

平成 21年 6月 26日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2005 年度～2008 年度

課題番号：17390032

研究課題名 (和文) 創薬シーズ探索のための「CancerCell Informatics」の開発と応用

研究課題名 (英文) Development and Application of "Cancer Cell Informatics"
for identifying novel drug seeds

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：抗がん剤として分子標的薬の創薬が注目されている。われわれは、生物学的実験とコンピュータを組み合わせることによって化合物の分子標的を予測するユニークなシステムを開発し、これを実際に創薬に応用した。多くの新規化合物を試験した結果、PI3キナーゼ (がんの悪性増殖の原因、がん治療の有力な分子標的の一つ) を標的として攻撃する新規化合物 ZSTK474 をはじめとする種々の分子標的薬候補を見出すことができた。よって、本システムは分子標的薬の開発を支援、加速するものと考えられ、今後の活用が期待できる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	5,100,000	0	5,100,000
2006 年度	3,000,000	0	3,000,000
2007 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
総計	14,100,000	1,800,000	15,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：(1)Cancer Cell Informatics (2)分子標的予測 (3)がん (4)がん細胞パネル
(5)PI3K (6)薬剤感受性 (7)抗がん剤探索 (8)データベース

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤研究開発の方向は、分子標的薬剤に向けられている。しかしながら、特定の分子標的への阻害効果を指標に開発された化合物の標的特異性をいかに確認するか、細胞増殖阻害を指標に開発された抗がん物質の分子標的をいかに同定するか、また、有力な分子標的をいかに選定するかなど、實際上、難しい問題があげられる。これを解決する情報学的戦略として、化合物とその標的の対応について確度の高い情報を得るシステムの構築が考えられる。われわれはこれまでの研究で、39系のヒト培養がん細胞株 (JFCR-39) に対して、化合物の増殖阻害活性を調べ、データベース

解析を行うことによって、その化合物の作用メカニズムを予測できることを証明した。これを発展させ、がんモデル集団として数十系のがん細胞株を一括して研究対象とし (この集団をがん細胞パネルと呼ぶ)、これらのがん細胞における化合物感受性情報とゲノム情報を集積することによって、化合物とそれがヒットする分子標的の対応関係の予測ならびに抗がん剤分子薬理研究に有用な情報を得るための基盤情報システム (Cancer Cell Informatics) の構築を考えた。

2. 研究の目的

化合物とその分子標的の対応関係の予測ならびに抗がん剤分子薬理研究に有用な情

報を得るための基盤情報システム Cancer Cell Informatics (以下CCIと略)の構築を行う。具体的には以下の項目についてシステム構築を進める。1) 現状のがん細胞パネルのメンバーを総数100系程度に拡張するべくがん細胞株を収集する。2) これらに対する、抗がん剤、その他の薬剤、および種々のパスイ阻害剤・酵素阻害剤の増殖阻害活性を体系的に調べる。3) がん細胞株の遺伝子発現情報を登録する。4) 以上の情報を包括的に扱えるデータベースを作成する。5) 有用な分子薬理情報を得るデータマイニング法を検討する。以上のシステム構築と平行して、その応用として、6) 既知の薬剤・阻害剤の再評価(あらたな標的の予測)とその検証、7) 有望な創薬シーズの探索・薬効評価、を行う。

3. 研究の方法

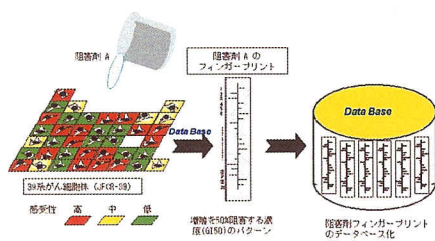
1) システム構築

①がん細胞株の収集

現状のがん細胞パネル(39系よりなる、JFCR-39と呼ぶ)のメンバーを総数100系まで拡張するのを目標に種々の臓器由来ヒトがん細胞株を収集する。凍結バンクの作成、培養条件の決定を行う。

②がん細胞株に対する標準阻害剤の阻害活性のデータベース化

標準阻害剤(種々の抗がん剤、その他の薬剤、および種々のパスイ阻害剤・酵素阻害)を体系的に収集し、標準阻害剤ライブラリーとして保存する(備品の超低温フリーザーを使用する)。これらの化合物のJFCR-39に対する阻害活性を測定し、フィンガープリント(注)をデータベース化する(図1)。



(図1)

注) フィンガープリントについて

抗がん剤Aのがん細胞増殖阻害効果をごん細胞パネル(JFCR-39)で調べるとAの有効濃度(50%増殖阻害濃度、GI50値)はがん細胞株ごとに異なるため、GI50値をごん細胞パネル全体で見ると、Aに特有なパターン(フィンガープリント、図1参照)となる。我々はこのがん細胞パネルを用いて、多数の抗がん剤や阻害剤のフィンガープリント(以下FPと略す)をデータベース化する過程で、作用機作が同じ薬剤はFPが相同性を示すことを明らかにした(Cancer Res. 59:4042-9, 1999)。たとえば互いに類似したFPを持つ化合物とともにテロメラーゼ阻害作用を示した(Cancer Res. 59:4004-11, 1999)。すなわち、FPは、化合物の作用機作あるいはターゲットタンパク質の情報を引き出す情報源となる。

③がん細胞株の遺伝子発現情報登録

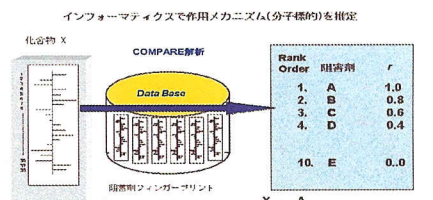
JFCR-39については、すでにマイクロアレイで測定した発現解析データ(約1万遺伝子)を登録する。

④包括的に扱えるデータベースの作成

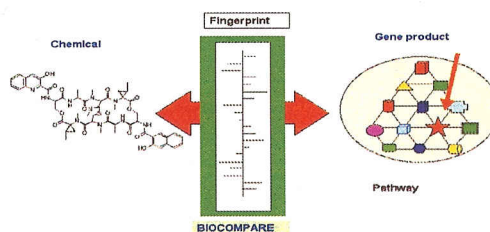
ポストグレイ(データベースソフトウェア)を用いてデータベースを作成する。

⑤データマイニング法の検討

化合物と遺伝子産物の対応(標的の可能性)を調べるために、化合物のFPと遺伝子産物のFPの相関を計算するプログラム BIOCOMPAREを作成する。BIOCOMPAREはデータマイニングのシステムであり、化合物同士のFPの類似度を検定するためのプログラム COMPARE(図2)と同様の機能を持つものとする。まず、個々の遺伝子産物の発現量(例えば図3の☆)についてがん細胞株ごとの測定値をごん細胞パネル全体で合算して平均値をとり、平均値をもとに各細胞での偏差値を計算する。これをパターン化すると、化合物のFPと同じように、遺伝子産物のFPができる(図3)。ここで、例えば化合物Cと遺伝子産物GとでFPに相関があれば、化合物Cは遺伝子産物Gを標的とする可能性が予測される。その予測の真偽は、B)応用(下記)のように検討する。



(図2)



(図3)

2) 応用

①既知の薬剤・阻害剤の再評価(あらたな標的の予測)とその検証

阻害剤のFPを相互に比較し、各阻害剤の標的あるいは作用メカニズム剤の再評価を行う。例えば阻害剤I-1は、遺伝子産物1を阻害することが知られ、阻害剤I-2は遺伝子産物2を阻害することが知られているとする。このとき、COMPARE解析で(図2)で阻害剤I-1と阻害剤I-2が同じFPを示したとすると両者は互いに相手と同じ標的にも作用する可能性、すなわち阻害剤I-1は遺伝子産物2をも阻害し、阻害剤I-2は遺伝子産物1をも阻害する可能性が予測される。これを遺伝子産物1および2の機能測定系を立ち上げ実験的に検証し、予測が確かめられればこれら2

つの阻害剤にこれまで知られていなかった作用がわかったことになる。これを体系的に進める。

②有望な創薬シーズの探索・薬効評価

これまでの研究でデータベース化した2000化合物の中には分子標的(あるいは作用メカニズム)が不明の化合物が多数ある。FPに基づき、それらと阻害剤をCOMPARE解析(図2)で、あるいはそれらと遺伝子産物をBIOCOMPARE(図3)で比較し、ユニークな標的をもつと予測される化合物を抽出し、実験的検証を行う。

4. 研究成果

がん細胞パネルについて化合物感受性情報とゲノム情報を集積し、化合物とその分子標的の対応関係の予測ならびに抗がん剤分子薬理研究に有用な情報を得るための基盤情報システム(Cancer Cell Informatics, CCIと略)の構築と応用を行った。

1) CCIのシステム構築・拡充

①H17年度:

胃がん21株、肝がん12株、乳がん12株を新たながん細胞パネル(JFCR45)と定め、これらのがん細胞株について抗がん剤53剤に対する感受性、および3500遺伝子の発現量を測定した。また、従来の細胞株パネルJFCR39については種々の阻害剤への感受性測定、および低分子プロテオーム解析を行った。以上の化合物感受性情報とゲノム情報を一括管理する統合データベース(DRAMA)を作成した。DRAMAは、がん細胞計71株(JFCR39とJFCR45で13株が共通)について薬剤感受性・阻害剤感受性・遺伝子発現・プロテオームなどの情報を保持する質の高い情報源であり、引き続き充実をはかる。

②H18年度:

収集したヒトがん細胞株71種を2つのサブパネル(JFCR39とJFCR45)にわけデータを収集した。JFCR39は9臓器由来がん細胞株39種、JFCR45は3臓器由来がん細胞株45種よりなる。これら抗がん剤感受性・阻害剤感受性・トランスクリプトーム・プロテオームなどを調べ、統合データベースDRAMAに登録した。登録された化合物、遺伝子転写産物、蛋白質は、FP(以下FPと略、研究の方法参照)の形で描写した。FP間の類似性を比較し、分子標的に共通性のある化合物の組み合わせ、あるいは、ミサイルと標的の関係にある化合物と遺伝子産物の組合せを予測するのが本研究の狙いである。今年度は、JFCR39に関する阻害剤感受性データが充実し、DRAMAへの登録阻害剤は500種類を超えた。また、JFCR39の各癌細胞株のゲノムワイドなトランスクリプトーム情報を獲得・登録した。これにより本システムの上記予測能力は着実に向上した。

③H19年度:

JFCR39について新たに123種の阻害剤に対する感受性情報を取った。JFCR45についてはあらためてGeneChipによるゲノムワイドな遺伝子発現情報を取得した。これらの

情報の追加によって、DRAMAの内容はさらに充実した。登録された化合物、遺伝子のFPの類似性を評価するプログラム(COMAPREおよびBIOCOMPARE)を改良した。これらのFPの相互比較によって、分子標的に共通性のある化合物群の抽出予測、あるいは、ミサイルと標的の関係にある化合物と遺伝子産物の組み合わせの抽出予測が可能となった。

④H20年度:

JFCR39について、新たに53種の阻害剤に対する感受性情報、ならびにストレス関連タンパク質を中心に約30種類の蛋白質発現情報を取得しDRAMAに登録した。また、JFCR39の各細胞株について血清に対する遊走活性データを収集した。これらの情報が加わることによって、CCIの基盤となるDRAMA(化合物感受性情報とゲノム情報の統合データベース)は、本研究開始時の平成17年度に比べ格段と充実した。ことに、阻害剤については700化合物以上の感受性データが記載され、化合物の標的予測能が飛躍的に向上した。

2) CCIの応用と成果

①H17年度:

JFCR45に関する薬剤感受性データと遺伝子発現データの相関解析を行った。その結果、抗がん剤マイトマイシンCの感受性にHSPA1A遺伝子などの関与が予測されたので、これを実験的に検証した。新規化合物ZSTK474は、分子標的が不明であったが、JFCR39を用いたCOMPARE解析によってホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)がその標的であると予測された。この予測は、PI3K阻害実験によって正しいことが確認された。分子モデル解析と酵素学的解析によって、ZSTK474はPI3KのATP結合部位へ配位することが判明した。ZSTK474は、強力な抗癌効果を示し、毒性は軽微であった。PI3Kは有望な抗がん分子標的だが、ZSTK474はPI3Kを標的とする世界初の分子標的薬となる可能性があり、臨床薬への開発が期待される。これらの成果は、CCIの創薬シーズ探索系としての有用性を証明するものである。

②H18年度:

昨年度、CCIを基に新規化合物ZSTK474の分子標的をPI3Kと決定した。今年度は、PI3K阻害剤(LY294002、ZSTK474)のFPをDRAMA中の400種の蛋白質FPと比較し、発現レベルがPI3K阻害感受性と相関する蛋白質を抽出した。その一つを単離し、ribosomal P2(RP2)と同定した。RP2はPI3K感受性予測のバイオマーカー候補と考えられる。よって、CCIは創薬におけるバイオマーカー探索へも応用できることが示唆された。

③H19年度:

CCIを155種の毒性化学物質評価に応用した。評価可能であった90化合物をFPに基づきクラスター解析した結果、同一クラスターに属するものは共通の作用メカニズムをもつ傾向が見られた。よって、CCIは毒性化学物質の作用メカニズム予測にも有用と考えられた。一方、CCIによって新規メカニズムを持つと予測される新規抗がん剤候補物質が見出された。

④H20年度:

CCIによってユニークな分子メカニズムを持つと予測される化合物の同定を継続した。その結果、新規タモキシフェン誘導体、ソラミン誘導体、1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)indazole (YC-1)などを同定した。種々のキナーゼ阻害剤の特異性評価にCCIを応用した結果、PI3K阻害剤とその他のキナーゼ阻害剤(たとえばAkt阻害剤)は、CCIによって識別されることが判明した。

3) まとめ

CCIは化合物の分子標的予測をはじめ、化合物評価系として有用性の高いものに発展した。実地の応用で、PI3Kを標的とするZSTK474などの種々の分子標的薬候補物質を見出す事ができた。本システムは、分子標的薬の開発を広く支援し加速するものであり、汎用性が期待される。今後は、このシステムの応用に重点をおき、新規化合物の標的予測、抗がん剤シード発見などを通じて、抗がん剤の創薬と分子薬理研究に役立てたい。

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] (本研究関連のみ 計37件)

1. Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka M, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T. SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor-beta signal in gastric cancer cells. *The Journal of biological chemistry* 2009;284(5):3334-44.
2. Kong D, Yaguchi S, Yamori T. Effect of ZSTK474, a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, on DNA-Dependent Protein Kinase. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2009;32(2):297-300.
3. Kong D, Okamura M, Yoshimi H, Yamori T. Antiangiogenic effect of ZSTK474, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. *Eur J Cancer* 2009;45(5):857-65.
4. Dan S, Yoshimi H, Okamura M, Mukai Y, Yamori T. Inhibition of PI3K by ZSTK474 suppressed tumor growth not via apoptosis but G0/G1 arrest. *Biochemical and biophysical research communications* 2009;379(1):104-9.
5. Akashi T, Yamori T. Proteomic analysis of phosphoproteins sensitive to a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, ZSTK474, by using SELDI-TOF MS. *Proteome science* 2009;7:14.
6. Sugita H, Dan S, Kong D, Tomida A, Yamori T. A new evaluation method for quantifying PI3K activity by HTRF assay. *Biochemical and biophysical research communications* 2008;377(3):941-5.
7. Shiina I, Sano Y, Nakata K, Kikuchi T, Sasaki A, Ikekita M, Nagahara Y, Hasome Y, Yamori T, Yamazaki K. Synthesis and pharmacological evaluation of the novel pseudo-symmetrical tamoxifen derivatives as anti-tumor agents. *Biochem Pharmacol* 2008;75(5):1014-26.
8. Kong D, Yamori T. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors: promising drug candidates for cancer therapy. *Cancer science* 2008;99(9):1734-40.
9. Kojima N, Hayashi H, Suzuki S, Tominaga H, Maezaki N, Tanaka T, Yamori T. Synthesis of C4-fluorinated solamins and their growth inhibitory activity against human cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2008;18(24):6451-3.
10. Kojima N, Fushimi T, Maezaki N, Tanaka T, Yamori T. Synthesis of hybrid acetogenins, alpha,beta-unsaturated-gamma-lactone-free nitrogen-containing heterocyclic analogues, and their cytotoxicity against human cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2008;18(5):1637-41.
11. Chen CJ, Hsu MH, Huang LJ, Yamori T, Chung JG, Lee FY, Teng CM, Kuo SC. Anticancer mechanisms of YC-1 in human lung cancer cell line, NCI-H226. *Biochem Pharmacol* 2008;75(2):360-8.
12. Yokosuka A, Haraguchi M, Usui T, Kazami S, Osada H, Yamori T, Mimaki Y. Glaziovianin A, a new isoflavone, from the leaves of *Ateleia glazioviana* and its cytotoxic activity against human cancer cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2007;17(11):3091-4.
13. 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. Identification of JTP-70902, a p15(INK4b)-inductive compound, as a novel MEK1/2 inhibitor. *Cancer science* 2007;98(11):1809-16.
14. Nakatsu N, Nakamura T, Yamazaki K, Sadahiro S, Makuuchi H, Kanno J, Yamori T. Evaluation of Action Mechanisms of Toxic Chemicals Using JFCR39, a Panel of Human Cancer Cell Lines. *Mol Pharmacol* 2007;72(5):1171-80.
15. Nakamura H, Dan S, Akashi T, Unno M, Yamori T. Absolute quantification of four isoforms of the class I phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit by real-time RT-PCR. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2007;30(6):1181-4.
16. Kuroda M, Yokosuka A, Kobayashi R, Jitsuno M, Kando H, Nosaka K, Ishii H, Yamori T, Mimaki Y. Sesquiterpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Tithonia diversifolia* and their cytotoxic

activity. Chemical & pharmaceutical bulletin 2007;55(8):1240-4.

17. Kong D, Yamori T. ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms. Cancer science 2007;98(10):1638-42.

18. Ito H, Iwasaki J, Sato Y, Aoyagi M, Iguchi K, Yamori T. Marine diterpenoids with a briarane skeleton from the Okinawan soft coral *Pachyclavularia violacea*. Chemical & pharmaceutical bulletin 2007;55(12):1671-6.

19. Ishizu K, Sunose N, Yamazaki K, Tsuruo T, Sadahiro S, Makuuchi H, Yamori T. Development and characterization of a model of liver metastasis using human colon cancer HCT-116 cells. Biological & pharmaceutical bulletin 2007;30(9):1779-83.

20. Araki H, Inoue M, Suzuki T, Yamori T, Kohno M, Watanabe K, Abe H, Katoh T. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ottelione A, (-)-Ottelione B, (+)-3-epi-Ottelione A and Preliminary Evaluation of Their Antitumor Activity. Chemistry 2007;13(35):9866-81.

21. Amagata T, Tanaka M, Yamada T, Doi M, Minoura K, Ohishi H, Yamori T, Numata A. Variation in cytostatic constituents of a sponge-derived *Gymnascella dankaliensis* by manipulating the carbon source. Journal of natural products 2007;70(11):1731-40.

22. Akashi T, Yamori T. A novel method for analyzing phosphoproteins using SELDI-TOF MS in combination with a series of recombinant proteins. Proteomics 2007;7(14):2350-4.

23. Akashi T, Nishimura Y, Wakatabe R, Shiwa M, Yamori T. Proteomics-based identification of biomarkers for predicting sensitivity to a PI3-kinase inhibitor in cancer. Biochemical and biophysical research communications 2007;352(2):514-21.

24. 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.

25. Tanaka R, Wada S, Yamada T, Yamori T. Potent antitumor activity of 3,4-seco-8betaH-Ferna-4(23),9(11)-dien-3-oic acid (EC-2) and 3,4-seco-Oleana-4(23),18-dien-3-oic acid (EC-4), evaluated by an in vitro human cancer cell line panel. Planta Med 2006;72(14):1347-9.

26. Nakamura H, Kuroda H, Saito H, Suzuki R, Yamori T, Maruyama K, Haga T. Synthesis and biological evaluation of boronic acid containing cis-stilbenes as apoptotic tubulin polymerization inhibitors. ChemMedChem

2006;1(7):729-40.

27. Kishi Y, Okudaira S, Tanaka M, Hama K, Shida D, Kitayama J, Yamori T, Aoki J, Fujimaki T, Arai H. Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. The Journal of biological chemistry 2006;281(25):17492-500.

28. Kimura H, Katoh T, Kajimoto T, Node M, Hisaki M, Sugimoto Y, Majima T, Uehara Y, Yamori T. Modification of pyrimidine derivatives from antiviral agents to antitumor agents. Anticancer Res 2006;26(1A):91-7.

29. Yanagihara M, Sasaki-Takahashi N, Sugahara T, Yamamoto S, Shinomi M, Yamashita I, Hayashida M, Yamanoha B, Numata A, Yamori T, Andoh T. Leptosins isolated from marine fungus *Leptoshaeria* species inhibit DNA topoisomerases I and/or II and induce apoptosis by inactivation of Akt/protein kinase B. Cancer science 2005;96(11):816-24.

30. Sohda KY, Nagai K, Yamori T, Suzuki K, Tanaka A. YM-216391, a novel cytotoxic cyclic peptide from *Streptomyces nobilis*. I. fermentation, isolation and biological activities. The Journal of antibiotics 2005;58(1):27-31.

31. Nomura T, Shinoda S, Yamori T, Sawaki S, Nagata I, Ryoyama K, Fuke Y. Selective sensitivity to wasabi-derived 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate of human breast cancer and melanoma cell lines studied in vitro. Cancer Detect Prev 2005;29(2):155-60.

32. Nakatsu N, Yoshida Y, Yamazaki K, Nakamura T, Dan S, Fukui Y, Yamori T. Chemosensitivity profile of cancer cell lines and identification of genes determining chemosensitivity by an integrated bioinformatical approach using cDNA arrays. Mol Cancer Ther 2005;4(3):399-412.

33. Mashima T, Oh-hara T, Sato S, Mochizuki M, Sugimoto Y, Yamazaki K, Hamada J, Tada M, Moriuchi T, Ishikawa Y, Kato Y, Tomoda H, Yamori T, Tsuruo T. p53-defective tumors with a functional apoptosome-mediated pathway: a new therapeutic target. J Natl Cancer Inst 2005;97(10):765-77.

34. Maezaki N, Tominaga H, Kojima N, Yanai M, Urabe D, Ueki R, Tanaka T, Yamori T. Total Synthesis of Murisolin and Evaluation of Tumor-Growth Inhibitory Activity. Chemistry 2005;11(21):6237-45.

35. Lai YY, Huang LJ, Lee KH, Xiao Z, Bastow KF, Yamori T, Kuo SC. Synthesis and biological relationships of 3',6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid

derivatives as antimetabolic agents. Bioorg Med Chem 2005;13(1):265-75.

36. Kamata K, Kiyota M, Naoe A, Nakatani S, Yamamoto Y, Hayashi M, Komiyama K, Yamori T, Ishibashi M. New bisindole alkaloids isolated from Myxomycetes Arcyria cinerea and Lycogala epidendrum. Chemical & pharmaceutical bulletin 2005;53(5):594-7.

37. Honma Y, Kasukabe T, Yamori T, Kato N, Sassa T. Antitumor effect of cotylenin A plus interferon-alpha: Possible therapeutic agents against ovary carcinoma. Gynecol Oncol 2005;99(3):680-8.

[学会発表] (本研究関係のみ 計 10 件)

1. Yamori T, Okamura M. Evaluation of antitumor activity of a novel PI3K inhibitor ZSTK474 by various human cancer xenograft models. The 20th EORTC-NCI-AACR symposium. 2008 (Geneva, Switzerland)

2. Yamori T, Okamura M, Yoshimi H, Yaguchi S, Kawada M. Antitumor Effect of a PI3-Kinase Inhibitor ZSTK474 in an Orthotopic Brain Tumor Model. Targeting the PI3-Kinase Pathway in Cancer (AACR Special Conferences). 2008 (Cambridge, Massachusetts, USA)

3. Yamori T. A New PI3 Kinase Inhibitor ZSTK 474 identified by JFCR39 Cancer Cell Panel. The 22nd Naito Conference on "Chemical Biology [I]". 2008 (Sapporo)

4. 矢守隆夫. アカデミアにおける分子標的薬探索の試み. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008 (名古屋)

5. 矢守隆夫. がん細胞による化合物プロファイルの描出法 (Cancer Cell Informatics): 方法論から分子標的薬開発への応用まで. 第 2 回和漢薬の科学研究シンポジウム. 2009 (富山)

6. 矢守隆夫. PI3 キナーゼ阻害剤の開発. 第 7 回日本臨床腫瘍学会. 2009 (名古屋)

7. 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(Ohio, USA)

8. Yamori T. Informatics - guided identification of candidates for new drug, target and biomarker based on JFCR39. 66-th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, P66 (S14-6), 2007 (Yokohama)

9. 矢守隆夫. Cancer Cell Informatics による分子標的の同定. 日本薬理学会・シンポジウム. 2007 (名古屋)

10. 矢守隆夫. PI3キナーゼを分子標的にした新しいがん治療法の開発. 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」がん研

究に係わる特定領域研究・公開 シンポジウム. 2006 (東京)

[図書] (本研究関連のみ 計 2 件)

1. 矢守隆夫. Cancer Cell Informatics の活用と分子標的薬の探索評価. Mebio Oncology 2008;5(1):18-28.

2. 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.

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: PI3 キナーゼ阻害剤に対する感受性予測方法

発明者: 明石哲行、西村由美子、矢守隆夫

権利者: 財団法人 癌研究会

種類: 特願

番号: 2006-221146

出願年月日: 平成 18 年 8 月 14 日

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: 特願

番号: 2006-229568

出願年月日: 平成 18 年 8 月 25 日

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: 明石哲行、矢守隆夫、岡村睦美

権利者: 財団法人 癌研究会

種類: 特願

番号: 2007-218234

出願年月日: 平成 19 年 8 月 24 日

国内外の別: 国内

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

旦慎吾 (DAN SHINGO)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター・

分子薬理部 研究員

研究者番号: 70332202