

## P1-8.

新規 Aurora キナーゼ阻害剤、VE-465 の T315I 変異型 BCR-ABL に対する *in vivo* 及び *in vitro* での生物活性の解析

(内科学第一)

○赤羽 大悟、田内 哲三、岡部 聖一  
布田 晃介、大屋敷一馬

【目的】 Thr315 は BCR-ABL のキナーゼドメインの中心部に位置しており、ATP 結合部位を覆っているため、ABL キナーゼ阻害剤に対して gatekeeper と呼ばれている。T315I 変異型 BCR-ABL は imatinib 抵抗性 Ph 陽性白血病の約 20% に認められる変異であり、第 2 世代型チロシンキナーゼ阻害剤、dasatinib 及び nilotinib も無効であるため、有効な治療法は確立されていない。VE-465 は ATP 競合型の Aurora キナーゼ阻害剤であり、BCR-ABL、Jak-2、Flt-3 に対しても阻害効果を有する。本研究では VE-465 の WT BCR-ABL 及び T315I BCR-ABL に対する生物活性を明らかにし、Ph 陽性白血病に対する有用性を検討した。

【結果】 VE-465 は BaF3 p185BCR-ABL、BaF3 T315I BCR-ABL 共に IC50 値 < 100 nM にて細胞増殖を抑制した。VE-465 は p185 BCR-ABL、T315I BCR-ABL 共にキナーゼ活性を IC50 値：2-5 mM にて抑制した。VE-465、imatinib 併用により K562 細胞においてアポトーシス誘導の増加、Caspase-3、PARP の活性化及び Akt、c-Myc の活性低下が確認された。VE-465 は *in vivo* においても T315I BCR-ABL キナーゼ活性を阻害し、BaF3 BCR-ABL 移植マウスの生存期間を延長させた。

【結論】 Ph 陽性白血病は発症の分子病態の解析、及び分子基盤に基づく治療法の開発に関して最も先進的な展開がみられている。しかし、一部には遺伝子変異により imatinib に抵抗性の症例が存在し、Aurora キナーゼ阻害剤を含めた今後の新規 ABL キナーゼ阻害剤の開発によるさらなる治療成績の改善が期待される。

## P1-9.

## Biomarker Discovery of Colorectal Cancer by 2DICAL

(大学院単位取得・外科学第三)

○村越 雄介  
(外科学第三)和田 建彦、勝又 健次、土田 明彦  
青木 達哉

(国立がんセンター研究所・化学療法部)

尾野 雅哉、根岸 綾子、山田 哲司

【背景と目的】 近年の食生活の欧米化に伴い本邦において発生が増加している大腸癌は、早期の段階であれば外科的切除で良好な治療成績が得られるが、進行した症例では種々の抗がん剤の使用により長期予後が望めるようにはなっていない、治癒を期待するまでには至っていないのが現状である。大腸癌早期診断法は便潜血反応検査法という検証されたスクリーニング法があるが、更なる予後改善のためには、治療法の開発とともに効率的な早期診断法の開発が重要な課題である。大腸癌の腫瘍マーカーは、血清 CEA、CA19-9 に代表されるが、早期診断には適切ではないため、ゲノム、プロテオームなどのさまざまな網羅的解析手法を用い、早期診断に有用な新規腫瘍マーカーの開発が精力的に行われている。本研究は、国立がんセンターで開発された新規プロテオーム解析技術 2 Dimensional Image Converted Analysis of Liquid chromatography and mass spectrometry (2DICAL) により血漿蛋白質を網羅的に解析し、大腸癌早期診断に有用な新規血漿腫瘍マーカー開発を目的として行った。

【対象と方法】 血漿プロテオームパーティショニングシステム ProteomeLab IgY-12 アフィニティカラムを利用してアルブミン、イムノグロブリンなど 12 種類の血漿アバンドントタンパクを除外し、2DICAL によるプロテオーム解析を行った。

【結果】 2DICAL により、94803 ピークを検出した。IQR+t-test、COPA (Cancer Outliner Profile Analysis)、Paired t-test の統計手法を用いて、大腸癌症例と非癌症例群間で発現量に差のある 256 ピーク (t-test: 173 ピーク ( $p < 0.05$ )、COPA: 10 ピーク、Paired-t-test: 73 ピーク ( $p < 0.00005$ )) を選別した。

【まとめ】 2DICAL 法はステップが少なく、ハイス