

平成 22 年 6 月 15 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17014061

研究課題名（和文） 低分子量 G 蛋白質による細胞増殖の制御機構

研究課題名（英文） Mechanism of cell growth regulation by small G proteins

研究代表者

片岡 徹 (KATAOKA TOHRU)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40144472

研究成果の概要（和文）：*ras* がん遺伝子が支配する蛋白質 Ras の標的蛋白質であるホスホリパーゼ C・が炎症反応の惹起を通じて発がんを促進する普遍的な機能を有することを発見し、その作用機構を解析した。また、GTP 結合型 Ras の高次構造遷移の分子機構を解明するとともに、それに基づく新しい方法論を用いて Ras の機能阻害薬の *in silico* 創薬を進め、担がん動物モデルで既存の抗がん剤と同等もしくはそれ以上の抗腫瘍活性を持つ低分子化合物を開発した。

研究成果の概要（英文）：We found that phospholipase C・, an effector of the *ras* oncogene product (Ras), plays a crucial and universal role in tumor promotion through triggering inflammatory reactions, and analyzed the underlying action mechanisms. Furthermore, we elucidated the molecular mechanism for the conformational dynamics of the GTP-bound Ras. By using a new strategy based on this mechanism, we developed small molecule Ras inhibitors, which exhibit equivalent or even higher anti-tumor activities in animal models compared to the existing anti-cancer drugs, through an *in silico* approach.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	14,300,000	0	14,300,000
2006年度	14,500,000	0	14,500,000
2007年度	14,500,000	0	14,500,000
2008年度	14,400,000	0	14,400,000
2009年度	14,400,000	0	14,400,000
総計	72,100,000	0	72,100,000

研究分野：細胞内情報伝達

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：(1) 低分子量 G 蛋白質 (2) *ras* がん遺伝子 (3) *rap1* がん抑制遺伝子

(4) ホスホリパーゼ C (5) 化学発がん (6) グアニンヌクレオチド交換因子

(7) X線結晶解析 (8) インシリコ創薬

1. 研究開始当初の背景

ras がん遺伝子の産物である低分子量 G 蛋白質 Ras は、活性型である GTP 結合型 (Ras-GTP) と不活性型である GDP 結合型の間を行き来することにより、細胞膜から核への

細胞増殖シグナル伝達を仲介する分子スイッチとして機能する。発がんの分子機構解明の進展に伴い、がん遺伝子産物を分子標的とした抗がん剤の開発が進み、*abl* がん遺伝子を標的とするグリベック (イマチニブ) 等の

チロシンキナーゼ阻害剤の有効性の証明に結実している。*ras* は、ヒトのがん、特に大腸がんや膵臓がんなどの上皮細胞由来のがん、において高率に活性化されている最も普遍的ながん遺伝子であり、その産物 Ras は抗がん剤開発の最も有効な分子標的である。Ras 阻害剤については、その翻訳後脂質修飾を阻害するファルネシル転移酵素阻害剤が開発されたが、最近の臨床治験結果で有効性が証明されず開発が頓挫しており、現在世界的に見て、Ras 及びその支配するシグナル伝達系の阻害剤開発の有効な方法論は存在せず、創造的・革新的なアイデアが求められている。Ras による発がん機構の研究は世界的に最も競争の激しい分野であり、米国の研究者により細胞増殖因子受容体から Ras-Raf-MAP キナーゼカスケードを介した細胞核へのシグナル経路が解明され、Ras の標的蛋白質としては Raf が細胞がん化に重要である事が知られていたが、他の標的蛋白質の機能、特に発がん過程における役割、は未解明であった。我々は、2001 年に Ras とその類縁蛋白質 Rap1 の標的蛋白質である新種ホスホリパーゼ C・(PLC)を発見し PLC・と命名した。さらに、世界に先駆けて作製した PLC・遺伝子ノックアウトマウスが化学発癌剤 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) (*ras* の突然変異による活性化を誘発) によるイニシエーションとホルボールエステル 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) によるプロモーションを用いた二段階皮膚化学発がんモデルにおいて、腫瘍形成の著しい低下を示すことを発見した (Cancer Res. 64, 8808-8810, 2004)。しかも、このマウスは軽度の心臓半月弁膜症発症以外ほぼ正常に発育する事から、PLC・の機能阻害は細胞毒性がないことが示唆された。この発見から、PLC・の特異的阻害剤が理想的な抗がん剤となる可能性を着想した。また、我々は、Ras 類縁蛋白質 M-Ras の高次構造解析を通じて、活性型とされる GTP 結合型 Ras の中に標的蛋白質との結合能力を有する型 (state 2) と有しない型 (state 1) の間の高次構造遷移がある事を見だし、state 1 の高次構造の決定に世界で初めて成功した。State 1 構造では、GTP の γ -リン酸基と Ras の Thr-35 残基側鎖との水素結合の喪失により switch I 領域が外側に偏位し、switch I 近傍に分子表面ポケットが生じていた。このポケットに嵌入することにより state 1 を安定化する低分子有機化合物が Ras の機能阻害剤となる可能性を着想し、このような化合物の *in silico* 創薬を企画した。さらに、我々は、Rap1 の活性を制御する新規グアニンヌクレオチド交換因子 RA-GEF-1 と RA-GEF-2 を発見し、これらが低分子量 G 蛋白質間のクロストークにより Rap1 の細胞内部

位特異的活性化を起こすことを証明してきた。Rap1 は、細胞増殖や細胞接着等の制御機能を有することから、RA-GEF-1 と RA-GEF-2 の遺伝子ノックアウトマウスを作製し、その生理的機能、特に発がんにおける機能、を解析することを考えた。

2. 研究の目的

本研究は、低分子量 G 蛋白質、特に、*ras* がん遺伝子産物である Ras 蛋白質とその類縁蛋白質 Rap1 の関与する細胞増殖制御に関わる細胞内シグナル伝達系の生体内機能と蛋白質分子間認識機構の全容を、以下の 3 項目に分類される研究を通じて解明する。さらに、その成果に基づき、Ras 本体あるいはその標的蛋白質の機能を阻害する分子標的薬を探索し、新規がん治療薬の創薬に繋げることを目的とする。

(1) 我々が Ras/Rap1 の標的蛋白質として発見した、イノシトール脂質シグナル伝達に関わる蛋白質ホスホリパーゼ C・(PLC・) の発がんにおける役割の解明、特に、発がんプロモーションに関わる慢性炎症反応における機能の解明

(2) 我々が発見した Rap1 グアニンヌクレオチド交換因子 RA-GEF-1 と RA-GEF-2 の遺伝子ノックアウトマウスを用いた生体内機能、特に発がん及びその関連現象における機能、の解析

(3) Ras/Rap1 とその複数の標的蛋白質との結合認識機構及び Ras/Rap1 の高次構造遷移の分子機構の構造科学的解析とそれに基づく Ras 阻害剤の *in silico* 創薬

3. 研究の方法

(1) PLC・の個体レベルの発がんにおける機能と分子作用機構の解析：PLC・ノックアウトマウスを用い、既に検証した二段階皮膚化学発がんモデルに加え、がん抑制遺伝子 APC に変異を持つ APC^{Min}マウスとの交配による腸腺腫発生モデルや紫外線照射による皮膚発がんモデルなどを適用し、腫瘍形成に対する PLC・遺伝子型の影響を解析することにより、PLC・の発がんにおける役割を検証する。また、細胞増殖能、細胞死や炎症反応などに対する PLC・遺伝子型の影響を解析し、PLC・の分子作用機構を調べる。研究の過程で PLC・と炎症反応の関係が判明した後は、TPA 惹起性皮膚炎モデル、2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) 感作接触性皮膚炎モデルやデキストラン硫酸ナトリウム炎症性腸炎モデルなどを用いて、PLC・ノックアウトの影響を調べる。さらに、感作リンパ球のアダプティブトランスファー実験や培養角化細胞及び真皮線維芽細胞を用いた炎症性サイトカイン産生実験を行い、PLC・の炎症反応における役割と分子作用機

構を解析する。

上記実験と並行して、cre-loxP 系を用いて、皮膚角化細胞特異的に PLC・を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、その発がんや炎症反応に対する影響を解析し、PLC・の分子作用機構を調べる。これらの結果に基づき、発がんプロモーションと慢性炎症の関係を分子論的に解析する。

(2) Rap1 グアニンヌクレオチド交換因子 RA-GEF-1, RA-GEF-2 の生体内機能解析 : RA-GEF-1 と RA-GEF-2 の遺伝子ノックアウトマウスを作製する。胎生期致死性を示す場合は、cre-loxP系を用いてconditionalノックアウトマウスの作製を行う(結果的には、RA-GEF-1 全身ノックアウトマウスのみが胎生期致死性を示した)。全身ノックアウトマウス及び必要に応じて作製した組織特異的ノックアウトマウスの表現型を肉眼的あるいは組織学的に詳細に解析することにより、RA-GEF-1 と RA-GEF-2 の生体内機能を調べる。さらに、異常を示す組織から初代培養細胞を樹立し、細胞増殖、細胞接着や細胞移動などの異常を細胞生物学・分子生物学的に解析する。

(3) Rasの高次構造遷移の分子機構の構造科学的解析とRas阻害剤のin silico創薬 : GTP結合型Rasの不活性型 (state 1) の高次構造情報に基づくin silicoスクリーニングにより、state 1 の分子表面ポケットに結合することが予測される候補化合物を選抜する。候補化合物を試験管内Ras-Raf結合阻害活性の測定により選抜し、ヒット化合物を同定する。さらに、同定された化合物の活性型rasがん遺伝子を持つ培養がん細胞に対するがん形質抑制効果を、軟寒天中コロニー形成抑制試験や低血清濃度下の細胞増殖抑制とアポトーシス誘導試験により調べる。また、抗腫瘍効果を、ヌードマウスに接種したヒトがん細胞の増殖抑制試験により検証する。同定された化合物の構造展開を行い、Ras-Raf結合阻害試験やRasと化合物の複合体の高次構造解析に基づくin silico技術を駆使して構造最適化を進める。また、state 1 の低分子量G蛋白質の活性サイクルにおける生理的意義、並びに、state 1 とstate 2 間の構造遷移の分子機構をM-RasとH-Rasの種々のアミノ酸置換変異体の高次構造解析により明らかにする。さらに、PLC・の触媒ドメインの高次構造を決定し、その情報に基づいてPLC・特異的阻害剤のインシリコ創薬を検討する。

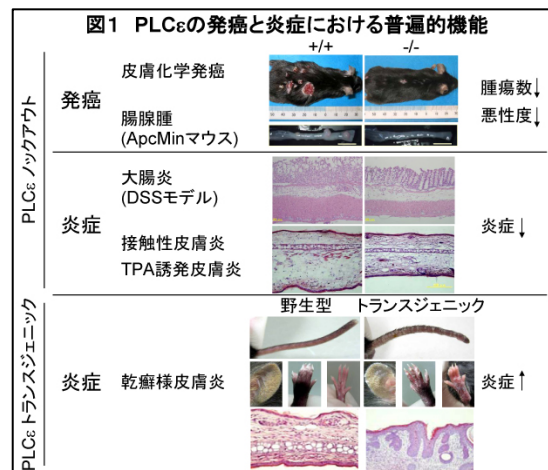
4. 研究成果

(1) Ras/Rap1 標的蛋白質PLC・の発がん及び炎症における普遍的機能の解明 : 既に発表したマウス二段階皮膚化学発がんモデルを用いて得られた成果に加えて、Apc^{Min}マウス腸腺腫モデルでも、PLC・ノックアウトにより腫

瘍形成が強く抑制された。二段階皮膚化学発がんモデルにおけるPLC・の作用機構を解析し、TPAによって惹起される皮膚炎症がPLC・ノックアウトにより著しく低下することがわかった。さらに、培養真皮線維芽細胞を用いて、PLC・がTPA刺激⇒PKC とRasGRP3 の活性化⇒Rap1 活性化の経路で活性化され、インターロイキン(IL)-1・などの炎症性サイトカインの発現誘導を通じて炎症反応を引き起こすことを示した。また、Apc^{Min}腸腺腫モデルでも、PLC・が炎症反応の促進を通じて腺腫の悪性化に働くことを示した。

また、種々のマウス炎症誘発モデルを用いて、PLC・が炎症反応の惹起に普遍的に働くことを示した。DNFBをハプテンとするアレルギー性接触皮膚炎モデルでも、PLC・ノックアウトにより炎症反応の著明な抑制が観察された。培養皮膚細胞を用いて、PLC・が、皮膚角化細胞と線維芽細胞においてIL-17等のT細胞由来サイトカイン刺激依存性の炎症性サイトカイン産生誘導に働くことを示した。また、デキストラン硫酸ナトリウム腸炎モデルでも、PLC・ノックアウトによる炎症の抑制が観察された。さらに、PLC・を皮膚角化細胞特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、それがヒトの乾癬に酷似した慢性皮膚炎を発症することを発見した。発症時期前後の解析から、角化細胞でのPLC・過剰発現がヒト乾癬発症との関係が報告されているIL-23等の角化細胞での産生とIL-22産生T細胞の皮膚浸潤を誘導することがわかった。

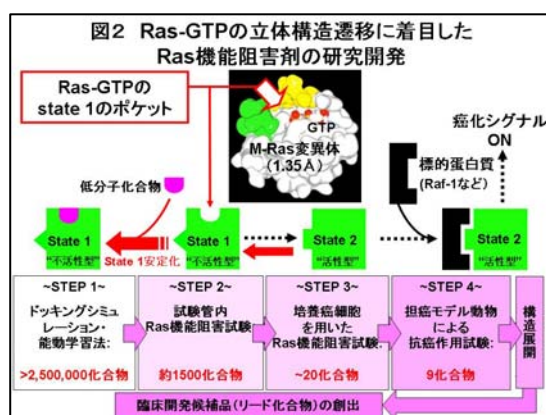
以上の成果(図1)は、PLC・が炎症反応の惹起を通じて発がんプロモーションに普遍的に関与することを示唆している。従来から、慢性炎症と発がんプロモーションとの間に密接な連関があることが提唱されており、PLC・はこの両者の連関を物質論的に説明する鍵分子である可能性がある。また、PLC・は、新しい抗炎症薬やがん予防薬の開発に当たって、新しい分子標的となると考えられる。



(2) RA-GEF-1, RA-GEF-2 の胎生期血管形成、神経細胞移動、細胞接着における機能の解明：RA-GEF-1 (別名rapgef2) の全身でのKOマウスは、尿膜や卵黄嚢での血管形成不全により胎生 9.5 日までに致死となる。尿膜の培養系において、RA-GEF-1 KOにより、血管網形成、血管内皮細胞でのVEカドヘリンの発現と接着面への集積、Rap1 の活性化が抑制された。従って、RA-GEF-1 は、血管内皮細胞の接着の制御を介して、胎生期の血管網形成に関与していることが示唆された。一方、RA-GEF-1 は中枢神経系でも強く発現していることから、背側終脳特異的RA-GEF-1 KOマウスを作成したところ、異所性大脳皮質細胞塊の形成、脳梁と前交連の欠損、側脳室の拡大など、発生過程での神経細胞移動の異常によるヒト皮質下帯状灰白質症 (ダブル皮質症候群) と類似した大脳の構造異常が観察された。RA-GEF-2 (別名rapgef6) の全身でのKOマウスでは、TNF- α 刺激に応答したBリンパ球のインテグリンを介する接着の阻害が観察され、この系では、RA-GEF-2 の上流と下流でM-RasとRap1 がそれぞれ機能していることが明らかとなった。

(3) GTP結合型Ras (Ras-GTP) の高次構造遷移に着目したRas機能阻害剤の開発と構造遷移メカニズムの解明：Ras-GTPのstate 1 (不活性型) の高次構造情報に基づき、MMPBSA法 (Molecular Mechanics + Poisson Boltzmann Surface Area) を用いたコンピュータ・ドッキングシミュレーションにより、state 1 の分子表面ポケットに嵌入してstate 2 への移行を阻害する化合物の、バーチャル化合物ライブラリー (約 250 万種類規模の化合物情報を含む) からの *in silico*スクリーニングを行ない、予想された結合親和力が高い 1184 種類の候補化合物を購入した。さらに、試験管内Ras-Raf結合阻害活性の測定を通じて化合物を選抜し、類似化合物検索や能動学習による *in silico*スクリーニングにより化合物空間を拡大した結果、2 種類の母核構造に分類される複数のヒット化合物が得られた。これらのヒット化合物の有機化学合成による構造活性相関研究と構造展開を進め、Ras阻害活性の高い低分子化合物を得た。これらの化合物は、*ras*がん遺伝子を持つ培養がん細胞の足場非依存性増殖能力、フォーカス形成能力、低血清濃度下での増殖能力、及び細胞内Ras下流キナーゼMEK, ERKの活性化を低濃度で阻害した。さらに、これらの化合物は、経口投与でヌードマウスに移植したヒト大腸がん (*ras*がん遺伝子を持つ) の増殖を強く阻害し、市販の抗がん剤 (マルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブ) と同等もしくはそれ以上の強い抗腫瘍活性を示した。(図2)

さらに、Ras-GTP の state 1 と state 2 の間の高次構造遷移の分子メカニズムを解明するために、主に state 1 構造をとる H-RasT35S 変異体ならびに H-Ras と M-Ras の間で異なるアミノ酸残基を入れ替えた複数の変異体を用いて、X 線結晶解析による高次構造決定を行った。その結果、2 つの state 構造間の違いは、switch I の Thr-35 残基及び switch II の Gly-60 残基と GTP の γ -リン酸基との間の水素結合の有無 (state 1 無し、state 2 有り) により、両者の構造遷移には、 γ -リン酸基の位置移動に伴う Ras の 2 つの switch 領域間の GTP を介した相互作用が重要な役割を果たすことがわかった。



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 21 件)

(1) Shima, F., Ijiri, Y., Muraoka, S., Liao, J., Ye, M., Araki, M., Matsumoto, K., Yamamoto, N., Sugimoto, T., Yoshikawa, Y., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Tamura, A., and Kataoka, T. Structural basis for conformational dynamics of GTP-bound Ras protein. *J. Biol. Chem.* in press, 2010 (査読有)

(2) Ueda, S., Kitazawa, S., Ishida, K., Nishikawa, Y., Matsui, M., Matsumoto, H., Aoki, T., Nozaki, S., Takeda, T., Tamori, Y., Aiba, A., Kahn, C. R., Kataoka, T., and Satoh, T. Crucial role of the small GTPase Rac1 in insulin-stimulated translocation of glucose transporter 4 to the mouse skeletal muscle sarcolemma. *FASEB J.* in press, 2010 (査読有)

(3) Hu, L., Edamatsu, H., Takenaka, N., Ikuta, S., and Kataoka, T. Crucial role of phospholipase C γ in induction of local skin inflammatory reactions in the elicitation stage of allergic contact hypersensitivity. *J. Immunol.* 184: 993-

1002, 2010 (査読有)

(4) Kanemura, H., Satoh, T., Bilasy, S. E., Ueda, S., Hirashima, M., and Kataoka, T. Impaired vascular development in the yolk sac and allantois in mice lacking RA-GEF-1. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 387: 754-759, 2009 (査読有)

(5) Aoki, T., Ueda, S., Kataoka, T., and Satoh, T. Regulation of mitotic spindle formation by the RhoA guanine nucleotide exchange factor ARHGEF10. *BMC Cell Biol.* 10: 56, 2009 (査読有)

(6) Li, M., Edamatsu, H., Kitazawa, R., Kitazawa, R., and Kataoka, T. Phospholipase C \cdot promotes intestinal tumorigenesis of *Apc^{Min/+}* mice through augmentation of inflammation and angiogenesis. *Carcinogenesis* 30: 1424-1432, 2009 (査読有)

(7) Bilasy, S. E., Satoh, T., Ueda, S., Wei, P., Kanemura, H., Aiba, A., Terashima, T., and Kataoka, T. Dorsal telencephalon-specific *RA-GEF-1* knockout mice develop heterotropic cortical mass and commissural fiber defect. *Eur. J. Neurosci.* 29: 1994-2008, 2009 (査読有)

(8) Ueda, S., Kataoka, T., and Satoh, T. Activation of the small GTPase Rac1 by a specific nucleotide exchange factor suffices to induce glucose uptake into skeletal muscle cells. *Biol. Cell* 100: 645-657, 2008 (査読有)

(9) Liao, J., Shima, F., Araki, M., Ye, M., Muraoka, S., Sugimoto, T., Kawamura, M., Yamamoto, N., Tamura, A., and Kataoka, T. Two conformational states of Ras GTPase exhibit differential GTP-binding kinetics. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 369: 327-332, 2008 (査読有)

(10) Ikuta, S., Edamatsu, H., Li, M., Hu, L., and Kataoka, T. Crucial role of phospholipase C \cdot in skin inflammation induced by tumor-promoting phorbol ester. *Cancer Res.* 68:64-72, 2008 (査読有)

(11) Wei, P., Satoh, T., Edamatsu, H., Aiba, A., Setsu, T., Terashima, T., Kitazawa, S., Nakao, K., Yoshikawa, Y., Tamada, M., and Kataoka, T. Defective vascular morphogenesis and mid-gestation embryonic death in mice lacking RA-GEF-1. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 363: 106-112, 2007 (査読有)

(12) Ieguchi, K., Ueda, S., Kataoka, T., and Satoh, T. Role of the guanine nucleotide exchange factor Ost in negative regulation of receptor endocytosis by the small GTPase Rac1. *J. Biol. Chem.* 282:

23296-23305, 2007 (査読有)

(13) Yoshikawa, Y., Satoh, T., Tamura, T., Wei, P., Bilasy, S. E., Edamatsu, H., Aiba, A., Katagiri, K., Kinashi, T., Nakao, K., and Kataoka, T. The M-Ras-RA-GEF-2-Rap1 pathway mediates tumor necrosis factor \cdot -dependent regulation of integrin activation in splenocytes. *Mol. Biol. Cell* 18: 2949-2959, 2007 (査読有)

(14) Satoh, T., Edamatsu, H., and Kataoka, T. Phospholipase C \cdot guanine nucleotide exchange factor activity and activation of Rap1. *Methods Enzymol.* 407: 281-290, 2006 (査読無)

(15) Edamatsu, H., Satoh, T., and Kataoka, T. Ras and Rap1 activation of PLC \cdot lipase activity. *Methods Enzymol.* 407: 99-107, 2006 (査読無)

(16) Ye, M., Shima, F., Muraoka, S., Liao, J., Okamoto, H., Yamamoto, M., Tamura, A., Yagi, N., Ueki, T., and Kataoka, T. Crystal structure of M-Ras reveals a GTP-bound "off" state conformation of Ras family small GTPases. *J. Biol. Chem.* 280: 31267-31275, 2005 (査読有)

(17) 島扶美、片岡徹 エフェクター活性化過程に必須であるRasの翻訳後修飾-Ras-エフェクター相互作用の高次構造解析 生化学 77: 519-526, 2005 (査読無)

(18) Tadano, M., Edamatsu, H., Minamisawa, S., Yokoyama, U., Ishikawa, Y., Suzuki, N., Wu, D., Masago-Toda, M., Yamawaki-Kataoka, Y., Setsu, T., Terashima, T., Maeda, S., Satoh, T., and Kataoka, T. Congenital semilunar valvulogenesis defect in mice deficient in phospholipase C \cdot . *Mol. Cell. Biol.* 25: 2191-2199, 2005 (査読有)

他3件

[学会発表] (計104件)

(1) 胡立志ら Role of phospholipase C \cdot in T cell-derived cytokine-induced activation of dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. 第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

(2) 井尻悠一ら、GTP結合型 Ras の構造遷移における分子メカニズムの解析、第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

(3) 竹中延之ら、Keratinocyte-specific overexpression of phospholipase C \cdot induces psoriasis-like chronic dermatitis through activation of IL-23/TH17 axis. 第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

(4) 村岡真ら、出芽酵母の低分子量Gタンパ

ク質Ras2のX線結晶構造解析、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸国際会議場（兵庫県）

(5) 枝松裕紀ら、ホスホリパーゼC・は炎症と血管形成の増大を通してApcMinマウスの腸腫瘍形成を促進する、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸国際会議場（兵庫県）

(6) 金村星余ら、マウス胎生期の血管形成におけるRA-GEF-1の機能解析、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸国際会議場（兵庫県）

(7) Kataoka, T. Roles of Ras/Rap effectors in biomembrane functions and their therapeutic applications. International Symposium on Integrative Membrane Biology, 2008年12月18日、神戸国際会議場（兵庫県）

(8) Kataoka, T. Universal roles of phospholipase C・ in *de novo* carcinogenesis and inflammation. Pohang Conference on Cellular Signaling, 2008年2月21日、Pohang（韓国）

(9) 片岡徹、Rasを分子標的とした抗がん剤のインシリコ創薬、第69回日本血液学会/第49回日本臨床血液学会合同総会シンポジウム「シグナル伝達研究と分子標的療法」、2007年10月12日、パシフィコ横浜（神奈川県）

(10) 片岡徹、Rasファミリー低分子量Gタンパク質の高次構造遷移：その機能と創薬への展開、21世紀COE合同シンポジウム「シグナル伝達と構造生物学の接点」、2006年12月9日、先端技術支援センター（兵庫県）

(11) Kataoka, T. Specific inhibitors of Ras oncoprotein identified by a new strategy. International Symposium on TOR-Signaling Mechanisms in the Cell Growth Regulation. 2006年11月30日、神戸大学（兵庫県）

(12) Kataoka, T. New strategies for development of anti-cancer drugs targeting the Ras pathway. International Symposium of Kobe University 21st Century COE Program on Signal Transduction. 2006年2月9日、神戸国際会議場（兵庫県）

他92件

〔産業財産権〕

○出願状況（計2件）

①

名称：変異型 Ras ポリペプチドの結晶
発明者：片岡徹、島扶美、田村厚夫、熊坂崇
権利者：神戸大学、高輝度光科学研究センター

種類：特許権

番号：特願 2009-165717

出願年月日：2009年7月14日

国内外の別：国内

②

名称：ホスホリパーゼC・を分子標的とした新規抗炎症薬のスクリーニング方法、および尋常性乾癬様の慢性皮膚炎モデル動物

発明者：片岡徹、枝松裕紀、竹中延之

権利者：神戸大学

種類：特許権

番号：特願 2007-285792

出願年月日：2007年11月2日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 徹 (KATAOKA TOHRU)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40144472

(2) 研究分担者

島 扶美 (SHIMA FUMI)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：60335445

枝松 裕紀 (EDAMATSU HIRONORI)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70335438