

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17016079
 研究課題名（和文）
 がん増殖・転移の分子機構に基づく創薬研究
 研究課題名（英文）
 Drug discovery research based on the molecular mechanisms of tumor growth and metastasis
 研究代表者
 長田 裕之 (Osada Hiroyuki)
 独立行政法人理化学研究所・ケミカルバイオロジー研究基盤施設・施設長
 研究者番号：80160836

研究成果の概要（和文）：

がん細胞の増殖と転移に関する分子機構を解明し、標的分子に作用する抗がん剤リード化合物を、微生物代謝産物および化合物ライブラリーを活用して探索・創製することを目的とする。転移に関わる RECK やヘパラーゼ等の解析から新たな標的分子を提示するとともに、抗がん剤リード化合物標的予測のためのプロテオミクス解析システムを開発した。そして、リベロマイシン A（骨転移阻害剤）、エポキシキノール B（血管新生阻害剤）、メチルゲルフェリン（破骨細胞分化阻害剤）やパーピュロガリン（PBD 依存結合阻害剤）などの作用標的・作用機構を同定し、抗がん剤リードとしての有用性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to clarify the molecular mechanisms of tumor growth and metastasis, and to develop new anticancer agents using microbial metabolites and chemical library. We exhibited some new molecular targets through the analysis of metastasis-related proteins such as RECK and heparanase, and developed proteomic profiling system for classification of compounds according to the mechanism of action. In addition, we developed various anticancer lead compounds including reveromycin A (bone metastasis inhibitor), epoxyquinol B (antiangiogenic agent), methyl-gerfelin (osteoclastogenesis inhibitor), and purpurogallin (inhibitor of PBD dependent binding).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	16,400,000	0	16,400,000
2006 年度	16,400,000	0	16,400,000
2007 年度	16,400,000	0	16,400,000
2008 年度	16,400,000	0	16,400,000
2009 年度	16,400,000	0	16,400,000
総計	82,000,000	0	82,000,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ケミカルバイオロジー、癌転移、血管新生、天然化合物、プロテオーム

1. 研究開始当初の背景

わが国において、悪性新生物(がん)は1981年から現在に至るまで死因の第一位を占めており、グラフの傾きから今後もその状況は変わらないことが予想される。これまでに開発されてきた抗がん剤は、正常細胞とがん細胞の増殖速度の差を利用したものが多く、比較的増殖速度の速い正常細胞をも攻撃してしまい、その強い副作用が逆に患者を苦しめるという矛盾を孕んでいた。

その問題を解決するために、「がん細胞にだけ特異的に発現しているタンパク質あるいは機能を標的とした抗がん剤を開発すれば、正常細胞を攻撃することなく、副作用の少ない夢の抗がん剤が開発できるだろう」という仮説のもと、数多くの抗がん剤候補が開発されてきた。このような概念に基づく抗がん剤を「がん分子標的治療薬」と呼び、1990年代後半より現在まで、いくつかのがん分子標的治療薬が承認され、がん患者の延命に寄与している。

2. 研究の目的

本研究は、がん細胞の増殖・転移に不可欠とされる腫瘍血管新生やヘパラン硫酸などに着目し、①それらの機能を阻害する抗がん剤のリード化合物を微生物化学的および有機化学的に創製し、②見出した抗がん剤の分子標的をプロテオミクス手法により明らかにし、③NMR(核磁気共鳴スペクトル)法や高輝度放射光結晶構造解析などによる、詳細な「抗がん剤-分子標的」の相互作用を明らかにし、より選択性に優れた強力な抗がん剤を創製することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 抗がん剤リード化合物の探索・創製のためのライブラリーとして、放線菌のコンビナトリアル生合成に基づいた化合物ライブラリー群、有機合成化学的に創製した化合物ライブラリー群の創製を行う。

(2) 我々は既に、抗がん剤ホスラクトマイシンの分子標的がセリン・スレオニンホスファターゼ 2Aであることを明らかにすると共に、ホスラクトマイシン生産菌である放線菌において本抗がん剤の生合成遺伝子のクローニングに成功している。そこで、本放線菌において、遺伝子シャッフリング手法を用い、生合成遺伝子の人工的改変を行い、“非天然型”天然化合物の創製を行う。

(3) ヘパラン硫酸ミミック化合物を分子モデリングより設計し創製すると共に、有機合成化学的手法を駆使して化合物ライブラリーを創製する。

(4) ヘパラン硫酸のがん細胞における機能多様性、および血管内皮細胞における細胞内情報伝達系を生化学的手法・分子生物学的手法を用いて解析する。

(5) 本研究において見出した抗がん剤のリード化合物の標的タンパク質を、主にプロテオミクス手法を用いて探索・同定する。一方で、低分子マイクロアレイ技術を駆使して、「抗がん剤-標的タンパク質」の網羅的解析技術の基盤を検討する。

(6) 1~2年目に得られた成果を基盤にして、より充実した化合物ライブラリーの作成を行い、優れた化合物の探索・創製を行うと共に、抗がん剤と標的タンパク質との相互作用を高輝度放射光あるいはNMR解析技術を用いて精密に解析し、論理的により強力な抗がん剤の創製研究を行う。

4. 研究成果

(1) がんの増殖・転移に関する分子機構

① 転移関連因子として、金属依存性マトリックス分解酵素阻害因子である **reversion-including cysteine rich protein with Kazal motifs** の糖鎖修飾に着目した。このタンパク質の1次配列からは5ヶ所の糖鎖修飾が予想されたが、変異体(アスパラギン残基をグルタミン残基に置換)やグリコシダーゼを用いた解析から、4箇所のアスパラギン残基が糖鎖修飾されていることが分かった。いずれの糖鎖修飾も、GPIアンカーとして細胞外膜への局在には必要なかった。一方、MMP-9 分泌抑制能や MMP-2 の活性化抑制に必要であった。さらに、この遺伝子の過剰発現細胞ではがん細胞の浸潤能が低下するが、糖鎖修飾がされない変異体を細胞に発現させるとがん細胞の浸潤能は低下しなかった。これらの結果より、このタンパク質の糖鎖修飾によっても MMPs の機能発現、さらにはがん細胞浸潤能が調節されていることが明らかになり、新たながんの分子標的となる可能性が示唆された。

② ヘパラーゼは、多くのがんで過剰発現が観察され、がん細胞の転移に深く関わっていることが示唆されているが、その詳細な活性化機構は未だ不明な点が多い。様々な変異体を用いた解析により、ヘパラーゼは Cys127-Cys179 と Cys437-Cys542 の2ヶ所がジスルフィド結合されていること、さらに Cys437-Cys542 のジスルフィド結合は、ヘパラーゼの活性化及び細胞外への分泌に必要であることを明らかにした。

(2) 抗がん剤リードの創製

① BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) 阻害剤フミトレモルジンやイソロイシル tRNA 合成酵素阻害剤リベロマイシン A の生産菌において、それらの生合成経路の全容を解明し、人工的経路改変によってさまざまな類縁化合物群を創製した。フミトレモルジン C 及びデメトキシフミトレモル

ジン C に強い BCRP 阻害活性を見出した。

② ホスファターゼ阻害剤ホスラクトマイシンの生合成前駆体であるデアミノヒドロキシホスラクトマイシンに、ヒト白血病細胞株 HL-60 細胞の分化を誘導する活性があることを見出した。

③ VEGF で誘導される血管内皮細胞の遊走を阻害する化合物として単離されたエポキシキノール B について、血管新生抑制効果の検討を行った。エポキシキノール B は血管内皮細胞において、VEGF 刺激で誘導される VEGF 受容体のリン酸化、引き続いて起こる PLC γ および ERK などのリン酸化を阻害した。また、*in vitro* で VEGF 受容体のキナーゼ活性を直接阻害したが、DTT などの還元剤存在下ではその阻害効果は認められなかった。さらに、エポキシキノール B は血管内皮細胞において、VEGF 刺激だけでなく EGF、FGF および PDGF 刺激で誘導される ERK などのリン酸化も抑制した。また、Renca 細胞を用いた *in vivo* の血管新生モデルをエポキシキノール B は阻害した。以上のことから、エポキシキノール B は、VEGF 受容体だけでなく、EGF や FGF などの受容体に直接作用することで、その酵素活性を阻害し、血管内皮細胞の遊走能亢進を *in vitro* および *in vivo* で阻害したことが考えられた。

④ 癌骨転移の発症・進行には、破骨細胞による骨吸収（骨破壊）が重要な役割を担っている。リベロマイシン A に破骨細胞選択的にアポトーシスを誘導する活性があることを見出し、*in vitro* 及び *in vivo* において破骨細胞の骨吸収を阻害することを明らかにした。その作用機序として、破骨細胞周辺の酸性環境に依存したリベロマイシン A の細胞内への取り込みが、破骨細胞に対する選択性を発揮する要因であることを明らかにした。また、種々の骨転移モデルマウスを用いて、リベロマイシン A が腫瘍骨転移を有意に抑制することを明らかにした。

⑤ リン酸化依存性タンパク質-タンパク質相互作用阻害剤や p38MAP キナーゼ阻害剤探索のためのハイスループットスクリーニング系を構築した。そして、PBD (Polo box domain) 依存結合阻害剤としてパーピュロガインを、p38 阻害剤として 3Bn7H4M をそれぞれ見出した。

(3) 抗がん剤のケミカルバイオロジー

① プロテオームを基盤とした新しい薬剤標的タンパク質同定法の開発を行った。HeLa 細胞に種々の既知化合物を処理し、その後 2D-DIGE 法を用いて未処理細胞と処理細胞間でタンパク質の変動をプロテオーム解析

し、それらをデータベース化した。

② プロテオミクスによる薬剤標的解析システムを利用して、培養がん細胞に対して増殖抑制効果を示すイエジマライドの標的分子解析を行った。その結果、イエジマライド処理した細胞のプロテオームプロファイルは、V-ATPase 阻害剤として知られているバフィロマイシンのそれと類似していた。実際に、イエジマライドが粗精製した V-ATPase を直接阻害することを明らかにした。

③ 破骨細胞の分化を阻害する化合物としてメチルゲルフェリンを見出した。メチルゲルフェリン・アガロースビーズを用いた結合タンパク質のアフィニティー精製により、その標的分子がグリオキサラーゼ I であることを明らかにした。実際にメチルゲルフェリンはグリオキサラーゼ I の酵素活性を *in vitro* において阻害した。また、メチルゲルフェリンとグリオキサラーゼ I の共結晶の取得に成功し、分子レベルでその結合様式を解明した。

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 92 件)

- (1) Kanoh, N. (8 名中 1 番目), Simizu, S. (8 名中 6 番目), Osada, H. (8 名中 7 番目), Cleavable linker for photo-cross-linked small-molecule affinity matrix., *Bioconjugate Chem.*, 21, 182-186 (2010), 査読有
- (2) Osada, H. (7 名中 6 番目), *In vitro* reconstruction of tetronate RK-682 biosynthesis., *Nature Chem. Biol.*, 6, 99-101 (2010), 査読有
- (3) Osada, H. (2 名中 2 番目), Osteoclast-targeting small molecules for the treatment of neoplastic bone metastases., *Cancer Sci.*, 100, 1999-2005 (2009), 査読有
- (4) Simizu, S. (8 名中 1 番目), Osada, H. (8 名中 8 番目), Deamino-hydroxy-phoslactomycin B, a biosynthetic precursor of phoslactomycin, induces myeloid differentiation in HL-60 cells., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 383, 406-410 (2009), 査読有
- (5) Osada, H. (10 名中 10 番目), Identification of cytochrome P450s required for fumitremorgin biosynthesis in *Aspergillus fumigatus.*, *Chembiochem*, 10, 920-928 (2009), 査読有
- (6) Simizu, S. (8 名中 3 番目), Kanoh, N. (8 名中 5 番目), Osada, H. (8 名中 8 番目), Structure-affinity relationship study of bleomycins and Shble protein by use of a chemical array., *Chembiochem*, 10, 845-852

- (2009), 査読有
- (7) Simizu, S. (4名中2番目), Osada, H. (4名中4番目), On-chip fragment-based approach for discovery of high-affinity bivalent inhibitors., *Chembiochem*, 10, 838-843 (2009), 査読有
- (8) Simizu, S. (3名中2番目), Osada, H. (3名中3番目), RECK negatively regulates matrix metalloproteinase-9 transcription., *Cancer Res.*, 69, 1502-1508 (2009), 査読有
- (9) Osada, H. (7名中7番目), Deficiency in chromosome congression by the inhibition of Plk1 polo box domain-dependent recognition., *J. Biol. Chem.*, 284, 2344-2353 (2009), 査読有
- (10) Simizu, S. (7名中2番目), Muroi, M. (7名中3番目), Osada, H. (7名中7番目), Polo-like kinase 1 phosphorylates and regulates Bcl-xL during pironetin-induced apoptosis., *Oncogene*, 28, 107-116 (2009), 査読有
- (11) Kanoh, N. (6名中1番目), Osada, H. (6名中6番目), Distribution of photo-cross-linked products from 3-aryl-3-trifluoromethyldiazirines and alcohols., *Tetrahedron*, 64, 5692-5698 (2008), 査読有
- (12) Osada, H. (7名中6番目), Inhibition of Hsp90 activates osteoclast c-Src signaling and promotes growth of prostate carcinoma cells in bone., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 105, 15541-15546 (2008), 査読有
- (13) Kanoh, N. (7名中4番目), Muroi, M. (7名中5番目), Osada, H. (11名中11番目), The identification of an osteoclastogenesis inhibitor through the inhibition of glyoxalase I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 105, 11691-11696 (2008), 査読有
- (14) Simizu, S. (5名中2番目), Osada, H. (5名中5番目), Requirement of the conserved, hydrophobic C-terminus region for the activation of heparanase., *Exp. Cell Res.*, 314, 2834-2845 (2008), 査読有
- (15) Osada, H. (8名中8番目), Azaspirene, a fungal product, inhibits angiogenesis by blocking Raf-1 activation., *Cancer Sci.*, 99, 1853-1858 (2008), 査読有
- (16) Osada, H. (7名中7番目), Epoxyquinol B, a naturally occurring pentaketide dimer, inhibits NF-kappaB signaling by crosslinking TAK1., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 1894-1900 (2008), 査読有
- (17) Kanoh, N. (10名中7番目), Osada, H. (10名中9番目), Synthesis and biological activities of reveromycin A and spirofungin A derivatives., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 3756-3760 (2008), 査読有
- (18) Sudo, T. (4名中3番目), Osada, H. (4名中4番目), Specific regulation of cytokine dependent p38 MAP kinase activation by p62/SQSTM1., *J. Biochem.*, 143, 765-772 (2008), 査読有
- (19) Osada, H. (8名中8番目), Fungal metabolite, epoxyquinol B, crosslinks proteins by epoxy-thiol conjugation., *J. Antibiot.*, 61, 94-97 (2008), 査読有
- (20) Osada, H. (7名中7番目), Epoxyquinol B shows antiangiogenic effects in vitro and in vivo by inhibiting not only VEGFR2 but also EGFR, FGFR, and PDGFR., *Oncol. Res.*, 17, 11-21 (2008), 査読有
- (21) Simizu, S. (7名中1番目), Muroi, M. (7名中3番目), Osada, H. (7名中7番目), Involvement of disulfide bond formation in the activation of heparanase., *Cancer Res.*, 67, 7841-7849 (2007), 査読有
- (22) Kanoh, N. (12名中6番目), Osada, H. (12名中12番目), Reveromycin A, an agent for osteoporosis, inhibits bone resorption by inducing apoptosis specifically in osteoclasts., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103, 4729-4734 (2006), 査読有
- (23) Osada, H. (3名中3番目), Suppression of apoptosis by cyclophilin D via stabilization of hexokinase II mitochondrial binding in cancer cells., *J. Biol. Chem.*, 281, 14314-14320 (2006), 査読有
- (24) Muroi, M. (7名中2番目), Osada, H. (7名中7番目), Iejimalides, the antitumor 24-membered macrolides, are novel V-ATPases inhibitors., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 1364-1370 (2006), 査読有
- (25) Kanoh, N. (7名中1番目), Osada, H. (7名中7番目), SPR imaging measurement of photo-cross-linked small molecule microarrays on gold., *Anal. Chem.*, 78, 2226-2230 (2006), 査読有
- (26) Osada, H. (5名中5番目), RK-95113, a new angiogenesis inhibitor produced by *Aspergillus fumigatus*., *J. Antibiot.*, 59, 724-728 (2006), 査読有
- (27) Ueki, M. (9名中1番目), Osada, H. (9名中8番目), Enzymatic generation of the antimetabolite gamma,gamma-dichloroaminobutyrate by NRPS and mononuclear iron halogenase action in a streptomycete., *Chem. Biol.*, 13, 1183-1191 (2006), 査読有
- (28) Osada, H. (7名中7番目), Brasilicardin A, a natural immunosuppressant, targets amino acid transport system L., *Chem. Biol.*, 13,

- 1153-1160 (2006), 査読有
- (29) Osada, H. (7名中6番目), Reveromycin A inhibits osteolytic bone metastasis of small-cell lung cancer cells, SBC-5, through an anti-osteoclastic activity., *Clin. Cancer Res.*, 11, 8822-8828 (2005), 査読有
- (30) Sudo, T. (4名中1番目), Osada, H. (4名中4番目), p38 mitogen-activated protein kinase plays a key role in regulating MAPKAPK2 expression., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 337, 415-421 (2005), 査読有
- (31) Simizu, S. (4名中1番目), Osada, H. (4名中4番目), RECK-mediated suppression of tumor cell invasion is regulated by glycosylation in human tumor cell lines., *Cancer Res.*, 65, 7455-7461 (2005), 査読有
- (32) Osada, H. (7名中7番目), Cyclin-dependent kinase (CDK) phosphorylation destabilizes somatic Wee1 via multiple pathways., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 102, 11663-11668 (2005), 査読有
- (33) Kanoh, N. (5名中1番目), Simizu, S. (5名中3番目), Muroi, M. (5名中4番目), Osada, H. (5名中5番目), Photo-crosslinked small molecule affinity matrix for facilitating forward and reverse chemical genetics., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 3559-3562 (2005), 査読有
- (34) Simizu, S. (4名中2番目), Kanoh, N. (4名中3番目), Osada, H. (4名中4番目), Phoslactomycin targets cysteine-269 of the protein phosphatase 2A catalytic subunit in cells., *FEBS Lett.*, 579, 2463-2468 (2005), 査読有
- (35) Osada, H. (4名中4番目), Epoxytwinol A, a novel unique angiogenesis inhibitor with C2 symmetry, produced by a fungus., *Chem. Commun.*, 20, 2575-2577 (2005), 査読有
- [学会発表] (計 241 件)
- (1) Osada, H., Chemical control of bone metastasis through the suppression of osteoclasts., 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, 2010年2月5日-9日, Waikoloa, Hawaii, USA
- (2) 須藤龍彦, Identification of benzyl coumarin derivatives as the p38 MAP kinase inhibitors., 第32回日本分子生物学会年会, 2009年12月10日, パシフィコ横浜 (横浜)
- (3) Simizu, S., A small molecule inhibitor of Pirin that suppresses tumor cell migration., 2009 AACR-NCI-EORTC International Conference, 2009年11月15日-19日, Boston, U.S.A
- (4) Osada, H., Chemical biology of microbial metabolites., Australia-Japan workshop on biodiversity, 2009年10月27日-28日, Canberra, Australia
- (5) 清水史郎, 化合物アレイを使用した抗がん剤のスクリーニング法, 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1日-3日, パシフィコ横浜 (横浜)
- (6) Osada, H., Systematic isolation and target identification of microbial metabolites., The 25th Naito Conference on Chemical Biology [II], 2009年9月8日-11日, Sapporo, Japan
- (7) Ueki, M., Nocardamin production by *Streptomyces Avermitilis* K139., 15th International Symposium on the Biology of Actinomycetes, 2009年8月20日-25日, Shanghai, China
- (8) Osada, H., Reveromycin A: Polyketide biosynthesis and anti-osteoclasts activity., 15th International Symposium on the Biology of Actinomycetes, 2009年8月20日-25日, Shanghai, China
- (9) 清水史郎, 化合物アレイを用いた抗がん剤スクリーニング法の開発, 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2009年6月26日, ホテルクレメント徳島 (徳島)
- (10) 室井誠, 薬剤処理HeLa細胞のプロテオームプロファイリングシステムの拡張, 日本農芸化学会2009年度大会, 2009年3月27日-29日, 福岡国際会議場 (福岡)
- (11) Simizu, S., Establishment of novel antitumor drugs screening method by using chemical array., AACR-ACS Joint Conference on Chemistry in Cancer Research, 2009年2月8日-11日, New Orleans, USA.
- (12) Simizu, S., Activation and function of heparanase: roles of post-translational modifications., International Symposium on System Glycobiology, 2008年12月5日, Tokyo, Japan
- (13) Osada, H., Chemical biological approach to elucidate heparanase function., International Symposium on System Glycobiology, 2008年12月5日, Tokyo, Japan
- (14) Osada, H., Natural products depository (NPDepo)-Its role in drug discovery., 2008 International Symposium of Oral Cancer Research Institute: Oral Cancer and Cancer Prevention, 2008年10月23日, Seoul, Korea
- (15) Osada, H., Chemical biology on osteoclast inhibitors isolated from microorganisms.,

- Seminar at International Leibniz Research School for Microbial and Biomolecular Interactions, 2008年8月1日-8日, Jena, Germany
- (16) Osada, H., Chemistry and biology of bioprobes for elucidating the osteoclast function., 3rd Medicinal Chemistry Symposium: Trends in Medicinal Chemistry and Chemical Biology, 2008年7月27日-29日, Singapore, Singapore
- (17) Simizu, S., Phosphorylation of Bcl-xL by polo-like kinase 1 results in the inactivation of the anti-apoptotic activity during tubulin binder-induced apoptosis., AACR-NCI-EORTC International Conference “Molecular Targets and Cancer Therapeutics” Discovery, Biology, and Clinical Applications, 2007年10月23日, Moscone West Convention, Center, San Francisco, USA
- (18) Osada, H., Chemical biology of osteoclast-targeting small molecules, 2007 Chemical Genetics Symposium, 2007年10月11日, Seoul, Korea
- (19) Osada, H., Systematic exploration of the interaction between bioactive compounds and their target proteins., HUPO 6TH ANNUAL WORLD CONGRESS, 2007年10月8日, Seoul, Korea
- (20) Osada, H., Metabolomic and genomic analyses of *Streptomyces reveromyceticus*, a producer of antiosteoclasts compound., INDUSTRIAL MICROBIOLOGY & BIOTECHNOLOGY, Society for Industrial Microbiology Annual Meeting, 2007年7月31日, Denver, USA
- (21) Ueki, M., Biosynthesis of cytostrienin A by NRPS in *Streptomyces*, KRIBB-RIKEN Joint Symposium, Global Partnership Program of KRIBB-RIKEN Bioactive Metabolite Research Center, 2007年4月18日, Daejeon, Korea
- (22) Osada, H., Chemical biology bridges chemists and biologists and also Japan and Korea, KRIBB-RIKEN Joint Symposium, Global Partnership Program of KRIBB-RIKEN Bioactive Metabolite Research Center, 2007年4月18日, Daejeon, Korea

[図書] (計 7 件)

- (1) 清水史郎、宮崎功、本田香織、近藤恭光、長田裕之、金芳堂、化合物アレイを用い

- た抗がん剤探索系「がん分子標的治療研究実践マニュアル (日本がん分子標的治療学会編)」、pp. 64-69 (2009)
- (2) 渡辺信元、長田裕之、中外医学社、がん化学療法標的細胞周期「がん化学療法・分子標的治療update(西條&西尾編)」、pp. 19-26 (2009)
- (3) 長田裕之、南山堂、ケミカルゲノミクス「がんの分子標的治療(鶴尾隆 編)」、pp. 74-81 (2008)
- (4) 清水史郎、長田裕之、南山堂、浸潤と転移-1タンパク質分解酵素と糖分解酵素「がんの分子標的治療(鶴尾隆 編)」、pp. 209-214 (2008)
- (5) 長田裕之、オーム社、入門ケミカルバイオロジー、189 ページ (2008)

6. 研究組織

(1)研究代表者

長田 裕之 (Osada Hiroyuki)

独立行政法人理化学研究所・ケミカルバイオロジー研究基盤施設・施設長
研究者番号：80160836

(2)研究分担者

叶 直樹(Kanoh Naoki)

独立行政法人理化学研究所・長田抗生物質研究室・前任研究員
研究者番号：40317293

(3)連携研究者

須藤 龍彦(Sudo Tatsuhiko)

独立行政法人理化学研究所・化合物ライブラリー評価研究チーム・前任研究員
研究者番号：30260227

室井 誠(Muroi Makoto)

独立行政法人理化学研究所・化合物ライブラリー評価研究チーム・前任研究員
研究者番号：30261168

植木 雅志(Ueki Masashi)

独立行政法人理化学研究所・化学情報・化合物創製チーム・前任研究員
研究者番号：90312264

清水 史郎(Simizu Siro)

独立行政法人理化学研究所・化合物ライブラリー評価研究チーム・専任研究員
研究者番号：30312268