

平成 22 年 6 月 21 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17012025

研究課題名（和文）：化学療法に関する基盤情報の研究

研究課題名（英文）：Development of an information-intensive basis for cancer chemotherapy

研究代表者

矢守 隆夫（YAMORI TAKAO）

財団法人癌研究会・癌化学療法センター・分子薬理部・部長

研究者番号：60200854

研究成果の概要（和文）：

新規化合物を所有する研究者を支援するために、これまでに約 1000 化合物の分子標的阻害活性を評価し、評価依頼者に報告した。このうち依頼者の承諾を得た化合物について、構造と活性情報を公開した。抗がん剤やパスウェイ阻害剤などを体系的に収集した標準阻害剤キットを作製・配付し、ケミカルバイオロジー研究を支援した。また、評価依頼者から寄託された化合物を化合物ライブラリーとして整備し、希望者へ配付した。主な分子標的抗がん剤の情報を整理し、ウェブ上で公開した。

研究成果の概要（英文）：

To support researchers who have new compounds, we evaluated biological activities of their compounds (~1000) by our screening system and provided them the results. Most of the results were published with their consent. We developed "SCADS inhibitor kit", a library including 300 compounds with known mechanisms of action, and distributed it to applicants to encourage their chemical biology studies. We developed another library of 200 new compounds deposited by researchers and distributed it to applicants. We collected information on new molecular targeted anticancer drugs and provided it via web pages.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	56,200,000	0	56,200,000
2006 年度	48,200,000	0	48,200,000
2007 年度	48,200,000	0	48,200,000
2008 年度	48,200,000	0	48,200,000
2009 年度	48,200,000	0	48,200,000
総計	249,000,000	0	249,000,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・臨床腫瘍学

キーワード：化合物・分子標的・阻害剤・スクリーニング・研究支援・データベース・

抗がん剤・ケミカルバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

がんの罹患率が増加する中で、がんを薬で治

すがん化学療法への期待はますます大きくなっている。慢性骨髄性白血病細胞の

BCR-ABL キナーゼを阻害する分子標的薬イマチニブは、2001年に医薬品となり、ミラクルドラッグと呼ばれるほど画期的な治療成績を残した。しかしながら、依然として既存薬の手に余るに難治性のがんがあり、それらを治療するための新たな分子標的薬を開発する必要がある。これを実現する基盤として、最新のバイオサイエンスを背景とするがん分子標的治療研究の推進はいつそう重要と考えられる。しかしながら、アカデミアでは、新規化合物を所有する研究者はその化合物の生物活性を評価することが出来ない場合が多く、一方でがんの分子標的探索を行う研究者にはケミカルバイオロジー研究が浸透していなかった。そこで、本研究ではその両者を支援するために支援業務を行うこととした。

## 2. 研究の目的

本研究は、がん化学療法における基盤情報を収集、整理、提供することにより、基礎研究から生じたシードを育て、トランスレーショナルリサーチなどの応用研究につなげる支援を行う。具体的には、抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価ならびに、化合物ライブラリーの構築を行う。また、標準阻害剤キットを作製し、希望する研究者に配付する。並行して、収集される化合物とその標的に関する情報を包括的にデータベース化し、研究者へ化合物及びその情報を提供する。

## 3. 研究の方法

(1) 化合物の分子標的阻害活性の評価（抗がん物質スクリーニング）

新規化合物の分子標的阻害活性評価のために、がん細胞パネル（矢守）ならびに5つの分子標的阻害アッセイ系（プロテインキナーゼ（上原・深澤）、ヒストンデアセチラーゼ（吉田）、ファルネシルトランスフェラーゼ（井本）、テロメララーゼ（清宮）、プロテアソーム（水上））を立ち上げた。また、化合物情報とアッセイ結果を一元的に管理するデータベースを構築し、運用した（松浦）。

(2) 標準阻害剤・寄託化合物のライブラリー化と配付（川田）

重要抗がん剤、各種酵素阻害剤やパスウェイ阻害剤などを体系的に収集し、各95化合物からなる標準阻害剤キットI、II、IIIを順次作製した。また、化合物評価依頼者から寄託された化合物を化合物ライブラリーとして整備した。

(3) 情報公開（矢守・上原・吉田・井本・清宮・水上・松浦）

情報公開は、シンポジウム開催、ホームページおよび「癌と化学療法」誌上で行った。

## 4. 研究成果（支援実績）

(1) 化合物の分子標的阻害活性の評価（抗がん物質スクリーニング）

新規化合物の分子標的阻害活性評価を希望する研究者（化合物評価依頼者）から化合物の寄託を受け、その活性評価を実施した。平成17～21年度の累計数は1003化合物であった。評価は、上述の方法で行い、評価結果はインターネット経由で評価依頼者に報告した。

(2) 標準阻害剤・寄託化合物のライブラリー化と配付

作製した標準阻害剤キットを、がん特定領域研究の研究者を中心に配付した。平成17～21年度までの累計で、キットI 232枚、キットII 177枚、キットIII 135枚を配付した。本キットをより有効に利用してもらうために、キット使用後にユーザーレポート提出を求め、その一部をホームページ上で公開した。一方、化合物評価依頼者から寄託された化合物ライブラリーについては平成20年度より研究者へ配付を開始し、これまでに12セットを配付した。これら標準阻害剤キット・化合物ライブラリーの配付により、大勢のがん研究者にケミカルバイオロジー研究手法の導入を促すことに成功した。

(3) 情報公開

本支援班の支援活動と研究内容をより多くの研究者に知ってもらうため、これまでに3回の公開シンポジウム（長浜、東京、盛岡）を開催した。また、これまでに活性評価を依頼された化合物のうち、寄託者の承諾が得られた638化合物について、その化学構造式と活性評価結果を「癌と化学療法」誌上で公開した。また、承認、臨床開発ステージの主要な分子標的抗がん剤の情報を整理し、ホームページ上で公開した。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計341件）

1. Ohishi T, Hirota T, Tsuruo T, Seimiya H. TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora-A overexpression. *Cancer Res* 2010;70(5):2041-52.
2. Sasaki K, Ito T, Nishino N, Khochbin S, Yoshida M. Real-time imaging of histone H4 hyperacetylation in living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2009;106(38):16257-16262.
3. Sasazawa Y, Futamura Y, Tashiro E, Imoto M. V-ATPase inhibitors overcome Bcl-xL-mediated chemoresistance through restoration of a

- caspase-independent apoptotic pathway. Cancer Science, 2009;100:1460-1467.
4. Hasegawa M, Kinoshita K, Nishimura C, Matsumura U, Shionyu M, Ikeda S, Mizukami T. Affinity labeling of the proteasome by a belactosin A derived inhibitor. Bioorg Med Chem Lett 2008;18(20):5668-71.
  5. Kawatani M, Okumura H, Honda K, Kanoh N, Muroi M, Dohmae N, Takami M, Kitagawa M, Futamura Y, Imoto M, Osada H. The identification of an osteoclastogenesis inhibitor through the inhibition of glyoxalase I. Proc Natl Acad Sci, USA 2008;105:11691-11696.
  6. Ushijima M, Miyata S, Eguchi S, Kawakita M, Yoshimoto M, Iwase T, Akiyama F, Sakamoto G, Nagasaki K, Miki Y, Noda T, Hoshikawa Y, Matsuura M. Common peak approach by semi-supervised learning using mass spectrometry datasets for predicting effects on anticancer drugs on breast cancer. Cancer Informatics 2007;3:285-93.
  7. Yaguchi S, Fukui Y, Koshimizu I, Yoshimi H, Matsuno T, Gouda H, Hirono S, Yamazaki K, Yamori T. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. J Natl Cancer Inst 2006;98(8):545-56.
  8. Nakamura H, Sasaki Y, Uno M, Yoshikawa T, Asano T, Ban HS, Fukazawa H, Shibuya M, Uehara Y. Synthesis and biological evaluation of benzamides and benzamidines as selective inhibitors of VEGFR tyrosine kinases. Bioorg Med Chem Lett 2006;16:5127-5131.
  9. Murakami Y, Yamagoe S, Noguchi K, Takebe Y, Takahashi N, Uehara Y, Fukazawa H. Ets-1-dependent expression of vascular endothelial growth factor receptors is activated by latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through interaction with daxx. Journal of Biological Chemistry 2006;281:28113-28121.
  10. Kawada M, Inoue H, Masuda T, Ikeda D. Insulin-like growth factor-I secreted from prostate stromal cells mediates tumor-stromal cell interactions of the prostate cancer. Cancer Res 2006;66:4419-4425.
- [学会発表] (計 569 件)
1. Seimiya H. TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora-A overexpression. AACR Special Conference on the Role of Telomerase and Telomeres in Cancer Research. 2010/2/27 (Texas, USA)
  2. 前田里子, 伊藤昭博, 矢守隆夫, 西野憲和, 吉田稔. クラミドシン骨格を有する新規HDAC阻害剤Ky-2の抗腫瘍活性. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集. 2009/6/26 (徳島)
  3. Kawamura T, Otaka H, Tashiro E, Imoto M. Generation of "Natural Unnatural Product Library" and identification of small molecule XIAP inhibitors. 2009 AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics conference. 2009/11/16 (Boston, USA)
  4. Simizu S, Miyazaki I, Osada H. Establishment of novel antitumor drugs screening method by using chemical array. AACR-ACS Joint Conference on Chemistry in Cancer Research. 2009/2/9 (New Orleans, USA)
  5. 深澤秀輔. cis-enone resorcylic acid lactonesによるチロシンキナーゼ阻害. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集. 2009/6/26 (徳島)
  6. 上原至雅. 課題と展望—日本発の創薬をめざして. 第67回日本癌学会学術総会. 2008/10/28 (名古屋)
  7. 木下和拓, 西村千佳, 池田俊一, 長谷川慎, 水上民夫. Belactosin Aの細胞内プロテアソームへの結合動態解析. 第12回がん分子標的治療研究会総会. 2008/6/27 (東京)
  8. Yamori T. Identification of candidates for new drug, target and biomarker by mining data sets from a panel of human cancer cell lines: JFCR39. MBI Chemogenomics Workshop. 2007/5/10 (Ohio, USA)
  9. Kawada M, Inoe H, Masuda T, Momose I, Ikeda D. Insulin-like growth factor-I secreted from prostate stromal cells mediates tumor-stromal cell interactions of prostate cancer. 18th EORTC-NCI-AACR Symposium on "Molecular Targets and Cancer Therapeutics". 2006/11/9 (Prague, Czech)
  10. 松浦正明. メディカルインフォマティクスの進展と副作用・治療効果予測シス

テムの構築シンポジウム「ゲノミクス・プロテオミクスによる大規模解析とその臨床応用」. 第 65 回日本癌学会学術総会. 2006/9/30 (横浜)

[図書] (計 92 件)

1. 矢守隆夫, 上原至雅, 吉田稔, 井本正哉, 清宮啓之, 水上民夫, 川田学, 長田裕之, 松浦正明, 深澤秀輔. 特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 「化学療法基盤情報支援班」報告-制がん候補物質のスクリーニング成績・第 13 報-. 癌と化学療法 2010;37:1-158.
2. 西谷直之, 上原至雅. 足場非依存性細胞増殖測定法および併用効果評価法. (日本がん分子標的治療学会 編集, 曾根三郎/鶴尾 隆 編集代表「がん分子標的治療研究 実践マニュアル」76-83/340 ページ) 金芳堂;2009.
3. 河村達郎, 田代悦, 井本正哉. ケミカルバイオロジーに基づく創薬研究. (岡野栄之・岩坪威・佐谷秀行編「分子標的薬開発の新たな挑戦」213-220/233 ページ) 実験医学;2009.
4. Seimiya H, Tsuruo T. Tankyrase 1, telomere binding proteins, and inhibitors. (Keiko Hiyama 編「Telomeres and Telomerase in Cancer」281-91/380 ページ) Humana Press;2009.
5. Osada H. Chemical biology based on small molecule-protein interaction. (Hiroyuki Osada 編「Protein Targeting with Small Molecules: Chemical Biology Techniques and Applications」1-10/297 ページ) Wiley;2009.
6. 松浦正明. バイオインフォマティクス. (日本臨床腫瘍学会編集「新臨床腫瘍学: がん薬物療法専門医のために 改訂第 2 版」90-93/921 ページ) 南江堂;2009.
7. 長谷川慎, 水上民夫. プロテアソーム阻害剤. (鶴尾隆編「がんの分子標的治療」314-9/441 ページ) 南山堂;2008.
8. 矢守隆夫, 上原至雅, 吉田稔, 井本正哉, 清宮啓之, 水上民夫, 川田学, 長田裕之, 松浦正明. 特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 「化学療法基盤情報支援班」報告-制がん候補物質のスクリーニング成績・第 12 報-. 癌と化学療法 2007;34:112-44.
9. 矢守隆夫, 安藤俊夫, 上原至雅, 小野眞弓, 河野通明, 済木育夫, 内藤幹彦, 早川洋一, 鶴尾隆, 吉田稔, 杉本芳一, 馬島哲夫. 特集・制がん剤の分子標的スクリーニング成績 「新しい戦略による抗がん剤のスクリーニングのための委員会」報告-制がん候補物質のスクリーニ

グ成績・第 11 報-. 癌と化学療法 2007;34:1-111.

10. 矢守隆夫. Cancer Cell Informatics とケミカルバイオロジー. 蛋白質 核酸 酵素 2007;52(13):1690-5.
11. 吉田稔. ケミカルバイオロジー. 蛋白質 核酸 酵素 2007;52(13):1788-9.
12. 深澤秀輔. プロテインキナーゼ阻害物質の探索. 化学工業 2007;58:295-299.

[産業財産権]

○出願状況 (計 17 件)

名称: 網羅的ゲノムワイド SNP 情報に基づくエピスタシス効果の探索アルゴリズム  
発明者: 松浦正明, 牛嶋大, 磯村実, 三木義男, 奥泉盛司  
権利者: 財団法人癌研究会・NEC ソフト株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-070753  
出願年月日: 2009/3/23  
国内外の別: 国内

名称: 新規化合物セラミダスチン、その製造方法及びその用途  
発明者: 井上裕幸, 川田 学, 池田大四郎  
権利者: 財団法人微生物化学研究会  
種類: 特許  
番号: 特願 2008-224606  
出願年月日: 2008/9/2  
国内外の別: 国内

名称: ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を有する化合物とそれを有効成分とする医薬 (ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤およびその製造方法)  
発明者: 西野憲和, 吉田稔, 中川純一  
権利者: 九州工業大学, 理化学研究所, 大正製薬株式会社  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2007/064873  
出願年月日: 2007/7/31  
国内外の別: 国外

名称: 被験物質に対するプローブの結合親和性を測定する方法及びその利用  
発明者: 長谷川慎, 川畑隆司, 川瀬千晶, 伊藤正恵, 水上民夫  
権利者: 学校法人関西文理総合学園  
種類: 特許  
番号: 特願 2007-089821  
出願年月日: 2007/3/29  
国内外の別: 国内

名称: PI3 キナーゼ阻害剤の効果判定法  
発明者: 旦慎吾, 矢守隆夫

権利者：財団法人 癌研究会  
種類：特許  
番号：特願 2006-229568  
出願年月日：2006/8/25  
国内外の別：国内

○取得状況（計 7 件）

名称：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤およびその製造方法

発明者：吉田稔、西野憲和

権利者：理化学研究所

種類：特許

番号：1640380 (EP)

取得年月日：2010/03/10

国内外の別：海外

名称：解析エンジン交換型システム及びデータ解析プログラム

発明者：安藤正貴、斎藤彰、石橋雄一、松浦正明、宮田敏、牛嶋大、中村親民、三木義男、野田哲生

権利者：日本電気株式会社、財団法人癌研究会、社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

種類：特許

番号：特許第 4421971 号

取得年月日：2009/12/11

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://gantoku-shien.jfcr.or.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢守 隆夫 (YAMORI TAKAO)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター  
分子薬理部・部長

研究者番号：60200854

### (2) 研究分担者

上原 至雅 (UEHARA YOSHIMASA)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号：50160213

吉田 稔 (YOSHIDA MINORU)

独立行政法人理化学研究所・  
化学遺伝学研究室・主任研究員

研究者番号：80191617

井本 正哉 (IMOTO MASAYA)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：60213253

清宮 啓之 (SEIMIYA HIROYUKI)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター  
分子生物治療研究部・部長

研究者番号：50280623

水上 民夫 (MIZUKAMI TAMIO)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・  
教授

研究者番号：80367896

川田 学 (KAWADA MANABU)

財団法人微生物化学研究会・

微生物化学研究センター・ユニット長

研究者番号：20300808

長田 裕之 (OSADA HIROYUKI)

独立行政法人理化学研究所・  
抗生物質研究室・主任研究員

研究者番号：80160836

松浦 正明 (MATSUURA MASAOKI)

財団法人癌研究会・

癌研究所がんゲノム研究部・部長

研究者番号：40173794

深澤 秀輔 (FUKAZAWA HIDESUKE)

国立感染症研究所・生物活性物質部・室長

研究者番号：10218878

### (3) 連携研究者

なし