一重項酸素生成能を有し、MT-PDT へと展開可能であることを示しています。そこで今回我々は、がん標

的タンパク質として “Glucose transporter (GLUT1)” および “Carbonic anhydrase IX (CAIX)” をそれぞれ標的とした MT-PDT の実証を試みました。まず、GLUT1 および CAIX を標的とした LDPS を開発するため、GLUT1 または CAIX リガンドと I₂BODIPY を連結した Lg (GLUT1) -PS および Lg (CAIX) -PS をそれぞれ設計・合成しました。次に、これら LDPS の標的タンパク質光不活性化能および光不活性化による抗腫瘍効果を細胞レベルで評価しました。その結果、両 LDPS ともに光照射依存的に標的タンパク質特異的な不活性化を誘導し、優れた抗腫瘍活性 (Lg (GLUT1) -PS では HeLa 細胞に対する IC₅₀ = 5.49 μM、Lg (CAIX) -PS では U87MG 細胞に対する IC₅₀ = 0.05 μM) を示すことが明らかとなりました。さらに Lg (CAIX) -PS については、担がんマウスモデルを用いた *in vivo* での検証も併せて実施し、その抗腫瘍効果が *in vivo* でも確認されることが示されました。

最後になりましたが、本研究は東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 中村浩之先生ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、ご指導・ご鞭撻いただきましたすべての先生方に、この場を借りて改めて感謝申し上げます。

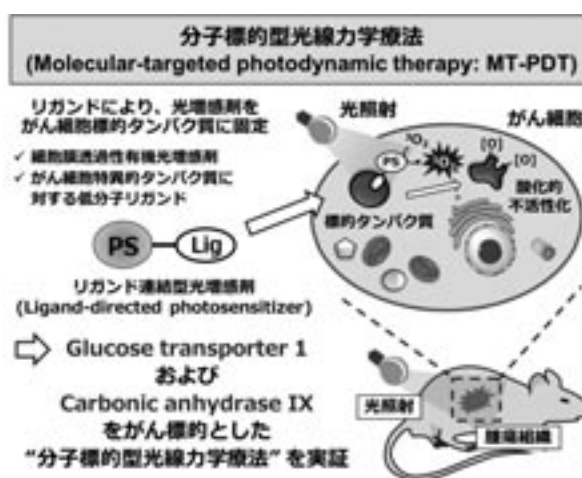


図 本研究の目的および概要

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

クラス1A PI3K阻害による染色体転座陽性肉腫 選択的細胞死誘導メカニズムの解析

儀山 翔

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター
分子薬理部

第27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、本学術集會会長の木村晋也先生をはじめ選考委員の先生方、本学会に携わる諸先生方ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

本学術集會では、クラス1A PI3Kアイソフォーム阻害による染色体転座陽性肉腫のアポトーシス誘導メカニズムについて報告しました。クラス1A PI3KはPI3K α ・ β ・ δ の3つのアイソフォームからなり、有望ながんの治療標的と考えられています。実際、PI3K α 選択的阻害剤アルペリシブといくつかのPI3K δ 阻害剤はそれぞれ乳がんや濾胞性リンパ腫などで承認されています。しかし、他の上皮性腫瘍や肉腫への適応を有するPI3K阻害剤の開発は未だ成功していません。これまでに当研究室ではクラス1A PI3Kアイソフォームを全て阻害する汎PI3K阻害剤ZSTK474を同定開発し、固形がん患者を対象としたPhaseIb試験の結果から本剤が肉腫で効果が高い可能性を見出しました。そこで、リバーストランスレシヨナルリサーチとして様々な肉腫細胞株に対する効果を検討した結果、PI3K阻害剤が肉腫全体の約3割を占める染色体転座陽性の肉腫組織型（TRS）で選択的にアポトーシスを伴う顕著な抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。

そこで本研究は、TRSの増殖・生存におけるPI3Kアイソフォーム依存性を、アイソフォーム特異的阻害剤やsiRNAを用いて検討しました。その結果、PI3K α 阻害時に弱い抗腫瘍効果が認めら

れましたが、興味深いことに単剤では効果を示さない β ・ δ 特異的阻害剤を α 阻害剤と併用すると抗腫瘍効果が大幅に増強されました。そこで、 α 阻害剤および汎PI3K阻害剤処理後のシグナル伝達経路の変動を検討する目的でリン酸化プロテオーム解析を行ったところ、 α 阻害剤と比べて汎PI3K阻害剤処理で変動が大きいシグナル経路を複数見出しました。そのうちの一つのPI3K/mTOR経路について検証を進めたところ、汎PI3K阻害剤やPI3Kアイソフォーム阻害剤の併用による複数のクラス1A PI3Kアイソフォームの同時阻害により、PI3K/mTOR下流のリン酸化AktやS6、4EBP1などがPI3K α 単独阻害に比べて顕著に減少していることが確認されました。

以上のことから、TRSにおいては α 阻害だけでは十分な既知PI3K下流シグナルの阻害が得られず、 α ・ β ・ δ の同時阻害により、既知PI3K下流シグナル抑制の増強に加え他のシグナル伝達経路も阻害し、それらが強い抗がん効果に関与する可能性が示されました。今後、PI3K阻害剤がTRSにおいて選択的にアポトーシスを誘導するメカニズムの解析や効果予測バイオマーカーの探索などを進め、PI3K阻害剤を用いた肉腫の新たな治療法の開発に貢献したいと考えています。

最後に、本研究は公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子薬理部において、旦慎吾先生のご指導のもとで行われました。旦慎吾先生をはじめ当研究室の皆様、共同研究者の先生方ならびに当センターの先生方に厚く御礼を申し上げます。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。



優秀ポスター賞

非小細胞肺がんの分子スクリーニングにおける高速Idylla EGFR Mutation Testの臨床性能研究

坂井 和子

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

この度は第27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ありがとうございます。大会長の木村晋也先生、選考いただきました先生方に心より御礼を申し上げます。

本研究は、非小細胞肺がんの新規EGFR遺伝子変異検査として、Idylla EGFR Mutation Testの臨床性能を検証し、その有用性を示しました。進行期の非小細胞肺がん患者や外科的に切除された非小細胞肺がん患者に対して、EGFR遺伝子変異を含む遺伝子検査は不可欠な検査となっています。ターンアラウンドタイム（TAT）を悪化させずに非小細胞肺がんの遺伝子検査費用を削減する戦略として、完全自動のリアルタイムPCRベースの遺伝子検査プラットフォームの有用性が期待されています。Idylla EGFR Mutation Testは、ホルマリン固定パラフィン包埋検体を用い、全自動でEGFR遺伝子の活性型変異と耐性変異を検出でき、TAT約150分の超高速単一遺伝子検査法です。近畿大学病院及び東京医科大学病院の非小細胞肺がん患者170名の腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いて、本検査試薬によ

るEGFR遺伝子変異検査を実施しました。対照品としてcobas EGFR Mutation Test v2を実施し、EGFR遺伝子変異の一致率を検証しました。170例のうち登録基準に満たない5例を除いた165例の検体について、EGFR遺伝子変異結果を比較し、不一致の認められた検体はTargeted sequencingにより遺伝子変異を確認しました。その結果、表1に示すように、Idylla EGFR Mutation Testは、陽性一致率92.9%、陰性一致率98.2%、全体一致率96.4%、κ係数0.920（95% CI: 0.857-0.983）となり、高い一致率を示しました。乖離例のTargeted sequencingによる遺伝子変異検出の結果、図1に示すように、対照品の測定結果と一致した症例1例、被験品の測定結果と一致した症例4例となり、一部の遺伝子変異部位においてIdylla EGFR Mutation Testによる検出性能が優れていることが示唆されました。本臨床性能研究の結果、Idylla検査は簡便な院内検査を可能とし、結果返却にかかる時間を低減し、分子スクリーニング費用の削減に有用であることが示唆されました。

末筆になりますが、本研究の実施にあたり、貴重な検体をご提供いただきました患者の皆様、近畿大学医学部呼吸器外科、同病院病理診断科、東京医科大学呼吸器外科、同病院病理診断科の先生方に多大なるご協力をいただきました。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

表 1

Idylla EGFR Mutation TestとCodas EGFR Mutation Test v2との一致率

Detected Mutation	Idylla					Wild-Type
	Exon 19 del	L858R	G719X	Exon 20 ins	L861Q	
Exon 19 del	21*	-	-	-	-	4**
L858R	-	20	-	-	-	-
G719X	-	-	2	-	-	-
Exon 20 ins	-	-	-	-	-	-
L861Q	-	-	-	-	1	-
Wild-type	-	1*	-	1	-	107

*Concurrent T790M was detected in one specimen for both assays.
 ** One case turned out to be exon 19 del at the second Idylla EGFR Mutation Test. ** The other three had a rare exon 19 del (Leu747_Lys754delinsSerThr), exon 19 insertion, and L747P mutation. # L858R + L776H were detected by NGS-based analysis.

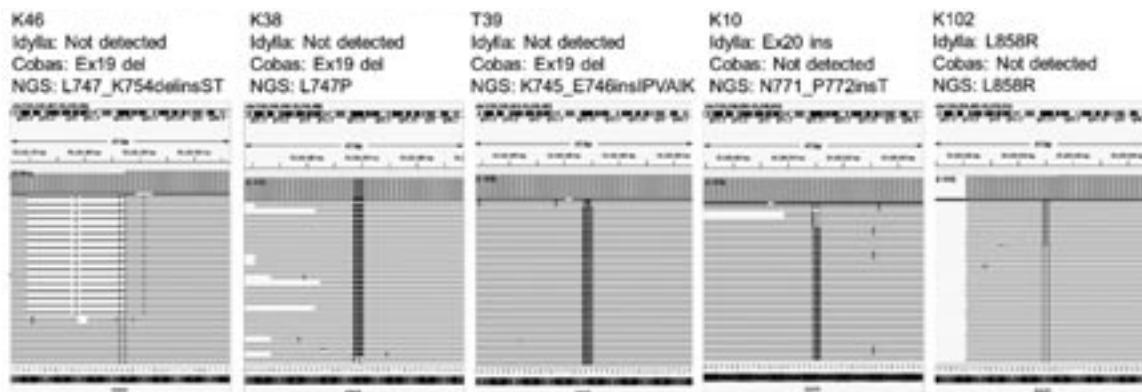


図 1 Idylla EGFR Mutation TestとCodas EGFR Mutation Test v2との乖離例



優秀ポスター賞

5-FU耐性機構としてのチミジル酸合成酵素による5-FU活性代謝体FdUMPの捕捉と排除分解システムの解明

西澤 菜々

東京理科大学大学院 薬学研究科 生化学・
分子生物学研究室

この度は、第27回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして、ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の木村晋也先生をはじめ、選考委員会の先生方、本学会の諸先生方並びに関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

大腸がんは本邦において罹患者数が最も多く、死亡者数は二番目に多いがんとして知られています。抗がん剤5-Fluorouracil (5-FU) は大腸がんをはじめとする様々ながんの化学療法で用いられていますが、継続的な使用によりがん細胞が耐性を獲得することが問題となっています。これまでの研究から5-FU耐性の機構としては主標的であるthymidylate synthase (TS) の質的・量的変化、5-FUの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の発現変化などが知られていますが、現在でも5-FU耐性を克服するための有効な治療法は確立されていません。したがって本研究は、5-FU耐性ヒト大腸がんHCT116細胞の耐性機構を解明し、耐性を克服する新規治療法の確立につなげることを目的に行いました。

当研究室では、ヒト大腸がんHCT116細胞を5-FU持続接触下で継代培養することで、5-FUに耐性を示す耐性細胞HCT116R^{F10}細胞を作出しました。そして、耐性細胞は親細胞と比べて、5-FUの活性代謝体FdUMPと結合した不活性型TS (FdUMP-TS) とFdUMPと結合していない活性型TS (Free TS) が共に多く存在していることがわかりました。また、親細胞と比較して、耐

性細胞ではTSがFdUMPを効率的に捕捉してFdUMP-TSを形成していることを明らかにしました。これらの結果から、我々は耐性細胞ではTSによるFdUMPの捕捉とFdUMP-TSの蓄積、排除分解システムが5-FU耐性に関与しているのではないかと考えました。そこで、耐性細胞においてFdUMP-TSを蓄積・排除する仕組みとしてオートファジーに着目し、研究を行いました。その結果、耐性細胞は細胞内のFdUMP-TSをオートファジーによって排除分解することで5-FUに耐性化していることを明らかにしました。現在、耐性細胞におけるFdUMP-TSの分解機構として、このオートファジーと並行して、ユビキチン-プロテアソームシステムなどのFdUMP-TS選択的な分解の仕組みの関与を検討しております。今後は、耐性細胞における効率的なFdUMP-TS形成の仕組みとその排除機構についてより詳細に明らかにすることで、TSによる5-FU耐性機構の全貌を明らかにしたいと考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部 生化学・分子生物学研究室内の佐藤聡先生、共同研究者である倉坂知夏さん、研究室の皆様にご改めて厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行において、ご協力、並びにご助言を賜りました東京理科大学薬学部 荻野暢子先生、岡山大学薬学部名誉教授 綿矢有佑先生に深く感謝申し上げます。

日本がん分子標的治療学会

設立の経緯

1993年（平成5年）、文部省がん重点研究の支援のもとに「癌化学療法の分子標的」ワークショップが開催されました。癌化学療法における分子標的研究の重要性が認識されつつある機運をとらえて開催されたものです。このワークショップの参加を呼びかけたところ、数多くの研究者の参加を得、3回にわたって開催されたワークショップはいずれも盛会のうち成功裡に行なわれました。同時に参加者の中から、この分野の研究をさらに推進し実り多いものにするために、新たな研究会の設立を要望する声が高まりました。

そのような情勢を踏まえて、このワークショップの有志が「がん分子標的治療研究会」の設立を提案し、多くの先駆的な研究者のご賛同をいただき、1996年（平成8年）、正式に発足の運びとなりました。

そして、がん分子標的治療研究会は、我が国におけるがん分子標的治療研究の推進を目標に12年間活動をしてまいりました。これを踏まえ、がん分子標的治療研究の一層の発展を期して、鶴尾隆先生が学会設立に努力し、平成20年11月1日付で日本がん分子標的治療学会（初代理事長 鶴尾 隆）が設立されました。

日本がん分子標的治療学会はその前身である「がん分子標的治療研究会」の設立の趣旨を踏まえ継続的に発展したものです。以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治癒へ向けて新しい抗がん剤への期待は極めて大きなものがあります。しかしながら、抗がん剤をベースとするがん化学療法の治癒率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子（これを分子標的と呼ぶ）の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法（分子標的治療）を考えようというものであります。

文部省がん重点領域研究では、「癌化学療法の分子標的」と題したワークショップを過去3回開催し、各方面の研究者に理解を求めると共にこの新しい分野への参加を呼びかけてまいりました。その結果、多くの反響と賛同が得られ、過去3回の会を成功裡に行えましたこと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進展させる」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

吉田 稔 (理化学研究所/東京大学大学院農学生命科学研究科)

理事

任期3年 (2026年学術集会終了日まで)

後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)
田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター)
木村 晋也 (佐賀大学医学部附属病院)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院)
根東 攝 (中外製薬株式会社)

任期2年 (2025年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学医学部)
永澤 秀子 (岐阜薬科大学薬学部)
間野 博行 (国立がん研究センター)
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)
田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究院)
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
藤原 康策 (第一三共株式会社)

任期1年 (2024年学術集会終了日まで)

清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科)
西尾 和人 (近畿大学医学部)
片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)
矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域)
松井 順二 (エーザイ株式会社)

監事

西谷 直之 評議員 (岩手医科大学)
宮寺 和孝 評議員 (大鵬薬品工業株式会社)

評議員 (2023年度)

青木 正博 (愛知県がんセ研)
秋月 玲子 (ファイザー)
秋永 士朗 (NANO MRNA株式会社
(旧 ナノキャリア株式会社))
芦原 英司 (京都薬大)
渥美 園子 (微化研)
阿部 竜也 (佐賀大医)
新井 智祥 (バイエル薬品)
安西 尚彦 (千葉大院医)
石岡千加史 (東北大院医)
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)
市原 英明 (崇城大院応用生命科)
伊藤 昭博 (東京薬科大)
伊藤 研一 (信州大医)
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)
伊東 潤二 (京大院医)
伊藤 心二 (九大院医)
伊東 進 (昭和薬大薬)
稲澤 譲治 (東医歯大リサーチコアセ)
井上 啓史 (高知大医)
井上 純 (三井化学)
井上 正宏 (京大院医)
井上 靖道 (名古屋大院薬)
猪股 雅史 (大分大医)
今村 健志 (愛媛大院医)
井本 逸勢 (愛知県がんセ)
井本 正哉 (順天堂大医)
内海 健 (九大院医)
嬉野 博志 (広島大原爆放射線医科学研)
江幡 正悟 (和歌山県立医科大)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセ研)
大石 智一 (微化研)
大岡 伸通 (医薬品食品衛生研)
大谷 直子 (大阪公大院医)
大塚 雅巳 (サイエンスファーム)
大家 基嗣 (慶應大医)
岡田 齊 (近畿大医)
岡本 勇 (九州大病院)
沖 英次 (九大院医)
荻野 広和 (徳島大院医歯薬)
尾崎 恵一 (同志社女子大薬)
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)
恩田 健 (日本化薬)
掛谷 秀昭 (京大院薬)
片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研)
片山 和浩 (日本大薬)
片山 量平 (がん研化療セ)
加藤 俊介 (順天堂大院医)
門之園哲哉 (東工大院生命理工)
蒲池 和晴 (唐津赤十字病院)
辛島 尚 (高知大医)
川田 学 (微化研)
川谷 誠 (理研)

神田 光郎 (名古屋大院医)
 木村 賢一 (岩手大農)
 木村 晋也 (佐賀大医)
 桑原 一彦 (近畿大病院)
 小坂 威雄 (慶應大医)
 小島 研介 (高知大医)
 後藤 典子 (金沢大がん進展制御研)
 近藤 英作 (関西医科大免疫医学研)
 根東 攝 (中外製薬)
 近藤 科江 (奈良高専)
 近藤 亨 (北大遺伝子病制御)
 近藤 豊 (名古屋大院医)
 坂井 和子 (近畿大医)
 櫻井 宏明 (富山大院医薬)
 佐治 重衡 (福島県立医大)
 佐谷 秀行 (藤田医科大)
 柴田 浩行 (秋田大医)
 島田 安博 (高知医療セ)
 嶋本 顕 (山口東京理科大)
 清水 史郎 (慶應大理工)
 調 憲 (群馬大院医)
 新城 恵子 (名古屋大院医)
 新家 一男 (産総研)
 末岡 榮三郎 (佐賀大医)
 杉尾 賢二 (大分大医)
 杉町 圭史 (九州がんセ)
 清宮 啓之 (がん研化療セ)
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)
 曾和 義広 (京都府立医大院)
 高井 信治 (小野薬品工業)
 高木 聡 (がん研化療セ)
 高橋 俊二 (がん研有明病院)
 田代 悦 (昭和薬科大)
 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 寛和 (長崎大病院)
 田原 秀晃 (東大医科研)
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)
 旦 慎吾 (がん研化療セ)
 椿 正寛 (近畿大薬)
 照井 康仁 (埼玉医大病院)
 戸井 雅和 (都立駒込病院)
 富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス)
 戸澤 圭一 (アストラゼネカ)
 富田 章弘 (がん研化療セ)
 内藤 幹彦 (東大院薬)
 永澤 秀子 (岐阜薬科大学創薬化学)
 中城 公一 (愛媛大院医)
 永瀬 浩喜 (新日本科学)
 永田 政義 (順天堂大院医)
 中村 浩之 (東工大科学技術創成)

中森 正二 (厚生労働省)
 西尾 和人 (近畿大医)
 西岡 安彦 (徳島大院医歯薬)
 西田 升三 (近畿大薬)
 西谷 直之 (岩手医大薬)
 軒原 浩 (国際医療研究セ病院)
 野口 耕司 (東京理科大薬)
 長谷川 慎 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
 畠 清彦 (赤坂山王メディカルセ)
 馬場 英司 (九大院医)
 浜本 隆二 (国立がん研究セ研)
 早川 芳弘 (富山大和漢医薬学総合研)
 原 隆人 (武田薬品工業)
 日浅 陽一 (愛媛大院)
 筆宝 義隆 (千葉県がんセ研)
 福島 慶子 (全薬工業)
 藤井 理恵 (プリストル・マイヤーズ)
 藤田 直也 (がん研化療セ)
 藤本 直浩 (産業医大医)
 藤谷 幹浩 (旭川医科大)
 藤原 康策 (第一三共)
 堀江 重郎 (順天堂大院医)
 堀中 真野 (京都府立医大院医)
 馬島 哲夫 (がん研化療セ)
 増田 隆明 (九大別府病院)
 松井 順二 (エーザイ)
 松下 洋輔 (医薬基盤・健康・栄養研)
 松本 陽子 (崇城大院)
 間野 博行 (国立がん研究セ研)
 水上 民夫 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
 南 陽介 (国立がん研究セ東病院)
 三森 功士 (九大別府病院)
 宮澤 恵二 (山梨大院医学工学総合)
 宮園 浩平 (東大院医)
 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業)
 迎 寛 (長崎大病院)
 村上 雄一 (聖マリア研究セ)
 百瀬 功 (微化研)
 森 聖寿 (協和キリン)
 森 正樹 (東海大学医)
 薬師神 芳洋 (愛媛大医)
 八代 正和 (大阪公大院)
 矢野 聖二 (金沢大医歯薬保健)
 矢野 博久 (久留米大医)
 山田 忠明 (京都府立医大院医)
 矢守 隆夫 (帝京大学臨床研究セ)
 湯浅 健 (がん研有明病院)
 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)
 吉丸 哲郎 (徳島大先端酵素学研)

米阪 仁雄 (近畿大医)
六代 範 (群馬大院医)
渡邊 達郎 (佐賀大)

渡辺 信元 (理研)
渡辺 勝 (MSD)
渡 公佑 (UC San Diego)

法人会員

アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
MSD株式会社
小野薬品工業株式会社
協和キリン株式会社
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
NANO MRNA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
ブリストル・マイヤーズ株式会社
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)
秋山 徹 (東京大学定量生命科学研究所)
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)
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)
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)
酒井 敏行 (京都府立医科大学)
杉本 芳一 (慶應義塾大学)
曾根 三郎 (徳島市民病院)

谷口俊一郎 (信州大学)
田村 友秀 (聖路加国際病院)
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)
中川 和彦 (近畿大学)
中村 祐輔 ((国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所)
新津洋司郎 (北海道大学)
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
平岡 眞寛 (日本赤十字社 和歌山医療センター)
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
古川 龍彦 (鹿児島大学)
松島 綱治 (東京理科大学 生命医科学研究所)
村松 正實 (埼玉医科大学)
山口 俊晴 (がん研究会有明病院)

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
令和元年6月15日改正
令和3年10月11日改正
令和5年6月22日改正

第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」と称する。英文名は、"The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer"（略称 JAMTTC）とする。

第2条（事務局）

本会の事務局は、東京都江東区有明3-8-31 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター（TEL: 03-3520-0111, FAX: 03-3570-0484）内に設置する。

第3条（目的）

本会は、がん分子標的治療によるがんの治癒をめざし、国内外において分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を図ることを目的とする。

第4条（事業）

本会は、学術集会を年に1回をめぐりに開催する。学術集会では、がん分子標的治療に関する基礎研究と臨床応用研究の発表と討議を行う。そのほか、本会の目的達成に必要なシンポジウム等の事業を行う。

第5条（会員構成）

本会の会員は本学会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人会員（学生を含む）または法人会員（法人格のない団体を含む）及び、名誉会員をもって構成する。名誉会員は本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行う。

第6条（法人会員）

1. 法人会員は、代表者2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 13,000円とする。学部学生および高校生は無料とする。
なお、早期に事前参加登録を行った場合、会員 6,000円、ただし、学生会員は1,000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 吉田 稔

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: jamtto@jfcr.or.jp