# 酒井敏行教授退官記念・ 創薬センター設立記念誌







京都府立医科大学



酒井 敏行教授

#### 略歷

#### 酒井 敏行

昭和28年4月7日生

本籍地 和歌山県

資 格 医師免許

学 位 医学博士(京都府立医科大学)

昭和55年 京都府立医科大学卒業

昭和55-57年 大阪鉄道病院研修医

昭和57-61年 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程(公衆衛生学教室)

昭和61-63年 京都府庁衛生部保健予防課技師

(京都府立医科大学公衆衛生学教室助手併任)

昭和63年-平成3年 米国ハーバード医科大学留学(眼科学教室研究員)

平成3年 京都府立医科大学公衆衛生学教室助手

平成6年 同講師

平成8年 同教授

平成 15 年 京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学教授

平成30年 京都府立医科大学大学院医学研究科創薬医学教授併任 現在に至る

#### 受賞歴

平成5年 和歌山県文化奨励賞

癌抑制遺伝子 RB の失活機構の解明

平成7年 日本衛生学会 奨励賞

「分子癌疫学」の基礎的研究

平成20年 日本衛生学会 学会賞

発癌分子を標的とした合理的癌予防法の基礎的研究

平成26年 高松宮妃癌研究基金研究助成金

新規分子標的薬と既存の薬剤の併用による効果増強法の開発

平成 26 年 日本医師会医学賞 社会医学部門

癌の分子標的予防法の確立とその応用に向けての研究

平成26年 京都新聞大賞・文化学術賞

がん分子標的薬トラメチニブの発見による悪性黒色腫治療の抜本的改善

平成28年 日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞

RB 再活性化スクリーニングを用いた新規 MEK 阻害剤 trametinib の発見

平成30年 高松宮妃癌研究基金学術賞

ファースト・イン・クラスの MEK 阻害剤トラメチニブの発見

平成30年 日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞

がん抑制遺伝子の再活性化によるがん治療薬トラメチニブの発見

平成30年 日本薬学会 創薬科学賞

MEK 阻害薬トラメチニブの創製

酒井敏行 教授 寄稿文

#### 酒井 敏行

つい先頃まで若輩のつもりでいたが、気がつくと定年退官の年になっていた。いろいろなことがあった ものの、何とかここまで来ることができたのは、やはり感無量である。今にして思えば、本当に多くの師 や友人、後輩達に恵まれた研究生活だったと感じている。一つの節目として、今までを振り返ることによ り、私自身の整理と、これからの若い研究者の多少でも参考になればと思い、拙文を書くことにした。し かしながら、書くにつれ、まだまだ目的のごく一部しか到達できていないことを痛感し、道半ばという題 にさせていただいた。

#### 大学入学まで

私は、和歌山県有田郡湯浅町という醤油発祥の地で生まれ、蜜柑畠に囲まれ、手作り醤油の香りのする町で遊び、育った。小学生の頃は、将来外国に行きたいという理由で外交官志望だった。その後、湯浅中学校、続いてやはり地元の和歌山県立耐久高等学校に通った。耐久高校は、江戸時代に、「稲叢(いなむら)の火」の逸話で有名な、濱口梧陵が設立した耐久社を前身とし、今年で創立 166 年になる。卒業生には、私の最も尊敬する先生のお一人でもある、インターフェロンβのクローニングなどで知られる現在東京大学特任教授の谷口維紹先生がおられる。

このような田舎での平和な生活であったが、耐久高校2年の時に、湯浅中学3年のバレーの選手で県代表だった弟和彦が、左膝の腫れと痛みを訴え、和歌山県立医大で試験切除したところ、骨髄炎という病理診断結果であった。これに家族は喜び、父は和彦に、「良性で本当に良かった。もし悪性であれば死ぬ可

能性が高かった。」と言った。しかしながら、その後も腫れは大きくなるばかりで、再度検査をしたところ、骨肉腫と診断され、6月に左下肢切断手術を受け、抗がん剤を使用したものの、8月に脳と肺に転移し、亡くなってしまった。和彦は、私よりもスポーツマンで、バイオリンも上手く、背も高く男前で女の子にももてていた上に成績も優秀であった。すなわち、わかりやすく言えば、殆ど全ての面で、私は敵わなかった。その弟が、亡くなる直前に、悪性であれば助からないことを知っていたので、「自分は、何も悪いことをしたことないのに、なぜ自分だけが死なければならないのか?」と私達家族に尋ねたが、誰も返答のしようすらなかった。そのこともあり、私自身もその後ノイローゼになり不登校になったものの、正直にいえば、未だに弟の問いかけに対する正しい解答はわからないままである。

そのようなことがあったので、将来は抗がん剤の一つでも創りたいと妄想したものの、そこには一つ大きな問



左が耐久高等学校2年の私、右が湯浅中学校3 年の弟、和彦、骨肉腫で亡くなる2週間前の写真

題があった。それは、私自身、学校の受け身の勉強が大嫌いだったことである。それで、二年間も東京で浪人生活をして、ようやく母方の祖父の玉置辯吉の母校でもある、京都府立医科大学に合格した。そのため、昨今、二浪以上には入試の時に10点以上減点している大学が相当あるという話を聞くにつけ、とても他人事とは思えず、本当にぞっとする。その点でも、浪人差別もせずに、私を受け入れてくれた清廉潔白かつ寛大なる京都府立医大には感謝している。

#### 大学入学後

大学に入ってからは、ヨット部と、バイオリンの経験を活かしてオーケストラ部に入り、下手にもかかわらず、コンサートマスターを経験させていただいたこともある。この両方のクラブを両立するのはたいへんだったので、その後はローマのイ・ムジチ合奏団をもじった名前のイ・

メジチ合奏団という名前の合奏団を作り、皆で楽しんでいた。このイ・メジチとは、医学をドイツ語でメディチンというところからできた名前である。このようにクラブ活動に忙しい大学生活だったが、授業では、解剖学の佐野豊教授と、病理学の藤田哲也教授の講義が特に面白かった。当時、病理学教授の藤田哲也先生は、神経発生のメカニズムを解明し朝日賞を受賞されていた他、発がん研究でも最先端のお仕事をされていた。この頃までは、ヒトの生体内にがん細胞が一つできてから、臨床的に問題となるがんに生長するのに、がん細胞の増殖は早いから、相当短期間で発がんすると想定されていたが、藤田先生は、一般的な成人のがんでは、一つのがん細胞ができて、早期がんになるまでに10数年以上要することを看破された。この発見は、がん予防を考える上において、ゆっくりとしているがんの生長を、予防薬剤などで、より遅らせることができれば、がん研の

北川知行先生(当時)と国立がんセンターの杉村隆先生(当時)が提唱された身体にがんは有るが寿命を全うし往生できる「天寿がん」の思想を現実化させうるものであると考えられ、現在の私達の実践的がん予防研究に活かされている。

#### 父方の祖父、酒井眞之丞のこと

元々医学部に入ったきっかけが、 弟が骨肉腫で夭逝したことによるの で、知り合いの医師らにも、がん研



二浪して京都府立医科大学に入学 して喜んでいる私



ヨット部、左から2人目が私



オーケストラ、コンサートマスターが私

究者になりたい旨を伝えたが、「がんを研究する者はがんになる。」という言葉もあるくらいなので、勧め られないと一蹴された。それが意味することは、別にがん研究者自身ががんに罹患するという意味ではな く、当時一流大学でがんを生涯研究しても殆ど患者の役に立つ成果を出すことはできず、進行がんに罹患 したみたいに厳しい状態になるだけなので、他の道に進む方が賢明だということであった。

私も確かに、一生がん研究をしても、がんの画期的新薬の開発は極めて厳しいことは自覚していた。一方、 私の父方の祖父の酒井眞之丞は、明治 10 年に和歌山県有田市に生まれ、貧困家庭で進学すらできずに、和 歌山県湯浅町の薬局で無給の丁稚奉公を長年していた。しかし、先祖代々医者の家系だったためか、一念 発起して、東京の済生学舎(日本医科大学の前身)に独学で入学した。野口英世と一年違いで知り合いだっ たそうである。済生学舎は開業医養成学校のような学校であったので、祖父は卒後すぐに湯浅町で開業した。 その後、日露戦争に軍医で参加した後に、30歳の時に、北里柴三郎が率いる国立伝染病研究所(現在の東 大医科学研究所)で一年間研究したが、湯浅町から懇願されたことから、再度、湯浅で開業することとなっ た。湯浅は醬油の発祥の地で醬油製造業も多かったが、有田蜜柑の産地でもあった。夏蜜柑は落果すると 廃棄するしかないが、これを何とかして再生して欲しいと、近所の農家の人に懇願され、最初は断っていた が、チャレンジすることにした。レモンにクエン酸があることは知られていたので、酸っぱい夏蜜柑にもあ るのではないかと祖父は推察し、医業の傍ら、夏蜜柑からクエン酸を抽出する研究を始めた。当時の湯浅町 では医師が少なかったため、医業は多忙を極めたが、貧困家庭が多く、半数以上の患者は無償で診察して いた書類が今日まで残っていて驚いたことがある。夜中にも何回も起こされて往診するような状態であった

が、早起きをして、実験を続けた。ただし、この当時の湯浅町は、鉄道も、 電気も、電話もない所だったので、都会の研究所にある遠心機なども、全て 自分で作り、自転車をこぐようにして回転させた。近所の暇な方に毎日こい でもらい、洗面器などを使って研究を続け、何百回という失敗の後に、世界 で初めて、夏蜜柑からクエン酸の精製に成功した。祖父は、それで特許をと り、「酒井製薬」を設立した。クエン酸は、清涼飲料水に必須であったが、 この頃までは、レモンから精製されたクエン酸をイギリスから100%輸入し ていた。そのため、東京帝国大学農科大学(現東京大学農学部)教授で、 ビタミン B1 の発見により文化勲章を受章した鈴木梅太郎や、京都帝国大学 理学部教授小松茂(その孫弟子が利根川進博士)ら錚々たる研究者が蜜柑

類からクエン酸の精製を目指したが、いずれも祖父の 後塵を拝した。酒井製薬のクエン酸は、三ツ矢サイダー 他、大手の飲料メーカーから採用されたため、クエン 酸は、100%国内で自給できるようになった。祖父の出 した数多くの特許の中には、味の素の製造過程の主要 段階の特許も含まれていたので、味の素と裁判になっ たが、祖父が最終的に勝ったことは、父や伯父らが誇 らしく語っていた。

私はこれらのことを父からいつも聞いていたので、 研究環境など多少のハンディがあっても、辛抱強く頑 張れば、大きな組織にも負けないと信じることができ、当初の目的通り、がん研究を生涯の仕事にしたい と考えた。



祖父、酒井眞之丞と二歳の私



酒井製薬の旗

#### 卒後、公衆衛生学教室に入る

そこで、私は、6回生になる直前に尊敬する病理学の藤田哲也先生に面会に行き、卒後大学院生として入りたい旨をお話すると快諾いただいた。しかし、その後恥ずかしい話であるが、ロビンス・コトランの病理の教科書が頁を開いて、だんだん下におりてきて押しつぶされる夢を二回見て、病理に行くことは断念した。当時は、今と違い、一大学生がどこの大学や研究所ががん研究に良いのか考えてみてもインターネットもなければ情報を得る術も限られていた。とりあえず、がん研究の拠点である国立がんセンターにでも行こうと思ったところ、公衆衛生学教室の川井啓市教授(当時)が国立がんセンターの河内卓先生と懇意にされているので、紹介してくれるかも知れないという情報を、その後藤田先生の病理に入った同級生の細川洋平君から聞いて、川井先生にお願いに行った。川井先生は、「国立がんセンターを紹介はするが、いきなりがんばかり研究すると視野が狭くなるので、最初は二年間公衆衛生学教室に籍を置き、ローテート研修をしたら、国立がんセンターに紹介してあげよう。」と仰った。

以上の経緯があり、卒後公衆衛生学教室に入り、天王寺の大阪鉄道病院で研修し、看護師であった今の妻の亮子と出会い、京都に帰ってから結婚すると報告したら、川井教授から、「何しに行ってきたんだ!看護婦と結婚して教授にはなれた例はない!」と叱られたが、教授職には全然興味がなかったので、一切気にすることもなく、躊躇する亮子に頭を下げて何とか結婚できた。

話はそれたが、本学生化学の西野輔翼助教授(当時)がハーバード大学医学部から帰国された後に、国 立がんセンターの杉村隆先生のもとで発がん予防研究をされ、本学に戻ってこられたことを、研修の二年 目に聞いた。私は、究極のがん対策は予防であると思っていたので、公衆衛生学の大学院に入り、国立が んセンターに行かなくとも、国立がんセンターのがん予防研究の手法も学ばれた西野先生にご指導してい ただくこととした。大学院に入り、ようやく念願であったがん研究をスタートできたのは、何にもまして 嬉しかった。この頃は、元々秀才でもなかったので、がん研究の手伝い程度でもできて、ほんの少しでも 貢献できれば十分ぐらいに考えていたのが正直なところである。西野先生から研究の手技だけでなく、自 分で考えることの重要性を教わったことは、その後非常に役立つこととなり、今でも深謝している。西野 先生は、その頃、プロスタグランディン D₂ が cyclic AMP を増加させるという論文に興味を持たれ、そ れならば、プロスタグランディン D<sub>2</sub>が神経芽細胞腫細胞に分化誘導を起こす可能性を考えられ、私の最 初の研究テーマとして与えてくれた。実際に、ヒト神経芽細胞腫細胞にプロスタグランディン D₂ を添加 してみたところ、細胞分化は観察できなかったが、著明な細胞死誘導が認められた。プロスタグランディ ンは生体内に存在する生理活性物質であるので、このような効果を持つことは驚くべき結果であった。こ れらのヒト神経芽細胞腫に対するプロスタグランディンD。の抗腫瘍効果の結果をまとめ、Cancer Letters 誌に投稿し、私の最初の国際誌に掲載された論文となった(Cancer Lett 1983:17:289-94)。次に東 京大学医科学研究所外科の関口守正先生が多くのヒトがん細胞を樹立されておられたので、大学院一年目 の秋に3ヶ月程度、国内留学させていただいた。そこで、プロスタグランディン $D_2$ が種々のヒトがん細 胞株に対しても抗腫瘍効果を示すことを明らかにし、Prostaglandins 誌に報告した(Prostaglandins 1984:27:17-26)。ここまでは、ビギナーズラックで順調だったが、この頃、川井先生は教室の方針をがん から老化に変えてしまわれた。そのために、大学院3年目から公衆衛生学に帰ったものの、研究費の援助 も指導者もなく、極めて苦労することとなった。川井先生からは、「どうしてもがん研究を続けるのであ れば、夜中の12時以降であれば許可する。」と言っていただけたので、がん以外の研究の手伝いをしなが ら、夜中に他の人がゴミ箱に捨てたチップを拾って洗浄再生しながら、がん研究を続けていた。その頃、 研究費のない私にご自身が購入された試薬やチップを使わせてくださった白枝修先生には今でもたいへん

感謝している。

その頃、愛知県がんセンター内科の福島雅典先生と京都大学医化学教室の成宮周先生は、プロスタグランディン  $D_2$  の抗腫瘍効果に関しても、私達より早くマウス白血病細胞で報告されていただけでなく、その代謝産物としてプロスタグランディン  $J_2$  を発見しておられた。福島先生は、私の種々のヒトがん細胞を用いたプロスタグランディン  $D_2$  の抗腫瘍効果の研究に関心を持ってくださり、福島先生が、30 代前半でがん特別研究班の班長を務められていた、抗腫瘍性プロスタグランディンの班会議の末席に参加させていただけることになった。この班は、班員に文化勲章を受章された早石修先生や、その後文化功労者になられた成宮周先生、プロスタグランディンの合成における世界の第一人者で、その後ノーベル賞を受賞された野依良治先生ら、錚々たるメンバーで構成されており、私などは文字通りおまけ以外の何者でもなかった。この研究グループはほどなく、抗腫瘍性プロスタグランディンの研究では、世界の最先端を走ることになったが、これらの超一流研究者と触れあうことができ、どのような考え方で研究を進めていくべきかを学べたことは、その後の大きな糧となった。

#### 大学院卒業後

実験系研究者の同僚は全員、行政に行くのなら教室を辞めるという考えだった。私も行政には行かずに 研究を継続したかったが、川井教授は、「2年間京都府庁保健予防課に行ったら、その後助手の立場で、2 年間留学させてあげる。」と仰った。それで、京都府庁衛生部技師という最も下の立場で、末端行政官と して働き、その後留学することにした。最初は、いろんな健康施策を自分で考え、提案もしたが、その案 が上に上がっていく内に、どこかの段階で必ず却下され、何一つ実現しなかった。事務の友人に聞くと、 この世界は、「椅子で仕事をする。」ので、下っ端の人が何を言っても、ボトムアップで実現する可能性は 極めて低いと教えられ、それ以降は、義務の仕事だけをこなし、時間があれば論文を読み、終業時間になっ たらさっさと帰宅した。しかし、2年間も研究しないと研究者として潰れると考え、帰宅後、食事をすま せてからすぐに、京都大学薬理学教室に行き、当時医化学教室から移られていた成宮周先生の所で、抗腫 瘍性プロスタグランディンの研究をさせていただいた。成宮先生は私のような夜にしか来ない研究者にも、 毎週時間をとってくださり、研究報告の後に、今後の研究方針の立て方を極めて綿密に教えてくださった。 この時の経験は、その後の研究生活にたいへん役にたち、今でも感謝している。ただこの頃は、昼は京都 府庁、夜は明け方まで京大で研究という日々が続き、自宅で夕食をとり、バイクで京大に向かうという日々 だった。家を出た後、小さかった子供が家内の亮子に、「今出て行った人は誰?」と私のことを聞いたそ うで、どう考えても当時の私は家庭人としては失格だったにもかかわらず、文句も言わずついてきてくれ た亮子に、今でも深く感謝している。

この頃、 $\Delta^{12}$ -プロスタグランディン  $J_2$  などの抗腫瘍性プロスタグランディンが、細胞周期を G1 期で停止させることを、塩野義製薬から成宮先生の所に来ていた大野浩司さんらと明らかにした(J Pharmacol Exp Ther 1988;245:294-8)。当時、messenger RNA の存在を示した PaJaMo (Pardee、Jacob、Monod) の実験で著名な、ハーバード大学医学部の天才的科学者 Arthur Pardee が、がん細胞と正常細胞の違いは、G1 期後期の restriction point (R point) にあり、正常細胞ではここでブレーキがかかるが、がん細胞は R point をこえて DNA 合成期である S 期に入るために、増殖が止まらずがん化に至ることを示していた。後に、この R point で細胞周期を停止させている分子こそが、その後の人生をかけて研究することになるがん抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(retinoblastoma gene, RB)であることが明らかにされるが、この頃はまだ何もわかっていなかった。そこで私は、細胞周期の G1 期をがん遺伝子の M0 myc が促進させ

ることから、ひょっとしたら $\Delta^{12}$ -プロスタグランディン $J_2$ はがん遺伝子の発現を抑制してG1期の R point で停止させるのではないかと考えた。そこで、京都府立医大公衆衛生の大学院に入ってきた丸井伸行君(現中部ろうさい病院総合内科部長)を説得して、この実験をしてもらったところ、 $\Delta^{12}$ -プロスタグランディン $J_2$ は、実際にN-myc を著明に抑制してがん細胞をG1期で停止させることが明らかとなった (FEBS Lett 1990;270:15-8)。すなわち、発がんの原因となるがん遺伝子の発現を、低分子の薬剤で正常化させることにより、発がんに最も重要なG1期で細胞周期を停止させ、がん細胞増殖を抑制することができるということを示したことになる。この時に、この方法を突き詰めていけば、無差別に細胞増殖を抑制する現状の毒性の高い抗がん剤とは全く異なる、発がん原因を標的とした新しいがんの治療薬や予防薬が開発できるのではないかという夢を抱いた。この大学院生の時に思いついたアイデア(妄想?)の延長が実際の創薬に結びついた訳であるから、若い時に仮説を持つことは重要であると今だからこそ言える。

#### 留学先を探す

抗腫瘍性プロスタグランディンの研究は面白いものの、これだけではがん治療は困難であると考えるようになった。それで、今後がん研究で何をすべきかいろいろと考えたが、決定的なアイデアはなく、外国事情に詳しい福島雅典先生に電話で留学先についてご意見を伺ったところ、「そんなことは人に訊くことではなく、自分で Nature、Science を 10 年分読んで決めるべきだ!」と論された。それで、たいへんではあったが、実際に Nature と Science を 10 年分読んでみた。すると、確かに、サイエンス全体の流れ、がん研究の流れが見えてきて、多くのがん細胞に、種々の遺伝子の欠失が報告されていることから、がん抑制遺伝子の存在が予測され始めていることが理解できた。中でも、子供に多発し、遺伝することも多い、網膜のがんである網膜芽細胞腫の原因遺伝子として、網膜芽細胞腫遺伝子(retinoblastoma gene, RB)を、初めてのがん抑制遺伝子として 1986 年にクローニングした、ハーバード大学医学部眼科学教室の Dr. Thaddeus P. Dryja の研究室に注目した。そこで、Dr. Dryja のラボを第一志望として、がん抑制遺伝子の研究ができそうな研究室をいくつか訪問させていただき、留学先を探そうと考えた。京都府庁の許可を何とかいただき、米国癌学会で抗腫瘍性プロスタグランディンの研究を発表した際に、Okayama-Berg 法で知られる NIH の岡山博人先生を訪ねた。岡山先生は、元々京都大学早石修先生の所で、福島雅典先生や、成宮周先生と同僚であった。岡山先生には、米国の最先端のがん研究の現状を熱く語っていただき、非常に勉強になった。

さらに、ニューヨークにも行き、ラスカー賞や文化勲章を受章されたがん遺伝子研究の泰斗であられるロックフェラー大学の花房秀三郎先生にお会いできた。ロックフェラー大学には、祖父の酒井眞之丞の済生学舎の知り合いであった野口英世の銅像があった。花房先生から、いろいろとアドバイスをいただいたが、一番印象に残っているのが、「本質的な研究をしないと駄目です。」という一言であった。その日、共同研究者でもあられた、おしどり夫婦の奥様の花房照子先生が、花房研に留学されていて、私の訪問時のお世話係をしていただいた濱口道成先生(後に名古屋大学総長を経て科学技術振興機構理事長)と一緒にマンハッタンの美味しい寿司屋に連れて行ってくれた。花房照子先生は、ご主人との研究生活の裏話などをしてくださり、本当に楽しい一時を過ごさせていただいた。その後、Dr.



野口英世の銅像

Dryja の所に留学後、あるパーティーで米国の大学医学部の女子学生を紹介していただいた時に、あまり

にも花房照子先生に似てられたので、「お名前は花房さんでしょう。」と言ったところ、実際にお嬢様であった。この話に、 当然ながら、ご両親はたいへん驚かれ、その後、花房照子先生が亡くなられた後、大阪バイオサイエンス研究所所長になられていた花房秀三郎先生は、奥様を偲ぶ会をされる度に、いつも私にもお声がけいただき、今でも光栄に感じている。

ボストンでは、がん抑制遺伝子の存在を早くから予見し研究を行っていたハーバード大学医学部ダナ・ファーバー癌研究所の Dr. Ruth Sager に会うことができ、彼女が目指しているがん抑制遺伝子を発見する計画を聴いた。その時に、彼女の部屋の中の大きな写真に、米国癌学会の会長をされていた、私の敬愛する R point の提唱者の Dr. Arthur Pardee が着物姿で写っている大きな写真が飾られていた。Dr. Sager に聞くと、Dr. Pardee はなんと彼女の夫であった。それで、その後、Dr. Pardee を紹介してくれて、いろいろとお話を聴くことができた。Dr. Pardee はあまりに有名で極めてレベルの高い仕事を



花房照子先生と濱口道成先生

されていたので、私達の研究の話など全く興味を持たないのではないかと思ったが、意外にも強い興味を示してくれた。というのは、その頃、がん予防効果を持つフラボノイドのケルセチンが発がんをプロモーション段階で抑制する機構として、細胞膜におけるシグナル伝達の阻害であると言われていた時代に、私は発がんを本質的に制御する細胞周期の G1 期において停止させるのではないかという仮説をたてていた。実際に、当時県立尼崎病院勤務の吉田光範君に実験していただき、ケルセチンが G1 期停止を起こすことを見いだした(FEBS Lett 1990;260:10-3)。この仕事は、発がん抑制物質のフラボノイドが細胞周期を G1 期で抑制することを初めて示した論文となり、その後世界的に注目された。 Dr. Pardee が注目したのは、このケルセチンが 17-kDa のタンパク質の発現を抑制して G1 期で停止させていることを示唆する私達の結果であった(Int J Cancer 1990;45:1119-24)。 Dr. Pardee は、R point を制御する R protein を探索していたので、この 17-kDa のタンパク質もその候補かも知れないと考えた訳である。そこで、Dr. Pardee は、二階堂敏雄先生を私に紹介してくれた。二階堂先生は、最近ノーベル賞を受賞された本庶佑先生の所で、大学院時代に Nature に 2 本の論文を報告され、その後 Dr. Pardee のラボに R protein の発見を目的の一つとして留学されていた。その後 Dr. Dryja のラボに留学した後に、私があまりに分子生物学のことに無知であったために、二階堂先生には基本的なことをいろいろとご指導いただき、今でも深謝している。

いよいよ本命である、ハーバード大学医学部眼科学教室の Dr. Thaddeus P. Dryja(通称 Dr. Ted Dryja)にお会いすることができた。そもそも私はこの頃、薬理学的実験の経験が多少あった程度で、分子生物学の実験の経験は皆無で、もちろん関連論文もなかった。そのため、最初 Dr. Dryja に送った手紙には、お会いできることが叶わなくても、研究室の見学だけでもさせていただきたいという程度しか書けなかった。それに対して、多くの留学志望者がいたにもかかわらず、驚いたことに、Dr. Dryja は面会を許可してくれただけでなく、ラボのメンバーで私の歓迎会を開き、さらには何とご自宅に泊めてくださったのだ。日本では、Dr. Dryja はよく知られていたが、皆読み方すらわからず、学会などでも「ドリジャ」とか呼ばれていたが、行ってみて、「ドゥライジャ」と読むことがわかった。Dr. Dryja は彼自身が初めてのがん抑制遺伝子としてクローニングした網膜芽細胞腫遺伝子(RB)のプロモーター領域の突然変異の



Dr. Dryja の家で

検出が診断に役立つかもしれないので、 それをやりたいと考えていた。一方、私 は抗腫瘍性プロスタグランディンが、が ん遺伝子の N-myc の発現を抑制するこ とにより、Dr. Pardee が指摘していた細 胞周期の G1 期を抑制するデータを出し ていたので、がん抑制遺伝子 RB のプロ モーター領域の研究をすれば、ゆくゆく プロモーターレベルでがん抑制遺伝子の 発現を上昇させる薬剤を見いだして、が んの予防や治療に貢献できる可能性を考 え、是非留学したいと思い、その熱意を

Dr. Dryjaにお伝えした。その後の人生を左右する留学の許可を得るにあたって、後で知ったことであるが、以下のようなまるで神風のような偶然があった。というのは、Dr. Dryjaのラボには、ハーバード大学医学部教授の向井紀二先生の御子息の向井志寿夫先生がおられた。向井志寿夫先生は、お祖父様が和歌山県の白浜で病院をされていたことから、その病院を引き継いだ私の叔父の玉置友三郎に会いに行かれたことがあったのである。そのため、Dr. Dryjaにお会いする前に、日本人の向井志寿夫先生に連絡を入れ、情報交換をさせていただいていた時に、このような、考えがたい縁をお教えいただいて驚いた訳であるが、Dr. Dryjaは、分子生物学のど素人であった私を、「Shizuoの知り合い筋の人なら大丈夫だろう。」とお考えいただき、私如きを採用してくれた決め手になったそうである。

#### ハーバード大学医学部留学時代

このような奇跡的強運に助けられ留学できたものの、英会話は苦手で、分子生物学は初心者であったか ら相当苦労をしたが、Joyce Rapaport さんや、Terri McGee さんら優秀かつ親切なテクニシャンに種々 の技術を教わり、次第に慣れていった。RB プロモーターの突然変異を網膜芽細胞腫の組織由来の DNA から見いだすプロジェクトであったが、この頃の塩基配列の解読技術は今に比べると未熟であり、RB プ ロモーター配列は極めて GC 塩基に富んでいたため、正確な塩基配列の解読は困難を極めた。 1 年半以上、 試行錯誤を重ねた結果、ようやく DMSO の濃度や酵素の量などを工夫して、どこよりも正確にシークエ ンスできるようになった。一方、公衆衛生学教室の川井教授との当初の約束は、2 年間京都府庁に行けば、 2年間留学できるというものであったが、留学後1年数ヶ月たったある日、夜中に電話がかかってきて、 助手にしたい人がいるので、辞職してくれと言われた。教授命令でもあるので、抵抗したもののやむなく 辞職した。ただ、分子生物学の経験がなくとも、給料は京都府立医大からいただくので、ハーバードから は給料はいらないということで留学させていただいており、今更 Dr. Dryja に給料を出してくださいとは 言えなかった。仕方がないので、何ヶ月か無給で生活していたら、簡単に貯金が無くなり、恥ずかしなが ら、Dr. Dryja に相談したら、「早く言ってくれたら良かったのに。」とまで言ってくれて、すぐに給料を 出していただき、家族一同救われた。本当に Dr. Dryja は私のような半人前の研究者によくそこまで親切 にしてくれたものだと、今でも本当に感謝している。ただし、私は「転んでもただでは起きない。」とい う考えを常に持っていた。そこで、川井教授に、首を切られるのなら留学期間を延長してほしい旨を申し 出た結果、2年間の予定を2年8ヶ月間滞在できることにしていただいた。実のところ、この8ヶ月の延 長があったから、RBプロモーター領域の突然変異の発見と機能解析が完成し、Nature に投稿できることになったのは事実であり、その意味では、川井先生に今では感謝している。人生とは本当にわからないものである。

留学時の想い出の一つは、ハーバード大学医学部のダナ・ファーバー癌研究所所長の、Dr. David Livingston の田舎の別荘での、RB meeting に参加できたことであった。ここには、Dr. Ted Dryja、Dr.

Robert Weinberg, Dr. Ed Harlow, Dr. Peter Howley ら東海岸の RB 研究者の錚々たるメンバーの 研究グループが集まって、泊まり込みで会議が行わ れた。若い私達は、寝袋を持って行って雑魚寝をし、 それぞれのグループの研究者が、まだ未発表のデー タを中心に発表を行い熱い議論をかわした。夕食は 写真のように、驚いたことに、Dr. Robert Weinberg らのボスが調理と給仕を行い、私達若い研究者が、 大教授らが作ってくれたフルコースの料理に舌鼓を うった。ここに集まった若者の中には、Dr. Ted Dryja と RB 遺伝子をクローニングし、その後 p53 が 若年者のがんが家族的に多発するリ・フラウメニ症 候群の原因遺伝子であることをつきとめた Dr. Stephen Friend もいた。彼は、p53 がリ・フラウメ ニ症候群の原因であることを、この会議で最初に発 表した後に、Science に発表し、脚光を浴びることに なった。私は今でも、RB meeting での彼の発表に衝 撃を受けたことを覚えている。彼以外にも Dr. Tyler Jacks も参加していて、ノックアウトマウスの作製に たいへんな苦労をしていたが、その後この分野で大 活躍したのは周知の通りである。彼ら以外にもその 後活躍する多くの若い研究者に会えたことは、私に とって、本当に良い刺激になった。



Dr. David Livingston の別荘での RB meeting で、Dr. Robert Weinberg(中央右)が調理をし、その左の Dr. David Livingston が皿を渡している。左端は、Dr. Ed Harlow



RB meeting での私(中央)と、リ・フラウメニ症候群の原因遺伝子が p53 であることをここで初めて報告した Dr. Stephen Friend(左)

留学した頃は、これでようやく種々の雑務から離れてがん研究に没頭できると喜んだものの、1年以上何一つ結果が出なかった。同僚の Dave Yandell さんからは、「自分は 4.7 kb の RB のエクソンの突然変異を何年もかけて 3 人で探索し、ごく少数しか見いだせなかったのに(N Engl J Med 1989;321:1689-95)、おそらく 10 塩基程度のコアプロモーター部分から突然変異を見つけるなんて、確率的に殆ど不可能です。」と言われた。向井先生も随分心配してくれて、論文の書ける可能性の高いテーマも提案してくださったが、私としては、川井先生から「しっかりとした成果を留学中に出せなければ、帰国後、関連病院に出す。」と言われていたので、駄目でもこの RB プロモーターの突然変異を発見する仕事にかけることにした。

このような厳しい状況にあったが、それを打破するきっかけになったのが、大谷直子さん(現大阪市立 大学医学部病態生理学教授)の登場である。大谷さんは、学部学生の頃から、私達の論文抄読会に参加し ていた研究に関心のある学生だった。ある日、私が京都府庁から、論文を探すために大学図書館に行った 時に久しぶりに大谷さんに会った。その時は、麻酔科で生化学をやりたいと言っていたが、喫茶店に連れ 出し、がん抑制遺伝子の面白さを熱く語り、かつ私は RB をクローニングした Dr. Ted Dryja の所に留学する予定なので、君も公衆衛生学に入って、研修を受けた後に大学院に入り、いきなりハーバードに留学しないかと説得した。大谷さんは、たいへん興味を持ってくれて、公衆衛生学教室に入り、私と同じく大阪鉄道病院で二年間の研修を終えた後、公衆衛生学教室の大学院に入った。今でも、本学救急医療学教授の太田凡先生は、6回生の頃、同じポリクリの班員だった大谷直子さんが、午前のポリクリの時には、担当の先生に、「私は麻酔科に行く。」と言っていたのに、午後のポリクリの時には、その担当の先生に、「私は公衆衛生学教室に入る。」と言っていたことがとても印象的だったと仰っている。

このような経緯だったので、私は約束通り、彼女が大学院の一年目であったにもかかわらず、Dr. Dryja に、大谷さんが一年間だけ留学できるようにお願いした。しかし、寛大な Dr. Dryja も流石に大学 院の一年目の人を一年間だけ採用する話には躊躇され、テクニシャンが大谷さんの指導をすることはでき ないと仰られた。ただし、私の熱意を感じていただいてか、私が全て指導して、私のプロジェクトを手伝 う形であれば許可すると言っていただき、ようやく大谷さんとの約束を果たせた。それで大谷さんは、大 学院の一年生で、いきなりハーバードに留学ということになった訳であるが、留学後の彼女の頑張りはも の凄かった。正直に言えば、この「スーパールーキー」が出現しなければ、Nature の仕事は時間切れになっ ていた可能性が高く、その意味でも、私は今でも大谷さんにはたいへん感謝している。彼女は私と同じく 深夜すぎまで実験していた。流石に私には家族があるので、日曜くらいは休むこともあったが、彼女は日 曜も実験していることが多かった。それで、SSCP(Single Strand Conformation Polymorphism)を用いた、 突然変異のスクリーニングは彼女が担当し、それ以外のゲルシフトアッセイや二階堂敏雄先生からいただ いたルシフェラーゼアッセイ用プラスミドを用いた解析システムの構築は私が担当した。また、Dr. Dryja のラボでは、プロモーターの解析をできる人がいなかったので、ゲルシフトアッセイはピッツバー グの Dr. Paul Robbins に電話やファックスで指導を受けながら独自に進めた。ここに至り、1 年半以上か けてようやくできるようになったシークエンスの解析条件が活かされ、SSCPによって大谷さんが見いだ した突然変異候補 DNA の塩基配列を正確に評価でき、急速に研究が進んだ。最初に見いだした ATF 部 位の突然変異により、ルシフェラーゼアッセイによるプロモーター活性が約20分の1までに低下した時は、 二人で相当興奮したことを覚えている。確か私より先に帰国した大谷さんの帰国日より二ヶ月ほど前に二 つ目の突然変異が Sp1 部位に見いだされたが、時間が少なくなり困りはてた。しかし、ここに来て、Dr. Dryja が優秀なテクニシャンの Terri McGee さんを付けてくれた。私は、彼女に私の持っているプロモー

ター解析の技術を全て伝授しつつ、解析を手伝ってもらった。その後、さらに、Sp1 部位に結合する転写因子はSp1 でないことまで明らかにし、とりあえず、retinoblastoma binding factor 1 (RBF-1)と名付けたが、この部位の突然変異によっても、約20分の1にまでプロモーター活性は低下した。私は1988年9月から1991年4月末日まで留学したが、その最後の1991年4月に入ってから、この結果に関してDr. Dryjaの指導で急いで論文を書き上げ、最後の二日間は完全に徹夜で論



米国眼科学会。マイアミ近くのリゾート地のサラソタで行われた。 中央が向井志寿夫先生、右が大谷直子さん。

文を完成し、ラボの後片付けも終了し、早朝の帰国フライトに家族と乗る直前にNature 誌に投稿した。査読結果は、極めて好意的で、一つの図を作り直す方がきれいであるという程度であったが、その後すぐにNature 誌の方から、そのような手間をかける必要もなくこのまま受理するということになり、夢にまで見たNature 誌に自分の論文が掲載されることとなった(Sakai T, Ohtani N, McGee TL, Robbins PD, Dryja TP. Nature 1991;353:83-6)。

この論文の仕事以外に、留学中には、遺伝子発現が低下する時に、遺伝子プロモーターに過剰メチル化が存在することが知られていたので、RB遺伝子プロモーターにも過剰メチル化が存在する可能性を考え、Dr. Dryja が集めていた多くの網膜芽細胞腫由来のRB遺伝子プロモーターに過剰メチル化が存在するか否かを調べたところ、5個の網膜芽細胞腫由来遺伝子のRBプロモーターに過剰メチル化が存在することを見いだした(Sakai T, Toguchida J, Ohtani N, Yandell DW,



ハーバード大学医学部眼科学教室での Dr. Ted Dryia

Rapaport JM, Dryja TP. Am J Hum Genet 1991;48:880-8)。ただし、当時の分子生物学の教科書には、遺伝子プロモーターのメチル化は、遺伝子発現抑制の原因よりは、むしろ結果であるという風に書かれていた。そこで私達の RB プロモーターの過剰メチル化のデータに関して、Dr. Dryja は彼の友人である Dr. Robert Weinberg に意見を聞いたところ、Dr. Weinberg は、過剰メチル化を見つけたといっても、結果か原因か何もわからない状態では、PNAS に載せるほどの評価はできないという考えであった。そこで、私は帰国後、RB プロモーターのメチル化は、遺伝子の発現抑制の原因になるのかどうか明らかにしようと考えた。

#### 帰国後

#### メチル化異常による発がん機構の発見

1991年4月末に帰国した後は、大谷さんに加え、今の教室の准教授の曽和義広さんら数人のメンバーでラボを立ち上げた。当時、一部屋の非常に狭い研究室で、その後10人以上にもなるグループで実験をしていた。RBプロモーターがメチル化で失活するか否かという問題に正面切って取り組んだのは良かったが、前例のない仕事なので、トップオーサーの大谷さんが奮迅努力してくれても最後の証明が厳しく、分子生物学の専門家に聞いても、結局うまくいかなかった。それで、試行錯誤の末、最後は私自身の考えで、メチル化されたRBプロモーター活性を直接定量したところ、10分の1以下に著明に低下した。さらに、Natureの仕事で、RBプロモーター活性化部位は、RBF-1と名付けた部位(後に私達がこの部位の転写因子は、E4TF1であることを証明(Oncogene 1994:9:1839-46))と ATF 部位の二カ所であることを同定していたので、これらの部位がメチル化すると、きれいにそれぞれの転写因子が結合できなくなることを証明できた(Ohtani-Fujita N, Fujita T, Aoike A, Osifchin NE, Robbins PD, Sakai T. Oncogene 1993:8:1063-7)。ここで重要なのは、網膜芽細胞腫は、家系分析の結果から、RBの失活が100%必要であるとされていることから、多くの悪性腫瘍の中でも、発がんと原因遺伝子の相関が最も高いがんの一つである。それ故、RB遺伝子のメチル化による失活は、がん抑制遺伝子のメチル化が発がんに強く寄与して

いることを、極めて強く示唆できることとなった。その意味では、RBを用いて証明できたことは、運も手伝ってくれたと考えている。この論文を Oncogene に投稿した時の査読者のコメントは、「この発見は、新しい発がん機構を明らかに示している点で極めて重要であり、今後非常に重要な研究分野になるであろう。」というものであったが、このようなコメントをいただけたことは他の論文では経験できないものであったことから非常に嬉しかった。実際、この論文は、がん抑制遺伝子がメチル化で失活することを初めて証明した日本発の仕事として高く評価されることとなった(The history of cancer epigenetics. Feinberg AP, Tycko B. Nat Rev Cancer 2004;4:143-53, Compendium of aberrant DNA methylation and histone modifications in cancer. Hattori N, Ushijima T. Biochem Biophys Res Commun 2014;455:3-9)。

#### 次のテーマの絞り方

さて、このあたりまでは順調だったが、RBプロモーターの研究も種々やりつくしたと思ったものの、この研究だけを続けていって、患者さんの役に立つ創薬などに結びつく可能性は低いと考え、どうしたものかと思案しはじめた。その頃、Nature の論文を耐久高等学校先輩の当時大阪大学教授であられた谷口維紹先生にお送りしたところ、耐久の後輩がNature に出したことに驚かれ、すぐに御電話をいただいた。その後、阪大で講演をさせていただいたり、分子生物学会のシンポジウムでお話しさせていただいたり、たいへんお世話になった。谷口先生のアドバイスは、研究で最も重要なことは、単に興味のあることをいろいろとするのではなく、本当に重要なことに焦点を絞ることが最も重要であるということであった。このことは、成宮周先生から教えていただいた、沼正作先生の「何をやっても時間は過ぎるのだから、もっと大事なことをしなさい。」とのことばにも通ずる。

このように、尊敬する先生方のアドバイスは十分理解できたが、では何に焦点を絞ろうかと考え始めた時に、和歌山県が生んだ、知の巨人である南方熊楠の「萃点」という思想を思い出した。南方熊楠は極めて著名な方で、生物学、民俗学、博物学、哲学などの多岐の分野で、いずれも第一級の研究を行った学者だが、大学は卒業せず、一生在野の研究者であった。それにもかかわらず、Nature に単著で 60 報以上出

し、年間最優秀論文に選ばれることもあった天才科学者だった。私の母方の祖父の玉置辯吉は、京都府立医大を卒業し、和歌山県田辺市で開業していたが、たまたまその裏に南方熊楠が住んでいて、晩年の主治医をしていたため、私の母や親族から、その奇人ぶりも含めて、いろんな話を聞いていた。その南方は、自然界は混沌としていて極めて複雑であるが、必然と偶然の交わりが一番多く通過する地点があり、その点を萃点と名付け、その萃点から調べていくと、ものごとの筋道は分かりやすいと考えた。すなわ



田辺市南方熊楠顕彰館のホームページより。右上に南方曼 荼羅と萃点。

ち、先ずこの萃点を押さえることが、あらゆる学問を行う上で重要であると説いた訳である。

私は、網膜芽細胞腫遺伝子 RB に興味を持ち、留学して研究を始めたのであるが、その後、多くの研究により、種々のがん遺伝子の活性化や、がん抑制遺伝子の失活という発がん原因があっても、最終的には RB タンパク質が失活することにより発がんに至ることが極めて多いことが報告されていた。そこで、RB 研究がトップジャーナルを狙うには旬を過ぎたとされた頃であったが、この RB こそが、がん研究の萃点

であると仮定し、がんの予防法、診断法、治療法の全てに関して、産学連携により、一生涯をかけて研究 してみたら面白いのではないかと考えた。

#### 遺伝子調節化学療法・予防法の発案

今でもはっきり覚えている。私が公衆衛生学教室の助手で、大谷直子さん、曽和義広さんら数人で論文 抄読会をしていた 1993 年に、Cell の 2 報が紹介された(Cell 1993;75:817-25, Cell 1993;75:805-16)。これらによると、がん抑制遺伝子 p53 は転写因子として、RB タンパク質を活性化型にする CDK 阻害因子の p21/WAF1/Cip1 の発現を上昇させ、RB タンパク質を活性化型にして、発がんを抑制するという経路が示されていた。p53 はヒトがんの約半数で失活しているとされるが、その時に、p21/WAF1 の発現が落ち、RB が失活していて発がんに至るのであれば、低分子化合物で、p21/WAF1 の量を上げてやれば、RB は正常化し、がんの予防法や治療法に有用であると考えた。早速、p21/WAF1 プロモーター活性を上昇させる物質を探索した結果、外科から来ていた大学院生の中野且敬さんが曽和さんらの指導で、大腸癌予防効果があるとされる酪酸が強力に p21/WAF1 の発現を上昇させ、RB を活性化型にし、細胞周期を G1 期で停止させることを見いだした(J Biol Chem 1997;272:22199-206)。多様な生理活性を有する酪酸はヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害活性も有していたため、曽和さんが検討したところ、HDAC 阻害

剤も同様に、p21/WAF1 の発現を強力に上昇させ、RBを活性化型にして、G1期で停止させた(Biochem Biophys Res Commun 1997;241:142-50)。この結果に後日興味を持った前述のDr. Arthur Pardeeが、HDAC阻害剤が、Pardeeの提唱した restriction point (R point)に作用していると考えて、私を京都まで訪ねてくれた。ところで、私はビートルズのファンで今でもポール・マッカートニーが来日したら必ず聴きに行く。Dr. Pardeeが、以前一度私がお話しさせていただいたことは忘れておら



Dr. Arthur Pardee (中) と私 (左)、従姉妹の経営している祇園白梅の前で

れたが、それでも私に会いに来てくれたことは、ポール・マッカートニーが突然会いに来てくれたくらい 感動した。ちなみに HDAC 阻害剤は、その後、末梢性 T 細胞リンパ腫患者などを対象に承認されている。後に述べるが、私達も p21 の発現誘導物質スクリーニングを行い、現在臨床試験中の HDAC 阻害剤を同 定している。

私はこのように、遺伝子発現を薬剤で調節すれば、がんの予防法や治療法になると考え、この方法を、がんの「遺伝子調節化学予防」、或いは「遺伝子調節化学療法」と名付けて、その後の研究の一つの柱にした。この考え方を、当時の川井啓市教授が主催された比叡山シンポジウムで発表した。このシンポジウムには、恩師の西野輔翼先生他、埼玉県立がんセンター研究所所長(当時)の藤木博太先生、中地敬先生、名古屋大学農学部(当時)の大澤俊彦先生、後に文化功労者になられた生薬学の大家の柴田承二先生ら、がん予防研究の第一線の研究者が集まっていた。その中で、助手になりたての私が、「遺伝子調節化学予防・療法」などと名付けた仮説を発表することは、かなりの勇気がいった。恐る恐る発表したところ、驚いた

ことに参加者の多くの方々に非常に興味を持っていただき、その後、藤木先生から埼玉県立がんセンターで講演をさせていただく機会までいただいた。この時に藤木先生とお知り合いになれたことから、その後、藤木先生の元弟子のJT 医薬総合研究所の原克弘さんを紹介していただくこととなり、最終的には後に述べる日本発の分子標的薬トラメチニブの発見につながった。

また、私は元々がん予防を志し、公衆衛生学教室に入ったので、日本衛生学会でもきちんと私達の仕事をアピールすべきと考え、帰国後二年目に、大谷さんらと松山で開催された日本衛生学会で、RBプロモーターの突然変異を見つけることによる「がん体質診断」や、メチル化異常による発がんのデータを報告した。この時も、衛生学会でこのような、がん抑制遺伝子の異常を検出することによる、がん体質診断や、がんの診断の発表は初めてだったので、大御所の先生らからどのように言われるのか、相当心配した。幸いこの時も、多くの先生方からコメントをいただき、著名な先生から「このようながん体質診断やメチル化による発がんの研究は、今後の衛生学において重要な柱になるであろう。」とまで言っていただいたのには本当に感激した。

#### 冬の時代の到来

助手になってからすぐに一般研究 B(現在の基盤研究 B)も複数獲得でき、順調に思えたが、それからが本当にたいへんだった。頭が研究のことで一杯であったので、今にして思えば極めて失礼なことだったとおおいに反省しているが、川井先生から昇進のお話をいただいても、結婚時に教授にはなれないと言われていたこともあったので、ずっと助手で頑張ろうと思っていて、昇進はお断りしていた。ただ、他学の大物教授から電話があり、「大きな研究班を組むので、班員になっていただきたいが、酒井先生は確か教授でしたよね。」と言われた時に、「いえ、助手です。」と答えたら、「それじゃあ、話にならん。駄目だね。」と電話を切られた。身から出た錆とは言え、「しまった。」と思った時は、既に後の祭りであった。この頃、私達夫婦の仲人をしていただいた、元助教授の青池晟先生に大腸癌の肝転移が見つかった。その直後に、青池先生は川井教授に会いに来られ、「酒井を講師にしてあげて欲しい。」と強くお願いしてくださり、41

歳にして、私はようやく講師となった。その お陰で、その2年後にはからずも川井先生の 後任の教授選に出ることができ、教授として 着任することとなった。これには、友人、恩師、 親族一同が、全く想定すらしていなかったの で、皆驚いていた。教授になった時には、青 池先生は亡くなられており、極めて残念であ るが、今でも深謝している。

ここまでは、何も先のことは考えずに生き



青池晟先生(左)と私達夫婦

てきたにもかかわらず、いろんな神風が吹いたために幸運であったが、教授になってからがたいへんであった。そもそも、この頃は、「特許を取得して、創薬を目指す。」という考え自体が不純であるというような時代であった。実際、私のRBプロモーターの研究を高く評価してくれた方達も、「プロモーター活性を制御する抗がん剤を探したい。」などというと、山師の如く軽蔑されることもあった。しかも、RBを再活性化させる薬剤スクリーニングのために、RBを活性化させる種々のCDK阻害因子のプロモーター領域のクローニングと制御物質の探索を延々と始めると、研究室の中では、インパクトファクターの高い論文を目指せないという批判が相次ぎ、論文投稿を優先する研究者は次々と辞めていった。実際に、現在で



私の公衆衛生学教室教授就任祝賀会。前列右から、西野輔翼先生、成宮周先生、川井啓市先生、私、 岩島昭夫先生、福島雅典先生、川井先生の後ろに大谷直子さん

は時代が変わり、産学連携研究が推奨されていても、本気で行うと、論文は後回しになるので、創薬などの産学連携研究と、インパクトファクターの高い論文を書くことを両立させることは至難である。また、外部の人からも、欧米の一流研究者で、いつまでも RB ばかり研究している人はいないという批判もあり、研究費の獲得も、新しいことに取りかからないと次第に厳しくなっていった。それではと思い、産学連携研究用の研究費の申請をしても、結局、新規分子を見つけ、有名雑誌に公表した基礎研究をしている人が獲得することが殆どで、既知であっても druggable な分子に対する分子標的薬を探索するような私のような研究者が産学連携の研究費を獲得するのは極めて厳しかった。言い換えれば、新規 drug を目指す創薬用の研究費は、「drug hunter」よりも、「gene hunter」の方が獲得しやすく、その傾向は今でも変わっていない。

このような状況であっても、信頼してついてきてくれた少数の共同研究者や、企業の研究者のお陰で、「RB に特化して、新規がん予防法、診断法、治療法を開発することが可能か?」という一見無謀にも見えるチャレンジを長期間続けることができた。今でも、この頃一緒に先の見えない研究にお付き合いいただいた方々には、心から深謝している。

#### 冬の時代を乗り越えて

#### がん予防研究

先ず、本職のがん予防研究に関しては、知られている数多くのがん予防効果のある食品成分などが、面白いように RB をタンパク質レベルで活性化させ、がん細胞増殖を G1 期で停止させることを見いだし、数多く報告できた。このことから、RB を活性化させることは、がん予防において極めて肝要であるという印象を強く持った。最近、企業とも話しあい、RB を活性化させることはがん予防に良くとも、他の疾患に対して負の側面があると問題なので、教室のスタッフ全員で徹底的に文献調査をしたところ、動脈硬化性疾患や感染症、認知症等々の他の疾患の予防にも有用かも知れないという論文が数多く見つかり、最

終的な証拠はないものの、少なくとも基礎研究の結果から推察すると、私達は、RBは、実は極めて数少ない、「健康促進分子」である可能性が高いのではないかという印象を強く持っている。このことに関しては、今後、前臨床、臨床試験を積み重ねて、初めて明らかにされる事項であるのは勿論であるが、たいへん大きな希望を持つようになってきた。私達は、発がん抑制には、RBが最も重要であると考えているが、がん細胞特異的に細胞死(アポトーシス)を起こす抗腫瘍性サイトカインの TRAIL とその受容体の DR5の経路も非常に重要であると考えていて、多くのがん予防物質や薬剤が、この経路を活性化させることを、当時私達の教室にいた吉田達士さん(現分子生化学講師)と、堀中真野さん(現創薬医学講師)らが見いだしてくれた。これらの実績を元に、教室の増田光治助教が中心となり、大手食品企業と、世界中のジュースの中から、RBを活性化させ、抗炎症作用を持つものを複数見いだし、TRAIL-DR5 経路を活性化させる成分も加えた、究極のがん予防ジュース候補までは見いだせた。しかしながら、我が国では、特定保健用食品(トクホ)において、がん予防は表記できないなどの問題があり、実現化にはさらなる工夫、努力が必要であると考えている。

#### がん診断研究

RB が発がんに極めて重要であるのであれば、もし RB 活性を定量できれば、がんの診断に有用である と考えた。その頃、共同研究をさせていただいていた田辺製薬の研究所長から、シスメックス社の研究所 長に転身された岩崎爲雄さんが、石原英幹さんらと一緒に、私の部屋に来られた。私は、RB が発がんの 基幹分子であることから、RB 活性を定量できれば、新規診断システムになりうると説明した。RB タン パク質の活性は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)2, 4, 6 によりリン酸化されることにより失活する。 したがって、CDK2、CDK4、CDK6 の活性を定量することができれば、RB 活性を反映できると考え、そ の方法を模索した。シスメックス社は極めて進取の気性に富んだ会社で、この世界初のアッセイ系を可能 とする装置を、たいへんな努力の末に開発してくれた。早速、当時本学消化器外科学教授であられた山岸 久一先生の御協力により、胃癌、大腸癌、食道癌のがん部位と隣接する正常組織の CDK2 活性をシスメッ クス社の石原英幹さんらが定量したところ、約8割のがんにおいて CDK2 の活性が高値を示した。すな わち、約8割のがんにおいて RB がタンパク質レベルで失活していたことを意味している(Biochim Biophys Acta 2005;1741:226-33)。その後、大阪大学乳腺・内分泌外科の野口眞三郎教授らが、早期乳癌の 手術後の再発率を検討したところ、CDK2 の活性が高いほど、すなわち RB が失活しているほど、再発率 が明らかに高いことが示され、C2P ブレストという商品名で受託診断されることとなった。同様の結果 が、京都府立医大泌尿器外科の本郷文弥准教授らにより、腎臓癌においても得られており、今後実臨床で 使用されるようになることを期待している。

#### がん治療研究

#### RB 再活性化スクリーニングの創案からトラメチニブ(商品名メキニスト)の発見まで

種々のがん遺伝子の活性化や種々のがん抑制遺伝子の失活の結果、タンパク質レベルで RB が失活する。 したがって、RB を活性化型にする薬剤スクリーニングを行えば、がん抑制遺伝子の失活や、がん遺伝子 の活性化に起因する多くのがんの新規分子標的薬の発見が可能と考え、RB を活性化型にする薬剤の探索 を、「RB 再活性化スクリーニング」と名付けた。実際には、RB を再活性化型にする CDK 阻害因子であ る p15、p27 や p21 の発現を上昇させる薬剤スクリーニングを計画し、システムを構築していた。

前述の比叡山シンポジウムでお会いできた当時埼玉県立がんセンター研究所所長の藤木博太先生に、国

立がんセンター時代に藤木先生から指導を受けていた JT 医薬総合研究所の原克弘さん(現中外製薬)が 挨拶に行かれた。原さんは MR として京都府立医大を担当することになったことを藤木先生にお伝えし たところ、一度私に挨拶に行くように勧められた。そこで、原さんが来られ、どのような研究をしている のか尋ねられたので、RB を活性化する抗がん剤のスクリーニングを行っている旨をお伝えしたところ、 たいへん興味を持ってくださり、高槻の JT 医薬総合研究所で講演してくれないかと依頼され、講演させ ていただいた。この時に、研究所長は不在だったが、当時研究所副所長だった石黒繁夫さんらは興味を持っ てくれた。しかし、その後研究所長が JT で抗がん剤はやらないと判断され、頓挫することになり、原さ んはとても残念がっておられた。それから二年たち、原さんが、上司の浦田泰生さん(現オンコリスバイ オファーマ社長)と竹内勝義さん(現アステラス)を連れてこられた。そこで、がん抑制遺伝子 p16 が失 活しているがんに対して、そのファミリーの p15、p18、p19 の発現を増強させることにより RB を再活性 化させるがん分子標的薬のスクリーニング系を提案した。他社とも、RB を活性化させる p21 や p27 の発 現を上昇させる薬剤スクリーニングを始めていたが、p16ファミリーの発現を上昇させる薬剤スクリーニ ングは他社では行ってくれなかったので、私としては何とか実現したかった。幸い、浦田さんらにも興味 を持っていただき、JT 医薬総合研究所内の研究者全員と知り合いのアカデミアの研究者から約 3000 件も の創薬アイデアを集めた中の一つに入れていただいた。その後、1年数ヶ月かけて社内で11件のプロジェ クトに絞り込まれた。ある程度の数に絞られた段階において、JT は三人の外部評価委員を決め、私の創 薬戦略の妥当性を問い合わせた。後にわかったことであるが、当時熊本大学医学部におられた佐谷秀行先 生(現慶應義塾大学教授)、浜松医科大学の北川雅敏先生、京都大学医学部におられた高橋玲先生(現同 志社女子大学教授)の所に何回も担当の竹内さんが行かれ、私のスクリーニング系に対する意見を聴かれ た。幸い三人とも肯定的な御意見をしてくださり、それを受け、JT 社内でも私の仮説の検証実験まで行 い、ようやく 3000 件から絞り込まれた 11 件に入れていただいた。

それで、2001 年に、p16 ファミリーの一つの p15 の発現誘導物質のスクリーニングを行うことになり、 担当の三人が私達の教室に来られ、基礎的検討を始めた。その責任者が、当時、北海道大学薬学部修士課 程を経て、JT 医薬総合研究所に入社された直後の山口尚之さんだった。あまりに若い新人の方が責任者 だったので、最初は驚いたが、大谷直子さんが大学院の一年目にハーバード大学医学部に来られて、「スー パールーキー」として活躍してくれた経験を思い出し、私は全く問題ないと思った。実際、山口さんは極 めて優秀かつ誠実な方で、お若いにもかかわらず、的確に仕事を進めてくださった。山口さんが私達の教 室で実験されていた頃に大学院生であった中田晋さん(現京都薬科大学准教授)と話をされ、山口さんは 真剣に、「私は一生の間に一つでも良いから薬を世に出したい。」と語っておられたそうである。中田さん は、まさかこの最初のプロジェクトで、いきなり画期的新薬が生まれるとは夢にも思っていなかったよう である。JT 医薬総合研究所とスタートするまでは時間を要したが、始まれば、この「スーパールーキー」 の活躍もあり、迅速にスクリーニングは進んだ。最初に見いだされたのが、EGFR 阻害剤のゲフィチニブ (商品名イレッサ)に類似した化合物であった。当時大学院生だった小山真さんがゲフィチニブそのもの で後日検討したところ、RAF-MEK 経路を阻害して p15 の発現を誘導し RB を再活性化させた(Mol Cancer Ther 2007;6:1579-87)。すなわち、この p15 発現誘導物質スクリーニングにより、当時最も注目さ れていた代表的がん分子標的薬のゲフィチニブ(商品名イレッサ)も発見しうるということを示している。 その後もヒット化合物が得られたが、JT 医薬総合研究所は2回開発を中止することを決定した。1回 目は何とか説得し、中断をまぬがれたものの、2 回目は JT 医薬総合研究所の大きな会議で決定してしまっ たので、これをくつがえすことは基本的には極めて困難であった。実際その時、今もお世話になっている

笹渕尚志さんと一緒に来られた当時の研究所長の石黒繁夫さんは、「酒井先生の部屋に入る時は、単に共同研究の終了をお伝えに来たにすぎなかった。」と後日述べておられた。私としては、がん細胞膜上のがん遺伝子 EGFR に対する画期的分子標的薬のゲフィチニブ(商品名イレッサ)をも発見できるということは、細胞膜に位置する多くのがん遺伝子から RAF-MEK 経路などを介して RB に至る発がん関連分子に対する画期的分子標的薬を発見しうる、極めて貴重なスクリーニング系であるので、ここで止めるのは、あまりにもったいない、きっと後悔するに違いないと、必死になって説得した。それでも無理かと思っていたが、石黒所長は意外に、「それなら、まだ続けましょう。」と、あっさり翻意してくださり、帰られた。後で聞いた話であるが、JT 医薬総合研究所では、「あれだけの会議で決定したのに、なぜまた再開するのか。」という当然の声もあがったらしいが、ともかく続けていただけることになった。私は、創薬には、極めて多くの人達の筆舌につくしがたい努力が必要であるが、この時の石黒さんの御決断がなければ、トラメチニブの発見はなかったことから、非常に大きな貢献をされたと、今でも敬服かつ深謝している。

その後、化学合成を担当された阿部博行さんや、MEK が標的であることを同定された吉田孝行さん他、多くの JT 医薬総合研究所の研究者の努力もあり、新規 MEK 阻害剤トラメチニブを見いだし(Int J Oncol 2011;39:23-31)、共同で 2005 年に一緒に特許を出願できた。翌年の 2006 年には、グラクソ・スミスクライン社がトラメチニブを導入し、2009 年に GSK1120212 の開発コード名で第一相臨床試験が始まった。2010 年には第二相臨床試験に入り、BRAF 変異メラノーマに著効を示したため、翌年の 2011 年に第三相臨床試験に入った。講演でよくする話であるが、もめたのはこの新規 MEK 阻害剤の物質名であった。研修医の時に出会った今の妻の亮子は簡単に結婚してくれなかったので、「将来抗がん剤を見つけた暁には君の名前を必ず付ける!」と言って結婚した手前、約束を守ろうと思い、ryokotinib という名前をグラクソ・スミスクラインに主張した。しかし、ryokotinib は言いにくいためか納得いただけなかったので、中学生で骨肉腫で亡くなった和彦の名をとり、kazutinib という名前も提案した。グラクソ・スミスクラインは、「とても美しい話ではあるが、名前を付ける部署で命名した trametinib という名前を変えることはどうしてもできない。」と押し切られ、残念だが断念せざるを得なかった。そのようなことがあっても、

2012年には米国 FDA に認可申請された。2013年の元旦の Nature の New year, new science においては、MEK 阻害剤として世界で初めてグラクソ・スミスクライン社の trametinib が承認されるであろうということが、がん関係で唯一紹介されたことから、期待の大きさを感じた。ついに、2013年5月29日に米国 FDA で承認され、Mekinist (メキニスト)という商品名で、進行性



グラクソ・スミスクライン社のメキニスト

BRAF変異メラノーマ(悪性黒色腫)患者に使用されることになり、その翌日にはNature 誌にも速報として報告された。これは、臨床試験に入ってから承認まで、わずか4年半という記録的な速さであった。これらを受け、トラメチニブは、British Pharmacological Society から、2013年のDrug Discovery of the Year に唯一選ばれることとなった。ここで興味深いのは、メラノーマには、がん抑制遺伝子p16の失活が高頻度見られ、かつ遺伝的にp16が失活していると、家族性メラノーマ家系になる



ノバルティスファーマ社に 移管後のメキニスト

ことである。したがって、MEK 阻害剤トラメチニブが、最初に進行性 BRAF 変異メラノーマ患者に著効を示したことは、がん遺伝子 BRAF に対してその下流の MEK を阻害することで効果を出していることに加え、pl6 が失活していても、そのファミリーの pl5 の発現を誘導して pl6 の効果を代償しているのかも知れないと考えている。

BRAF 変異メラノーマに対して、トラメチニブは BRAF 阻害剤ダブラフェニブ(商品名タフィンラー)と併用すれば、効果が増強し、驚いたことにそれぞれの副作用が減弱した。メラノーマは旧来の抗がん剤の奏効率が約 5%であったのに対し、トラメチニブ(メキニスト)とダブラフェニブ(タフィンラー)を併用すれば、約 70%にまで改善した。5 年生存率も旧来の一桁に対し、約 30%、LDH 正常群では 50%以上という驚異的な成績を示すことになった。これらステージ4の患者に対する福音になっただけでなく、再発率の高いステージ3の BRAF 変異メラノーマ患者に対する術後補助療法によって、再発が 50%以上低下し、米国 FDA から Breakthrough therapy に認定された後に承認された。実は、種々の優秀ながん分子標的薬も術後補助療法で成功する例は稀であったので、非常に嬉しく思った。すなわち、再発を予防するということは、微小転移のがんを完全治癒させ、薬剤で進行がん患者を完全に救命することを意味するからである。

進行性 BRAF 変異非小細胞肺癌に対しても、トラメチニブとダブラフェニブの併用はメラノーマ同様に著効を示し、これも米国 FDA から Breakthrough therapy に認定された後に承認された。さらに、進行性 BRAF 変異甲状腺未分化癌に対しても同様に著効を示し、これも米国 FDA から Breakthrough therapy に認定された後に承認された。現在、他の種々の臓器の BRAF 変異悪性腫瘍に対しても著効を示し、BRAF 変異悪性腫瘍を一括して承認できるよう、臨床試験が進められている。今後は、臓器横断的に、BRAF 変異がんに対する画期的新薬として使用されることになるであろう。

他の RB 再活性化スクリーニングとして、中外製薬やアステラス製薬と行っていた RB を活性化型にする p27 や p21 の発現上昇物質のスクリーニングを用いて、中外とは新規 RAF/MEK 阻害剤 CH5126766 を発見し(Cancer Res 2013;73:4050-60)、アステラス(当時は山之内製薬)とはスピルコスタチン A を新規 HDAC 阻害剤 YM753/OBP-801 として同定することに成功し(Int J Oncol 2008;32:545-55)、二剤とも臨床試験に入っている。CH5126766 は RAS の主要経路の CRAF も強力に阻害するために、RAS 変異がん患者にも著効を示すことから、今後の開発に非常に期待している。新規 HDAC 阻害剤 YM753/OBP-801 は前臨床では最も強力な HDAC 阻害剤で、JT 時代にトラメチニブのスクリーニングを強力に進めていただいた浦田泰生さんが社長をされているオンコリスバイオファーマ社で臨床開発中であり、おおいに期待している。

これら以外にも、RB 再活性化スクリーニングにより、抗がん剤の副作用の脱毛をきれいに抑制する alopestatin と私が命名した薬剤を日本化薬と見いだし (Int J Oncol 2006;28:823-9)、海外メディアでも大きく報道されたが、残念ながら、臨床試験には至らなかった。

さて、若い頃夢に見ていたがんの画期的新薬の発見に、極めて多くの共同研究者のおかげで成功したことから、私が期待していた以上に注目されることになった。ただ、時々、JT 医薬総合研究所と組んだ理由を聞かれた。私がこのような研究を始めた頃は、癌学会の重鎮だけでなく、多くの医学部の著名な研究者が喫煙科学研究財団に参画しており、実際に喫煙の健康被害を疫学レベルから分子レベルで明らかにしていったことから、禁煙活動にも利用できるために、殆ど問題とされることはなかった。しかし、次第に問題視されるようになりつつある時代であったので、私は、それならば JT 医薬総合研究所と創薬することも問題となるのか知りたくなり、当時最も精力的に禁煙運動をしている知り合いの疫学研究者に相談し

たところ、「喫煙科学研究財団から助成を受けることは最近の解釈として問題になっているが、JT 医薬総 合研究所と創薬研究を行うことは、何ら問題ではない。」という見解をいただいた。すなわちその頃は、 煙草を健康上問題としていても、JT の煙草以外のあらゆる部門を攻撃することはむしろ JT に煙草以外 の逃げ道をなくするので逆効果であるという考え方の方が支配的だった。それで安心して創薬研究を行い 成功した訳であるが、ごく一部の方々は、これを問題視しているように感じたこともあった。それで、最 初に相談した禁煙運動家の先生に、後日改めて私に JT との創薬は大丈夫と仰ったことを覚えているか尋 ねたところ、「確かに覚えています。ただ、申し訳ありませんが、時代がかわり、今では創薬も問題視す る考え方になりつつあります。」ということであった。JT 医薬総合研究所も、それらのことは察知してい るようで、がんの画期的新薬の創製に成功したが、時代がより厳しくなったので、今後抗がん剤の開発は しないというお考えのようである。すなわち、JT 医薬総合研究所は、最初で最後の抗がん剤の開発を私 と行い成功した訳であるから、永遠に、「抗がん剤開発の成功確率100%」の製薬企業として語り継がれ るかもしれない。今は時代が変わったようであるが、JT 医薬総合研究所が、ベンチャースピリットで、 私の考えに同調いただき、数多くの極めて優秀な研究者が力を合わせて、世界中の患者を救う画期的新薬 を創製してくださったことに、私は深く感謝していて、もちろん後悔はしていない。実際、p15 の発現誘 導剤のスクリーニングに他社は興味を示さなかったので、JT 医薬総合研究所の協力がなければ、トラメ チニブはこの世にはなかった。私の最終目的は、がん患者の救済であるので、社内での反対も多かったで あろうに、最後まで頑張ってくれた JT 医薬総合研究所の多くの共同研究者には当然ながら敬服し、かつ 感謝している。JT 医薬総合研究所の研究者と、私が所属していない日本薬学会の創薬科学賞を、「MEK 阻害薬トラメチニブの創製」に対して、共同受賞させていただいたのは、私にとって大きな喜びである。

私が研究を始めた頃には、がん研究のお手伝いでも良いから何かできればという程度の気持ちでいたが、本当に数多くの師、共同研究者、企業の方々に恵まれ、かつ強運にも恵まれ、発がん機構と創薬で、多少の貢献はさせていただいたかも知れないと思っていたが、私如きには身に余る賞をいくつかいただいた。予防医学関連では、日本衛生学会学会賞、日本医師会医学賞社会医学部門などをいただいた。教室員も、曽和義広准教授、吉田達士講師、堀中真野講師が、私よりも若く、年に2名のみ授賞される日本衛生学会

奨励賞を受賞した。また、創薬に関しては、日本がん分子標的治療学会鶴尾隆賞、最近では、2018年2月に常陸宮殿下から高松宮妃癌研究基金学術賞などをいただき、これで最後かと思っていたら、年末には、総理大臣官邸で、日本医療研究開発大賞文部科学大臣賞をいただき、安倍晋三総理、柴山昌彦文部科学大臣、末松誠 AMED理事長、横倉義武世界医師会会長らからお祝いのお言葉をおかけいただいたことには、家内の亮子ともども本当に感激した。



高松宮妃癌研究基金学術賞、私達夫婦と高松宮妃のお写真



日本医療研究開発大賞受賞者集合写真

#### 分子標的癌予防医学の歴史と今後に期待すること

昭和48年に公衆衛生学教室初代教授として、川井啓市先生が、本学第三内科(増田正典教授)から赴任された。川井先生は、消化器内科がご専門で、代表的な仕事として、教室員の中島正継先生(後に京都第二赤十字病院院長)らが世界で初めて開発された「内視鏡的十二指腸乳頭括約筋切開術(EST)」があり、現在でも第一選択の治療法として国際的に使用されている。

第二代教授として、はからずも私が就任してからは、述べたように、がんの予防研究を中心として殆どの研究費は衛生学・公衆衛生学領域から獲得して研究を行ってきたが、企業との共同研究により、新しい

がんの診断法、治療法の研究も行ってきた。幸い優秀 なスタッフに恵まれ、今では全員が、衛生学・公衆衛 生学領域で、がん予防に関する研究費をそれぞれのア イデアで獲得できるまでに育っている。基礎研究とし ては、曽和義広准教授らが、エピジェネティクスを応 用したがん予防研究の基礎研究と、がん抑制遺伝子 p53 が遺伝的に失活していて種々のがんが多発する リ・フラウメニ症候群に対する先制医療の基礎的研究 を行い、飯泉陽介学内講師と渡邉元樹講師は、ケミカ ルバイオロジーを用いて、がん予防食品成分が直接結 合して最初に作用する分子の同定を行っている。この ような研究は極めて新しい分野で、国際的にも第一線 を走っている。また、動物を用いたがん予防研究と産 学連携のがん予防ジュースの創製に関しては、西野輔 翼先生の所で多くの実績のある増田光治助教が担当し ている。さらに、当教室特任教授の石川秀樹先生は、 がん予防介入試験の日本の第一人者で、AMED から



安倍晋三総理と私達夫婦

の研究費を代表、分担併せて6課題獲得していて、日本がん予防学会の理事長も併任している。以上、がん予防研究は、私がいなくても、我が国トップレベルで各自が実践できるレベルに達しているので、後のことは心配していない。私達の教室の研究スタイルは、種々述べたように、流行を追わずに本質的と信じる研究を地道に続ける方法だったが、それでも「塵も積もれば」で、学位論文指導は67人に及び、主要論文引用数も12000回を超えることができた。

ただし、私はがんの予防、診断、治療研究の全てを、実用化を最終目的として行ってきたが、専門で最も時間をかけた予防の実用化はまだ達成できていない。すなわち、予防の実用化には、とてつもなく時間がかかるのである。したがって、教室の研究テーマが、約25年かけ、ようやく軌道に乗り始めた「がん予防」から他の予防に専門が変われば、また一からの出発になり、実際に本学発で世に貢献しうる「がん予防法の実現化」は極めて厳しくなることが懸念される。

#### 創薬センターでの抱負

今年(2019年、平成31年)の4月に発足する創薬センター(講座名: 創薬医学)は、不肖私がセンター長で、半講座として、堀中真野講師と他二名が就任する組織となる。堀中講師は、分子標的癌予防医学在籍時代から、がん予防研究だけでなく、産学連携の治療開発研究にも最も貢献してきた経験と実績があるので、最適であると考えている。さらに、創薬医学には、既に他学出身の医師1名が大学院入試に合格し、臨床からも新人の大学院生2名が参加する予定である。現在の分子標的癌予防医学の大学院生の2名とテクニシャン等々が参加するので、最初は10名を超える人数でスタートする予定である。我が創薬センターの強みとして、RB再活性化スクリーニングにより、三剤の臨床試験に入った薬剤と臨床間近までいった薬剤を開発した実績がある。すなわち、スクリーニングで得られた貴重な薬剤を、企業と協力しながら、前臨床、臨床における種々の「死の谷」を乗り越えて、患者様に届けるノウハウに関して熟知している、アカデミーでは極めて数少ない研究チームであると自負している。

また、私達のスクリーニング方法は、cell-based assay でありながら、最善の分子標的薬を合理的かつ簡易に得ることのできる独自の方法である。現在では、この方法をさらに進化させて、多くのがんで最も高頻度に変異している RAS に対する分子標的薬のスクリーニング系の確立にも成功している。私達のメガドリームは、まだ開発されていない種々のがん遺伝子に対する分子標的薬を、私達のスクリーニング系で網羅的に見いだし、世界中の多くの進行がん患者を救うことである。以上、私達の専門のがん分子標的薬のスクリーニングを中心に行うが、がん以外の種々の疾患に対する薬剤の創出支援も大事であり、既にがんだけでなく、他疾患の薬剤スクリーニングの相談も受け付けている。

既に述べたように、私達がシスメックス社と開発した C2P という診断法の開発の経験を基に、さらに新しい診断法の確立にも、臨床の先生方と一緒に挑戦したいと考えている。また、分子標的癌予防医学で培った、「実践的がん予防法」の確立も、予防介入研究を専門とされる石川秀樹先生と一緒に引き続き進めて行きたい。この予防分野に関しては、分子標的癌予防医学では、ケミカルバイオロジーを含めた基礎研究に重点を置き、創薬センターでは、よりゴールに近いがん予防食品やがん予防創薬に重点を置くことにより、棲み分けを行い、必要であれば共同研究を行うことが望ましいと考えている。

創薬に関しては、約10社と長年にわたり産学連携研究を行ってきた実績と経験を活かして、種々の分子標的薬の創製を産学連携で精力的に行い、かつ学内の創薬支援を実践することにより、本学を創薬における我が国における中枢大学になるまで育てたいという大きい夢がある。

#### おわりに - 道半ば

種々書いてきたが、私にとって最大の敵であるがんに対して武器となる薬剤や基礎研究を行ってきたものの、「がん」という大敵を倒すには、まだまだ時間がかかることを痛感せざるをえない。すなわち、がん一つにしても、残念ながら、まだまだ「道半ば」なのである。言い換えれば、私達や本学としてあるべき姿は、一回や二回の成功に喜んでいるだけでは駄目で、何事もそうであるが、継続性がないと患者様に還元することは到底無理である。実際、トラメチニブーつにしても最初の創案から上市され患者さんに届けられるまでに20年を要しているのである。

今後の分子標的癌予防医学も創薬センターも、きちんとしたコンセプトのもと、早石修先生風にいえば、「運、鈍、根」が必要であることは間違いない。私はこれに加えて、南方熊楠のいう最も重要な点、「萃点」を見極めてから始めることが肝要と考える。すなわち、「萃点、運、鈍、根」をしっかり実践すれば、成功確率は高くなると思う。これからも、それを意識して、泥臭い仕事を続けていきたい。

ただし、今までもそうであったが、私一人では何もできないので、暖かみと厳しさを兼ね備えたチームを再編成して、少しずつ進んで行ければと考えている。私の代だけでは大きな限界があるので、私達の仕事を引き続き行い、大きな成果をもたらすことのできる人材育成を最後の仕事としたい。それができてから初めて、本学だけでなく、世界中の医療に貢献できると信じているために、文字通り、「道半ば」であるが、最後まで仲間を大切にして、真剣に取り組みたい。

## My thoughts on Toshiyuki Sakai, MD, PhD, during his fellowship at Harvard.

Professor of Ophthalmology Harvard Medical School Massachusetts Eye and Ear Infirmary

#### Thaddeus P. Dryja MD

I fondly remember the few short years in the early 1990's during which Toshi was a research fellow in my laboratory at Harvard and the Massachusetts Eye and Ear Infirmary. It was an exciting time in the field of molecular genetics, and our lab was at the cutting edge of research trying to understand how the retinoblastoma gene caused retinoblastoma, a childhood eye cancer. Toshi's research projects were based on the numerous tumor samples that I had collected. Toshi quickly learned advanced DNA PCR-based sequencing techniques, and he himself developed new methods for even more advanced analysis. The work was immensely successful. One of his most significant discoveries while he was in the lab involved retinoblastomas that had mutations in the promoter region of the gene. The mutations pointed to the specific regions of the gene that were essential for its expression. I still remember the phone call from Toshi the day that he received the decision from the journal Nature that his manuscript describing the discovery had been accepted. His voice was calm, but I think that inside he was very excited. This was a superb accomplishment for a research fellow, but he continued to discover more. He found retinoblastomas which had no apparent mutations in the retinoblastoma gene but instead had erroneously modified the DNA in the promoter region of the gene so that some of the bases were methylated. Toshi found that perhaps 10% of retinoblastomas had such hypermethylation without mutation, and that such hypermethylation was never inherited. This was one of the first pieces of evidence that epigenetic modifications instead of DNA mutations can cause cancer.

These discoveries were the first of many noteworthy discoveries that Toshi achieved in his career. His work has led to the discovery of a powerful anti-cancer drug that has given thousands of cancer patients additional years of life. Toshi has been so productive and is still so active that I wonder if his greatest discovery might be ahead of him and come from the Drug Discovery Center that he will lead.

I remember Toshi as a kind, humble, and friendly person. He was very hard working and stayed in the lab every evening until quite late. My wife and I also remember when Toshi and his lovely wife Ryoko hosted a wonderful dinner of Japanese cuisine at their small apartment in Boston for my wife and me. Japanese food was not very common in the United States at that time, so the dinner was very special for us. We also thank him for his hospitality when we visited Kyoto in later years.

I am honored that Toshi chose to work with me so many years ago. His achievements both in my lab and in his later career are indications of his remarkable creativity, intelligence, and lifelong devotion to finding cures for cancer. I wish him and the Drug Discovery Center much success.

## 創薬センターの創設に際して―酒井敏行博士と私―

京都府立医科大学学長

竹中 洋

酒井敏行教授は、来春3月末をもって本学大学院医学研究科分子標的癌予防医学教室の教授を定年退職される予定です。先生の業績は、「RBプロモーターが過剰メチル化によって失活する」ことを見出されたことに尽きると思います。

また、RB 再活性化スクリーニングと呼ばれる独自の方法を考案され、トラメチニブなど3 剤を創薬され、2018 年 2 月 22 日「平成 29 年度高松宮妃癌研究基金学術賞」、12 月 27 日「第 2 回日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞」を受賞するという栄誉に浴されました。

酒井先生の名前を聞いてはおりましたが、初めて顔を合わせて、声を交わしたのは、学長選考のプレゼンテーションの時でした。「創薬センターをどうするのか」と言った質問であったと記憶しています。余りにも急な展開の学長選考でしたので、正直、創薬センターをどうするのか、確たる意見はありませんでした。しかし、大学としてお約束したことは、事の大小を問わず果たすことが基本中の基本であります。今思えば、酒井敏行博士との創薬センターについての、長い話し合いの始まりです。

博士の人柄は、繊細にして大胆で、突破力の強さは業績を上げられた原動力であり、想いがヒシヒシと伝わってきます。加えて、お弟子さんから先生への敬愛の情は大変なもので、仲間を大切にされていることが実感されます。若手研究者からの人望は、研究の継続性の大きな推進力と思います。教授会でも色々と意見を頂きました。いやもう少し頂くことになりますが、正論で押されます。発言の後のはにかんだ様子が漢のチャーミングと感じています。一方で、研究者らしい我儘な部分も見せられます。そうかと思えば、俗人っぽさも垣間見えます。

これら全てが酒井敏行博士の魅力なのだと思います。同じ様な先輩を耳鼻咽喉科で私は一人知っています。酒井先生が若い頃、勤めておられた大阪 T 病院の副院長をされていた S 先生です。研究の熱気が溢れていた T 病院の伝統かもしれません。

さて、創薬センターの船出に当たって酒井敏行博士にお願いがあります。それは、京都府立医科大学が2022年に迎える創立150周年に、花を添えて頂きたいということです。創薬センターの立ち上げも含めてご苦労が続くと思いますが、先生の夢が本学の宝物となることを心から期待しております。

## 酒井敏行教授と創薬センター創設にむけて

京都府立医科大学 元学長

ルイ・パストゥール医学研究センター シニア・フェロー

藤田 哲也

酒井敏行先生は早くもこの3月末で定年を迎えられ大学の公職を離れられる、とのことで、時の流れの速いことに驚いている。しかし、先生の研究の重要性は、今、むしろ急激に増大しつつあると私は考える。他の人々も多分同じ考えなのであろう、大学では「創薬センター」を新設して先生の研究の一層の発展に期待する、と聞く。これは本当に国のための福音であるとともに、癌に悩む(これから悩むであろう人も含め)過半数の国民のための福音である。世界の人類の半ば以上を占めるであろう将来の癌患者のために、大いに活躍してもらいたいという大学の切なる希望が感じられる。

それに、先生の研究は単発の大ヒットというようなものではない。細胞の中で、発がんにつながる増殖制御因子の "超" 基礎的研究(1991)から始まって、その遺伝子の働きを操っている具体的なメカニズムを洗い出し、それら一連の増殖制御因子の癌化に向かう働きを停止させる、という基礎的論理に裏打ちされた戦略を先生は確立されたのだ。この論理の最初の成功はトラメチニブと名付けられた抗がん剤の創薬だった。その後、次々と報告される抗がん剤の一連の発見を見ていくと、この先生の理論が根本的に当を得たものであったことを如実に物語っている。基礎理論から出発して、次々と新たな抗がん剤候補が見いだされるこの事実は、酒井敏行先生の見通しの正しさを示すものだ。細胞レベルの基礎理論から、その応用へと広がっていく、このアプローチこそ科学の真骨頂ともいえるもので、このような研究者が京都に誕生したことに、私は何より大きな喜びを感じている。

## ヨット部と酒井敏行教授

京都府立医科大学 医動物学教室(前ヨット部 OB 会長)

吉田 幸雄

酒井教授と私とは彼が昭和49年に本学に入学し、ヨット部に入部して以来、今日までヨット部並びに ヨット部OB会を通じておつきあいをしてきた中で、彼の立派な研究については全く門外漢であり、話は 専らヨット部関係であることをあらかじめお断りしておく。

そもそも我がヨット部は、終戦後間もない昭和23年に創部され、今年、創部70周年を迎えた歴史を持つ。その間に242名の卒業生を送り出した。その名簿を見ると多くの部員の顔を思い出し懐かしい。それぞれ立派な医家になって活躍しているが、北山修氏など著名人を始め本学内外の教授となった者も15名を数える。その中で酒井教授が最近、燦然と光を放ってくれた。

酒井教授のヨット部における努力と功績について述べると、まず第一に私が平成元年に定年で教授を退いた後、ヨット部長を引き継ぐヨット部出身の教授が居なかったが、平成8年になってようやく酒井教授が誕生し、平成22年に佐和貞治氏が麻酔科の教授に就任し、その数年後にバトンタッチするまで約17年間ヨット部長として学生の面倒を見てくれた。ヨット部では春には新入部員歓迎コンパ、年末には卒業部員の追い出しコンパを催しているが、常に彼は部員に対し飲酒について節度を守るように、また困ったことがあれば何でも相談に来るように、と語りかけていた。

更に第二には OB 会長就任についてである。私は平成元年以来 30 年間 OB 会長を務めてきたが年齢も 93 歳となり、何時お迎えが来るか分からないので創部 70 周年を機会に前ヨット部長である酒井教授に譲りたいと申し出た。彼は始めは辞退していたが快く引き受けてくれることとなった。彼は定年後も新設の 創薬センター長として大学に残り、佐和ヨット部長とも緊密に連絡しながら、ヨット部の発展に寄与して くれることと思い、大いに安堵すると共に酒井教授の研究が今後も益々発展してゆくことを祈っている。

## 酒井敏行教授退官・創薬センター設立を祝して

京都府立医科大学 名誉教授

介護老人保健施設 あじさいガーデン伏見 名誉施設長

西野 輔翼

酒井敏行先生の教授退官および新しく設立される創薬センターのセンター長に就任されるとの報に接し 大変喜んでおります。

先生が私の研究グループの中でがん征圧のための基礎研究を開始されたのは、つい最近のことのように感じているのですが、実際には随分時間がたっており、その間に着々と研究を進められて大きな成果をあげてこられ現在に至っているわけであり、時間の感覚というのは不思議なものです。

教授退官と言っても、引き続き創薬センター長として同じ大学の中で活躍して行かれるわけですから、 通常の退官のような感慨はあまりないのではないかとは思いますが、やはり節目として祝することは大切 なことと思います。

先生は和歌山県出身ですが、私のルーツも和歌山であったことから、なんとなく個人的に親しみを感じてきたのは自然なことであったと思います。そのおかげでお互いに気楽に接することができるのは幸いです。そんな中で折にふれて、奥様のことを大切にされていることを感じるのですが、それが先生の良いところだといつも思っています。また、結構茶目っ気があるところも意外性があって楽しい点だと思っています。それとともに何に対しても極めて好奇心が旺盛で、特に人の心理状態を観察するのは得意なのではないかと推測しています。たしか「よろず相談」のようなこともされていたと記憶しています。

ところで、先生に関して大変印象に残っているのは、留学先を決定するに当たって、実際に候補先を訪問して十分納得した上で確定するという慎重な行動をとられたことでした。そこまで実行する人はあまりいないだろうと思います。考えてみますと、このような出発点が、その後の研究の大成につながっているように思います。

先生が教授在任中に取り組まれてきた研究テーマの中で、もちろんがん治療薬の開発が中心であったことは言うまでもないことですが、それとともに常にがん予防に対してもサポートし続けてこられた点は特に記しておきたいと思います。がん予防という研究テーマは、なかなか結論を出せないという難しさがあり、取り組みにくいテーマであるのですが、やはり何とか発展させていく必要があることは明らかです。この点を十分理解されて常に推進し続けていただいたことは、がん予防研究に携わってきた私としましてはまことにありがたいことでした。

創薬センターを立ち上げ発展させていくというのは重責ですが、先生の独特の感性で上手く運営していかれるであろうと思います。特に後継者を育てていくことは大切ですが、すでに多くの人材を確保されており、その点からも今後が楽しみです。

先生のますますのご活躍とご健勝を心より祈念いたします。

## 酒井敏行教授の創薬センター設立への執念

京都府参与、元京都府立医科大学 学長

山岸 久一

酒井教授、保健・予防医学教室予防医学部門教授の無事退任を先ずもって御祝いを申し上げます。その上、念願の創薬センターの設立に伴う初代センター長の就任に重ねて御祝い申し上げます。

酒井教授は小生が平成 18年~23年学長職であった頃から、世界に先駆けて、2-3種の創薬研究を開始しておりました。平成20年頃と記憶しておりますが、日本の製薬会社2社との紛争に巻き込まれました時に、それぞれの社長に学長室へ来ていただき、大学として酒井教授を守る為の話し合いを、当時鴨川沿いの仮舎にあった学長室で数回行い、最終的に酒井教授に不利がなく交渉終了した時の事は、今でもしっかりと記憶に残っております。このたび、創薬センター設立に当り、研究者に負担とならないシステムの構築を竹中学長にお願いしたく思います。何卒よろしくお願いします。

私は数年前から、NPO 法人再生医療推進センター(理事長:井上一知、元京都大学再生医科学研究所教授、第一回日本再生医療学会々長)の協力を得て、数年前から自己脂肪組織由来の幹細胞(無血清培地培養、タカラバイオ研究所)を自己に点滴静脈投与をする再生医療の臨床研究(2014年再生医療新法に基づき)を行ってきました。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対して、それぞれ5例ずつの症例に対して、2ヶ月間隔で3回投与の結果、ALSでは5例中2例 (40%)、COPDでは5例中3例 (60%) に症状の改善を見ました。この結果を受けて、アルツハイマー型認知症とパーキンソン病を対象に同様の臨床研究と治療をすべく、平成30年8月5日に特定認定再生医療等委員会の審議を経て、9月15日に厚生労働省に研究・治療の計画書を提出しております。

このような生物活性製剤に対しても、京都府立医大の創薬センターでの事業内容に取り入れていただければ幸甚です。京都府立医科大学創薬センター設立に当り、酒井教授へのお祝いとお願いを申し上げました。

創薬センターの益々の発展を祈念申し上げます。

## 新たな歴史を作る創薬センター

京都府立医科大学前学長

公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター理事長

吉川 敏一

輝かしい歴史を京都府立医科大学に残してのご退官おめでとうございます。酒井敏行教授は一貫性を持って、がんの患者さんを救うための研究に没頭されてきました。現在の医学で最も治療が困難な疾患の一つであるがんをテーマに、その撲滅を目指していろいろな方面からのアプローチを通して、ついに素晴らしい新薬の開発に成功されました。日本をはじめ世界中に多くの薬学部、製薬企業の研究所、国立機関がある中で、京都府立医科大学という医学部の研究室でこのような業績を達成されたことは開学以来の歴史的快挙といえると思います。

このがん治療薬の発見は、単に偶然見つかったわけではなく、がんがなぜ発生・増殖するのかという根本的な理論から導き出された結果であり、この理論に基づいて研究を続けることによって、これから無限大の成果が期待されます。今も続々と新薬が発見、応用されつつあると思いますが、この研究は京都府立医科大学の一つの輝かしい歴史のページを作ることになると思います。

私が学長の時にこの研究の素晴らしさを酒井教授から教えられ、ぜひこの花を咲かせ、大学の果実とし、さらに続々と続くであろうと思われる新薬の開発を推進するために京都府立医科大学内に創薬センター設立の提案をしました。今、酒井教授のご退官を契機に、竹中学長のもとで創薬センターが新設される運びとなり、センター長として、そこで引き続き先生の研究が飛躍的に発展することは望外の喜びであります。酒井敏行教授の若き研究者時代には、何度も研究の成果を白板に書いて説明をしていただきました。熱く語っておられた姿を覚えていますが、当時はまさか、その理論通りに新薬が発見できるとは思いませんでした。ところが今、がん治療の分子標的薬が見事にその理論に基づいたものであることに驚嘆しています。また一方、教授になられてからも、私のいろいろな悩みに真摯に相談に乗っていただき、困難時には適切なアドバイスをいただきここに感謝申し上げます。

ご退官後も酒井先生は、おそらく新設の創薬センターで引き続き精力的に研究活動を続けられるものと思います。これからそこで、多くのがん治療薬をはじめ、数々の新薬が発見され、その発表記者会見が開かれるものと想像をめぐらせています。京都府立医科大学の新しい歴史がこの創薬センターで始まり、新たな大学の飛躍の一翼を創薬センターが担ってくれるものと期待しています。今後とも、先生のこの研究姿勢には変わりがないと思いますが、余裕を見つけてぜひ研究を離れて私的にもおつきあいを願えたらと思います。

最後になりましたが、ご退官、創薬センター設立、創薬センター初代センター長ご就任、まことにおめ でとうございます。

## 持続する志、酒井敏行教授の退官に寄せて

京都大学医学研究科名誉教授・特任教授 同メディカルイノベーションセンター長 **成宮 周** 

酒井教授が退官されるという。時の経つのが早いのに驚くばかりである。私が、酒井先生と初めて会っ たのは、私が京都大学医学部の医化学教室から薬理学教室に移って暫く経った頃であるので、今を去る 三十数年前のことになる。当時、私は愛知県がんセンターの福島雅典博士(現 神戸医療産業都市推進機 構医療イノベーション推進センター長)と一緒にプロスタグランジン(PG)D<sub>2</sub>の細胞増殖抑制活性の解 析から発した抗腫瘍性 PG, PGJ₂ の研究をしていた。酒井先生も西野輔翼先生のところで PGD₂ の増殖抑 制の研究をされていたので、この研究に興味を持たれ福島博士の紹介で私の研究室にこられたのであった。 当時、酒井先生は、京都府立医大の公衆衛生の川井先生の教室から京都府に厚生技官として出向しておら れた。そのため、私の研究室で実験されるようになっても、京都府庁の仕事が終わった夕方にラボに来ら れて実験されるという生活であった。印象的だったのは、酒井先生は、どんなことも自分の頭で考えて納 得しないと動かないというタイプだったことだった。その背景には、弟くんのご不幸のこともあり、どん なことでも、がん治療にどう結びつくかを懸命に考えておられたことがあった。当時、私の PGJ<sub>2</sub>の研究 は塩野義製薬から来ていた大野浩司君が、作用機構の解析を行っており、PGJ。が他の PG とは異なり細 胞内に取り込まれて核に働くことを見出していた。次の問題は、これがどうして細胞増殖を抑制するかで あった。酒井先生は、大野君と一緒にこの問題に取り組み、 $\operatorname{PGJ}_2$ が細胞周期の  $\operatorname{G1->S}$  期進行を不可逆的 にブロックして増殖阻害を起こすことが明らかになった。私どもはここで止まったが、酒井先生のえらい ところは、ここから出発して、さらに、PGJ₂ が N-Myc の発現を強く抑制して G1 期停止を起こしている ことを解明され、ここから発想して、低分子化合物による細胞周期関連分子の発現調節による増殖制御の 可能性に気がつかれたことである。私は、ここに酒井先生のひらめきとそれを可能にした持続的な志とそ れがドライブした思考力を見るのである。酒井先生のこれらの研究は、先生が留学される迄の数年間のこ とで、先生が Dryja のところで、突然変異だけでなく epigenetic 制御でがん抑制遺伝子 RB が抑制され悪 性化に向かうことを見出し、それらの研究を基に RB 再活性化スクリーニング法を考案、trametinib の発 見に至ったことは皆さまご承知の通りである。同じものを見ていても、次にいけるか、何を見つけるかは、 人による。次を可能にするのは、持続する志とそれに根ざす持続的な思考である。酒井先生が、益々、活 躍されることを祈ってお祝いに代えたいと思う。

# 青は藍より出でて藍より青し

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター (TRI) 京都大学名誉教授 医療イノベーション推進センター長

福島 雅典

あれは確か、昭和 62年の初夏ごろだったろうか。酒井君から電話をもらった。いつもの単刀直入な明るい声で、留学を考えているがどこか留学先として良いところを紹介してもらえないかと言う。彼は大学院生の頃から、私が主任研究者を務めていた文部科学省「がん特別研究(2)」の班協力者になってくれていた。私の班は、昭和 58年度から、本記念誌に寄稿している成宮周先生(現京都大学医学研究科特任教授)、私ども恩師の早石修先生(当時大阪医科大学学長)そして野依良治名古屋大学教授(のち 2001年にノーベル化学賞を受賞)で構成され、「プロスタグランジン  $D_2$ 脱水誘導体からなる抗腫瘍剤の開発」を進めていたのだった。酒井君から電話をもらった時は、第 2 期「対がん 10 か年総合戦略」が開始されており、私は分野 5 新しい理論による治療法に関する開発研究班に属して「抗腫瘍性プロスタグランジンの前臨床的研究」を指揮していた。彼はこの班の協力者としても地道に研究を進め、ちょうどその年、1987年、実験結果を米国 American Association for Cancer Research (AACR) の年次総会で発表をしたところだった。

今手元に「対がん 10 ヵ年総合戦略」 2 期、昭和 62 年から平成元年までの萌黄色の報告書 3 冊がある。今回、酒井先生から、「退官の年になったから記念誌に寄稿してほしい」と言われなければ、おそらく、私のこれからの人生においてこのようなものを手元に振返ることはなかったかも知れない。酒井君のAACR での発表内容は、1989 年 Cancer Research に掲載されたが、彼は続いて FEBS Letters、Biochemical and Biophysical Research Communications に私との共著論文を出版し、研究班の成果として報告してくれた。彼はすでに大学院を修了して京都府庁衛生部保健予防課技師として出向しており、京都府立医科大学の助手も併任していた。私としては、とりたてて指導をしたという記憶は定かではないが、彼は立派にこれだけの論文を5年も経たないうちに纏め上げたのであった。

話しがそれてしまったが、私は彼に、留学するなら全く0ベースで考えた方が良いと言うことを強く勧めた。そのためには、直近3年間の Nature、Science 等を徹底的に読みこんで、斬新な研究をその中からいくつか拾い出し、自ら直接に application letter を書くことを奨めた。それから、何か月か経った頃、彼は米国ハーバード大学の Thaddeus P. Dryja 教授のもとに留学すると連絡してきた。Dryja 先生は tumorsuppressor gene を発見し、1986 年に Nature に報告していた。

それから時を経て、次に彼と会ったのは、彼が京都府立医科大学の川井啓市教授の後を継いで、教授となったお祝いの席に呼んでくれた時であった。そしてその次が2014年である。実はこの時、私は吉川敏一学長からの依頼で、私が京大にいる頃の准教授であった手良向聡先生を京都府立医科大学生物統計学教授として送り込んでいたが、そのささやかな就任祝いの席で吉川教授は、「府立医大をもう一度元気にしたい」と言うのであった。そこで、「ちょうど今、抗がん薬の革命期にある。ひとつ吉川先生、府立医大主催でイベントを企画しましょう」と提案した。日本のアカデミアから4大発明(表1)があり、その一

つが、他でもない、酒井先生の開発した trametinib である。「酒井先生と本庶先生、間野先生と上田先生の4人を呼んで、国立がん研究センター理事長の堀田知光先生に座長をやって頂き、加えて翌年始まる国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の末松誠先生も呼んで、1,000人規模のシンポジウムをやりましょう。私は、日本のがん研究を何とかしないと手遅れになると深刻に思っていたので良い機会ですよ」と提案しました。そしてその年、2014年12月6日に「新世代のがん分子標的療法開発戦略シンポジウム」を国立京都国際会館で行った。その当時まだ Nivolumab のインパクトは世に知られていなかったが、全世界で革命的ながん研究開発の変化が起こり、本庶佑先生がノーベル賞を受賞するであろうことは眼に見えていた。

ある時、酒井先生を TRI に招いてレクチャーをしてもらった。彼は南方熊楠の萃点の話しをした。こういう着想で Dryja 先生から受け継いだ研究を発展させたのだった。その折に彼は、私の班協力者として 地道に行なった研究を肥やしとして Dryja 先生のところに行き、そして今日があると言うことを話してくれた。嬉しかった。

荀子勧学篇第一に、「君子曰はく、『学は以て已むべからず』。と、青は、之を藍より取りて、藍より青く、 氷は、水之を為して、水より寒し。」とあるが、彼はまさに斯くの如くして自らの人生を輝かした科学者 である。これから創薬センターを指揮すると聞く。彼の健康と研究、そして京都府立医科大学の発展を祈 念して止まない。

				大況一覧 As of Aug 20
一数名	クリゾチニブ	モガムリズマブ	トラメチニブ・	ニボルマブ・
開発者	間野博行	上田龍三	酒井敏行	本庶佑
所属大学	東京大学	愛知医科大学	京都府立医科大学	京都大学
販売名	ザーコリ	ポテリジオ	メキニスト	オブジーボ
対象疾患	EML4-ALK変異遺伝子を 持つ非小細胞肺がん	再発または難治性のCCR4陽性の 成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) およ び末梢性・皮膚T細胞リンパ腫 (PTCL-CTCL)	BRAF V600Eまたは V600K 遺 伝子変異陽性の切除不能 または転移性メラノーマ	非小細胞師がん、メラノーマ、賢細 胞癌の他ほとんどすべてのがん種
薬理作用	EML4-ALK 遺伝子のうち、 ALKを選択的に阻害	がん細胞のCCR4 分子と抗体が特 異的に結合し、NK 細胞を引き寄せ てATL 細胞を破壊	細胞増殖シグナル伝達経路に 存在するリン酸化酵素MEKの 組害	リンパ球活性化シグナル伝達経路 の駅リン酸化による抑制の阻害(抗 PD-1抗体)
開発着手年	2007年	1999年(作成は1996年から。2004 年強活性抗CCR4抗体)	2001年	1992年
19.35	特許4303303 (2008) 他	特再公表2003-72134	国際公開WO/2005-121142 出版2006-551659 公開2008-501631 特許4163738	特許4409430(2009) 特許5159730(2012)
IND中請	2008年	2007年	2009年	2006年
NDA申請	2011年	2011年	2012年	2014年9月26日 (FDA,EMA)
承認	2011年(米国 肺がん) 2012年(日本 肺がん)	2012年(日本 ATL)	2013年(米国メラノーマ)	2014年(日本・米国メラノーマ) 2015年(米国 転移性肺がん)
提携企業	ファイザー	協和発酵キリン	GSK(2006年JTから導出)	ブリストルマイヤーズ/小野
販売国	米国·日本·欧州	日本	米国・欧州・オーストラリア・ カナダ	日本·米国
備考	17/5ROS1融合遺伝子陽 性を持つ非小細胞肺癌に 日本でも未認取得	14/3再発離治性CCR4陽性PTCL・ CTCLに、14/12未治療CCR4陽性 ATLに日本でも未認取得	*Drug Discovery of the Year 2013. BPS 18/3NSCLCIC日 本でも承認取得	*Breakthrough of the Year 2013 現在適応がん種は悪性悪色腫、 NSCLC、RCC、Hodgkinリンパ腫、 類影感がん。胃傷に拡大

## 酒井敏行教授の再出発を祝って

愛知医科大学医学部腫瘍免疫寄附講座 名古屋市立大学 名誉教授 客員教授

上田 龍三

酒井先生、医学研究を志されて以来、今日までに紆余曲折はあったにせよ初志貫徹され、多くの治療困難ながん患者に大きな福音をもたらす素晴らしい創薬開発の成果を上げられ、ここに満期退職されます事、心からお慶び申し上げます。

先生の正式な講座名は「分子標的癌予防医学」ですね。最近の基礎医学の講座名は色々ありますが、酒井敏行主任教授の思いを見事に表現している講座名だと感心しておりました。先生のご教室及び企業との共同研究を推進して、世界に冠たる革新的な創薬開発のエピソードは既に多くの場で語り継がれておりますので本稿での詳述は避けさせて頂きます。

ご教室から発信されてきた新鮮で魅力的な情報は、先生のしっかりした発がん機序の分子生物学の基盤知識に基づいた独自の発想のもと、患者さんに有効な抗がん剤開発の実現を目指す熱意の賜物であることは間違いないと思います。先生とは個人的にお話する機会が多くありましたが、先生は幅の広いご趣味をお持ちで、また熱い語り口には次第に吸い込まれていくような人間的魅力こそが、これまでの相次ぐ成果を上げてこられた原動力と常々感じておりました。加えて、先生の信念を実践される行動力には敬服いたしておりました。

創薬開発に成功されてからの最近の記念講演などでは、骨肉腫で足を切断され松葉杖姿の弟さんと一緒に立っている高校時代の写真から始まる事があります。その1枚の写真から我々は酒井先生が何故医学を志望し、がん基礎研究者として当時まだ道の拓かれていなかったというより、むしろアカデミアが産学共同研究を推し進める事に必ずしも好意的でなかった風潮のある中で、何としてでも患者さんに有効な薬剤の開発を成功させて患者さんのもとに届けようと頑張ってこられた使命感のようなものを強く感じたものでした。残念ながら弟さんは亡くなられましたが、彼こそが先生のこれまでの成功を一番喜んでおられ、また先生に心からの敬愛の念を抱かれておられることは間違いないと思います。

酒井先生は、現在さらに多くの難病に対する創薬開発分野で最も期待されておられる研究者です。先生のご退職を機に京都府立医科大学には、先生を中心した創薬研究所が設立されると聞いております。本当に時機を得た個性的で独創性のある創薬センターとなると、今後の発展を大いに期待しております。

酒井先生はまだまだバイタリティー溢れておられますが、定年退職は人生の一つの節目であることは間違いありません。どうかご自身の健康に留意されながら、新しい職場でも先生の世界に通じるリーダーシップを存分に発揮して頂き、これからも一人でも多くの患者さんに福音を与える革新的な創薬開発に邁進される事を祈念しております。

これからも先生に変わらぬエールを送り続けたいものです。

静岡県立大学食品栄養環境科学研究院

若林 敬二

酒井先生は、いつも独特な口調でサイエンスの奥深さを楽しそうに淡々と語るとともに、時に鋭い指摘を行う研究姿勢には多くの共感者がいると思います。私も、その中の一人で、酒井先生とはがん発生のメカニズム、がん予防と同じ研究領域に所属していたこともあり、かれこれ30年程のお付き合いになると思います。更に、平成29年度の高松宮妃癌研究基金学術賞申請時に、推薦者になった事もあり、酒井先生の研究業績を更に深く知る機会を得ました。

先生は、当初は発がん機構の解明を目指して、がん抑制遺伝子 RB の失活機構の研究を開始し、RB プロモーターが突然変異や過剰メチル化により失活することが発がん原因になることを明らかにしました。特に、RB プロモーターがメチル化により失活することを見いだした研究成果は、がん抑制遺伝子がメチル化で失活することを世界で初めて示した日本発の研究成果として国際的にも高く評価されています。

次に、このような発がん機構を明らかにした基礎研究成果を礎に、実際に患者さんの役に立てるがん治療薬の開発を目指して、産学連携研究に着手しました。すなわち、種々のがん遺伝子の活性化により最終的に RB タンパク質が失活することに着目し、RB を活性化型にする薬剤を cell-based assay で網羅的にスクリーニングすることにより種々のがん分子標的薬を検索する方法を創案し、「RB 再活性化スクリーニング」と名付けました。更に、RB を活性化型にさせる CDK 阻害因子の発現を上昇させる薬剤検索を企業と連携して行うことにより、臨床試験に入った3種類のがん分子標的薬を見いだしました。中でも、p15 発現誘導物質として見いだした新規 MEK 阻害剤トラメチニブは、進行性 BRAF 変異メラノーマを対象に、2013 年に米国でファースト・イン・クラスの MEK 阻害剤としてメキニストの商品名で承認されました。その後、BRAF 阻害剤ダブラフェニブと併用すると、旧来の抗がん剤の奏効率が約5%であったのに対し、70%以上の奏効率(完全奏効率15%)という驚異的な効果を示したことから、British Pharmacological Society から Drug Discovery of the Year に唯一選ばれました。現在では、EU、日本他多くの国々でも承認され、第一選択薬として世界中で使用されています。更に、進行性 BRAF 変異非小細胞肺がんに対する旧来の抗がん剤の奏効率が数%であったのに比して、この併用により63%の奏効率を示したことから、米国 FDA から Breakthrough therapy に認定され、最近 EU に引き続き米国でも承認されるに至っています。

以上の成果は、我が国発の世界に誇るべき医療貢献であると高く評価され、酒井先生は平成 29 年度高 松宮妃癌研究基金学術賞を受賞しました。

つい 40~50年程前には、がんは不治の病と呼ばれ、がん治癒率は 20~30%でした。現在では、がんの治癒率は 60%程に上昇しましたが、膵臓がんなどのいわゆる「難治がん」の治癒率は依然として低く、大きな研究課題となっています。新たに創設される、創薬センターでは、難治がんの予防、治療に有効な方法の確立を目指し、京都府立医大発の、他に類を見ない独自の研究成果をあげることを大いに期待しています。



平成 30 年 2 月 22 日、高松宮妃癌研究 基金学術賞贈呈式のレセプションにて

東京大学 名誉教授

東京理科大学生命医科学研究所炎症·免疫難病制御部門

松島 綱治

酒井先生と私の出会いは、1996年4月 私の東京大学医学部・医学系研究科教授就任の時から始まりました。私はそれまで、金沢大学卒業後米国 NCI/NIH (8年間)、金沢大学がん研究所薬理部 (6年間)にてがん、炎症・免疫疾患の基礎研究 (とりわけ、サイトカイン、ケモカインから観た)に基づく創薬開発を目指していました。何を間違ったのか事もあろうに東京大学医学部教授会が私を日本で最も古く伝統のある衛生学教授として選任しました。社会医学分野の職を全く有せず、薬理部の教授を予防医学・衛生学の教授に選任いたしました前代未聞の人事であります。最初は、冗談でしょう、と断ったのでありますが、今までの社会医学ではなく、時代の要請に呼応した、生命科学研究の進歩を取り入れた新しい社会医学を切り開いてほしい、とうことで教授を引き受けることになりました。

そこで、まず困ったのは学生にどのような授業・教育をすべきか、でありました。また、新しい社会医学分野を切り開く、という意味で従来の社会医学系学会を変革する必要がある、と思いました。そこで、全国の社会医学系部門に所属する新進気鋭の教授の中で同志となりうる人を探索いたしました。その中で、際立って研究業績、変革意欲、aggressive さにおいて卓越した人材、として酒井先生が浮かび上がったわけであります。先生とは、社会医学分野変革に関する思い・方向性に関し、意気投合し、東京大学での学生への授業を非常勤講師として引き受けていただくとともに、新しい社会医学系研究会として分子予防環境医学研究会を立ち上げることにいたしました。酒井先生をはじめ、研究会に集まった同志たちのお陰で、私は恙無く(他の人は必ずしもそう思ってはいないかもしれませんが)22年間東京大学教授として教育・研究活動を行い、2018年3月に定年退職を迎えることが出来ました。分子予防環境医学研究会は、今年で18回を迎え、会長も東北大学衛生学教授に熊本大学細菌学教授から異動された赤池孝章先生に引き継ぐことができました。さらに、大変うれしいことに研究会をベースに私を領域長として申請いたしました(酒井先生は重要な計画代表研究者)新学術領域研究(炎症を科学する細胞社会学)が採択され、現在の地で新たな研究室を立ち上げ研究に邁進しているところであります。

酒井先生の最大の業績は、誰もが知るメラノーマ治療薬トラメチニブの開発(生みの親)であります。 私も、東京大学在職中に ATL 治療薬としての抗 CCR4 抗体開発に携わることができました。分子予防環境医学研究会の中から 2 つの新規薬剤開発につながる仕事が出たことは自負しても良いことだと思います。

酒井先生におかれましては、定年後も同じ地で先生独自の研究哲学、薬剤開発方針に基づく創薬研究を継続・発展させるべく研究センターを開設されることは、非常に喜ばしいことであります。一区切りをつけられるとともに、さらに全世界の人々が待ち望む斬新ながん治療薬開発につながるお仕事を成されることを祈念して退任のお祝いの言葉にさせていただきます。

# 酒井先生、おめでとうございます。

大阪国際がんセンター 研究所所長

辻本 賀英

酒井先生、この度はご退職おめでとうございます。また、退職後は創薬センターでセンター長として勤務されるとのことで、ますますのご活躍を期待しております。

私が酒井先生に初めてお会いしたのは、私が米国ウイスター研究所から大阪大学医学部に赴任した直後だったと思います。まずは一人で研究室の立ち上げをしながら、阪大で研究を始めていた頃です。当時アポトーシス(細胞死)の解析をメインテーマにしておりましたが、アポトーシスと細胞周期に何らかの関係がある可能性を検討するために、細胞を細胞周期で分離できるエルトリエーターを使いたいと思い、それをお持ちの研究者を探したところ酒井先生がお持ちだということで、京都府立医科大学の先生の研究室にお邪魔させて頂いたのがお目に掛かった最初だったと思います。その時は研究室の若手の方も交えて、親切に対応してくださいました。残念ながら結果的に私の研究はその方向への発展はありませんでしたが、酒井先生と知り合いになれたことは幸いでした。その後も、学会やお電話で、また酒井先生が大阪大学医学部での講義に来られた時などに定期的にお話させていただいていました。

酒井先生がクラシック音楽に造詣が深いことは、有名なことだと思います。もう造詣が深いを通り越している感もあり、素人の私には感服するしかありませんが。私が酒井先生とより頻繁にお会いすることになったきっかけは、私の長男(辻本玲)がチェリストを目指す学生だった時に、彼のコンサートにとお声がけしたことだったと思います。その後、長男のコンサートには足繁く通ってくださり、若い音楽家のサポートをしてくださいました。お陰様で、最近ではチェロで生計を立てていけるようになっています。

酒井先生にお会いしてお話しをするのはいつも楽しみにしていましたが、話題は、ほぼ音楽と研究についてで、いつも酒井先生ご自身の研究の進展をお話ししてくださいました。がん関連遺伝子の研究から幾つもの創薬シーズを発見された時のお話はいつも熱がこもり、そのお話から研究に一生懸命真摯に向き合っておられる様子と大変楽しんでおられる様子が伝わってきて、良い刺激をいただいていました。

退職後は創薬センターでセンター長として、これまでの経験を生かし、まだまだ大きく発展して行かれることと思います。健康に留意されますようお願いします。また、先生のお話をお聞きできる日を楽しみにしております。

国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

牛島 俊和

酒井教授は世界で初めて MEK 阻害剤を開発したことでよく知ら れる。しかし、他にも「世界初」 の業績をお持ちで、私の分野では、 世界で初めて癌抑制遺伝子が DNA メチル化によりサイレンシングさ れることを証明されている (Ohtani-Fujita et al, Oncogene, 8:1063, 1993)。この癌抑制遺伝子 のメチル化サイレンシングはがん エピジェネティクスの興隆のきっ かけとなった極めて重要な概念で、 外国人もなかなか譲りたくない。 そこで、往々にして 1994 年の p16 のメチル化サイレンシングが引用 されている。しかし、一部の外国 人にはきちんと認識されており、 正当に紹介されていることもある (図)。

TIMELINE

# The history of cancer epigenetics

Andrew P. Feinberg and Benjamin Tycko

#### PERSPECTIVES

ribosomal DNA repeats are . Although ATRX is associnalignant myelodysplasia, er se, a second discovery nection of SWI/SNF comn cancer is unambiguous. Delattre and colleagues in nd somatic mutations in as INII) - which encodes olex component — cause icer — malignant rhabdoid t yet known if, as might be ass of neoplasm has more demethylation than most general question, whether n is altered in more comers, is also unanswered, but and Horsthemke laboratories, were the first to indicate that tumour-suppressor silencing might occur by an epigenetic pathway43,44. In the Horsthemke study in 1989, hypermethylation was specifically linked to RB, which led his group to suggest it might have a direct role in tumour-suppressor gene silencing 43. In 1991, Dryja's group showed that the hypermethylation was confined to one allele, again indicating specificity. He argued explicitly that it leads to gene silencing 44. Direct confirmation of epigenetic silencing of a tumour-suppressor gene was provided by Sakai's group in 1993, who showed a 92% reduction of RB expression in tumours with promoter hypermethylation45 and by Horsthemke's group in 1994 (REF. 46).

NATURE REVIEWS | CANCER VOLUME 4 | FEBRUARY 2004 | 143

私は 1995 年に DNA メチル化の

解析を始め、その際、酒井教授の1993年のOncogene 論文に出会うことが出来た。何でこれだけ重要な論文がOncogene か(すみません)という感じもしたが、日本からの仕事なので仕方ないと思っていたものである。そのような中、自分がもともと化学発がんの研究に従事しており、がん予防にも近かったことから、酒井教授ご本人にもお目にかかる機会が自然に生じた。どの学会が最初であったかよく覚えていないが、そのうち一言ふたことお話しするようになった。自分がオーガナイズするエピジェネティクスのセッションでご講演をお願いすることもあった。

一気に親しくさせて頂いたのは、大学院講義にお招きいただき、祇園の旅館で色々と議論した時であった。多分、他の方も書かれておられると思うが、酒井教授の従姉妹が経営しておられる白川沿いの「白梅」である。Trametinibが世に出るはるか前であった。しかし、日本の創薬シーズを活かすにはどうしたらよいのか、本当にヒトで有効ながん予防を開発するにはどうするのがよいのか、大いに議論した。真実を分かり易く表現することに極めて長けておられ、時に地雷を踏まれそうなこともよく分かった。ならば、踏むのもご一緒させていただきましょうと、今日に至った。

時の流れは速く、保健・予防医学教室は退官され、創薬センター長にご就任とのことである。これまでと変わらぬ酒井教授であられ、また世界初を出されることへの期待大である。

東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授

稲澤 譲治

酒井敏行先生のご退任祝賀会の案内状が届き時の流れの早さを改めて感じています。酒井先生はぶれることなく研究において「遺る成果」を上げられてのご退任であり心からの敬意を表させていただきます。

先日、友人から、東大医学部の教授が定年退職を前に来し方を思うとき、弟子の中から何人の教授を出したか、また、薬を創ることができたか、その二つにこだわる、と聞かされた。自身も東大医学部卒で東大教授を務めることから突飛な話ではないはずである。また、弟子の中から教授を出すことは東大教授のミッションとしても当然とも思えるが、しかし新薬を出すことは極めて難しい。実際、化合物・化学物質が新薬となる確率は数万分の1とも聞いている。

ところが酒井先生は、トラメチニブ発見の嚆矢となる RB 遺伝子活性化を指標とする cell-based スクリーニング系を確立して、製薬企業と共同研究を進めることで MEK 阻害剤のトラメチニブを癌分子標的薬として世に出したのである。自らの研究成果で「クスリ」を開発し難治癌患者のもとに届けることに成功した希有な医師であり、「偉業を成し遂げた」という表現は決して誇張に当たらない。

しかも、トラメチニブは癌細胞増殖の大動脈ともいえる RAS/RAF/MEK/ERK 経路のハブ分子として機能する MEK を阻害する薬である。今のところ BRAF 変異の頻度が高いメラノーマと肺癌に適用され保険承認薬として臨床応用されているが、BRAF 変異は脳腫瘍、膵臓癌や卵巣癌など様々な癌で検出されている。癌クリニカルシークエンスが実装化されると、その適用拡大が予想され、さらに多くの難治癌で苦しむ患者さんの治療に貢献する可能性が期待できる。まさにトラメチニブは画期的医薬品(ファースト・イン・クラス)と冠するに相応しい新薬である。

現在、酒井先生の業績と言えばトラメチニブが想起される。しかし、30年近く前にハーバード大学留学中Dryja博士のもとでも瞠目の研究成果を上げておられる。網膜芽細胞腫の子供に、RB遺伝子プロモーター領域の生殖細胞変異を見出し、この非コード転写制御領域に生じたゲノム異常がRB不活性化を導き網膜芽細胞腫を発症させることや、また、転写プロモーター領域のDNAメチル化というエピジェネティック機構でRB遺伝子不活化が生じて網膜芽細胞腫が発症することを明らかにされた。これらは、単に腫瘍学だけでなく遺伝医学の領域においてもインパクトの大きい成果であり、色褪せることなくゲノム情報に基づく個別化医療の実装化が進む今こそ一層光放つ成果と言える。

酒井敏行先生はご退職後に、新設される京都府立医科大学創薬センターのセンター長の要職に就かれるとお聞きし大変嬉しく思っております。若い世代に夢を語り希望を与え、患者さんのもとに届く成果を求め、尚生命医科学のリーダーとして引き続きご活躍下さいますようお願い致します。

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 教授

佐谷 秀行

酒井先生、この度は無事ご退官ならびに創薬センター設立おめでとうございます。酒井先生と私は同年代であり、同じ時期に米国でがん抑制遺伝子や細胞周期関係の仕事をしていたこと、そして当時から創薬には互いに興味があったことで、昔からお互いの存在を知り、懇意にさせていただいておりました。

酒井先生は1990年代の中頃、全く新しい抗がん化合物を探索するために、細胞をベースとした薬剤ス クリーニングのアッセイ系を独自に開発されました。私も当時、米国から帰国して細胞ベースのアッセイ で既存薬をスクリーニングするプロジェクトを始めていたため、酒井先生のアッセイが極めて現実に則し た方法論であると感じていました。しかし、当時は細胞ベースの薬剤スクリーニングは作業に時間がかか ること、そして細胞のコンディションや数を合わせるのに熟練した技術が必要であることから、high throughput スクリーニングにはなりえず、製薬企業の人々からは到底受け入れられない方法でした。そ のため、彼にしても私にしても大企業から支援を得ることはできず、それこそ下町ロケットのような実験 を繰り返していました。しかし、ある日、熊本にいた私のところに日本たばこ産業株式会社(以下「JT 社」)の若い研究者がやってきて、酒井先生のアッセイ系の意義について意見を聞きに来られました。彼 自身は酒井先生のユニークなアッセイ系を用いて JT 社で共同開発を行いたいと思っていたようですが、 なかなか幹部からは OK が得られず、私を含めた何人かのがん研究者を訪ね、客観的な意見を集めておら れたようです。彼からはこれは極めて重大な検討事項なので、酒井先生はもちろん誰にもその内容につい ては口外せぬようにと釘を刺され、覚書も交わしたことを記憶しています。私はすでに述べたように、自 身が細胞ベースのアッセイで薬剤スクリーニングしていたことから、酒井先生のアッセイ系は理想的な方 法であり、前向きに検討すべきとコメントいたしました。彼はそれからも何度か私の所に足を運び、同じ 質問を何度もしていきましたが、きっと社内でコンセンサスを得るために相当の苦労をしたのだろうと思 います。最終的に GO サインが出たと喜んで電話がかかってきたことを今も覚えています。それから 10 年以上の歳月が流れ、そのシステムをきっかけとしてトラメチニブが生まれたことを知りました。私は少 し意見を述べただけで、何も貢献はできていませんが、この歴史的な発見の黎明期を目撃できただけでも 幸せであったと思っています。

酒井先生とは今も時々学会など様々な場面でお目にかかりますが、会うといつも何故かとても懐かしい気持ちがこみ上げてきます。私はがんの治療薬開発では酒井先生の遥か後塵を拝していますが、共に若い頃からがんに対して闘いを挑んできた同志としての敬意がそういう気持ちにさせるのではないかと思っています。

退官は山の頂上への到達。これからは景色の良いところから創薬研究を俯瞰され、生命の危機に瀕した 患者さんを救うため、更なるご活躍をお祈りいたしております。

# Congratulations to Prof. Sakai and the Kyoto Prefectural University of Medicine on the spectacular successes, and I am confident of continued success in the future.

William and Carolyn Aliski Distinguished Scholar in Ophthalmology
Massachusetts Eye and Ear Infirmary
Associate Professor in Ophthalmology
Harvard Medical School

#### Shizuo Mukai, M.D.

Thirty years ago, three young Japanese doctors studied under a brilliant scientist, Dr. Thaddeus P. Dryja, at Massachusetts Eye and Ear Infirmary and Harvard Medical School. Dr. Dryja, a molecular geneticist and an ophthalmic pathologist, worked on the molecular biology of the pediatric eye cancer, retinoblastoma, and molecular genetics of inherited retinal degenerations. The three included, Dr. Toshiyuki Sakai, a cancer specialist from Kyoto Prefectural University of Medicine, Dr. Junya Toguchida, an orthopedic surgeon from Kyoto University, and me, an ophthalmologist from Harvard Medical School. We were attracted by Dr. Dryja's work on the retinoblastoma gene, *RB1* (which he had cloned in 1986), and the importance of this tumor-suppressor gene in formation of many cancers.

Although all three of us have had spectacular careers since our time in the Dryja Lab, Dr. Sakai stands out both in directly extending the work of the Dryja Lab and then successfully developing an effective cancer drug. It was becoming more and more clear that the majority of cancer pathways inactivate the protein RB, the product of the *RB1* gene. Dr. Sakai hypothesized that RB protein function can be restored by up-regulating the expression of inhibitors of cyclin-dependent kinase (CDK). He screened for molecules that up-regulated the expression of inhibitors of CDK and identified three molecules, one of which was the inhibitor of MEK, trametinib. Trametinib has been quite effective in dramatically improving the treatment response of a number of cancers including melanoma, lung cancer, and thyroid cancer. In addition, it has significantly increased the survival rate of these cancers. Because of this, trametinib was designated a Breakthrough Therapy by the US Food and Drug Administration and was selected as the 2013 Drug Discovery of the Year by the British Pharmacological Society.

As Prof. Sakai completes his tenure as the Professor and Head of the Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention at Kyoto Prefectural University of Medicine, his work from molecular biology to identification



左から戸口田淳也、酒井敏行、向井志寿夫

of therapeutic targets to development of therapeutic molecules to a widely used and effective drug deserves celebration. He serves as an example of a rare group of physician scientists that have done this successfully. In addition, Kyoto Prefectural University of Medicine should be commended for establishing the Drug Discovery Center with Prof. Sakai as the inaugural Director. I cannot think of a better person to head this endeavor.

大塚製薬株式会社

芹生 卓(本学昭和62年卒)

このたび母校に創薬センターが新設され、酒井敏行教授がセンター長にご就任されますことを、心からお祝い申し上げます。酒井先生が世界初の MEK 阻害薬トラメチニブを発見され、治験開始後わずか 4 年あまりで悪性黒色腫の治療薬として米国 FDA 承認を受けられたこと、さらに非小細胞肺がん、甲状腺がんへの適応追加が承認され、さまざまな癌種での適応拡大のための臨床試験が実施されていることはよくご存知のことと思います。後輩のひとりとして誇りに思います。この原稿は 2018 年 11 月米国から帰国途中の機内で書いていますが、訪問したコロンビア大学 Hematology/Oncology 部門長 Gary Schwartz 教授が「トラメチニブは素晴らしい治療薬」とコメントされたことが印象に残っています。

私は本学第三内科、ハイデルベルグ大学で勤務したのち、1997年からドイツ、米国、日本の製薬企業で医薬品開発に従事して参りました。幸いなことに承認取得に関与した医薬品は30余りとなり、このうちの多くがその疾患の標準治療薬としてご使用いただいています。とは申しましても、私の業務は治験を実施して承認を取得すること、発売後の適正使用を推進することであり、酒井先生の全く新しい化合物を発見されるという偉業とは全く次元の異なるものです。

実は、初めて酒井先生と個人的にお話をしたのは学内ではなく、1992年ごろに義父が営んでいる家具店から息子さんの学習机を買っていただいたことがきっかけでした。その後、医薬品探索研究のアイデア、医薬品開発業務、企業での意思決定、適応追加の戦略など、先生とのいろいろなテーマでのディスカッションを通じて、創薬研究について様々なご指導をいただきましたのは、本当に幸運だったと思います。

私は1999年から現在まで阿部達生名誉教授、谷脇雅史名誉教授、黒田純也教授にご推薦頂き、本学客員講師として「医薬品開発の最新トピック」をテーマに主として大学院生に講義しています。酒井先生や曽和義広先生にはご多忙のなか毎回講義にご出席賜り、いつも的確なコメントやご質問をいただき、私の方が勉強させていただいております。また昨年より京都薬科大学客員教授を拝命し、京都薬科大学でのセミナー等でもご一緒させていただくことがあり(写真)、抗がん剤創薬研究について後藤直正学長、芦原英司教授や学生さんともオープンな議論に参加させていただいています。大塚製薬の研究所との共同研究も開始しています。

学習机からこのように酒井先生とのご縁が深まることや、私自身が医薬品開発に携わることは、当時全く想像しておりませんでした。近年の医療環境は大きく変化しています。医薬品は低分子化合物からバイオ製品や再生医療への新たなモダリティに移行し、またデジタル技術を利用したオンライン診療や人工知能を利用した診断手法などが実行段階に移行しています。創薬研究においても従来の手法にとらわれることなく、自由な発想が必要とされています。創薬センターの成果により新しい医療が創生されることを期待しますとともに、酒井先生のますますのご発展をお祈りいたします。



京都薬科大学にて、(右から) 京大放射線生物研究センター原田浩教授、 酒井先生、筆者

JT 医薬総合研究所

山口 尚之

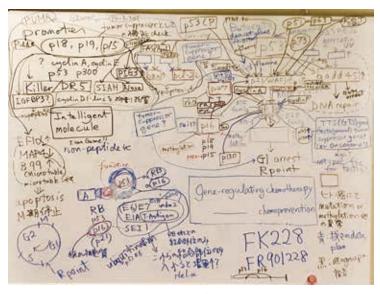
あらためて説明する必要もないかとは存じますが、トラメチニブは First-in-class の MEK1/MEK2 阻害薬として承認された抗悪性腫瘍薬であり、酒井先生と JT 医薬総合研究所の共同研究により見出された化合物です。私自身は、学生時代に研究実績がなかなかあがらず苦しんだため、創薬研究の場に身を投じたものの果たして勤め上げるうちに患者様のもとに届く薬剤の開発に携わることが叶うだろうかと漠然とした不安を抱えておりました。しかし、幸運にもトラメチニブプログラムの担当となり初期のスクリーニングからトラメチニブの創製に至る過程に参画することができ、こうして上市される薬剤、しかも、予後の悪い悪性腫瘍として名高い難敵であるメラノーマの治療環境に変化を与える化合物に出会えたことは、酒井先生を始めとする皆様のご指導とご支援のお蔭と感謝しております。

トラメチニブは、RB 再活性化スクリーニングのひとつとして p15<sup>INK4b</sup> 誘導薬のプログラムから見出された化合物ですが、私は入社間もなく、この p15<sup>INK4b</sup> 誘導剤のプログラムの担当にアサインされました。初めて酒井先生の教室にお邪魔したのは、おそらくハイスループットスクリーニングが終了した頃のことかと思いますが、教授室でまず目に飛び込んできたのがホワイトボードでした。ホワイトボード一杯にp16<sup>INK4a</sup>、RBを中心とした分子ネットワークが描かれているのが強く印象に残りました。今でこそ、様々なウェブページや情報ソースでシグナル伝達経路や分子間相互作用を容易に見ることができますが、当時、RB 周りでここまで詳細なネットワーク図を見たことがありませんでした。おそらく酒井先生は一つ一つのエビデンスから癌細胞の RB 不活化に至る経路を丁寧に纏められてきたのだろうと思い、研究人としての矜持を垣間見た思いがいたしました。酒井先生のご講演の中で RB 再活性化スクリーニングの着眼点として、南方熊楠の「萃点」を引用されるのを拝聴した際には、すぐさまあのホワイトボードが頭に思い浮かびました。先日、何年かぶりに教授室にお邪魔した際にも、このホワイトボードは健在で嬉しく感じたことを思い出します。

p15<sup>INK4b</sup> 誘導薬スクリーニングでは、ヒット化合物の中にゲフィチニブ類似骨格を持ち EGFR 阻害活性

を有する化合物が存在するなど、フェノタイプスクリーニング系ならではの面白みが多く詰まったプログラムでもありました。それだけに、トラメチニブの標的分子を探索しているときには、一体どのような分子が標的なのだろうかと心躍らせて結果を待ちました。こうしたスリリングな共同研究の機会を頂戴したこと、心より感謝申し上げます。

最後になりましたが、この度はご退官ならびに創薬センター長のご就任誠におめでとうございます。これからの益々のご研究のご発展をお祈り申し上げます。



酒井先生曼荼羅図

オンコリスバイオファーマ株式会社 代表取締役社長

浦田 泰生

このたびは、酒井先生の教授ご退官、長年誠にご苦労様でした。また、先生の伝家の宝刀でもある創薬技術を生かされた創薬センター長へのご就任、誠におめでとうございます。数々の酒井先生のご業績については小生がここで述懐さしあげるのも憚られますが、何をさておきましても、酒井先生のご指導の下に小生と共同で立ち上げたプロジェクトから生まれた MEK 阻害剤 Trametinib の発見と製造承認取得は、世界の創薬業界にどれほどのインパクトを与えたか、想像を絶するものであったと思います。

私が酒井先生の教授室を初めて訪ねたのが前職(JT 医薬総合研究所)時代、おそらく今から 20 年以上前の事であったと思います。お互いの自己紹介で、先生の京大早石研時代の話と、私の小野薬品時代のProstaglandin 開発の話で盛り上がる中、話は当然発癌メカニズムから癌抑制遺伝子の話となり、気が付けばホワイトボードにびっしりと書き込まれた Ras や p53 を結び付ける複雑な細胞内 Pathway の説明と相成ったわけです。全てがアルファベットの羅列で、はじめのころはチンプンカンプンでしたが、先生の話は心に迫るものがあり、つい聞き入ってしまいました。 4 時間ほども経っていたでしょうか。そのホワイトボードの中の世界はまるで仏教でいう曼荼羅図のようであり、私はそのホワイトボードの事を「酒井先生曼荼羅図」と勝手に名付けていました。あれから 20 年以上の時がたち、あの曼荼羅図には更なる因子が書き込まれて凝縮され、癌細胞の「金剛界」や「胎蔵界」が形成されていったようです。そして先生はついに MEK 阻害剤と Raf/MEK 阻害剤を創出され、あの「酒井先生曼荼羅図」が今日結界されるに至ったのです。

私はこれまで酒井先生と4つのプロジェクトを立ち上げてきました。その中でJT時代に2番目に立ち上げたのが例のMEK 阻害剤になるわけですが、当初は癌抑制遺伝子pl5を上昇させるような化合物を見つけようという、今日考えれば誠に茫洋としたテーマで始められたものでした。しかし、酒井先生はそのような私からの稚拙なリクエストに対しても誠に真摯に対応して下さり、最終的にTrametinibという画期的なMEK 阻害剤が世の中に登場することとなったわけです。この先生の御業績は各界からの賞賛をほしいままにされたわけですが、ただ一つ心残りなのは、せっかく日本の科学者が発見した化合物であるにもかかわらず、日本の製薬企業の力で世に出すことができなかったことです。

その後、私はバイオ企業を立ち上げ、酒井先生とのコラボも継続させていただき、ひとつの分子標的薬をアメリカで Phase 1 実施まで持ち上げることが出来ました。その間には筆舌に尽くしがたいような問題にも巻き込まれながらも、酒井先生は私を叱咤激励して下さり、また同じ気持ちで悩んで下さり、ひとつひとつ解決の道を私に差し向けて下さいました。この経験は私の人生にとってかけがえのないものとなっています。

今後、酒井先生は京都府立医大創薬センターのセンター長としてご活躍されるとのこと、あの「酒井先生曼荼羅図」の中からまた新たな発明と新薬創生が成され、日本の創薬技術は益々世界に向けて数多くの業績を発信してゆくことになること、間違いなしと確信しています。

最後になりますが、酒井先生の益々のご健康とご発展をお祈り申し上げます。そして、「酒井先生曼荼 羅図」が京都府立医科大学の文化学術遺産に指定されますことを、こころより祈っております。

## 遅れてきた日本衛生学会会員への道標であり続けてください

川崎医科大学 衛生学(日本衛生学会 理事長)

大槻 剛巳

卒業後ずっと血液内科医をしていた私が、40歳になる年度になって衛生学領域に入ることになった、遅れてきた日本衛生学会会員でありました。当初、学術総会に参加しても見ず知らずの方々ばかりで、自らの発表をきちんとする以外に、素晴らしい発表をされている教室の演題に、評価して頂ける質問を投げてみることが重要かと考えて、抄録集を捲っていた時に気付いたのは、酒井先生の教室の多くのご発表でした。最大限の集中力で、酒井門下のご発表を聞かせて頂き、さらに質問することで、逆にこちらの知識の無さを露呈するようなことだけはするまいと、必死に考えて質問を投げさせていただきました。日本衛生学会以外でも、いくつかの研究会などでもお会いする機会も増えていって、ご挨拶もできるようになり、また私も日本衛生学会では和文誌や英文誌の編集委員長を務めることになった頃に、懇親会でも(おそれながら)冗談も言い合えるようにもなってきたのかなと(こちらは一方的に)思ったりして、気安くお付き合いすることが可能になってきました。

さらに私はポップスではありますが、音楽も展開している中で、酒井先生は音楽に対する評価能力もす こぶる高いものをお持ちで、日本衛生学会で学会賞受賞や次期会長講演でオリジナルな音楽を披露する際 にも、どこかで作っている時に、酒井先生の耳に適うようにしないと、ということを意識していたのでし た。

勿論、研究面でも、学会や論文で公開されている研究テーマとともに、今は表出しして、だからこその 創薬センター長への御就任かと思いますが、そういった特許や上市までの道のりでは、かなり秘匿してお くべき内容を、教室運営として並行してなさっていたこと、そのどちらもが、通常のラボに比べて、格段 に充実した内容であることなど、こちらはどこまで行っても追いつけないのですが、目指すべき道標であ ると認識させていただいております。

私は、岡山県内の医工連携クラスターでも副会長を務めることが多いのですが、2014年にはその一つ、岡山県医用工学研究会の100回記念シンポジウムの実行委員長になり、これは是非とも酒井先生にご講演頂かないとと連絡しました処、ご快諾頂き、さらに南方熊楠の話題から創薬・がん予防までを、ウィットに飛んだ語り口調でお話頂き大好評を得ることができました。私も鼻高々になれました。また2012年1



第 11 回分子予防環境医学研究会懇親会で大槻の落語 終了後にお褒め下さる酒井先生(後ろ姿で申し訳あり ません)。

月に私が第11回分子予防環境医学研究会の会長を務めた懇親会では、いきなり酒井先生から「落語をせよ」と振られて、それでも完遂してお褒めを頂きました。 改めてご退官おめでとうございます。そして今後とも創薬センター長として、そして日本衛生学会会員の道標となるべく、益々ご活発に研究を展開して下さいますように、お願いさせていただきます。

三重大学大学院医学系研究科環境分子医学

村田 真理子

酒井敏行先生退官記念・創薬センター設立記念誌に拙文をお載せいただくことを光栄に存じます。酒井 先生には三重大学に非常勤講師として長らく御講義を賜っております。私の前任の川西正祐先生(現・鈴 鹿医療科学大学)が依頼され、平成8年度から医学部医学科の3年次学生に当時は「分子生物学とがん予 防」、現在は「癌の分子標的予防医学」と題してお話しいただいています。私が教授に昇進して初めての 講義が平成18年度にあたり、その際に改めてお願いした時にも快くお引き受けいただき、とても有り難 かったことを覚えています。

RB遺伝子を中心とした発がんの分子メカニズムを分かりやすく解説され、RBを再活性化させ、癌の分子標的予防・治療に導く数々の研究は学生たちも大いに心を躍らせたことでしょう。学問的なお話しばかりでなく、和歌山県有田郡湯浅町のご出身地では、御祖父様が医師であり、科学者であられたことなど貴重な写真を交えて面白くお話しいただきました。高校生の頃に弟さんを骨肉腫で亡くされたお話しは、先生が癌研究に邁進される原動力を垣間見た思いがいたしました。また、ハーバード医科大学に留学された時のお話しは、学生たちに海外での研究生活への憧れをかき立て、当大学で行っている6年次の海外臨床研修の希望者を増やしたのではないかと思います。ちなみに、留学当時のボス Dryja 博士のご子息が三重大学医学部の医学英語の非常勤教員で働いていると聞かれた時は酒井先生もビックリされていました。基礎研究のみならず、産学連携研究を進めて患者さんの役に立つ癌分子標的薬や診断システムの開発についてもお話しいただき、治験が進んでいく様子を現在進行形でお聞きし、ついには承認され、多くの患者さんを救うことができることは本当に素晴らしく、学生のみならず、私たちも大きな感銘を受けました。「退職したら、和歌山で釣り三昧」と冗談をおっしゃっていましたが、多くのがん患者さんのために、

| 退職したら、和歌山で釣り三昧」と冗談をおっしゃっていましたが、多くのがん患者さんのために、 創薬センターで益々ご研究を発展されますことを願っております。御講義のみならず、これまでのご厚情 をこの場を借りて御礼申し上げます。ありがとうございました。今後とも宜しくお願い申し上げます。

## 途切れぬ情熱とあきらめぬ心と

一般財団法人バイオインダストリー協会

黒井 正雄

この度、酒井敏行先生の京都府立医科大学保健・予防医学教室 予防医学部門ご退官、加えまして創薬センター設立とセンター長ご就任の記念誌に、酒井先生との思い出をつづる機会をいただいたことを大変光栄に思います。ありがとうございます。

最初の出会いとその後の酒井先生との長らく続くご縁の始まりは決して順風満帆なものではありませんでした。むしろ、大変難しい状況、種々の問題を抱えた上で共同研究を進めていかねばならない、とのいわば対峙を前提の始まりでした。初めて酒井先生の教授室をお訪ねしたときの緊張感と、お部屋の中を見た時の不思議な、驚きに近いような感覚は忘れられません。大型のホワイトボード全面に書き込まれたRBを中心としたカスケード、阪神タイガースのユニフォーム、幸せそうなご夫婦の写真、帆船の模型、花街の写真、膨大な論文、資料・・・関西的な原色をちりばめたような混沌の中で、白髪の酒井先生はまさに鎮座されてました。

「私は、癌を治したいんですよ、患者さんに今までないようなきちんと効く薬を届けたいんです。」

癌治療、創薬への強い志(こころざし)、おそらく苦難の時にご自身を鼓舞するために見つめられたであろう弟さんが映る写真の意味、これまでの多くの研究成果、語られる内容は一つ一つ深みがあり、引き寄せられるような響きがありました。何よりも酒井先生の我々を見つめ、語る際の熱量に驚きました。「この方は只者ではない。」

新薬の創出はご存知の方も多くおられるでしょうが、成功確率が驚異的に低く、長期間にわたる研究期間を必要とする難事業です。その中で酒井先生は世界初の MEK 阻害剤トラメチニブを作りだし、加えて二剤が臨床段階にある、との驚異的な成果を挙げておられます。創薬は発明者のアイデアだけでは成立せず、メディシナルケミスト、動態/物性評価、臨床科学等々、種々の専門家が工夫と努力を重ねる中で進んでいきますが、最終的な産業化、新薬として世に出すためには科学面での卓越性とともに経済的な側面も非常に重要なファクターとなります。数百億ともいわれる膨大な費用がかかり、いわば「賭け事」に近いプロジェクトを進める中で、先例のない革新性は常識や経験則によって疑われ否定されます。でも酒井先生は絶対にあきらめません。盤上で最後まで勝利の手順を模索する棋士の如く突破口を求め続け、プロジェクトに関わる大学内外のメンバーを鼓舞されます、どこかに必ず勝ち筋がある、と。2時間も3時間も討論し、説得されます、プロジェクトメンバーは難渋の限りです。「酒井先生には参った・・・」そのような呟きも何度も聞きましたが、その飽くなき情熱、強い意志が、あるとき想定を超えたデータを導き出し、前述のような成果を導き出しました。創薬のための厳しい態度と、しかしながら相手の事も慮り配慮する優しさも持ち合わせた酒井先生に皆が魅了されたことも成果の大きな要因です。

酒井先生の情熱はやまず、活動は今も留まることはありません。これからも新たな舞台で、世界を牽引する創薬研究を進められるであろうことを確信いたします。健康にもご留意いただき、素晴らしい奥様とともに元気にご活躍されることを心より祈念いたします。

酒井先生、ご退官、センター長ご就任、誠におめでとうございます。

中外製薬株式会社

石川 雄治

酒井先生、この度は、退官おめでとうございます。果たして、「おめでとうございます」という言い方がよいのかどうか、疑問も感じました。と申しますのも、常々、先生の創薬に対する強い情熱を思うからでしょう。しかしながら、この度、新設される貴学創薬センターのセンター長にご就任されるとお伺いし、益々の活躍の場を得ることで、「おめでとうございます」と申し上げることは、しごく適切なのだと思います。

私が先生とお付き合いする機会を頂いたのは、極めて偶然で、弊社の都合で、前任より、先生と共同で推進していたプロジェクトのリーダーを私が引き継いだためでした。当時、その化合物は初期臨床試験で安全性の観点からそのまま進めるにはチャレンジングな状況でした。それまでの経緯を十分理解していませんでしたが、私にとってこの化合物自体は魅力あるものでした。サイエンスに立ち返り、何とか課題を克服できないか、と思いました。この時点で、先生とのお付き合いがここまで長く深くなるとは考えてもみませんでした。

初めて先生にお会いした時のことを振り返ると、先生の醸し出す独特のオーラ?で、私は「蛇に睨まれた蛙」のようであったと思います。もともと私は長く弊社研究所で研究に携わっており、「純な」一企業研究員で、様々な観点で、まだまだ未熟だったからだと思います。先生とのお付き合いの過程で、私自身も成長させて頂けた気がします。即ち、先生の貴重なお時間を頂くのだから、先生から得るだけではなく、私からも先生にとって何らかプラスになるものを発信できるように、と、努力せねばならなかったからだと思います。

これまでに何度となく、先生と面談をさせて頂いておりますが、サイエンスの話になるとお互いに熱くなり時間も忘れ、危うく三島まで戻れる「終電」(私は御殿場に在住)に乗り損ねそうなこともありました。他方、先生は、企業人である私よりもビジネス視点を持ち、時折、「先生は、製薬企業に勤める方が良いのでは?」と感じることもありました。こうして先生とお付き合いさせて頂く過程で、多くのことを学んでいます。

さて、この化合物の開発はどうか?臨床結果を詳細に検討し、安全性改善を目的に、臨床で用法用量を検討した結果、これまで類薬が効果を示さなかったセグメントに効果のサインが見られてきました。これは、ある種の「セレンディピティ」で、その理由について仮説はあるものの、明確になってはいません。サイエンスの観点から、私どもの研究開発が先端に近いところで続いている、ということだと自負しています。ビジネスはサイエンスからしか生まれないと思いますが、医薬品開発はビジネスに依存します。何とか患者さんに福音をもたらせるよう、今後も精進して参りたいと思います。

退官、おめでとうございます。それと共に、今後ともよろしくお願い致します。

## 酒井先生のご退官に寄せて

日東紡績株式会社 総合研究所 副所長/執行役

石原 英幹

私が先生のことを思い浮かべると、いつも出てくるイメージがあります。それは、ハーバード医科大学の Dryja 博士(がん抑制遺伝子 RB の発見者)の下でポスドクをされていた時の一枚の写真です。ラフな服装で談笑している若き日の先生の姿は、いかにも研究に燃える若者そのものでした。写真から漂い出てくる研究に対する純粋な情熱が先生の間違いのない根っこであり、先生がアカデミア、企業を問わず様々な研究者から尊敬を集めている所以だと思っています。

私が先生と初めてお会いしたのは2000年3月のことでした。当時、外資系製薬メーカーから国内診断薬メーカーの研究所(シスメックス社中央研究所)に転職して間もない私は、癌診断法のプロジェクトを開始すべくベースとなるサイエンスを模索していました。当時の私の上司であった岩崎氏(シスメックス社中央研究所 初代所長)が先生と懇意にされていた関係で幸運にもご面会が実現しました。先生のお部屋に入って直ぐに目についたのが、ホワイトボードいっぱいに極めて緻密に書かれたRBを中心としたシグナルカスケードの図でした。このホワイトボードから、先生の研究室の熱気を感じたことを今でもはっきりと覚えています。癌研究を始めたばかりの私に、先生は「Rbとp53をターゲットにした診断」の可能性を熱心にお話しくださいました。先生のお話に強い動機を受けた私は論文を読み漁り、「CDK分子の活性化をプロファイリングする」という診断コンセプトに行きつきプロジェクトを開始しました。先生から啓示を受けて船出した診断コンセプトは世界中の癌研究者から支持を得ることが出来ましたが、未だに医療現場で使っていただける診断には至っておりません。出来の悪い弟子で誠に申し訳なく思っておりますが、完成を見た日に先生と飲み交わす美酒を心の励みにこれからも取り組んでまいります。

先生のお部屋(よろず相談室)にお伺いする時は、いつも先生の洒脱なお人柄に触れることが楽しみでした。研究の話に入る前に必ず様々なお話(南方熊楠のこと、京料理のこと、音楽のこと、などなど)をされ、いつも刺激と元気をいただいていました。ご退官後も「創薬センター」を設立され、がん研究を続けられると伺い本当にうれしく思っています。先生からご指導をいただき始めてから既に 20 年が経とうとしていますが、これからも出来の悪い弟子である私を末永くご指導いただければと衷心よりお願いいたします。

# 研究の原点:それはアメリカにおける RB遺伝子プロモーター領域の解析から始まった

大阪市立大学大学院医学研究科 病態生理学 教授

大谷 直子

酒井敏行先生、このたびはご退官、そして創薬センター・センター長のご就任、誠におめでとうございます。私は大学院時代から数年間、酒井研でお世話になりました。京都府立医科大学医学部医学科の卒業生(1988年卒業)で、現在は大阪市立大学大学院医学研究科・病態生理学を担当しております。

現在の医学部教育のカリキュラムでは、基礎医学の教室で一定期間研究をする、基礎配属が通常となっていますが、私の学生時代はそのような制度はなく、基礎医学研究に興味を持っていて、研究留学もしたいと考えていた自分は、卒業後、どのような進路に進めばよいか、迷っていました。そのような折、免疫学の勉強会で、当時公衆衛生学教室の助手であった酒井先生にお目にかかり、がん研究の分野では、遺伝性のがんでがん抑制遺伝子が次々と発見されていること、遺伝性でなくても様々ながん組織でがん抑制遺伝子に変異が見いだされ、それを解析する分子疫学が始まりつつあること、そして、初めてがん抑制遺伝子として同定された網膜芽細胞腫の原因遺伝子である、RB遺伝子を発見した、ハーバード大学のThaddeus P. Dryja 博士のラボに、酒井先生は留学予定だということをお聞きしました。このお話を聞いたことがきっかけとなり、私は公衆衛生学教室に入局し、内科研修を修了後、公衆衛生学の大学院に進学し、酒井グループで研究をすることになりました。しかも、酒井先生が留学されていた Dryja 博士のラボに、私も大学院の1年間、留学させていただくことができました。

今はその存在が当たり前となっているがん抑制遺伝子ですが、当時は、まだ未知のものが多く、がん抑制遺伝子の発見や機能解析の研究は、Nature や Science といったトップジャーナルをにぎわせていました。私が Dryja 博士のラボに留学させていただいた時には、酒井先生はすでに Dryja 博士が収集されていた網膜芽細胞腫の DNA を用いて、RB 遺伝子プロモーター DNA が遺伝子座特異的に過剰メチル化されていることを見出され、投稿準備をされていました。私は酒井先生に分子生物学的実験手技をご指導していただきながら、網膜芽細胞腫の DNA を用いて RB 遺伝子プロモーター領域の変異の探索を始めました。その結果、2つの患者サンプルから、RB 遺伝子プロモーター領域の変異が見つかり、しかも、その変異部位が、それまで未知であった RB 遺伝子プロモーターの制御部位であることが同時に明らかになりました。この研究成果は酒井先生のトップオーサーで Nature に掲載され、たいへんインパクトのある論文になりました。

帰国後もRB遺伝子プロモーターの解析を継続するとともに、酒井先生はRB経路を活性化する他のがん抑制遺伝子の発現制御をすることで、がん予防につなげる研究手法を確立していかれました。そしてこれが、MEKインヒビター、trametinibの発見につながったものと思います。このアメリカ留学での成果が酒井先生の研究スタイルの原点となったのではないでしょうか。その原点となる研究に、私も貢献することができ、また、私自身にとっても、若いころにアメリカのトップラボで研究に従事できたことが、世界を見据えるという、自分の研究目標にもつながりました。このような貴重な機会をお与えくださいました酒井敏行先生に心より感謝申し上げます。

# 酒井敏行教授退官および創薬センター設立並びに センター長ご就任に際して

京都府立医科大学 名誉教授

立命館大学 総合科学技術機構 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー 京都工場保健会 代表理事・診療所長・臨床生理学研究所長 日本生理学会 理事長

丸中 良典

酒井敏行教授、この度は定年退官を迎えられること心よりお喜び申し上げます。

また、京都府立医科大学に創薬センターを設立され、先生におかれましてはセンター長にご就任されるとのこと重ね重ねお喜び申し上げるとともに心よりの敬服の意を表させて頂きます。

酒井敏行教授とは学年も近く、ともに基礎・社会医学に所属し、研究棟も同じということもあり、長年 親しくお付き合いをさせて頂きました(今もお付き合いさせて頂いていますと勝手に思い込んでいます が)。酒井先生は、大学ご入学前より新規がん治療法を開発しようという崇高な意思をお持ちであること は以前より認識しておりました。大学ご入学後も首尾一貫してその意思を貫き通され、この度は新規がん 治療薬の開発という世界的な成果へと導かれました。その成果を元にこの度創薬センターを京都府立医科 大学に立ち上げられるとのこと、卒業生としましては大いに期待するところでございます。私が教授とし てお付き合いをさせて頂きました 18 年間、酒井先生とは色々な機会に研究に関わる様々なお話しをさせ て頂き、多くの貴重な知識を頂くことができましたこと改めて感謝申し上げます。私は元々生体でのイオ ン輸送、特に上皮組織でのイオン輸送制御機構に興味があり、トロント大学小児病院研究所の私の研究室 にてフラボノイドのイオンチャネル・輸送体に対する効果を発見したことに端を発し、フラボノイドの生 体内イオン環境に及ぼす影響を解明すべく研究を開始した時期に京都府立医科大学への異動となりまし た。14年間の北米での研究生活に終止符を打ち、日本での研究生活を開始するにあたってはいささか戸 惑うことが多くありました。そのような状況下で、京都府立医科大学教授として既にご活躍されておられ た酒井先生からフラボノイドの癌に対する研究に関するお話しを聞かせて頂きその後の研究の指針とさせ て頂いたことも懐かしい思い出の一つです。一方で、酒井先生はいわゆる分子生物学的手法を用いた抗癌 剤の研究もされておられ、不勉強な私にとっては癌研究の中でのフラボノイドを用いた研究と分子生物学 的研究がどのように一本化されるのかがよく分かりませんでした(今更ながらですが)。この度、酒井先 生が開発されました新規の抗癌剤の開発にまつわるお話と癌発症予防面からの研究もお聞かせ頂く中で私 なりの理解ができたという感じです。このような経緯の中、酒井先生の研究に対する崇高な意思からすれ ば、私が行っている研究というのは趣味の域を出ないものです。私自身、京都府立医科大学退職後、分子・ 細胞レベルからヒトのデータを扱う研究を行える環境に恵まれましたので、今後とも酒井先生からご指導 を受けながら、残り少なくなった研究生活を満喫するためにもできるだけの努力を行おうと決意を新たに しているところです。酒井先生におかれましては今後ともまだまだ未熟な私をご指導頂ければと存じます。 酒井先生の益々のご活躍と創薬センターの発展を心より祈願し、甚だ粗辞ではございますが、お祝いの言 葉とさせて頂きたく存じます。

京都府立医科大学 名誉教授

横山 尚彦

「いつも飄々としている」というのが、私の先生に対する印象である。さまざまな場面において、なかなか口に出して聞きにくい疑問も、先生が質問すると角が立つことなく、問題点が皆に認識される。議論がヒートアップした時も、先生の発言で笑いが生じて議論が落ちつく風景がよく見られた。

いつも飄々としている酒井先生が一度だけ慌てふためいたことがある。現在では、研究部長、学生部長などの管理職は学長指名であるが、以前は、管理職候補の中の選挙で教授会において選ばれていた。選挙運動とは、自分に入れてくれとお願いするものであるが、酒井先生は管理職候補に選ばれると、切羽詰まった調子で、「私に入れると大学が大変になる。是非私を研究部長にさせてはならない。ほんまに」と電話をかけてきた。その調子もいつもの飄々とした感じではなく、真剣に追い詰められた調子であった。この真剣さのゆえに、酒井先生は無事研究部長に選ばれずに終わったのである。先生の新薬開発も、研究部長などの余計な仕事をせずに、集中して研究に打ち込めたお陰であると思っている。

先生は、愛妻家である。ただ、先生はいつも奥様と一緒にいたいと思っておられるかもしれないが、奥様はどう思われているかわからない。定年退職後、家にずっといる男性が引き起こす主人在宅ストレス症候群というのがあるという。退職後、奥様にあまりべったりとくっついていて愛想をつかされないことを願う。幸いなことに、先生は退職後も創薬センターのセンター長として勤務されると聞く。しばらくは、奥様と共にいるのを我慢して、さらなる新薬の開発に時間を過ごすことを期待する。

## 酒井敏行教授のご定年退職によせて

京都府立医科大学 副学長·附属病院長 女性生涯医科学(産婦人科学)教授

北脇 城

酒井敏行先生におかれましては、ご定年退職誠におめでとうございます。

ここでは先生の輝かしい業績の紹介は他の皆様に委ねることとし、先生の大学同期入学生としての立場からご紹介したいと思います。酒井先生と私は昭和49年(1974年)4月に京都府立医科大学にたまたま同時に入学して以来の付き合いとなります。写真は、つい数年前になりますが、彼の日本医師会医学賞受賞記念講演会で、並みいるご歴々が聴講しておられる前で実際に映写されたスライドの中の1枚です。私

もその場にいましたが、かなり驚きました。大学のキャンパス内に張り出された入試合格者一覧です。私が縁起を担いで受験番号1番を取るためにわざわざ募集開始の未明から施錠された棟の前で待っていた話は以前から彼にしていたのですが、この日は私が聴講に来ることを知っていて配慮してくれたのです。当時は漢数字で手書き、しかも実名入りです。昔は当たり前だったことですが、今では珍しく写ります。現在では、発表は受験番号のみで、かつ大学ホームページででも閲覧できるよ



うになっています。彼は「二浪して」とよく口にしますが、それにしても小型のカメラがなかった時代に 合格発表を見るためにカメラを持参するというのは、よほど自信があったのでしょう。私なぞはまったく 思いつくこともありませんでした。

入学後、まじめに授業に出て成績優秀なグループとその逆のグループに分かれるのはよくある話ですが、彼が私と同様に授業に出ない低空飛行のグループの一員であったことは自信を持って言えます。このこともあってか、以来 40 数年間ずっと仲良くさせていただいています。卒後、彼は消化管内視鏡を得意とする公衆衛生学に入局したので、通常どおり臨床家になるものと思っていましたが、そこから基礎研究者になっていったことは少々意外でした。弟さんを骨肉腫で亡くしたという悲しい経験はずっと後になって知りました。しかし、今から振り返ってみると、学生のときから勉強はしないが母校愛と何かをやり遂げたいという気持ちだけは強かったのだと納得します。確かに彼の性格では紳士的社交的に患者さんと話すような臨床家にはなれなかったでしょうが、その反面、打算的ではなく愚直に真理を追究するタイプだと思います。

酒井先生は1996年に43歳で教授に就任しました。同じ年に私は関連病院の部長から大学に学内講師として戻り、やっと研究を再開したぐらいですから、彼からすれば私のことはまったく眼中になかったと思います。しかし、その後ずっと後になって私が教授になってからは再びよく話すようになりました。彼は正直で裏表がありません。それもあってか政治の駆け引きの世界である学会や大学の役員ポストへの就任は自ら拒み続けてきました。

酒井先生は、来年度から大学内の創薬センターで新たな研究生活を開始することになっています。私は 創薬センター準備委員会の委員長を拝命しており、彼の人間性をよく知る者の1人として、彼がその才能 をいかんなく発揮して大学そして世界の医学の発展に寄与してもらうよう良い環境づくりに少しでも貢献 したいと念じています。そして、そのことが私の彼に負けないぐらいの母校愛の証だと思っています。

京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学

矢部 千尋

酒井先生、御退官おめでとうございます。酒井先生と私は昭和55年卒の同級生ですが、在学中は特に言葉を交わすこともなく過ごし、16年の歳月を経た平成8年、ほぼ同時期に教授会の末席に座ることになりました。以来、誰に対しても表裏なく率直な(時には率直すぎる)意見を述べる先生は私にとって信頼できる友人であり、数少ない相談相手でもありました。長らくおつきあいいただきありがとうございます。

酒井先生は当初より「がんの予防と治療法の開発」という明確な課題を掲げて潤沢に研究費を獲得され、教室員一丸となって取り組んでこられました。何年も前、ご自身でスクリーニング系を立ち上げて企業と共同開発した MEK 阻害薬(現トラメチニブ)の導出状況について私の部屋で長時間、熱く語られたことがあります。薬理学に携わる私としては臨床試験で最終的に成功する薬物は極めて少ないことを承知していましたので、半信半疑、多少迷惑な面持ちで(もちろん本人は全く気付かないようでしたが)忍耐強く聞いていたことを思い出します。そして晴れてトラメチニブが世にでることとなりました。柔軟な発想と熱意、生来の果敢なチャレンジ精神で独自の信念を貫く先生の並外れた強運が効を奏したのは間違いありませんが、この間、相当な額の私費も投じておられたようで、理解ある奥様のお力添えがあってこそ成し遂げられた快挙だと思います。

振り返ると、酒井先生と私の経歴で一致する点はヒエラルキーの中で身を処することなく独自の研究に取り組む機会を得たことでしょうか。物事の捉え方、考え方に共通点が多かったのは偶然では無いのかもしれません。いよいよ先生が退官される日が近づきました。長く一緒に並び歩んだ同僚としては寂しい限りですが、今後は本学創薬センターで先生のご経験を生かし引き続きご活躍されることを期待しています。これからもよろしく。



教授就任時の学長故栗山名誉教授(前列右)を囲んで (平成 18 年 4 月当時の山岸学長と)

# 酒井敏行先生のご定年ならびに創薬センター開設と 本学へのご貢献に敬意を表して

京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学

細井 創

酒井先生と直接お話しさせていただいたのは、先生がご留学から帰国され、公衆衛生学教室のスタッフをされていたときと記憶しています。酒井先生は、がん抑制遺伝子の代表である RB 遺伝子の発見者 Dryja 博士のもとで Nature に載る素晴らしいお仕事をされて凱旋されてきた頃で、当時から我々学内の後進の間でもあこがれの存在でした。そんな酒井先生にお声をかけていただいたのは、私の研究の直接の上司であった、私の先代の杉本徹前小児科教授(当時講師)の仕事についてでした。当時、杉本先生は年に1~2本のペースで Cancer Research に基礎研究論文を発表されていましたが、それを丹念に読んでおられ、それを評価していただいたのが、自分のことを褒めていただいたかのように嬉しかったことを覚えています。

また、酒井先生は、私の研修医時代の指導医で研究室の先輩でもあった故松村隆文先生らと本学附属病院化学療法部の設立に多大なご貢献をされました。当時はまだ一般的でなかった Tumor Board (多診療科合同カンファレンス) や複数診療科・多職種による集学的治療の礎を本学にいち早く築いていただきました。本学に、全国でもいち早く、このような先進的な部門が誕生したのは、当時すでに教授になられていた酒井先生に同行いただき、栗山欣彌学長 (当時) に直談判していただいたお蔭と松村先生からよくお聞きしていました。この化学療法部の設置や Tumor Board の開催議事録集は、のちに本学が京都府のがん診療連携拠点病院の指定を京都府で真っ先に取得する際に大きなポイントになったとも聞いています。酒井先生の有言実行力は、当時から人並みならず卓越したものでしたが、その原動力は、先生の少年のような純粋さにあると思います。また、がん診療をはじめ難病に対する創薬に対する先生の熱い思いは、先生が実の弟様を若くしてがんで亡くされたというお辛い経験にも大きく起因していることは、先生ご自身が多数されているご講演のなかでご紹介されているところです。

先生には、個人的にも大変お世話になりました。もう 10 年以上前のことになるので「時効」とは思いますが、教授選考にあたり、ご挨拶に行ったとき、話が弾み、私のセミナー発表のスライドを見ていただけることになりました。文字のフォントやサイズ、スライドの色使いに至るまで微に入り細に入り、何時間もかけて、幾度と親身になって直していただきました。お蔭様で、セミナーの終わったあと、多くの教授に「近年稀にみる綺麗なスライドだったよ。」とお褒めをいただいたことを覚えています。当時、酒井先生が開発された直後の分子標的治療薬のスクリーニングシステムの話も私の留学時代の細胞周期停止薬の機能解析の研究に絡めて、臨床化に向けて今後共同研究していくことを盛り込むよう、気前よく言っていただいたのでした。

酒井先生には、ご定年退職後も、本学創薬センターのセンター長および大学院教授として、引き続き、お元気でご活躍いただき、本学はもとより、世界に益々ご貢献し続けていただけること、感謝とお願いをして、わたくしからのお祝いの言葉とさせていただきます。今後ともよろしくお願い申し上げます。

## 酒井先生のご退官と創薬センターの設立によせて

京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫学

松田 修

この度は、酒井敏行先生の分子標的癌予防医学教授からのご退官、そして創薬センターの設立と酒井先生のセンター長へのご就任、たいへんおめでとうございます。私のような若輩が寄稿させていただくのは 僭越でございますが、ご指名ですのでひとことお祝いのメッセージを述べさせていただきます。

酒井先生は申し上げるまでもなく、新規 MEK 阻害剤 trametinib を発見され、さらに臨床応用にまで繋げることで、癌の治療を大きく変える新薬として実用化されました。我々後続の基礎研究者にとっては、夢のような輝かしいご実績です。その元となった「RB 再活性化スクリーニング法」は、酒井先生が 25 年程前に成し遂げられた、RB 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が網膜芽細胞腫の発症に関与するという発見にまで遡ります。これはエピジェネティックな変化が発癌に関与することを世界に知らしめた大発見でした。並みの研究者であれば、大きな発見をひとつすることができても、それで終わってしまうことが多々あります。しかし酒井先生は、その後長い年月を掛けて一貫した研究を継続され、「遺伝子調節化学療法」として開花させて、実際の薬剤の開発にまで具現化されたのです。さらに trametinib 以外の薬も臨床につなげておられるのは、まさにすばらしいご功績です。

酒井先生は、22年余りの長きにわたって分子標的癌予防医学の研究室を主宰され、多くの優れた研究者を育てられました。偉大な学者であるのみならず、学生の教育にも並々ならぬ意欲で取り組まれて来た教育者でもあります。また御人柄もとてもすばらしい方です。誰にでもたいへん優しく、私ども後輩にも気さくで、いつも何気ない気配りをしてくださいます。音楽を愛し、教養に溢れ、お話しはいつも楽しくまた深い含蓄があります。会議などでは、するどいご意見を独特のユーモアのオブラートで包んでお話しされ、場を和ませつつ議論を建設的な方向に導いてくださいます。

定年を迎えられるにあたって、多くの研究機関からぜひ来てほしいとの要望があったにも関わらず、酒井先生は京都府立医大に残って創薬センターを立ち上げられることを決断されました。これは並々ならぬご決心であり、本学への深い愛校心ゆえ、そして本学の発展を望まれてのことだと思います。私ども後輩にとっては、今後も学内で酒井先生のご指導を仰げることは、この上なくうれしいことです。酒井先生がお作りになられる創薬センターは、酒井先生のご研究の益々の発展を推進するのみならず、酒井先生がこれまで苦心して培われたご経験を多くの他分野の研究者の研究に結び付けることによって、今後さらに新しい研究成果を生むことに貢献するでしょう。創薬センター発の新薬が、癌を始めとする多くの病気に苦しむ世界中の患者に福音をもたらす日が来るのが待ち遠しく思えます。

それでは末筆ながら酒井先生のご健康を祈念しつつ、お祝いのメッセージとさせていただきます。拙文 乱文にて失礼いたしました。

# 酒井敏行教授退官・創薬センターにむけて

# Letter: 酒井教授と Nature と Cell, Gene, Recombinant DNA

京都府立医科大学麻酔科学教室/京都府立医科大学ヨット部部長

(京都府立医科大学昭和60年卒業)

佐和 貞治

【Introduction】酒井先生は、学生時代、私より5年上のヨット部の先輩で、ヨット部員として現役時代はともに過ごしていないが、私が京都府立医大1年生のときにヨット部の穴に落ちてしまったときには、酒井先生は6年生でヨット部学内OBであった。現在は、酒井先生が長年担当されたヨット部部長(顧問)を私が引き継いでいる。酒井先生は、ヨット部創部者でもある吉田幸雄先生(医動物学、京都府立医大名誉教授)から、先日、ヨット部同門会長職を引き継がれ、私とともにヨット部からは決して足を洗うことができない状態にある。

【Materials & Methods】いつのころかは、はっきりと記憶にないが、1993 ~ 1994年の頃のことだと思うが、 鮮明な記憶として残っている出来事がある。ある日、たまたま京都府立医大の正門近くのキャンパスに歩いておられた酒井先生を見かけ、「酒井先生!」と声をかけた。数年前にアメリカに留学されておられたのは知っていたので、「帰国されていたんだ。」と、気がついた。

酒井先生:「Nature に載りました!」<sup>1)</sup>。

佐和:「ああ、そうですか。すごいですね!」

Nature が、なんぼのものかはっきり把握せずにとりあえずそう返答いたした。

酒井先生:「府立医大の図書館にはモレキュラーのテキストがない。Cell、Gene、Recombinant DNAの3つが無いなんてダメだ!」

佐和:「ああ、そうですか。それは良くないですね!」

会話は以上であった。

私は、昭和55年の大学入試改革共通一次テスト第一世代であり、当時、学年でたった2名しかいなかった生物学受験選択生のうちの一人であった。医学部教養時代の物理Iの試験は3回も不合格で、斎藤教授に呆れられたが、「私は生物専攻なので、F=ma しか知らない。生物で頑張るから通してほしい」と開き直って嘆願すると最後は合格となり留年を免れた。なので、私にも、2%/学年の生物学受験選択生としてのプライドがあり、酒井先生が言われる当時図書館に無かった Molecular Biology of The Cell、Molecular Biology of The Gene、Recombinant DNA は「モレキュラー三種の神器」、あるいは分子生物学における旧約・新約聖書相当のものが図書館には無いということで、「Nature」という科学誌とともに、これらのいくつかのキーワードが私の心に敏感に刷り込まれた。そして私はその後、Recombinant DNA を聖書のように持って熟読した。

数年後の1994年に、私もアメリカ留学の機会を得て、このモレキュラー3聖書を持参し、ライフサイエンスに参入した。私は集中治療医学が関わる重症細菌性肺傷害の研究に着手した。ネズミの肺に緑膿菌を放り込んで、肺傷害を観察するという悪戦苦闘の日々を繰り返す。

【Results】幸い、私は緑膿菌の毒素分泌に関わる蛋白抗原にワクチン効果があることを発見して、その論文が Nature Medicine に掲載された<sup>2)</sup>。先を走るヨットに乗っておられた酒井先生が、先に海に置いてくださったブイをなんとか回航したような思いであった。むろん、私はこの業績のおかげもあって、その後

は順調な研究生活を続けることができて、留学してから17年の歳月を経たのち再び母校に大学教員として戻ってこられた。今、思い出しても、私はきっと何万人という人と会い、その人々とさりげない会話をして過ごしてきたことと思うし、それらはほとんどが記憶として残っていないのに、留学前の私が帰国直後の酒井先生と大学キャンパスにて、一瞬のすれ違いざまに交わしたこの会話は、記憶に残っている不思議な瞬間であり、私の人生にはたいへん貴重な出会いであった。その後、酒井先生は、がん治療というヨットレースのなか、風を掴んでどんどんと先を行かれたことは皆さんご承知の通りである。

【Discussion】最後に1978年に発刊されたヨット部創立30周年記念部誌に、酒井敏行先生が医学部5回生のときの文章を見つけた(図1)。

文章の最後の部分、「…現役 諸君も何でも良いから一つしっ かりした理想を持って、それに 対して必死の努力をして頂きた いと、心から思っている次第で あります。」…5回生の酒井先 生は、この思いを一人のヨット 部員として実践されただけで なく、その後も医学研究者とし て実践し続けておられること に、私は深く感銘した。

京都大学からは何人もノーベル賞がでているが、京都府立医 大からはまだない。酒井先生の



図 1. 酒井敏行先生の寄稿文。ヨット部創立 30 周年記念部誌より3)

ように、本学学生・医師諸君も理想をもって高いところを目指すべきでしょう。風に乗って、創薬という 大航海を大きなクルーザーに乗り換えて、どんどん先に進まれる酒井先生のヨットのはるか後ろを追いか けながら、私の人生のディンギーによる航海も続いている。

「酒井先生、ご退官おめでとうございます。今後もどうか小さなヨットで後ろを進む私どもを気にしていただき、どうぞご指南ください。先ゆく先生の大型クルーザーを追いかけて、私ももう少しがんばりたいと思います。創薬センターという新しいヨットハーバーに、我々の小さなディンギーを係留できますように努力したいと思います。」

#### [References]

- 1) Sakai T, Ohtani N, McGee TL, Robbins PD, Dryja TP. Oncogenic germ-line mutations in Sp1 and ATF sites in the human retinoblastoma gene. Nature 353:83-6, 1991. PMID: 1881452. DOI:10.1038/353083a0
- 2) Sawa T, Yahr TL, Ohara M, Kurahashi K, Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Frank DW. Active and passive immunization with the Pseudomonas V antigen protects against type III intoxication and lung injury. Nat Med. 5:392-8, 1999. PMID: 10202927. DOI:10.1038/7391
- 3) 酒井敏行. (寄稿文, 無題) ヨット部創立 30 周年記念部誌. 京都府立医科大学ヨット部 pp.25, 1978 年

## 酒井敏行教授が体現された「運・鈍・根」と、さらなるもの

京都府立医科大学 ゲノム医科学

田代 啓

生化学で成功する秘訣は「運・鈍・根」だと心得ている。

酒井先生の研究の基本アプローチは生化学である。酒井先生が国内留学された京都大学医学部医化学教室で若い研究者に教え込んでいたのが「運・鈍・根」である。酒井先生の代表的な発明であるトラメチニブがメラノーマによく効いて臨床的に広く使われるようになったありさまは、根性で食い下がって鈍牛のようにひたすら努力して押し進んで強運をつかみ取ったありさまである。

私が15年前に酒井先生の教室の下のフロアに引っ越してきて酒井先生に親しくいろいろ教えていただき始めた頃、まず驚いたのは、「自分は必ず抗がん剤を作る。すでにゴール間近な発明がいくつかある」と繰り返し語られたことである。有名なRbの研究のことは存じ上げていたが、熱く語られる抗がん剤創薬研究の内容は目をみはるような独特の世界であった。メインの研究が創薬なので、激しい競争や知財のルールもあるので外では語れないと言いながら独特な世界を熱く語ってくださった。国内外の多種多様な研究者に接してきたが、酒井先生に似ている研究者には会ったことがなかった。すでにゴール間近だと語ってくださった MEK 阻害剤は、その後さらに10年以上勤勉に根性をいれてひたすら「鈍」に徹して押しまくられて、2016年に日本でも認可された。千の候補のうち、認可まで行き着く薬剤は数個と言われるなかで、やはり「運」にも恵まれていたのであろう。さらに良く効いて悪性黒色腫の標準治療にはいっていくありさまは、紛れもなく「強運」である。

「運・鈍・根」の標語は、才能の煌めきの対極を表現しているが、酒井先生の成功は、やっぱりそれだけでなく「独特な才能の煌めき」があってのものだとつくづく感じる。もの凄い才能を持った研究者達が多数ひしめく癌研究の国道1号線のようなRas 経路の下流を標的に抗がん剤を上市までもってこられたのは並大抵なことではない。熱心に学生教育や教員のさまざまな仕事をこなされるありさま、教授室に「無料よろず相談室」と看板を掲げて困っている学生を救うありさま、故郷の和歌山県でクラシック音楽コンクールをたちあげて芸術と文化に貢献されていることなど、独特な突出した成果があがるのは、「運・鈍・根」は当然としてその上に「独特な才能の煌めき」があってこそなのである。

「運・鈍・根」と「独特な才能の煌めき」をこれからもさらに発揮されて、創薬センターでさらなる抗 がん剤の開発に成功されることを信じている。

## 酒井先生のご定年退職にあたり

京都府立医科大学 法医学教室

池谷 博

酒井先生、この度は、ご定年退職まことにおめでとうございます。

私は、赴任するまでは京都府立医科大学と全く縁がありませんでしたので、赴任の時には右も左もわからない私に、いろいろとお心配りいただきご教授いただきまして大変助かりました。本当にありがとうございました。

研究室がお隣同士とはいえ、酒井先生は重鎮の教授のおひとりであられ、なかなかお声をおかけすることが憚られたのですが、扉に「無料よろず相談室 室長 素人カウンセラー」を貼りだされておられたせいもあり、お忙しい中とは思いましたが、様々な相談ごとに気軽にノックをしてしまったのですが、いやな顔一つせず応対していただいて、10年以上にわたり、研究や学内の様々な事柄に大変お世話になりました。

私の教室員は皆、酒井先生の研究室の人たちが朝から晩まで、土日に至っても忙しく研究のために働かれているのを肌で感じ、自身の教室の研究もしっかりやらなくてはいけないと気を引き締めておりました。そもそも私の分野では、先生のような最先端の研究を行っているわけではありませんので、先生の行われている研究内容が詳しく分かるわけではございませんが、先生の開発された MEK 阻害剤トラメチニブは大きく報道され、京都府立医大の一員として大変誇らしく思いました。京都府立医大では最近いろいろと良くないことが起こっておりましたので、教員や研究者の皆さんに明るいニュースとして夢や希望をもたらすものであったと思います。本当に良いニュースをありがとうございます。

しかし、これも先生の長年にわたるたくさんのすばらしい研究成果のほんの一部に過ぎないと思っております。酒井先生はこれからも京都府立医科大学に創薬センター長として残られる予定とお聞きしておりまして、長年先生を支え続けてこられた奥様をはじめとするご家族様には、定年後の家族サービスの時間が少なくなり誠に申し訳ございませんが、更なるすばらしい研究成果の発信と後進の育成をされていくと思うと、京都府立医科大学の一員として今後のご活躍が大変楽しみでございます。

そんな酒井先生に、私から是非ともお願いがございます。ご定年退職され、創薬センターへ移られましてからも、是非とも「無料よろず相談室」を引き続きご開設いただきたいと思います。そして私たちに様々なことをご指導いただけましたら幸いです。

最後にお身体にくれぐれもお気をつけて、今後とも末永くご活躍されますことをお祈り申し上げます。

## 憧れの酒井先生との出会い

京都府立医科大学 化学教室

鈴木 孝禎

酒井敏行先生、この度の定年ご退職、ならびに創薬センター設立、誠におめでとうございます。長年に わたり、ご指導賜り、心より御礼申し上げます。

私が酒井先生に初めてお会いしたのは、7年半前と比較的最近ですが、酒井先生のお名前は、かなり以前から存じあげておりました。私は、1997~2002年の間、JT 医薬総合研究所で研究員を務めていました。その頃、JT 社内では、JT にとっては禁断の抗がん剤開発のテーマが話題になっていました。JT では抗がん剤の開発は行わないという不文律があったにも関わらず、「p15 inducer の開発」という研究テーマで、抗がん剤の研究開発が行われることになったのです。当時聞いた話では、このテーマは、酒井敏行先生という京都府立医大の非常に優秀な先生との共同研究で、かなり期待できるから、例外中の例外で、JT で初となる抗がん剤の創製研究に踏み切ったということでした。この時が、私が酒井先生のお名前を耳にした最初でした。JT の創薬方針を変えてしまうほどの研究者である酒井先生はどんな大人物だろうと、非常に興味をそそられましたが、企業の一研究員である私がそんな偉い先生に会えることもないだろうと、日々の研究に勤しんでいました。ちなみに、酒井先生と JT の共同研究で見出された p15 inducer は、後に「trametinib」という名前で上市に至り、多くのがん患者さんの命を救う抗がん剤となったのは、皆様がご存知の通りです。

JT を退社後、私は名古屋市立大学薬学部で、エピジェネティクス創薬の研究に携わることになりましたが、そこでも、酒井先生の偉大さを知らされることとなりました。DNA のメチル化は、最も重要なエピジェネティクス機構の一つですが、癌抑制遺伝子のプロモーター領域が高メチル化を受けて、その遺伝子発現が抑制され発癌すること(Oncogene 1993; 8: 1063-7.)を世界で初めて証明された研究者が、JT 時代に耳にした「あの」酒井先生であることを知った時には、言いようのない衝撃を受けました。酒井先生は雲の上の存在であることを改めて思い知らされました。

2011年4月、京都府立医科大学化学教室で公募があることを知り、若気の至りで迷わず応募しました。セミナー時に、私にとって神様のような存在である酒井先生から私の発表に対してコメントをいただき、その直後、控室で酒井先生から名刺をいただいたことは、未だに鮮明に覚えています。正直言って、酒井先生との名刺交換は、セミナー発表よりも緊張しました。酒井先生にも会えたので採用されなくても悔いは無いという思いでしたが、幸いにも府立医大で働く機会を与えられました。府立医大に着任後は、よろず相談室(酒井先生教授室)のドアを何度もノックし、研究のこと、研究以外のことで相談に乗っていただいております。現在は、憧れの酒井先生と共同研究するという夢のような毎日を送っております。

酒井先生には、これからも創薬センター長としての大きな任務が待っておりますが、創薬センター発の 新薬が誕生することを信じています。ご健康に留意し、ますますのご健闘を期待しております。

# 酒井敏行教授退官・創薬センターにむけて

京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学 特任教授

石川 秀樹

酒井先生、創薬センター開設、おめでとうございます。先生が創薬センターで、人類のために素晴らしい薬をたくさん開発されることを、心より楽しみにしています。

私は、以前より癌の化学予防の研究をしていたため、大阪府立成人病センターに在籍している時から、 分子標的癌予防医学教室で活躍される酒井先生にいつも憧れておりました。その後、ご縁があり酒井先生 の教室で研究ができるようになり、本当にうれしく思っています。

遺伝子の発現を調節することにより、発癌を予防する考えは極めて素晴らしいと思いますが、そのアイデアを数十年前の時点で教室名にする斬新さには、今でも感銘を受けております。その名称は陳腐化するどころかますます磨きがかかり、世界の科学の潮流はその方向に向かいつつあるように思います。

酒井先生が開発されたトラメチニブは、悪性黒色腫の治療を一変させる人類の宝のような薬ですが、癌に対する化学予防薬の研究・開発の副産物的に開発されたようなもので、まだまだ、より有望な候補薬がたくさんあることを聞くと驚くばかりです。本筋の発癌予防薬の開発も順調に進んでいますので、この先、どれだけの薬が創薬されるのか想像を絶します。

薬で発癌を予防する研究が始まって 30 年以上経過しましたが、近い将来、酒井先生の教室から癌化学 予防薬の実用化が提案されることが期待できると思います。

これからも酒井先生の下で、癌化学予防の研究に関わることができますことを、大変ありがたく思っています。引き続き、ご指導、ご鞭撻のほど、よろしくお願い申しあげます。

京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学

曽和 義広

今から四半世紀以上前、縁あって酒井先生のもとで公衆衛生学教室の大学院生として研究を始めることになった私にとって、今でもはっきりと思い出される原風景ともいえる当時の記憶がある。その頃の公衆衛生学教室は、今はなき基礎2号館の1階に位置しており、抄読会は毎週土曜日の午前に討議室で行われていた。その部屋の窓は中庭に面しており、外の様子を窺い知ることができた。大学院生二年目の冬の頃である。当時の酒井グループは一学年上の藤田先生、大谷先生、そして私の3名であり、それぞれがRB遺伝子のプロモーター解析の研究を文字通り昼夜を問わず実験や議論に勤しんでおり、抄読会もまた同様であった。その日の抄読会では、2本の論文が紹介された。一つは、p21がCDKを阻害しRB機能を活性化させるという論文(1)、もう一つは、そのp21がp53により誘導されるという論文(2)であった。私はその紹介をほんやりと聞いていたのだが、酒井先生はこれらの論文に強くインスパイアされ、新たな研究仮説を一気に構築し、熱く述べられていた。私はその時の酒井先生の気迫と、窓の外の凛としながらも穏やかな日差しの小春日和の対比が妙におかしく、今でもその瞬間の景色が脳裏に焼き付いている。

そして、この時に述べられた仮説が、私のライフワークの HDAC 阻害剤の研究に繋がり、また酒井先生ご自身の「RB 再活性化」戦略、そして MEK 阻害剤 trametinib を始めとする分子標的抗がん剤の発見に至った契機となった瞬間だと思うと感慨深く、そして、なによりあの「原風景」の先に、多くのがん患者の救済があったと思うと、その場に居合わせたことをとても光栄に思う。

酒井先生の創薬センターでのさらなる展開とご活躍を祈念いたします。

- 1) Cell. 1993; 75: 805-16.
- 2) Cell. 1993; 75; 817-25.

# がん予防ジュースの開発:分子標的癌予防医学教授退官、 創薬センター長就任に寄せて

京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学

増田 光治

酒井先生のライフワークであるがんの診断、治療、予防の研究のうち、私は主に予防研究に参加させて頂き、終始丁寧且つ的確なご指導を頂きました。

酒井先生の元で学んだことは多いですが、物事の本質を求め、重要と判断したことに粘り強く取り組む、 そのような姿勢を近くから見せて頂いたことが私にとって最大の無形の財産となっています。

それに対して、有形の財産が、まだ未完ではありますが、基礎研究に基づいた根拠ある"がん予防ジュースの創製"であると思っています。予防研究の最終目標の1つであり、夢のような話にも聞こえますが、夢は"見るだけのもの"ではなく、"いつかかなうもの、かなえるための目標"であると信じて、この研

究テーマに参加させて頂いています。

膨大な時間が掛かる研究テーマですが、世に問うものを完成させるまで是非ご一緒させて頂き、まだまだ御指導を仰ぎたいと思っております。そのためにも、今後もご健康にはくれぐれもご留意頂き、第一線で益々ご活躍され、後進を鼓舞し続けて頂けることを切に祈念いたしております。



恒例のスタッフ懇親会 魚善にて鱧松を食す 左から渡邉先生、酒井先生、堀中先生



講演前の一風景



平成 26 年 12 月 6 日 新世代のがん分子標的療法開発戦略シンポジウム 国立京都国際会館大会議場

# 酒井先生、ありがとうございました。

京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学

渡邉 元樹

酒井先生、今まで本当にお世話になりました。

思えば今から 12 年前、消化器内科医として日々の診療に明け暮れ、研究になど縁もなかった私にお声がけ下さり、右も左も分からぬ私をここまでご指導いただきまして、誠にありがとうございました。素人の妄想じみた仮説にも先生は静かに耳を傾けられ、納得いくまで、とことん自由に実験するのを見守って下さいました。おかげで未熟ながらも研究者として自立することができました。朝から晩まで胃カメラ・大腸カメラを握りしめていたあの頃も、私にとって貴重な財産ですが、スコープをピペットマンに持ちかえた今、まさに天職を得たものと、充実した毎日を過ごしております。これもひとえに先生の暖かいご指導のおかげと感謝しております。

どうかお身体にお気を付けて、創薬センターでのさらなるご活躍を心よりお祈り申し上げます。

# 創薬センター設立、おめでとうございます

京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学

飯泉 陽介

酒井先生、御退官および創薬センターでの新たな出発、おめでとうございます。ケミカルバイオロジーの修行を受けた若者として本学に呼んでいただき、約10年間お世話になっております。半田研究室での研究生活が6年半ですので、実は予防医学教室の方が長くなっています。予防医学教室には、粗削り、半田研究室で粗く削られた?状態で来て、色々とご迷惑をかけておりますが、暖かく見守っていただき感謝しております。予防医学教室に来てはじめて、論文や研究費申請書の書き方を教わることができ、それが自分の自信につながっております。また、明確な目標に向かい、徹底的に突き進む姿勢など、とても勉強になっております。さらに、研究を進める上で、研究室を支える上で、多様な問題が生じ、それに対して骨を折られているところを見てきて、立場が上になられても大変なんだなあと痛感しております。新学術領域研究がまだ3年間ありますので、これからも色々とお世話になりますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

# 夏ミカンと若葉マーク

京都府立医科大学大学院 創薬医学 講師

堀中 真野

(京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学 2008 年修了)

15年ほど前、初めて酒井先生の研究室にお邪魔しました。酒井先生は、穏やかでとてもお話のしやすい、気さくな先生という印象でした。そのおかげで、すぐに私の緊張は解け、その場でいろいるなお話をさせていただきました。中でも、一番記憶に残っている話題が「出身地」でした。私の故郷は、愛媛県の西端に位置する佐田岬半島という、細長い半島の先端に近い町です。温暖な気候と海に囲まれた地形から、様々な品種のミカンの栽培に向いた土地であり、半島の斜面にはミカン畑が並んでいます。そんな何気ない私の地元の話を聞いてくださった酒井先生が、「ほぉ、愛

媛かぁ~。いいね、僕も出身は和歌山だし、お互い、地元はミカンが有名だね。」と笑顔で言ってくださったのを覚えています。この「ミカンの産地生まれ」という「縁」か



ミカン畑の一角



佐田岬灯台から見た海



ミカン段々畑

ら始まりましたが、その後、10年ほどして、酒井先生との「縁」を、さらに知る機会がありました。

酒井先生の近年の御講演スライドの中に、酒井先生のご祖父様にあたる酒井真之丞先生のお話と、その 真之丞先生の設立された酒井製薬のお話を聞かれた方は多いかと思います。和歌山の名産品であった夏ミ カンから、クエン酸を抽出・精製する技術を世界で初めて開発されたのが真之丞先生でした。(このお話 は私たちにとっても非常に興味深く、現在の酒井先生のがん創薬研究に至った、重要な原点の一つと思い ます。)数年前に、酒井先生が和歌山のご実家の書物などを整理された際、当時の貴重な写真や書籍が見

つかりました。その中には、不思議なことに私の 良く知る地名や人名が記されていました。さらに 詳しいお話をうかがうと、当時の酒井製薬の工場 の一つが、私の生まれ育った町にあったこと、私 が2歳の頃から通っていた保育園が、実は眞之丞 先生の作られた酒井製薬の工場跡地に立ってい た、ということが分かりました。その工場として 使われていた建物の一部は、まだ残っていました が、当時の私は何も知らず、その前を毎日通って いました。眞之丞先生の記録に、この工場に勤め ておられた方のお名前まで残されていたことか ら、4年前の年末年始の帰省の際に、その方の親



元・酒井製薬工場の建物の 一部(現在は農具やミカンの 倉庫として使われています。)



元・酒井製薬工場の建物の 一部の天井(梁が立派でし た。)

族の方々にお話を聞きに行ってみました。すると、皆さん、「真之丞さんのことやろか?」と、覚えてられるのです!私も驚きましたが、「私の職場の上司の先生が、その真之丞さんのお孫さんにあたる方やけん、今日、お話聞きに来さしてもろたんよ。」と話すと、今度は私の方が驚かれました。世間って、狭すぎる!と感じました。ミカンの産地は愛媛県内に沢山ありますが、その中で、まさか最も和歌山から遠い、愛媛の最西端の佐田岬半島に工場を・・・・。もっと交通の便のいい土地もあったろうに、と不思議に思いましたが、よくよく考えますと、当時の佐田岬半島への陸からのアクセスは決してよいとは言えなかった分、港を通じて船での輸送が主だったようです。なので、おそらくは工場にて精製されたクエン酸を和歌山まで運搬する手段として航路を使うことで、輸送コストの面などにおいて、メリットが大きかったためと思われます。確かに、工場跡地は海に面したミカン山の麓にあり、工場から海岸までは緩やかな斜面になっていました。いずれにしても、当時の酒井真之丞先生が選んでくださった工場設置の町が、私の故郷だったというのも、偶然とはいえ、本当に不思議な「縁」を感じてしまいます。

酒井先生の研究室でがん研究を学び、まだ15年ほどですが、他にも書ききれないくらいのエピソードがあります。日々の研究の中で得られた実験結果に対しても、酒井先生の視点は細やかで、時にはかなりの変化球に思えることも度々ありました。そこから、実験結果の解釈の面白さと難しさも学びました。そんなある日、酒井先生の研究室の教員として研究を続けさせていただくお話をいただきました。私の人生の中で、大きな歯車が動き始めた日です。この日、酒井先生は「若葉マーク」を3つ、背中に貼ってくださいました。(もちろん、見えない若葉マークです。)そして、「これから、1つずつ、その若葉マークを取っていけるよう、頑張って。3つ取れたら合格、一人前です。」と。そこから、研究の進む時も、足踏みをする時もありましたし、院生と一緒に研究の苦労も喜びも感じることもありました。研究の節目や、仕事を完遂できた時には、酒井先生は「若葉マーク、1つ取れたね!」と言ってくださいました。そして、とうとう、少し前に「ようやく、3つ目も取れたね。このまま頑張ってほしい。」と言っていただきました

(泣)。 ・・・・ですが、私の中では、まだまだ、「若葉マーク」の最後の1枚は残ったままだと思っています。正直、今でも、酒井先生とのディスカッションの中で、自分自身、見解や考察が不十分であると気づかされることが度々です。その都度、改めて、学びの途中であることを実感しています。

そしてこの度、来年度より、幸運にも酒井先生と現・研究チームのメンバーと一緒に、新設される創薬センターおよび創薬医学講座にて創薬研究に携わることができることとなりました。酒井先生が、この京都府立医科大学に残って研究を続けてくださることがなによりも嬉しいことでした。ただ、その喜びとともに、初期メンバーとして参画する責任の重さもひしひしと感じています。。。「今まで通り、チームで頑張ろう!」と酒井先生は仰ってくださいます。今後、創薬医学での研究成果を、一つでも多く世に出したいという想いは、メンバー全員共通の大きな目標でもあります。さらに、酒井先生の奥様の亮子さんにも、いつも心強い励ましをいただいています。(いつも有難うございます!)

この京都府立医科大学の創薬センター・創薬医学講座の一員として、私も、これからより一層精進していきたいと思います。最後になりましたが、酒井先生、ご退官と創薬センター・センター長ご就任、本当におめでとうございます!そして、今後とも、引き続きどうぞよろしくお願いいたします!



穏やかな宇和海

酒井敏行業績

### [和文著書]

#### 【単著】

- 1. 遺伝学のトピックス 癌抑制遺伝子とは?, "眼科診療プラクティス 16 眼科診療に役立つ遺伝学", 文 光堂, 1995, 114-5
- 2. 悪性腫瘍, "分子予防医学", 医学書院, 1999, 254-9
- 3. がんの遺伝子調節化学予防(化学療法), "がん化学予防の最前線", 医療ジャーナル社, 2000, 95-103
- 4. 発癌のメカニズムと分子標的予防, "分子予防環境医学", 本の泉社, 2003, 129-36, 編集も担当
- 6. 細胞周期, "新臨床腫瘍学", 南江堂, 2006, 19-21
- 7. 細胞周期, "新臨床腫瘍学 改定第2版", 南江堂, 2009, 25-7
- 8. 細胞周期, "新臨床腫瘍学 改定第 3 版", 南江堂, 2012, 22-4

#### 【共著】

- 1. 消化管の局所免疫能 Peyer 板細胞における免疫記憶細胞の誘導, "消化器と免疫", 日本医学館, 1986, 17:67-70, 青池晟、小山邦彦、本井重博、六反一仁、中村圭也、酒井敏行、細川友秀、川井啓市
- 2. Cimetidine の消化管局所免疫能に及ぼす影響, "6th Histamine Receptor Symposium", Excerpta Medica, 1987, 41-4, 青池晟、小山邦彦、六反一仁、中村圭也、酒井敏行、本井重博、細川友秀、川井 啓市
- 3. 第 VI 部 培養細胞実験法 第 11 章 腫瘍細胞, "プロスタグランジン研究法 (下)", 東京化学同人, 1987, 7: 94-101, 福島雅典、酒井敏行
- 4. インターロイキン 3 (IL-3) により誘導される肥満細胞様細胞の増殖に及ぼす各種ケミカルメディエーターの影響, "7th Histamine Receptor Symposium", ライフ・サイエンス出版, 1987, 7: 64-7, 青池晟、小山邦彦、吉田明子、中村圭也、酒井敏行、六反一仁、細川友秀、川井啓市
- 5. 蛋白合成阻害剤シクロヘキシミドによる細胞障害保護効果, "Cyto-protection & biology", 蟹書房, 1987, 6: 197-201, 酒井敏行、青池晟、丸井伸行、西野輔翼、福島雅典、川井啓市
- 6. 植物性フラボノイド (quercetin) のヒト胃癌培養細胞増殖に対する抑制効果-特に細胞周期に及ぼす影響について-, "Cyto-protection & biology", 蟹書房, 1990, 8: 209-16, 吉田光範、丸井伸行、酒井敏行、細川暢子、松川義純、青池晟、川井啓市
- 7. 遺伝子レベルでの発生論, "胃 形態とその機能 第 2 版", 医学書院, 1994, 326-30, 酒井敏行、川井啓市
- 8. アンモニアのヒト胃癌培養細胞の細胞周期に与える影響, "Cyto-protection & biology", 癌と化学療法社, 1994, 12: 15-8、松井亮好、松川義純、酒井敏行、中村圭也、青池晟、川井啓市
- 9. フラボノイド類の細胞周期に及ぼす影響とがん予防, "がん予防食品の開発", シーエムシー出版, 1995, 101-9, 松川義純、酒井敏行、佐藤婦美子、川井啓市

- 10. フラボノイドによる発がん抑制およびそのメカニズム, "がん増殖の抑制と食品との関連", ライフサイエンス出版, 1995, 53-6, 松川義純、酒井敏行、佐藤婦美子、川井啓市
- 11. 胃癌・消化性潰瘍の遺伝について、"内科診療 Q&A"、六法出版社、1997、174-7、内藤祐二、酒井敏行
- **12.** がん予防 分子レベルのメカニズム, "がん予防食品", シーエムシー出版, 1999, 53-64, 曽和義広、酒井敏行
- 13. 細胞周期, "入門腫瘍内科学", 篠原出版新社, 2009, 42-3, 曽和義広、酒井敏行
- 14. BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤を用いた悪性黒色腫の治療における BRAF 変異診断, "遺伝子医学 MOOK(29)", メディカルドゥ, 2013, 215-20, 渡邉元樹、酒井敏行

# [英文著書]

# 【共著】

- 1. Antitumor prostaglandins, drug design, and mode of action, "Cancer Chemotherapy: Challenges for the Future", Excerpta Medica, 1987, 91-8, Sakai T., Kato T., Fukushima M.
- 2. Cytoprotective effect of cycloheximide against cytotoxicity induced by anti-tumor drugs, "CYTOPROTECTION and CYTOBIOLOGY", Cytomedica, 1989, 6:171-6, Sakai T., Aoike A., Marui N., Nishino H., Fukushima M., Kawai K.
- 3. Reversible arrest of proliferation of the gastric cancer cells in the G1 phase by quercetin, "CYTOPROTECTION and CYTOBIOLOGY", Kanishobo, 1992, 8:185-91, Yoshida M., Marui N., Sakai T., Hosokawa N., Matsukawa Y., Aoike A., Kawai K.
- 4. Cell cycle regulation in normal versus leukemic T cells., "The Cell Cycle: Regulators, Targets, and Clinical Applications", Plenum Press, 1994, 347-57, Nikaido T., Ono K., Yamamoto M., Sakai T., Magami Y.
- **5.** Butyrate as a model for "Gene-regulating chemoprevention and chemotherapy", "BioFactors", IOS Press, 2000, 12:283-7, Sowa Y., Sakai T.
- 6. Promoter of TRAIL-R2 gene, "Vitamins and Hormones", Elsevier Inc., 2004, 35-49, Yoshida T., Sakai T.
- 7. Agents that regulate DR5 and sensitivity to TRAIL, "Sensitization of Cancer Cells for Chemo/Immuno/Radio-therapy", Humana Press, 2008, 41-9, Yoshida T., Sakai T.
- 8. Tunicamycin, "Encyclopedia of Cancer", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, on line, Yoshida T., Sakai T.

#### [和文論文]

### 【単著】

- 1. RB 遺伝子のプロモーター構造およびその不活性化機構,実験医学,羊土社,1992,10:16-21
- 2. RBと網膜芽細胞腫、臨床科学、エースアート、1994、30: 1242-8
- 「分子癌疫学」の基礎的研究、日本衛生学雑誌、日本衛生学会、1995. 50: 125-8
- 4. p53 による RB 遺伝子の発現制御, 実験医学, 羊土社, 1995, 13: 45-8
- 5. 癌予防と早期発見へのアプローチ 癌予防法の開発. 予防医学と分子生物学, 公衆衛生, 医学書院, 1995, 59: 832-3
- **6.** 遺伝子調節化学予防の基礎的研究 がん増殖の抑制と食品との関連, Therapeutic Research, ライフサイエンス出版, 1995, 16: 11-3
- 7. 分子癌疫学 その現状および今後の可能性 第65回日本衛生学会奨励賞受賞講演総説,日本衛生学雑誌,日本衛生学会,1996,50:1036-46
- 8. 要因観察方法の推移,癌の臨床,篠原出版新社,1996,44:35-8
- 9. がん抑制遺伝子,産業衛生学雑誌,日本産業衛生学会,1998,40:A51
- 10. 癌の遺伝子調節化学療法(化学予防)-新しい癌の治療法(予防法)としての意義と展望,交通医学, 日本交通医学会,1999,53:178-80
- 11. これからの日本衛生学会の方向性に関する提案:総合戦略に基づいた予防・環境医学研究に向けて,日本衛生学雑誌,日本衛生学会,2006,61:96-8
- 12. 癌の「分子標的予防」 その理論と可能性 , 日本衛生学雑誌, 日本衛生学会, 2011, 66: 3-12
- 13. メラノーマに対するキナーゼ阻害剤、BIO Clinica、北隆館、2011、28: 45-8
- 14. 日本発 MEK 阻害剤 trametinib の発見, 感染・炎症・免疫, 医薬の門社, 2012, 44: 366-7
- 15. 新規 MEK 阻害剤 trametinib の開発経緯,腫瘍内科,科学評論社,2013, 11: 591-7
- 16. BRAF 阻害剤耐性化機序とその克服, 腫瘍内科, 科学評論社, 2013, 11: 671-4
- 17. キナーゼ阻害剤と創薬(MEK 阻害剤 trametinib),実験医学,羊土社,2013, 33: 204-9
- 18. メラノーマの治療に向けて 固形腫瘍への分子標的薬の開発, 実験医学, 羊土社, 2014, 32: 312-6
- 19. 平成 26 年度日本医師会医学賞受賞 癌の分子標的予防法の確立とその応用にむけての研究,日本医師会雑誌,日本医師会,2014,143:1950-2
- **20.** Trametinib, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2015, 254: 796-800
- **21.** RB 再活性化スクリーニングを用いた新規 MEK 阻害剤 trametinib (商品名 Mekinist) の発見, 臨床評価, 臨床評価刊行会, 2015, 43: 106-13
- **22.** 新しい分子標的薬の開発, がん分子標的治療, メディカルレビュー社, 2015, 12: 433-6

- 23. 特集メラノーマ 基礎から最新薬物療法まで エディトリアル, カレントテラピー, ライフメディコム, 2016, 34: 7, 編集も担当
- 24. 分子標的薬、細胞、ニュー・サイエンス社、2016, 48: 637-9

#### 【共著】

- 1. プロスタグランディン  $D_2$  によるヒト神経芽細胞腫の増殖抑制効果について、小児がん、がんの子供を守る会、1982、19: 157-9、酒井敏行、山口希、西野輔翼
- 2. 症候から検査・診断へ 嚥下困難, 綜合臨床, 永井書店, 1982, 31: 593-6, 川井啓市、山口勝通、酒井敏行
- 3. プロスタグランジン D<sub>2</sub> の抗腫瘍効果,炎症,日本炎症・再生医学会,1984,4:181-3,酒井敏行、山口希、西野輔翼、城子康子、関口守正、藤井源七郎
- 4. 種々のヒト悪性腫瘍細胞に対するプロスタグランディン D<sub>2</sub> の抗腫瘍効果, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 1984, 128: 309-11, 酒井敏行、山口希、川井啓市、西野輔翼、岩島昭夫、城子康子、関口守正、藤井源七郎
- 5. 転移性腫瘍 転移のメカニズムと診断・治療・問題点 転移と PG 合成阻害剤, 最新医学, 最新医学社, 1986, 2308-12, 酒井敏行、青池晟、川井啓市
- 6. Quercetin によるヒト胃癌細胞増殖に対する抑制効果について,和漢医薬学会誌,和漢医薬学会,1988,5:364-5,吉田光範、酒井敏行、細川暢子、丸井伸行、青池晟、西野輔翼、松本克彦、藤岡晨宏、川井啓市
- 7. Quercetin によるヒト胃癌細胞増殖に対する抑制効果について(第2報) 細胞周期に及ぼす影響, 和漢医薬学会誌,和漢医薬学会,1989,6:552-3,吉田光範、酒井敏行、細川暢子、丸井伸行、松本克彦、 藤岡晨宏、西野輔翼、青池晟
- 8. Quercetin による Colo320DM 細胞株における 17kDa 蛋白合成の抑制, 京都府立医科大学雑誌, 京都府立医科大学, 1989, 98: 619-23, 細川暢子、酒井敏行、吉田光範、丸井伸行、西野輔翼、青池晟、川井啓市
- 9. Quercetin によるヒト胃癌細胞増殖に対する抑制効果, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 1990, 154: 379-80, 吉田光範、酒井敏行、細川暢子、丸井伸行、松本克彦、藤岡晨宏、西野輔翼、青池晟、川井啓市
- 10. 消化性潰瘍の遺伝子解析, 臨床科学, エースアート, 1993, 29: 862-6, 松川義純、酒井敏行、東健、青池 晟、川井啓市
- 11. 公衆衛生学的に有用な新しい癌体質診断法の開発,病態生理,永井書店,1994,13:468-72,酒井敏行、川井啓市
- 12. RB 遺伝子のエピジェネティックな異常による発癌の可能性,実験医学,羊土社,1995,13:80-2,藤田直子、酒井敏行
- 13. 遺伝子調節による予防,日本外科学会雑誌,日本外科学会,1998,99:373-8,中野且敬、山岸久一、岡隆宏、酒井敏行
- 14. p53 と p21/WAF1 を標的とした分子治療,現代医療,現代医療社,2000,32:2406-10, 曽和義広、酒井 敏行

- 15. 発癌感受性に対する食物成分による分子修飾,癌の臨床,篠原出版新社,2000,46:1421-4,酒井敏行、神山順、曽和義広
- 16. 特集「癌化学療法―最近の進歩―」基礎医学の立場から、京都府立医科大学雑誌、京都府立医科大学、2001, 110: 571-5、曽和義広、酒井敏行
- 17. 遺伝子調節化学予防—発癌の遺伝子異常に基づいた新しい予防法の開発—, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2003, 204: 3-6, 神山順、酒井敏行
- 18. 癌の遺伝子調節化学予防法—癌の「分子標的予防法」のモデルとして—, 日本衛生学雑誌, 日本衛生学会, 2003, 58: 267-74, 曽和義広、酒井敏行
- 19. 癌の "遺伝子調節化学療法" および "遺伝子調節化学予防" の開発, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2003, 207: 30-4, 吉田達士、酒井敏行
- 20. 癌の化学療法・予防法へのゲノミクスの利用, 生体の科学, 金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院, 2003, 54: 386-92, 曽和義広、酒井敏行
- **21.** フラボノイドによるがん増殖抑制機構,血液・腫瘍科,科学評論社,2003,47:571-4,吉田達士、酒井敏行
- 22. ヒトがん化学予防研究への応用, がん分子標的治療, メディカルレビュー社, 2004, 2: 152-8, 与五沢真吾、 西野輔翼、酒井敏行
- 23. 発癌抑制に係わる食品成分について,日本食品新素材研究会誌,食品新素材協議会,2005,8:9-16,吉田 達士、酒井敏行
- 24. 大腸癌予防試験における分子生物学的指標開発の意義,日本分子腫瘍マーカー研究会誌,日本分子腫瘍マーカー研究会,2007,22:11,石川秀樹、松浦成昭、田辺正喜、川村夏子、酒井敏行
- **25.** 発癌の分子機構に基づいた癌の"分子標的予防"研究, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2008, 227: 147-8, 曽和義広、酒井敏行
- **26.** 食品成分による癌の「分子標的予防法」の開発, FFI ジャーナル, FFI ジャーナル編集委員会, 2008, 213: 537-44, 堀中真野、酒井敏行
- **27.** 癌とエピジェネティクス,京都府立医科大学雑誌,京都府立医科大学,2009,118:515-21,曽和義広、酒井敏行
- **28.** 食品の機能と疾病リスク低減,機能性食品の展望, UBM ジャパン, 2010, 45: 76-9, 西野輔翼、酒井敏行
- 29. Ras·Raf·MEK·ERK 経路,日本臨牀,日本臨牀社,2012, 70: 63-6,曽和義広、酒井敏行
- **30.** セサミンによるがん細胞増殖抑制効果, Functional Food, フジメディカル出版, 2013, 7: 102-6, 渡邉元樹、酒井敏行
- 31. 新規 MEK 阻害剤 CH5126766 は RAF を介したフィードバック再活性化の抑制により ERK シグナルをより強く阻害する,分子消化器病学,先端医学社,2013,10:395-9,石井暢也、ニール・ローゼン、青木裕子、酒井敏行
- 32. 悪性黒色腫の BRAF 変異診断と臨床へのインパクト, 最新医学, 最新医学社, 2014, 69: 2548-52, 和田誠、 酒井敏行

- **33.** エピジェネティクスを標的にする分子標的治療, 日本臨牀, 日本臨牀社, 2015, 73: 1263-7, 曽和義広、 酒井敏行
- 34. 腸内細菌叢の改変によるがん予防臨床試験,日本分子腫瘍マーカー研究会誌,日本分子腫瘍マーカー研究会,2015,30:5-6,石川秀樹、酒井敏行
- 35. 低用量アスピリンによる大腸発がん予防,日本血栓止血学会誌,日本血栓止血学会,2016,27:29-33,宮本真吾、石川秀樹、若林敬二、酒井敏行、武藤倫弘
- 36. 新規がん分子標的治療薬の開発, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2016, 258: 367-71, 曽和義広、酒井敏行
- 37. ユニークな創薬戦略により見出された MEK 阻害剤トラメチニブ, 実験医学, 羊土社, 2018, 36: 1546-9, 酒井敏行、山口尚之
- 38. HDAC 阻害剤の作動原理と臨床導入の状況 (がん治療を中心に), 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2018, 266: 830-3, 曽和義広、酒井敏行

### [英文論文]

- 1. Prostaglandin D<sub>2</sub> inhibits the proliferation of various human cancer cell lines., *Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine*, 1982, 91:665-7, Sakai T., Yamaguchi N., Nishino H.
- 2. The effect of prostaglandin D<sub>2</sub> on the proliferation of normal and malignant mouse fibroblasts., *Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine*, 1982, 91:669-71, Nishino H., Sakai T., Yamaguchi N.
- 3. Inhibition of mouse hepatoma growth *in vitro* and *in vivo* by prostaglandin D<sub>2</sub>., *Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine*, 1982, 91:1019-21, Sakai T., Sugihara H., Yamaguchi N., Nishino H.
- 4. Prostaglandin D<sub>2</sub> inhibits the proliferation of human neuroblastoma cells., *Cancer Letters*, 1983, 17:289-94, Sakai T., Yamaguchi N., Kawai K., Nishino H., Iwashima A.
- 5. Inhibitory effect of prostaglandin D<sub>2</sub> on the proliferation of mouse fibroblasts transformed by simian virus 40., *Journal of Nutrition, Growth and Cancer*, 1983, 1:211-6, Nishino H., Sakai T.
- 6. Anti-tumor activity of endotoxin depends on activation of serum complement fragments., *Gastroenterologia Japonica*, 1983, 18:436-9, Yamaguchi N., Sakai T., Yoshida S., Katayama Y., Kawai K.
- 7. Prostaglandin D<sub>2</sub> inhibits the proliferation of human malignant tumor cells., *Prostaglandins*, 1984, 27:17-26, Sakai T., Yamaguchi N., Shiroko Y., Sekiguchi M., Fujii G., Nishino H.
- 8. Effect of prostaglandin  $D_2$  for the uptake of 2-deoxy-D-glucose and 5-fluorouracil in human gastric cancer cells., **Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine**, 1985, 94:1029-34, Hasegawa T., Sakai T., Nishino H.
- 9. Inhibition of malignant tumor growth by prostaglandin D<sub>2</sub>., *Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine*, 1986, 95:1523-34, Sakai T.
- **10.** Site and mechanism of growth inhibition by prostaglandins. IV. Effect of cyclopentenone prostaglandins on cell cycle progression of G<sub>1</sub>-enriched HeLa S3 cells., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988, 245:294-8, Ohno K., Sakai T., Fukushima M., Narumiya S., Fujiwara M.
- 11. Inhibitory effect of natural carotenes on the growth of human malignant cells., *Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine*, 1988, 97:1097-102, Nishino H., Takayasu J., Hasegawa T., Kimura O., Kohmura E., Murakoshi M., Okuzumi J., Sugawa N., Hosokawa N., Sakai T., Sugimoto T., Imanishi J., Iwasaki R.
- 12. Protection by cycloheximide against cytotoxicity induced by vincristine, colchicine, or  $\Delta^{12}$  prostaglandin  $J_2$  on human osteosarcoma cells., *Cancer Research*, 1989, 49:1193-6, Sakai T., Aoike A., Marui N., Kawai K., Nishino H., Fukushima M.
- 13. Inhibitory effects of α-carotene on proliferation of the human neuroblastoma cell line GOTO., *Journal of the National Cancer Institute*, 1989, 81:1649-52, Murakoshi M., Takayasu J., Kimura O., Kohmura E., Nishino H., Iwashima A., Okuzumi J., Sakai T., Sugimoto T., Imanishi J., Iwasaki R.
- 14. The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells., *FEBS Letters*, 1990, 260:10-3., Yoshida M., Sakai T., Hosokawa N., Marui N., Matsumoto K., Fujioka A., Nishino H., Aoike A.
- **15.** N-myc suppression and cell cycle arrest at G<sub>1</sub> phase by prostaglandins., *FEBS Letters*, 1990, 270:15-8, Marui N., Sakai T., Hosokawa N., Yoshida M., Aoike A., Kawai K., Nishino H., Fukushima M.
- **16.** Inhibitory effect of quercetin on the synthesis of a possibly cell-cycle-related 17-kDa protein, in human colon cancer cells., *International Journal of Cancer*, 1990, 45:1119-24, Hosokawa N., Hosokawa Y., Sakai T., Yoshida M., Marui N., Nishino H., Kawai K., Aoike A.

- 17. Flavonoids inhibit the expression of heat shock proteins., *Cell Structure and Function*, 1990, 15:393-401, Hosokawa N., Hirayoshi K., Nakai A., Hosokawa Y., Marui N., Yoshida M., Sakai T., Nishino H., Aoike A., Kawai K., Nagata K.
- 18.  $\Delta^{12}$ -prostaglandin  $J_2$  mimics heat shock in inducing cell cycle arrest at  $G_1$  phase., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1991, 179:1662-9, Marui N., Nishino H., Sakai T., Aoike A., Kawai K., Fukushima M
- 19. Allele-specific hypermethylation of the retinoblastoma tumor-suppressor gene., *American Journal of Human Genetics*, 1991, 48:880-8, Sakai T., Toguchida J., Ohtani N., Yandell D.W., Rapaport J.M., Dryja T.P.
- 20. Oncogenic germ-line mutations in Sp1 and ATF sites in the human retinoblastoma gene., *Nature*, 1991, 353:83-6, Sakai T., Ohtani N., McGee T.L., Robbins P.D., Dryja T.P.
- **21.** CpG methylation inactivates the promoter activity of the human retinoblastoma tumor-suppressor gene., *Oncogene*, 1993, 8:1063-7, Ohtani-Fujita N., Fujita T., Aoike A., Osifchin N.E., Robbins P.D., Sakai T.
- **22.** Genistein arrests cell cycle progression at G<sub>2</sub>-M., *Cancer Research*, 1993, 53:1328-31, Matsukawa Y., Marui N., Sakai T., Satomi Y., Yoshida M., Matsumoto K., Nishino H., Aoike A.
- 23. ADP-ribosylation of the rho A gene product by botulinum C3 exoenzyme causes Swiss 3T3 cells to accumulate in the G<sub>1</sub> phase of the cell cycle., *Oncogene*, 1993, 8:1449-55, Yamamoto M., Marui N., Sakai T., Morii N., Kozaki S., Ikai K., Imamura S., Narumiya S.
- **24.** Effect of tumor suppressors on cell cycle-regulatory genes: RB suppresses p34<sup>cdc2</sup> expression and normal p53 suppresses cyclin A expression., *Experimental Cell Research*, 1994, 210:94-101, Yamamoto M., Yoshida M., Ono K., Fujita T., Ohtani-Fujita N., Sakai T., Nikaido T.
- 25. Identification of a p53 binding site in the human retinoblastoma susceptibility gene promoter., *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269:6383-9, Osifchin N.E., Jiang D., Ohtani-Fujita N., Fujita T., Carroza M., Kim S.- J., Sakai T., Robbins P.D.
- **26.** A silencer element in the retinoblastoma tumor-suppressor gene., *Oncogene*, 1994, 9:1703-11, Ohtani-Fujita N., Fujita T., Takahashi R., Robbins P.D., Dryja T.P., Sakai T.
- **27.** The retinoblastoma binding factor 1 (RBF-1) site in RB gene promoter binds preferentially E4TF1, a member of the Ets transcription factors family., *Oncogene*, 1994, 9:1839-46, Savoysky E., Mizuno T., Sowa Y., Watanabe H., Sawada J., Nomura H., Ohsugi Y., Handa H, Sakai T.
- **28.** Apigenin induces morphological differentiation and G2-M arrest in rat neuronal cells., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 204:578-84, Sato F., Matsukawa Y., Matsumoto K., Nishino H., Sakai T.
- 29. Effect of ammonia on cell-cycle progression of human gastric cancer cells., *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1995, S79-81, Matsui T., Matsukawa Y., Sakai T., Nakamura K, Aoike A, Kawai K.
- **30.** Identification of an RB-responsive region in the 5' untranslated region of the RB gene., *Cancer Letters*, 1996, 101:149-57, Fujita T., Ohtani-Fujita N., Sakai T.
- **31.** ATF site of human RB gene promoter is a responsive element of myogenic differentiation., *FEBS Letters*, 1996, 397:219-24, Okuyama Y., Sowa Y., Fujita T., Mizuno T., Nomura H., Nikaido T., Endo T., Sakai T.

- **32.** Effects of quercetin and/or restraint stress on formation of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colons., *Oncology*, 1997, 54:118-21, Matsukawa Y., Nishino H., Okuyama Y., Matsui T., Matsumoto T., Matsumura S., Shimizu Y., Sowa Y., Sakai T.
- 33. Butyrate activates the WAF1/Cip1 gene promoter through Sp1 sites in a p53-negative human colon cancer cell line., *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272:22199-206, Nakano K., Mizuno T., Sowa Y., Orita T., Yoshino T., Okuyama Y., Fujita T., Ohtani-Fujita N., Matsukawa Y., Tokino T., Yamagishi H., Oka T., Nomura H., Sakai T.
- **34.** Molecular cloning and characterization of the human p27<sup>Kip1</sup> gene promoter., *FEBS Letters*, 1997, 411:1-6, Minami S., Ohtani-Fujita N., Igata E., Tamaki T., Sakai T.
- 35. Retinoblastoma binding factor 1 site in the core promoter region of the human RB gene is activated by hGABP/E4TF1., *Cancer Research*, 1997, 57:3145-8, Sowa Y., Shiio Y., Fujita T., Matsumoto T., Okuyama Y., Kato D., Inoue J., Sawada J., Goto M., Watanabe H., Handa H., Sakai T.
- **36.** Ammonia inhibits proliferation and cell cycle progression at S-phase in human gastric cells., *Digestive Diseases and Sciences*, 1997, 42:1394-9, Matsui T., Matsukawa Y., Sakai T., Nakamura K., Aoike A., Kawai K.
- 37. Histone deacetylase inhibitor activates the WAF1/Cip1 gene promoter through the Sp1 sites., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 241:142-50, Sowa Y., Orita T., Minamikawa S., Nakano K., Mizuno T., Nomura H., Sakai T.
- 38. Hypermethylation in the retinoblastoma gene is associated with unilateral, sporadic retinoblastoma., *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 1997, 98:43-9, Ohtani-Fujita N., Dryja T.P., Rapaport J.M., Fujita T., Matsumura S., Ozasa K., Watanabe Y., Hayashi K., Maeda K., Kinoshita S., Matsumura T., Ohnishi Y., Hotta Y., Takahashi R., Kato M.V., Ishizaki K., Sasaki M.S., Horsthemke B., Minoda K., Sakai T.
- **39.** Promoter activation and following induction of the p21/WAF1 gene by flavone is involved in G<sub>1</sub> phase arrest in A549 lung adenocarcinoma cells., *FEBS Letters*, 1998, 437:61-4, Bai F., Matsui T., Ohtani-Fujita N., Matsukawa Y., Ding Y., Sakai T.
- 40. p53 independent activation of the gadd45 promoter by  $\Delta^{12}$ -prostaglandin  $J_2$ ., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 251:648-52, Ohtani-Fujita N., Minami S., Mimaki S., Dao S., Sakai T.
- **41.** p53-independent induction of WAF1/Cip1 is correlated with osteoblastic differentiation by vitamin D<sub>3</sub>., *Cancer Letters*, 1998, 129:61-8, Matsumoto T., Sowa Y., Ohtani-Fujita N., Tamaki T., Takenaka T., Kuribayashi K., Sakai T.
- **42.** Cell cycle-dependent modulation of promoter activities of RB and WAF1/Cip1 genes., *Japanese Journal of Cancer Research*, 1998, 89:626-33, Matsumoto T., Ohtani-Fujita N., Sowa Y., Bai F., Nikaido T., Tamaki T., Sakai T.
- **43.** Features of replicative senescence induced by direct addition of antennapedia-p16<sup>INK4A</sup> fusion protein to human diploid fibroblasts., *FEBS Letters*, 1998, 427:203-8, Kato D., Miyazawa K., Ruas M., Starborg M., Wada I., Oka T., Sakai T., Peters G., Hara E.
- 44. Differential activity of a variant form of the human Id-1 protein generated by alternative splicing., *FEBS Letters*, 1998, 436:169-73, Tamura Y., Sugimoto M., Ohnishi K, Sakai T., Hara E.
- **45.** Sp3, but not Sp1, mediates the transcriptional activation of the p21/WAF1/Cip1 gene promoter by histone deacetylase inhibitor., *Cancer Research*, 1999, 59:4266-70, Sowa Y., Orita T., Minamikawa-Hiranabe S., Mizuno T., Nomura H., Sakai T.

- **46.** The ubiquitous transcription factor NF-Y positively regulates the transcription of human p27<sup>Kip1</sup> through a CCAAT box located in the 5'-upstream region of the p27<sup>Kip1</sup> gene., *FEBS Letters*, 1999, 455:281-5, Kamiyama J., Inoue T., Ohtani-Fujita N., Minami S., Yamagishi H., Sakai T.
- 47. Low frequency of oncogenic mutations in the core promoter region of the RB1 gene., *Human Mutation*, 1999, 13:410-1, Fujita T., Ohtani-Fujita N., Sakai T., Rapaport J.M., Dryja T.P., Kato M.V., Ishizaki K., Sasaki M.S., Hotta Y., Maeda K., Kinoshita S., Ohnishi Y., Minoda K.
- 48. Growth inhibition of A549 human lung adenocarcinoma cells by L-canavanine is associated with p21/WAF1 induction., *Japanese Journal of Cancer Research*, 1999, 90:69-74, Ding Y., Matsukawa Y., Ohtani-Fujita N., Kato D., Dao S., Fujii T., Naito Y., Yoshikawa T, Sakai T., Rosenthal G.A.
- **49.** Molecular cloning and functional characterization of the upstream promoter region of the human p73 gene., **DNA Research**, 1999, 6:347-51, Ding Y., Inoue T., Kamiyama J., Tamura Y., Ohtani-Fujita N., Igata E., Sakai T.
- **50.** Molecular cloning and functional analysis of the murine bax gene promoter., *Gene*, 1999, 238:407-15, Igata E., Inoue T., Ohtani-Fujita N., Sowa Y., Tsujimoto Y., Sakai T.
- 51. Sp1 and NF-Y synergistically mediate the effect of vitamin  $D_3$  in the p27<sup>Kip1</sup> gene promoter that lacks vitamin D response elements., *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274:32309-17, Inoue T., Kamiyama J., Sakai T.
- 52. Thioredoxin-dependent redox regulation of p53-mediated p21 activation., *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274:35809-15, Ueno M., Masutani H., Arai R.J., Yamauchi A., Hirota K., Sakai T., Inamoto T., Yamaoka Y., Yodoi J., Nikaido T.
- **53.** Identification of a novel calcitonin-response element in the promoter of the human p21<sup>WAFI/CIP1</sup> gene., *Journal of Molecular Endocrinology*, 2000, 25:195-206, Evdokiou A., Raggatt L.J., Sakai T., Findlay D.M.
- 54. Characterization of the promoter of the murine *mac25* gene., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 279:251-7, Kanemitsu N., Kato M.V., Miki T., Komatsu S., Okazaki Y., Hayashizaki Y., Sakai T.
- 55. Activation of the p21<sup>WAF1/CIP1</sup> promoter independent of p53 by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) through the Sp1 sites., *Oncogene*, 2000, 19:5712-9, Huang L., Sowa Y., Sakai T., Pardee A.B.
- 56. Expression and role of p27<sup>kip1</sup> in neuronal differentiation of embryonal carcinoma cells., *Molecular Brain Research*, 2000, 77:209-21, Sasaki K., Tamura S., Tachibana H., Sugita M., Gao Y., Furuyama J., Kakishita E., Sakai T., Tamaoki T., Hashimoto-Tamaoki T.
- 57. Clinical significance of cathepsin E in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma., *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15:1333-8, Uno K., Azuma T., Nakajima M., Yasuda K., Hayakumo T., Mukai H., Sakai T., Kawai K.
- **58.** Involvement of the Oct-1 regulatory element of the *gadd45* promoter in the p53-independent response to ultraviolet irradiation., *Cancer Research*, 2001, 61:1187-95, Takahashi S., Saito S., Ohtani N., Sakai T.
- 59. Correlation between induction of the mac25 gene and antiproliferative effects of  $1\alpha,25(OH)2-D_3$  on breast cancer and leukemic cells., *International Journal of Molecular Medicine*, 2001, 7:515-20, Kanemitsu N., Kato M.V., Bai F., Miki T., Inoue T., Sakai T.
- **60.** SMRT as a T3SF-binding protein., *International Journal of Oncology*, 2001, 18:985-9, Onishi K., Kato M.V., Bai F., Sakai T.

- 61. Promoter structure and transcription initiation sites of the human death receptor 5/TRAIL-R2 gene., *FEBS Letters*, 2001, 507:381-5, Yoshida T., Maeda A., Tani N., Sakai T.
- **62.** Aromatic hydrocarbon receptor-driven *Bax* gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals., *Nature Genetics*, 2001, 28:355-60, Matikainen T., Perez G.I., Jurisicova A., Pru J.K., Schlezinger J.J., Ryu H.Y., Laine J., Sakai T., Korsmeyer S.J., Casper R.F., Sherr D.H., Tilly J.L.
- 63. Quercetin enhances tumorigenicity induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in the duodenum of mice., *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2002, 6:235-9, Matsukawa Y., Nishino H., Yoshida M., Sugihara H., Katsura K., Takamatsu T., Okuzumi J., Matsumoto K., Sato-Nishimori F., Sakai T.
- **64.** The characterization of the human Siah-1 promoter., *FEBS Letters*, 2002, 512:223-6, Maeda A., Yoshida T., Kusuzaki K., Sakai T.
- **65.** Molecular cloning and characterization of the human p19<sup>INK4d</sup> gene promoter., *FEBS Letters*, 2002, 517:272-6, Matsuzaki Y., Miyazawa K., Yokota T., Hitomi T., Yamagishi H., Sakai T.
- 66. E7 proteins from oncogenic human papillomavirus types transactivate p73: role in cervical intraepithelial neoplasia., *British Journal of Cancer*, 2002, 86:263-8, Brooks L.A., Sullivan A., O'Nions J., Bell A., Dunne B., Tidy J.A., Evans D.J., Osin P., Vousden K.H., Gusterson B., Farrell P.J., Storey A., Gasco M., Sakai T., Crook T.
- **67.** Isoliquiritigenin inhibits the growth of prostate cancer., *European Urology*, 2003, 43:580-6, Kanazawa M., Satomi Y., Mizutani Y., Ukimura O., Kawauchi A., Sakai T., Baba M., Okuyama T., Nishino H., Miki T.
- **68.** Regulation of the growth arrest and DNA damage-inducible gene 45 (GADD45) by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in vascular smooth muscle cells., *Circulation Research*, 2003, 93:e38-47, Bruemmer D., Yin F., Liu J., Berger J.P., Sakai T., Blaschke F., Fleck E., Van Herle A.J., Forman B.M., Law R.E.
- **69.** p53-independent induction of Gadd45 by histone deacetylase inhibitor: coordinate regulation by transcription factors Oct-1 and NF-Y., *Oncogene*, 2003, 22:7762-73, Hirose T., Sowa Y., Takahashi S., Saito S., Yasuda C., Shindo N., Furuichi K., Sakai T.
- 70. DNA damage induces transcriptional activation of p73 by removing C-EBPα repression on E2F1., *Nucleic Acids Research*, 2003, 31:6624-32, Marabese M., Vikhankaya F., Rainelli C., Sakai T., Broggini M.
- **71.** Histone deacetylase inhibitors -Promising agents for 'gene-regulating chemoprevention' and 'molecular-targeting prevention' of cancer-., *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2003, 8:157-60, Matsuzaki Y., Sowa Y., Hirose T, Yokota T., Sakai T.
- 72. 15-Deoxy-Δ<sup>12,14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub> induces apoptosis through activation of the CHOP gene in HeLa cells., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 311:17-23, Saito S., Takahashi S., Takagaki N., Hirose T., Sakai T.
- 73. p15<sup>INK4b</sup> in HDAC inhibitor-induced growth arrest., *FEBS Letters*, 2003, 554:347-50, Hitomi T., Matsuzaki Y., Yokota T., Takaoka Y., Sakai T.
- 74. Activation of protein kinase C promotes human cancer cell growth through downregulation of p18<sup>INK4c</sup>., *Oncogene*, 2004, 23:5409-14, Matsuzaki Y., Takaoka Y., Hitomi T., Nishino H., Sakai T.
- **75.** Histone deacetylase inhibitors activate *INK4d* gene through Sp1 site in its promoter., *Oncogene*, 2004, 23:5340-9, Yokota T., Matsuzaki Y., Miyazawa K., Zindy F., Roussel M., Sakai T.

- **76.** Histone deacetylase inhibitors upregulate death receptor 5/TRAIL-R2 and sensitize apoptosis induced by TRAIL/APO2-L in human malignant tumor cells., *Oncogene*, 2004, 23:6261-71, Nakata S., Yoshida T., Horinaka M., Shiraishi T., Wakada M., Sakai T.
- 77. Trichostatin A activates p18<sup>INK4c</sup> gene: Differential activation and cooperation with p19<sup>INK4d</sup> gene., *FEBS Letters*, 2004, 574:171-5, Yokota T., Matsuzaki Y., Sakai T.
- 78. Indole-3-carbinol activates the cyclin-dependent kinase inhibitor p15<sup>INK4b</sup> gene., *FEBS Letters*, 2004, 576:137-40, Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Kawanaka M., Sakai T.
- 79. Genistein induces gadd45 gene and G₂/M cell cycle arrest in the DU145 human prostate cancer cell line., *FEBS Letters*, 2004, 577:55-9, Oki T., Sowa Y., Hirose T., Takagaki N., Horinaka M., Nakanishi R., Yasuda C., Yoshida T., Kanazawa M., Satomi Y., Nishino H., Miki T., Sakai T.
- **80.** Apigenin induces cell cycle arrest and p21/WAF1 expression in a p53-independent pathway., *International Journal of Oncology*, 2005, 26:185-9, Takagaki N., Sowa Y., Oki T., Nakanishi R., Yogosawa S., Sakai T.
- 81. Differential response at the hGABP/E4TF1 site of retinoblastoma gene promoter in human testicular seminoma cells., *Oncology Reports*, 2005, 13:871-4, Shiraishi T., Yoshida T., Nakata S., Horinaka M., Wakada M., Mizutani Y., Miki T., Sakai T.
- **82.** Hes1 directly controls cell proliferation through the transcriptional repression of p27<sup>Kip1</sup>., *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25:4262-71, Murata K., Hattori M., Hirai N., Shinozuka Y., Hirata H., Kageyama R., Sakai T., Minato N.
- 83. Inhibitory effects of cancer cell proliferation by novel histone deacetylase inhibitors involve p21/WAF1 induction and G<sub>2</sub>/M arrest., *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28:849-53, Maeda T., Nagaoka Y., Kawai Y., Takagaki N., Yasuda C., Yogosawa S., Sowa Y., Sakai T., Uesato S.
- **84.** Fucoxanthin induces cell cycle arrest at G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase in human colon carcinoma cells through up-regulation of p21<sup>WAF1/Cip1</sup>., *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1726:328-35, Das S.K., Hashimoto T., Shimizu K., Yoshida T., Sakai T., Sowa Y., Komoto A., Kanazawa K.
- 85. Galectin-1 interacts with the α5β1 fibronectin receptor to restrict carcinoma cell growth via induction of p21 and p27., *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280:37266-77, Fischer C., Sanchez-Ruderisch H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T., Andre S., Gabius H.J., Khachigian L., Detjen K.M., Rosewicz S.
- **86.** Artepillin C in Brazilian propolis induces  $G_0/G_1$  arrest via stimulation of Cip1/p21 expression in human colon cancer cells., *Molecular Carcinogenesis*, 2005, 44:293-9, Shimizu K., Das S.K., Hashimoto T., Sowa Y., Yoshida T., Sakai T., Matsuura Y., Kanazawa K.
- **87.** Quercetin induces gadd45 expression through a p53-independent pathway., *Oncology Reports*, 2005, 14:1299-303, Yoshida T., Maeda A., Horinaka M., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Yogosawa S., Sakai T.
- 88. A new cancer diagnostic system based on a CDK profiling technology., *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1741:226-33, Ishihara H., Yoshida T., Kawasaki Y., Kobayashi H., Yamasaki M., Nakayama S., Miki E., Shohmi K., Matsushima T., Tada S., Torikoshi Y., Morita M., Tamura S., Hino Y., Kamiyama J., Sowa Y., Tsuchihashi Y., Yamagishi H., Sakai T.
- 89. The combination of TRAIL and luteolin enhances apoptosis in human cervical cancer HeLa cells., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 333:833-8, Horinaka M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Nakanishi R., Nishino H., Sakai T.

- **90.** Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 up-regulation in human malignant tumor cells., *Oncogene*, 2005, 24:7180-9, Horinaka M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Nakanishi R., Nishino H., Matsui H., Sakai T.
- **91.** Tunicamycin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human prostate cancer cells., *Cancer Research*, 2005, 65:6364-70, Shiraishi T., Yoshida T., Nakata S., Horinaka M., Wakada M., Mizutani Y., Miki T., Sakai T.
- 92. 15-Deoxy-Δ<sup>12, 14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub> activates the expression of p15<sup>INK4b</sup> gene, a cyclin-dependent kinase inhibitor, *International Journal of Oncology*, 2005, 27:497-503, Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Takaoka Y., Kawanaka M., Sakai T.
- 93. Proteasome inhibitor MG132 induces death receptor 5 through CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein., *Cancer Research*, 2005, 65:5662-7, Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Horinaka M., Wakada M., Mizutani Y., Miki T., Sakai T.
- 94. Lysocellin, a metabolite of the novel drug 'alopestatin', induces G1 arrest and prevents cytotoxicity induced by etoposide., *International Journal of Oncology*, 2005, 28:823-9, Takahara Y., Yogosawa S., Maruyama S., Watanabe N., Yokoyama H., Fukasawa K., Sukenaga Y., Kamiyama J., Izumi M., Wakada M., Zhang H., Yoshizawa K., Kawa S., Nikaido T., Sakai T.
- 95. INK4 Family -A promising target for 'gene-regulating chemoprevention' and 'molecular-targeting prevention' of cancer., *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2005, 10:72-7, Matsuzaki Y., Sakai T.
- 96. Aaptamine, a spongean alkaloid, activates p21 promoter in a p53-independent manner., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 342:101-6, Aoki S., Kong D., Suna H., Sowa Y., Sakai T., Setiawan A., Kobayashi M.
- 97. Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in leukemia cells., *Blood*, 2006, 107:679-88, Hasegawa H., Yamada Y., Komiyama K., Hayashi M., Ishibashi M., Yoshida T., Sakai T., Koyano T., Kam T.S., Murata K., Sugahara K., Tsuruda K., Akamatsu N., Tsukasaki K., Masuda M., Takasu N., Kamihira S.
- 98. A novel function of OLIG2 to suppress human glial tumor cell growth via p27<sup>Kip1</sup> transactivation., *Journal of Cell Science*, 2006, 119:1433-41, Tabu K., Ohnishi A., Sunden Y., Suzuki T., Tsuda M., Tanaka S., Sakai T., Nagashima K., Sawa H.
- 99. A novel synthetic drug, LB-18, closely related to lembehyne-A derived from a marine sponge, induces caspase-independent cell death to human neuroblastoma cells., *International Journal of Oncology*, 2006, 29:169-73, Izumi M., Yogosawa S., Aoki S., Watanabe H., Kamiyama J., Takahara Y., Sowa Y., Kobayashi M., Hosoi H., Sugimoto T., Sakai T.
- 100. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin  $J_2$  induces death receptor 5 expression through mRNA stabilization independently of PPAR $\gamma$  and potentiates TRAIL-induced apoptosis. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5:1827-35, Nakata S., Yoshida T., Shiraishi T., Horinaka M., Kouhara J., Wakada M., Sakai T.
- **101.** The dietary flavonoid apigenin sensitizes malignant tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5:945-51, Horinaka M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Sakai T.
- **102.** Sulforaphane enhances TRAIL-induced apoptosis through the induction of DR5 expression in human osteosarcoma cells., *Carcinogenesis*, 2006, 27:1768-77, Matsui T.A., Sowa Y., Yoshida T., Murata H., Horinaka M., Wakada M., Nakanishi R., Sakabe T., Kubo T., Sakai T.

- 103. Lipoxygenase inhibitors induce death receptor 5/TRAIL-R2 expression and sensitize malignant tumor cells to TRAIL-induced apoptosis., *Cancer Science*, 2007, 98:1417-23, Yoshida T., Shiraishi T., Horinaka M., Nakata S., Yasuda T., Goda A.E., Wakada M., Mizutani Y., Miki T., Nishikawa A., Sakai T.
- **104.** Glycosylation modulates TRAIL-R1/death receptor 4 protein: different regulations of two pro-apoptotic receptors for TRAIL by tunicamycin., *Oncology Reports*, 2007, 18:1239-42, Yoshida T., Shiraishi T., Horinaka M., Wakada M, Sakai T.
- 105. Identification of JTP-70902, a p15<sup>INK4b</sup>-inductive compound, as a novel MEK1/2 inhibitor., *Cancer Science*, 2007, 98:1809-16, Yamaguchi T., Yoshida T., Kurachi R., Kakegawa J., Hori Y., Nanayama T., Hayakawa K., Abe H., Takagi K., Matsuzaki Y., Koyama M., Yogosawa S., Sowa Y., Yamori T., Tajima N., Sakai T.
- **106.** The plant alkaloid cryptolepine induces p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and cell cycle arrest in a human osteosarcoma cell line., *International Journal of Oncology*, 2007, 31:915-22, Matsui T.A., Sowa Y., Murata H., Takagi K., Nakanishi R., Aoki S., Yoshikawa M., Kobayashi M., Sakabe T., Kubo T., Sakai T.
- 107. Sulforaphane induces cell cycle arrest and apoptosis in murine osteosarcoma cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo., Oncology Reports, 2007, 18:1263-8, Matsui T.A., Murata H., Sakabe T., Sowa Y., Horie N., Nakanishi R., Sakai T., Kubo T.
- 108. Sesamin, a lignan of sesame, down-regulates cyclin D1 protein expression in human tumor cells., *Cancer Science*, 2007, 98:1447-53, Yokota T., Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Kawanaka M., Enoki-Konishi M., Okuyama Y., Takayasu J., Nishino H., Nishikawa A., Osawa T., Sakai T.
- **109.** ZD1839 induces p15<sup>INK4b</sup> and causes G<sub>1</sub> arrest by inhibiting the MAPK/ERK pathway., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007, 6:1579-87, Koyama M., Matsuzaki Y., Yogosawa S., Hitomi T., Kawanaka M., Sakai T.
- **110.** Vitamin K2 inhibits the proliferation of HepG2 cells by up-regulating the transcription of p21 gene., *Hepatology Research*, 2007, 37:360-5, Liu W., Nakamura H., Yamamoto T., Ikeda N., Saito M., Ohno M., Hara N., Imanishi H., Shimomura S., Yamamoto T., Sakai T., Nishiguchi S. Hada T.
- 111. Halocynthiaxanthin and peridinin sensitize colon cancer cell lines to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand., *Molecular Cancer Research*, 2007, 5:615-25, Yoshida T., Maoka T., Das S.K., Kanazawa K., Horinaka M., Wakada M., Satomi Y., Nishino H., Sakai T.
- 112. The significance of the expression of dihydropyrimidine dehydrogenase in prostate cancer., *BJU International*, 2007, 99:663-8, Li Y., Mizutani Y., Shiraishi T., Nakamura T., Mikami K., Takaha N., Okihara K., Kawauchi A., Sakai T., Miki T.
- 113. Prognostic significance of thymidylate synthase expression in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy., *Urology*, 2007, 69:988-95, Li Y., Mizutani Y., Shiraishi T., Okihara K., Ukimura O., Kawauchi A., Nonomura N., Fukushima M., Sakai T., Miki T.
- **114.** Chemotherapeutic drugs sensitize cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis: up-regulation of DR5 and inhibition of Yin Yang 1., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007, 6:1387-99, Baritaki S., Huerta-Yepez S., Sakai T., Spandidos D.A., Bonavida B.
- 115. Fenretinide up-regulates DR5/TRAIL-R2 expression via the induction of the transcription factor CHOP and combined treatment with fenretinide and TRAIL induces synergistic apoptosis in colon cancer cell lines., *International Journal of Oncology*, 2007, 30:679-87, Kouhara J., Yoshida T., Nakata S., Horinaka M., Wakada M., Ueda Y., Yamagishi H., Sakai T.
- 116. Oct-1 is involved in the transcriptional repression of the p15<sup>INK4b</sup> gene., *FEBS Letters*, 2007, 581:1087-92, Hitomi T., Matsuzaki Y., Yasuda S., Kawanaka M., Yogosawa S., Koyama M., Tantin D., Sakai T.

- 117. Combination of isoliquiritigenin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces apoptosis in colon cancer HT29 cells., *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2008, 13:281-7, Yoshida T., Horinaka M., Takara M., Tsuchihashi M., Mukai N., Wakada M., Sakai T.
- 118. Smenospongine, a sesquiterpene aminoquinone from a marine sponge, induces G1 arrest or apoptosis in different leukemia cells., *Marine Drugs*, 2008, 6:480-8, Kong D., Aoki S., Sowa Y., Sakai T., Kobayashi M.
- 119. Anti-gout agent allopurinol exerts cytotoxicity to human hormone-refractory prostate cancer cells in combination with TRAIL., *Molecular Cancer Research*, 2008, 6:1852-60, Yasuda T., Yoshida T., Goda A.E., Horinaka M., Yano K., Shiraishi T., Wakada M., Mizutani Y., Miki T., Sakai T.
- 120. Baicalein overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via two different cell specific pathways in cancer cells but not in normal cells., *Cancer Research*, 2008, 68:8918-27, Taniguchi H., Yoshida T., Horinaka M., Yasuda T., Goda A.E., Konishi M., Wakada M., Kataoka K., Yoshikawa T., Sakai T.
- **121.** Kaempferol sensitizes colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 375:129-33, Yoshida T., Konishi M., Horinaka M., Yasuda T., Goda A.E., Taniguchi H., Yano K., Wakada M., Sakai T.
- **122.** Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyridamole., *Oncogene*, 2008, 27:3435-45, Goda A.E., Yoshida T., Horinaka M., Yasuda T., Shiraishi T., Wakada M., Sakai T.
- 123. YM753, a novel histone deacetylase inhibitor, exhibits antitumor activity with selective, sustained accumulation of acetylated histones in tumors in the WiDr xenograft model., *International Journal of Oncology*, 2008, 32:545-55, Shindoh N., Mori M., Terada Y., Oda K., Amino N., Kita A., Taniguchi M., Sohda K.Y., Nagai K., Sowa Y., Masuoka Y., Orita M., Sasamata M., Matsushime H., Furuichi K., Sakai T.
- **124.** CDK inhibitor enhances the sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells., *International Journal of Oncology*, 2008, 32:1105-10, Takagi K., Sowa Y., Cevik O.M., Nakanishi R., Sakai T.
- **125.** Arctiin induces cell growth inhibition through the down-regulation of cyclin D1 expression., *Oncology Reports*, 2008, 19:721-7, Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Yokota T., Kawanaka M., Nishikawa A., Germain D., Sakai T.
- 126. A combination of indol-3-carbinol and genistein synergistically induces apoptosis in human colon cancer HT-29 cells by inhibiting Akt phosphorylation and progression of autophagy., *Molecular Cancer*, 2009, 8:100, Nakamura Y., Yogosawa S., Izutani Y., Watanabe H., Otsuji E., Sakai T.
- 127. Death receptor 5 targeting activity-guided isolation of isoflavones from Millettia brandisiana and Ardisia colorata and evaluation of ability to induce TRAIL-mediated apoptosis., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, 17:1181-6, Kikuchi H., Ohtsuki T., Koyano T., Kowithayakorn T., Sakai T., Ishibashi M.
- **128.** Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials., *Journal of Gastroenterology*, 2009, 44:77-81, Ishikawa H., Nakamura T., Kawano A., Gondo N., Sakai T.
- **129.** Nitric oxide sensitizes tumor cells to TRAIL-induced apoptosis via inhibition of the DR5 transcription repressor Yin Yang 1., *Nitric Oxide*, 2009, 20:39-52, Huerta-Yepez S., Vega M., Escoto-Chavez S.E., Murdock B., Sakai T., Baritaki S., Bonavida B.
- **130.** Prediction of paclitaxel sensitivity by CDK1 and CDK2 activity in human breast cancer cells., *Breast Cancer Research*, 2009, 11:R12, Nakayama S., Torikoshi Y., Takahashi T., Yoshida T., Sudo T., Matsushima T., Kawasaki Y., Katayama A., Gohda K., Hortobagyi G.N., Noguchi S., Sakai T., Ishihara H., Ueno N.T.

- 131. Significance of fecal deoxycholic acid concentration for colorectal tumor enlargement., *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2010, 11:1541-6, Kawano A., Ishikawa H., Kamano T., Kanoh M., Sakamoto K., Nakamura T., Otani T., Sakai T., Kono K.
- **132.** Effect of *Lactobacillus casei* on *Streptococcus bovis* in faecal flora., *BMJ Case Reports*, 2010, bcr06.2009.2019, Kawano A., Ishikawa H., Akedo I., Nakamura T., Matsumoto K., Takayama H., Imaoka A., Umesaki Y., Tanaka R., Otani T., Sakai T.
- 133. Inhibition of tissue transglutaminase sensitizes TRAIL-resistant lung cancer cells through upregulation of death receptor 5., *FEBS Letters*, 2010, 584:2867-71, Frese-Schaper M., Schardt J.A., Sakai T., Carboni G.L., Schmid R.A., Frese S.
- 134. Excessive fat restriction might promote the recurrence of colorectal tumors., *Nutrition and Cancer*, 2010, 62:154-63, Nakamura T., Ishikawa H., Takeyama I., Kawano A., Ishiguro S., Otani T., Okuda T., Murakami Y., Sakai T., Matsuura N.
- 135. Histone deacetylase inhibitors and 15-deoxy-Δ<sup>12,14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub> synergistically induce apoptosis., *Clinical Cancer Research*, 2010, 16:2320-32, Koyama M., Izutani Y., Goda A.E., Matsui T.A., Horinaka M., Tomosugi M., Fujiwara J., Nakamura Y., Wakada M., Yogosawa S., Sowa Y., Sakai T.
- 136. Cyclin-dependent kinase inhibitor SU9516 enhances sensitivity to methotrexate in human T-cell leukemia Jurkat cells., *Cancer Science*, 2010, 101:728-34, Uchiyama H., Sowa Y., Wakada M., Yogosawa M., Nakanishi R., Horinaka M., Shimazaki C., Taniwaki M., Sakai T.
- 137. Lactobacillus strains induce TRAIL production and facilitate natural killer activity against cancer cells., FEBS Letters, 2010, 584:577-82, Horinaka M., Yoshida T., Kishi A., Akatani K., Yasuda T., Kouhara J., Wakada M., Sakai T.
- 138. A novel MEK1/2 inhibitor induces G<sub>1</sub>/S cell cycle arrest in human fibrosarcoma cells., *Oncology Reports*, 2010, 24:329-33, Matsui T.A., Murata H., Sowa Y., Sakabe T., Koto K., Horie N., Tsuji Y., Sakai T., Kubo T.
- **139.** Polymorphisms in promoter sequences of the p15<sup>INK4B</sup> and PTEN genes of normal Japanese individuals., *Biochemical Genetics*, 2010, 48:970-86, Ohsaka Y., Yogosawa S., Nakanishi R., Sakai T., Nishino H.
- **140.** Cucurbitacin B induces G<sub>2</sub> arrest and apoptosis via a reactive oxygen species-dependent mechanism in human colon adenocarcinoma SW480 cells., *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54:559-65, Yasuda S., Yogosawa S., Izutani Y., Nakamura Y., Watanabe H., Sakai T.
- 141. "Combination-oriented molecular-targeting prevention" of cancer: a model involving the combination of TRAIL and a DR5 inducer., *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2010, 15:203-10, Yoshida T., Horinaka M., Sakai T.
- 142. Chetomin induces degradation of XIAP and enhances TRAIL sensitivity in urogenital cancer cells., *International Journal of Oncology*, 2011, 38:365-74, Yano K., Horinaka M., Yoshida T., Yasuda T., Taniguchi H., Goda A.E., Wakada M., Yoshikawa S., Nakamura T., Kawauchi A., Miki T., Sakai T.
- **143.** Antitumor activities of JTP-74057 (GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*., *International Journal of Oncology*, 2011, 39:23-31, Yamaguchi T., Kakefuda R., Tajima N., Sowa Y., Sakai T.
- **144.** Aclarubicin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis through death receptor 5 upregulation., *Cancer Science*, 2012, 103:282-7, Horinaka M., Yoshida T., Nakata S., Shiraishi T., Tomosugi M., Yoshikawa S., Wakada M., Sakai T.

- 145. Dehydrozingerone, a structural analogue of curcumin, induces cell-cycle arrest at the G2/M phase and accumulates intracellular ROS in HT-29 human colon cancer cells., *Journal of Natural Products*, 2012, 75:2088-93, Yogosawa S., Yamada Y., Yasuda S., Sun Q., Takizawa K., Sakai T.
- 146. Brassinin induces G1 phase arrest through increase of p21 and p27 by inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in human colon cancer cells., *International Journal of Oncology*, 2012, 40:816-24, Izutani Y., Yogosawa S., Sowa Y., Sakai T.
- 147. The anti-obesity drug orlistat promotes sensitivity to TRAIL by two different pathways in hormone-refractory prostate cancer cells., *International Journal of Oncology*, 2012, 40:1483-91, Fujiwara J., Sowa Y., Horinaka M., Koyama M., Wakada M., Miki T., Sakai T.
- 148. A pilot, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 0/biomarker study on effect of artepillin C-rich extract of Brazilian propolis in frequent colorectal adenoma polyp patients., *Journal of the American College of Nutrition*, 2012, 31:327-37, Ishikawa H., Goto M., Matsuura N., Murakami Y., Goto C., Sakai T., Kanazawa K.
- **149.** Identification and characterization of a novel chemotype MEK inhibitor able to alter the phosphorylation state of MEK1/2., *Oncotarget*, 2012, 3:1533-45, Yoshida T., Kakegawa J., Yamaguchi T., Hantani Y., Okajima N., Sakai T., Watanabe Y., Nakamura M.
- **150.** Targeting the glyoxalase pathway enhances TRAIL efficacy in cancer cells by down-regulating the expression of anti-apoptotic molecules., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2012, 11:2294-300, Taniguchi H., Horinaka M., Yoshida T., Yano K., Goda A.E., Yasuda S., Wakada M., Sakai T.
- **151.** Retinoblastoma gene-independent G<sub>1</sub> phase arrest by flavone, phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, and histone deacetylase inhibitor., *Cancer Science*, 2012, 103:2139-43, Tomosugi M., Sowa Y., Yasuda S., Tanaka R., te Riele H., Ikawa H., Koyama M., Sakai T.
- **152.** p53 inactivation upregulates p73 expression through E2F-1 mediated transcription., *PLoS One*, 2012, 7:e43564, Tophkhane C., Yang S.H., Jiang Y., Ma Z., Subramaniam D., Anant S., Yogosawa S., Sakai T., Liu W.G., Edgerton S., Thor A., Yang X.
- **153.** Perillyl alcohol causes G1 arrest through p15<sup>INK4b</sup> and p21<sup>WAF1/Cip1</sup> induction., *Oncology Reports*, 2013, 29:779-84, Koyama M., Sowa Y., Hitomi T., Iizumi Y., Watanabe M., Taniguchi T., Ichikawa M., Sakai T.
- 154. Ibuprofen enhances TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation., *Oncology Reports*, 2013, 30:2379-84, Todo M., Horinaka M., Tomosugi M., Tanaka R., Ikawa H., Sowa Y., Ishikawa H., Fujiwara H., Otsuji E., Sakai T.
- 155. Molecular mechanisms of the antitumor activity of SB225002: a novel microtubule inhibitor., *Biochemical Pharmacology*, 2013, 85:1741-52, Goda A.E., Koyama M., Sowa Y., Elokely K.M., Yoshida T., Kim B.Y., Sakai T.
- **156.** *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 shows antitumor effects by enhancing the release of TRAIL from neutrophils through MMP-8., *International Journal of Oncology*, 2013, 42:903-11, Shinnoh M., Horinaka M., Yasuda T., Yoshikawa S., Morita M., Yamada T., Miki T., Sakai T.
- **157.** Combination of a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 and a PI3K inhibitor LY294002 synergistically induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells due to increase of Bim with accumulation of ROS., *Gynecologic Oncology*, 2013, 129:425-32, Yoshioka T., Yogosawa S., Yamada T., Kitawaki J., Sakai T.
- **158.** A novel HDAC inhibitor OBP-801 and a PI3K inhibitor LY294002 synergistically induce apoptosis via the suppression of survivin and XIAP in renal cell carcinoma., *International Journal of Oncology*, 2013, 43:1080-6, Yamada T., Horinaka M., Shinnoh M., Yoshioka T., Miki T., Sakai T.

- **159.** Apigenin sensitizes prostate cancer cells to Apo2L/TRAIL by targeting adenine nucleotide translocase-2., *PLoS One*, 2013, 8:e55922, Oishi M., Iizumi Y., Taniguchi T., Goi W., Miki T., Sakai T.
- **160.** The flavonoid apigenin downregulates CDK1 by directly targeting ribosomal protein S9., *PLoS One*, 2013, 8:e73219, Iizumi Y., Oishi M., Taniguchi T., Goi W., Sowa Y., Sakai T.
- 161. Novel MEK inhibitor trametinib and other retinoblastoma gene (RB)-reactivating agents enhance efficacy of 5-fluorouracil on human colon cancer cells., *Cancer Science*, 2013, 104:687-93, Watanabe M., Sowa Y., Yogosawa M., Sakai T.
- 162. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial., *Cancer Medicine*, 2013, 2:50-6, Ishikawa H., Wakabayashi K., Suzuki S., Mutoh M., Hirata K., Nakamura T., Takeyama I., Kawano A., Gondo N., Abe T., Tokudome S., Goto C., Matsuura N., Sakai T.
- 163. Enhanced inhibition of ERK signaling by a novel allosteric MEK inhibitor, CH5126766, that suppresses feedback reactivation of RAF activity., *Cancer Research*, 2013, 73:4050-60, Ishii N., Harada N., Joseph E.W., Ohara K., Miura T., Sakamoto H., Matsuda Y., Tomii Y., Tachibana-Kondo Y., Iikura H., Aoki T., Shimma N., Arisawa M., Sowa Y., Poulikakos P.I., Rosen N., Aoki Y., Sakai T.
- 164. Involvement of cyclin D and p27 in cell proliferation mediated by ROCK inhibitors Y-27632 and Y-39983 during corneal endothelium wound healing., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55:318-29, Okumura N., Nakano S., Kay E.P., Numata R., Ota A., Sowa Y., Sakai T., Ueno M., Kinoshita S., Koizumi N.
- 165. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand troglitazone and TRAIL synergistically induce apoptosis., *Oncology Reports*, 2014, 31:947-54, Koyama M., Sowa Y., Horinaka M., Goda A.E., Fujiwara J., Sakai T.
- 166. The novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 enhances the effects of 5-fluorouracil with radiation on esophageal squamous carcinoma cells., *Oncology Research*, 2014, 21:281-6, Furutani A., Sowa Y., Fujiwara H., Otsuji E., Sakai T.
- 167. Xylarianaphthol-1, a novel dinaphthofuran derivative, activates p21 promoter in a p53-independent manner., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24:3389-91, Kotoku N., Higashimoto K., Kurioka M., Arai M., Fukuda A., Sumii Y., Sowa Y., Sakai T., Kobayashi M.
- 168. Myeloid zinc finger 1 mediates sulindac sulfide-induced upregulation of death receptor 5 of human colon cancer cells., *Scientific Reports*, 2014, 4:6000, Horinaka M., Yoshida T., Tomosugi M., Yasuda S., Sowa Y., Sakai T.
- 169. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial., *Gut*, 2014, 63:1755-9, Ishikawa H., Mutoh M., Suzuki S., Tokudome S., Saida Y., Abe T., Okamura S., Tajika M., Joh T., Tanaka S., Kudo S.E., Matsuda T., Iimuro M., Yukawa T., Takayama T., Sato Y., Lee K., Kitamura S., Mizuno M., Sano Y., Gondo N., Sugimoto K., Kusunoki M., Goto C., Matsuura N., Sakai T., Wakabayashi K.
- **170.** The dual RAF/MEK inhibitor CH5126766/RO5126766 may be a potential therapy for RAS-mutated tumor cells., *PLoS One*, 2014, 9:e113217, Wada M., Horinaka M., Yamazaki T., Katoh N., Sakai T.
- 171. CDK1 and CDK2 activity is a strong predictor of renal cell carcinoma recurrence., *Urologic Oncology*, 2014, 32:1240-6, Hongo F, Takaha N., Oishi M., Ueda T., Nakamura T., Naitoh Y., Naya Y., Kamoi K., Okihara K., Matsushima T., Nakayama S., Ishihara H., Sakai T., Miki T.
- 172. Genetic polymorphisms in ADH1B and ALDH2 are associated with colorectal tumors in Japan: A case-control study., *Journal of Cancer Therapy*, 2015, 6:1054-62, Shiotani A., Ishikawa H., Mutoh M., Takeshita T., Nakamura T., Morimoto K., Sakai T., Wakabayashi K., Matsuura N.

- **173.** Preclinical evaluation of bortezomib/dipyridamole novel combination as a potential therapeutic modality for hematologic malignancies., *Molecular Oncology*, 2015, 9:309-22, Goda A.E., Erikson R.L., Sakai T., Ahn J.S., Kim B.Y.
- 174. The alkaloid emetine sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin through downregulation of bcl-xL., *International Journal of Oncology*, 2015, 46:389-94, Sun Q., Yogosawa S, Iizumi Y., Sakai T., Sowa Y.
- 175. PDK1 is a potential therapeutic target against angiosarcoma cells., *Journal of Dermatological Science*, 2015, 78:44-50, Wada M., Horinaka M., Yasuda S., Masuzawa M., Sakai T., Katoh N.
- 176. Metformin causes G1-phase arrest via down-regulation of miR-221 and enhances TRAIL sensitivity through DR5 up-regulation in pancreatic cancer cells., *PLoS One*, 2015, 10:e0125779, Tanaka R., Tomosugi M., Horinaka M., Sowa Y., Sakai T.
- 177. Resibufogenin induces G1-phase arrest through the proteasomal degradation of cyclin D1 in human malignant tumor cells., *PLoS One*, 2015, 10:e0129851, Ichikawa M., Sowa Y., Iizumi Y., Aono Y., Sakai T.
- **178.** Coffee prevents proximal colorectal adenomas in Japanese men: a prospective cohort study., *European Journal of Cancer Prevention*, 2016, 25:388-94, Nakamura T., Ishikawa H., Mutoh M., Wakabayashi K., Kawano A., Sakai T., Matsuura N.
- 179. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy., *Endoscopy*, 2016, 48:51-5, Ishikawa H., Mutoh M., Iwama T., Suzuki S., Abe T., Takeuchi Y., Nakamura T., Ezoe Y., Fujii G., Sakai T.
- **180.** Phosphorylated retinoblastoma protein is a potential predictive marker of irinotecan efficacy for colorectal cancer., *International Journal of Oncology*, 2016, 48:1297-304, Ikai A., Watanabe M., Sowa Y., Kishimoto M., Yanagisawa A., Fujiwara H., Otsuji E., Sakai T.
- 181. A histone deacetylase inhibitor, OBP-801, and celecoxib synergistically inhibit the cell growth with apoptosis via a DR5-dependent pathway in bladder cancer cells., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15:2066-75, Toriyama S., Horinaka M., Yasuda S., Taniguchi T., Aono Y., Takamura T., Morioka Y., Miki T., Ukimura O., Sakai T.
- **182.** C-H activation enables a rapid structure-activity relationship study of arylcyclopropyl amines for potent and selective LSD1 inhibitors., *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, 14:8576-85, Miyamura S., Araki M., Ota Y., Itoh Y., Yasuda S., Masuda M., Taniguchi T., Sowa Y., Sakai T., Suzuki T., Itami K., Yamaguchi J.
- 183. Age- and gender-specific risk of thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis., *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101:4611-7, Uchino S., Ishikawa H., Miyauchi A., Hirokawa M., Noguchi S., Ushiama M., Yoshida T., Michikura M., Sugano K., Sakai T.
- **184.** MEK inhibitor suppresses expression of the miR-17-92 cluster with G<sub>1</sub>-phase arrest in HT-29 human colon cancer cells and MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells., *Anticancer Research*, 2016, 36:4537-43, Tanaka R., Tomosugi M., Sakai T., Sowa Y.
- **185.** MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their *in vitro* effects and predicting their efficacy, *Journal of Pediatric Surgery*, 2016, 51:2074-9, Tanaka T., Higashi M., Kimura K., Wakao J., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T.
- **186.** Targeting cancer with PCPA-drug conjugates: LSD1 inhibition-triggered release of 4-hydroxytamoxifen., *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55:16115-8, Ota Y., Itoh Y., Kaise A., Ohta K., Endo Y., Masuda M., Sowa Y., Sakai T., Suzuki T.

- 187. Resveratrol directly targets DDX5 resulting in suppression of the mTORC1 pathway in prostate cancer., *Cell Death & Disease*, 2016, 7:e2211, Taniguchi T., Iizumi Y., Watanabe M., Masuda M., Morita M., Aono Y., Toriyama S., Oishi M., Goi W., Sakai T.
- 188. Three combined treatments, a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753, 5-fluorouracil, and paclitaxel, induce G<sub>2</sub> phase arrest through the p38 pathway in human ovarian cancer cells., *Oncology Research*, 2017, 25:1245-52, Akiyama M., Sowa Y., Taniguchi T., Watanabe M., Yogosawa S., Kitawaki J., Sakai T.
- **189.** Sulforaphane suppresses cell growth and collagen expression of keloid fibroblasts., *Wound Repair and Regeneration*, 2017, 25:224-33, Kawarazaki A., Horinaka M., Yasuda S., Numajiri T., Nishino K., Sakai T.
- **190.** Molecular-targeting therapies against quantitative abnormalities in gene expression with malignant tumors., *Cancer Science*, 2017, 108:570-3, Sakai T., Sowa Y.
- 191. Ribosomal protein S3 regulates XIAP expression independently of the NF-κB pathway in breast cancer cells., *Oncology Reports*, 2017, 38:3205-10, Ono H., Iizumi Y., Goi W., Sowa Y., Taguchi T. Sakai T.
- **192.** The pleiotropic regulation of cyclin D1 by newly identified sesaminol-binding protein ANT2., *Oncogenesis*, 2017, 6:e311, Watanabe M., Iizumi Y., Sukeno M., Iizuka-Ohashi M., Sowa Y., Sakai T.
- 193. Rewiring of the apoptotic TGF-β-SMAD/NFκB pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer., *Oncogene*, 2017, 36:652-66, Garcia-Rendueles A.R., Rodrigues J.S., Garcia-Rendueles M.E., Suarez-Fariña M., Perez-Romero S., Barreiro F., Bernabeu I., Rodriguez-Garcia J., Fugazzola L., Sakai T., Liu F., Cameselle-Teijeiro J., Bravo S.B., Alvarez C.V.
- **194.** FGFR inhibitor BGJ398 and HDAC inhibitor OBP-801 synergistically inhibit cell growth and induce apoptosis in bladder cancer cells., *Oncology Reports*, 2018, 39:627-32, Takamura T., Horinaka M., Yasuda S., Toriyama S., Aono Y., Sowa Y., Miki T., Ukimura O., Sakai T.
- 195. Design, synthesis and evaluation of γ-turn mimetics as LSD1-selective inhibitors., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, 26:775-85, Ota Y., Miyamura S., Araki M., Itoh Y., Yasuda S., Masuda M., Taniguchi T., Sowa Y., Sakai T., Itami K., Yamaguchi J., Suzuki T.
- 196. Blockage of the mevalonate pathway overcomes the apoptotic resistance to MEK inhibitors with suppressing the activation of Akt in cancer cells., *Oncotarget*, 2018, 9:19597-612, Iizuka-Ohashi M., Watanabe M., Sukeno M., Morita M., Hoang N.T.H., Kuchimaru T., Kizaka-Kondoh S., Sowa Y., Sakaguchi K., Taguchi T., Sakai T.
- 197. The histone deacetylase inhibitor OBP-801 and eribulin synergistically inhibit the growth of triple-negative breast cancer cells with the suppression of survivin, Bcl-xL, and the MAPK pathway., *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 171:43-52, Ono H., Sowa Y., Horinaka M., Iizumi Y., Watanabe M., Morita M., Nishimoto E., Taguchi T., Sakai T.
- 198. Higher enterococcus counts indicate a lower risk of colorectal adenomas: a prospective cohort study., *Oncotarget*, 2018, 9:21459-67, Kawano A., Ishikawa H., Mutoh M., Kubota H., Matsuda K., Tsuji H., Matsumoto K., Nomoto K., Tanaka R., Nakamura T., Wakabayashi K., Sakai T.
- 199. Mevalonate pathway blockage enhances the efficacy of mTOR inhibitors with the activation of retinoblastoma protein in renal cell carcinoma., *Cancer Letters*, 2018, 431:182-9, Hagiwara N., Watanabe M., Iizuka-Ohashi M., Yokota I., Toriyama S., Sukeno M., Tomosugi M., Sowa Y., Hongo F., Mikami K., Soh J., Fujito A., Miyashita H., Morioka Y., Miki T., Ukimura O., Sakai T.
- **200.** *In vivo* effects of short- and long-term MAPK pathway inhibition against neuroblastoma., *Journal of Pediatric Surgery*, 2018, 53:2439-9, Takeuchi Y., Tanaka T., Higashi M., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T.

- **201.** Sulindac sulfone inhibits the mTORC1 pathway in colon cancer cells by directly targeting voltage-dependent anion channel 1 and 2., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 505:1203-10, Aono Y., Horinaka M., Iizumi Y., Watanabe M., Taniguchi T., Yasuda S., Sakai T.
- **202.** OBP-801, a novel histone deacetylase inhibitor, induces M-phase arrest and apoptosis in rhabdomyosarcoma cells., *Oncology Reports*, 2019, 41:643-9, Tomoyasu C., Kikuchi K., Kaneda D., Yagyu S., Miyachi M., Tsuchiya K., Iehara T., Sakai T., Hosoi H.
- **203.** Impact of diarrhea after drinking on colorectal tumor risk: A case control study., *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *In press*, Shiotani A., Ishikawa H., Mutoh M., Takeshita T., Nakamura T., Morimoto K., Sakai T., Wakabayashi K., Matsuura N.

# 【学位論文研究指導】

丸井 俳	申行	細川	暢子	吉田	光範
藤田(大	(谷) 直子	藤田	剛	佐藤	婦美子
松川 義	<b></b> <del></del> <del></del>	曽和	義広	奥山	祐右
南晋司	Ţ	松本	卓二	松井	亮好
中野 且	L敬	加藤	大志朗	田村	裕
井形 栄	<b>学</b> 司	丁七	;	白 福	<b>a</b> 禄
神山 順	Į.	兼光	紀幸	大西	弘太郎
前田 繆	<b>麦香</b>	斎藤	彰一	廣瀬	徹
横田 知	口哉	髙垣	伸匡	沖 暎	·希
人見 敏	文明	中田	亚 日	高原	佳憲
和泉 守	产篤	白石	匠	甲原	純二
小山 真	Ĭ.	松井	隆明	堀中	真野
髙木 浩	<u> </u>	谷口	浩也		
Goda, Al	hmed Elsayed Ab	del Ha	meed	安田	考志
安田 居	]祐	内山	人二	榎木	雅子
中村 吉	<b></b>	矢野	公大	泉谷	泰行
藤原 淳	<u>.</u>	神農	雅秀	大石	正勝
渡邉 亓	<b>心</b> 樹	吉岡	崇	山田	剛司
藤堂 杊	比子	古谷	晃伸	和田	誠
市川 雅	美	田中	良一	猪飼	篤
谷口 知	口行	鳥山	清二郎	秋山	誠
河原﨑	彩子	小野	寿子	飯塚	まひろ
高村 俊	2哉	青野	裕一	萩原	暢久

# 酒井敏行教授退官記念・創薬センター設立記念誌

2019年2月発行

- 出 版 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的癌予防医学  $\mp$  602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465 TEL. 075-251-5338
- 印 刷 株式会社あおぞら印刷 〒 604-8431 京都市中京区西ノ京原町 15 TEL. 075-813-3350

