

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月25日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22501047

研究課題名（和文） トランスポーターと小胞輸送による共役的抗がん剤排出機構の解析

研究課題名（英文） Analysis of cooperative functions of transporters and vesicle transport system in efflux of anticancer agents

研究代表者

古川 龍彦 (FURUKAWA TATSUHIKO)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40219100

研究成果の概要（和文）：ヒト Rab27a と Rab27b の cDNA をクローニングした。ATP7A 高発現細胞に野生型ヒト Rab27a、マウス Rab2 ドミナントネガティブ体あるいはマウス Rab9 のドミナントネガティブ体をそれぞれ遺伝子導入し恒常的に発現している細胞を単離した。ATP7B の細胞内ドメインの 6 番目の金属結合部位の金属結合に重要な 2 つのシステインをセリンに変異した ATP7B を発現した細胞は CDDP に対して親株と同様の感受性で耐性路ならないことを見いだした。

研究成果の概要（英文）：We isolated human Rab27a and Rab27b cDNA. Human Rab27a, mouse dominant negative mouse Rab2 or dominant negative mouse Rab9 expressing cells were established from ATP7A over expression cells respectively. We found the cells expressing ATP7B whose 6th metal binding domain was mutated were as sensitive as the parental cells to CDDP.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：ATP7A・Rab 蛋白質・抗癌剤耐性・薬剤輸送体・小胞輸送

### 1. 研究開始当初の背景

我々は銅輸送体 ATP7B の高発現細胞が白金誘導体シスプラチン (CDDP) に耐性となること、さらにアイソフォームである ATP7A の高発現細胞は CDDP のみならず、金属とは無関係な Doxorubicin (Dox), Vincristine, paclitaxel, CPT-11 の活性化体である SN-38, etoposide など広範な抗癌剤に対して耐性になることを見だし報告した。

ヒトの大腸がんで ATP7A の異所性の発現を 34 例中 8 例に認めた。Ex vivo の耐性度の測定でこれらの 8 例の細胞が SN-38 に対して有意に耐性であることを確認した。Dox の蛍光を蛍光顕微鏡で観察すると、親株では Dox は核に高度に局在するが、ATP7A の高発現細胞では核周辺の小胞体に少量局在した。細胞外への、小胞輸送を阻害する薬剤 Brefeldin A や Monensin を毒性の内条件で共

存させると、Doxの核への局在がある程度回復することから、ATP7Aによる抗癌剤の薬剤排出機構に小胞輸送系が関わっていることが予想された。

また、小胞輸送を制御するGタンパク質であるある種のマウスRabをATP7Bの高発現細胞に一過性に発現させるとDoxの局在を変化することや一部のRabタンパク質とDox局在性の小胞に共局在することから、ある種のRabがATP7Aを介した薬剤に輸送に重要な働きをしている可能性を見いだした。

## 2. 研究の目的

小胞輸送系がATP7Aとどのように連携して、抗癌剤の排出に関わっているのかをRabタンパク質の解析から明らかにする。

ATP7AとATP7Bの機能ドメインの変異体を作製して遺伝子導入し、発現細胞を単離して、抗癌剤に対する耐性の変化やATPase活性の活性化を測定する。

これらの結果から、薬剤輸送に重要な機能ドメインを同定して、ATP7AとATP7Bの抗癌剤の輸送機構を解明する。

## 3. 研究の方法

予備実験で重要な働きをしていることが示唆されたRab2, Rab9, Rab27を中心に検討した。

ATP7A発現細胞とその親細胞にヒトRab27aを恒常的に発現する細胞株を作製し、抗癌剤Doxに対する耐性を比較し、Doxの局在の変化を蛍光顕微鏡で調べる。

ATP7A発現細胞とその親細胞にRab2, Rab9のDominant negative体を発現させて抗癌剤Doxに対する耐性度の変化を観察した、またDoxの局在の変化を蛍光顕微鏡で調べた。

主要なドメインを欠失あるいは点変異させた変異体を作製してATP7Bタンパク質をATP7Bの低発現細胞に発現させて、抗癌剤に対する耐性を調べ、重要な機能ドメインを同定する。

## 4. 研究成果

新たにヒトRab27a, Rab27bの遺伝子をクローニングし、ATP7A発現させたメンケス病患者由来の線維芽細胞のATP7A高発現株にヒトRab27aを恒常的に発現させた細胞株を作製した。

Doxに対する耐性度に明らかな違いを見いだせなかった。Doxの局在の変化を蛍光顕微鏡で調べた顕著な差異を見いだせなかった。

また、CHO細胞のATP7A高発現株にマウスのRab2, Rab9のDominant negative体を発現させた細胞を単離した。これらの細胞について

Doxに対する抗癌剤耐性を検討したが、明らかな耐性の低下を確認できなかった。また、Doxの局在についても明らかな変化を観察できていない。

ATP7Bの持つ6つの金属部位について1から5番目なでを欠いている変異体、6番目の金属結合部位だけを欠いている変異体、6番目の金属結合部位で保存された配列であり、金属の結合に重要な働きをすることが予想される2つのシステインをセリンに変化させた変異体のcDNAをそれぞれ作製した。

これらのうち6番目の金属結合部位の金属結合に重要な2つのシステインをセリンに変異したATP7Bを発現する複数の細胞株を複数単離した。これらの細胞についてはCDDPに対する耐性を持たないことを見出した。

このことから6番目の金属結合部位がシスプラチン輸送に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 27 件)

1.) Tajitsu Y, Ikeda R, Nishizawa Y, Matak H, Che XF, Sumizawa T, Nitta M, Yamaguchi T, Yamamoto M, Tabata S, Akiyama S, Yamada K, Furukawa T, Takeda Y. Molecular basis for the expression of major vault protein induced by hyperosmotic stress in SW620 human colon cancer cells., Int J of Mol Med 2013, 印刷中、査読有

2.) Wang J, Ikeda R, Che XF, Ooyama A, Yamamoto M, Furukawa T, Hasui K, Zheng Cl, Tajitsu Y, Oka T, Tabata S, Nishizawa Y, Eizuru Y, Akiyama S. VEGF expression is augmented by hypoxia-induced PGIS in human fibroblasts. Int J Onc 2013, 印刷中、査読有

3.) Ikeda R, Tabata S, Tajitsu Y, Nishizawa Y, Minami K, Furukawa T, Yamamoto M, Shinsato Y, Akiyama S, Yamada K, Takeda Y. Molecular basis for the regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  levels by 2-deoxy-D-ribose. Onc Rep. 2013, 印刷中、査読有

4.) Komatsu M, Ichiyama N, Kurimoto T, Takumi S, Shiozaki K, Sugiyama Y, Furukawa T, Ando S, Itonori S, Saito H. Ceramide aminoethylphosphonate from jumbo flying squid *Dosidicus gigas* attenuates the toxicity of cyanotoxin microcystin-LR., Fish Sci, 79, 313- 320, 2013, 査読有

5.) Haraguchi M, Indo HP, Iwasaki Y, Iwashita Y, Fukushige T, Majima HJ, Izumo K, Horiuchi M, Kanekura T, Furukawa T, Ozawa M. Snail modulates cell metabolism in MDCK cells., Biochem Biophys Res Commun. 432(4)618-625, 2013, 査読有

6.) Kamimura M, Furukawa T, Akiyama S,

- Nagasaki Y. Enhanced intracellular drug delivery of pH-sensitive doxorubicin/poly(ethylene glycol)-block-poly-(4-vinylbenzylphosphonate) nanoparticles in multi-drug resistant human epidermoid KB carcinoma cells., *Biomater. Sci*, 1, 361-367, 2013, DOI: 10.1039/C2BM00156 査読有
- 7.) Uchida Y, Kawai K, Kubo H, Takeda K, Shimokawa M, Yoshii N, Kanekura T, Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in a human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) carrier: a coincidental association? *Eur J Dermatol.* 23(2):250-1, 2013, 査読有
- 8.) Do HT, Koriyama C, Khan NA, Higashi M, Kato T, Le NT, Matsushita S, Kanekura T, Akiba S., The etiologic role of human papillomavirus in penile cancers: a study in Vietnam. *Br J Cancer.* , 108(1):229-33, 2013, 査読有
- 9.) Shimokawa M, Haraguchi M, Kobayashi W, Higashi Y, Matsushita S, Kawai K, Kanekura T, Ozawa M., The transcription factor Snail expressed in cutaneous squamous cell carcinoma induces epithelial-mesenchymal transition and down-regulates COX-2, *Biochem Biophys Res Commun.* 430(3):1078-82, 2013, 査読有
- 10.) Yue H, Tanaka K, Furukawa T, Karnik SS, Li W. Thymidine phosphorylase inhibits vascular smooth muscle cell proliferation via upregulation of STAT3. *Biochim Biophys Acta.* 1823 (8) 1316-1323, 2012 査読有
- 11.) Tabata S, Ikeda R, Yamamoto M, Furukawa T, Kuramoto T, Takeda Y, Yamada K, Haraguchi M, Nishioka Y, Sone S, Akiyama S. Thymidine phosphorylase enhances reactive oxygen species generation and interleukin-8 expression in human cancer cells. *Oncology Reports*, 28(3) 895-902, 2012 査読有
- 12.) Nishibaba R, Higashi Y, Su J, Furukawa T, Kawai K, Kanekura T, CD147- targeting siRNA inhibits cell-matrix adhesion of human malignant melanoma cells by phosphorylating focal adhesion kinase. *J Dermatol.* 39(1) 63-67, 2012 査読有
- 13.) Matsushita S, Ikeda R, Fukushige T, Tajitsu Y, Gunshin K, Okumura H, Ushiyama M, Akiyama S, Kawai K, Takeda Y, Yamada K, Kanekura T, p53R2 is a prognostic factor of melanoma and regulates proliferation and chemosensitivity of melanoma cells., *J Dermatol Sci.*, 68(1):19-24. 2012 査読有
- 14.) Kawakami N, Kawai K, Baba N, Ohshima K, Kanekura T, Immunoglobulin G4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome with antiphospholipid antibody syndrome. *J Dermatol.* 39(7):636-9. 2012 査読有
- 15.) Higashi Y, Miyoshi H, Takeda K, Saruwatari H, Kubo H, Sakaguchi I, Iwata M, Uchida Y, Tada K, Miyamoto M, Wakamoto H, Takasaki S, Ishida H, Noriki S, Kanekura T, Evaluation of a newly-developed immunochromatography strip test for diagnosing dermatophytosis., *Int J Dermatol.*, 51(4):406-9, 2012 査読有
- 16.) Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanzaki T, Utsunomiya A, Kanekura T, Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma., *Dermatology.* 224(1):46-50, 2012 査読有
- 17.) Tada K, Kawahara K, Matsushita S, Hashiguchi T, Maruyama I, Kanekura T, MK615, a Prunus mume Steb. Et Zucc ('Ume') extract, attenuates the growth of A375 melanoma cells by inhibiting the ERK1/2-Id-1 pathway., *Phytother Res.*, 26(6):833-8, 2012 査読有
- 18.) Yoshifuku A, Oyama K, Ibusuki A, Kawasaki M, Sakanoue M, Matsushita S, Kawai K, Kawahara K, Maruyama I, Kanekura T, Granulocyte and monocyte adsorption apheresis as an effective treatment for Reiter disease. *Clin Exp Dermatol.*, 37(3):241-4, 2012 査読有
- 19.) Iwagawa T, Kusatsu T, Tsuha K, Hamada T, Okamura H, Furukawa T, Akiyama S, Doe M, Morimoto Y, Iwase F, Takemurae K. Cytotoxic eunicellin-type diterpenes from the soft coral liphyton viscudium. *Heterocycles* 83(9) 2149-2155, 2011 査読有
- 20.) White Y, Hamada T, Yoshimitsu M, Nakashima M, Hachiman M, Kozako T, Matsushita K, Uozumi K, Suzuki S, Kofune H, Furukawa T, Arima N. Novel cytotoxic isolated from Jamaican Hyptis verticillata jacq induces apoptosis and overcomes multidrug resistance. *Anticancer Res.* 31(12)4251-4257, 2011 査読有
- 21.) Xiao R, Yoshida N, Higashi Y, Lu QJ, Fukushige T, Kanzaki T, Kanekura T, Retinoic acids exhibit anti-fibrotic activity through the inhibition of 5-lipoxygenase expression in scleroderma fibroblasts. *J Dermatol.* 38(4):345-53, 2011, 査読有
- 22.) Hirashima M, Tsuda K, Hamada T, Okamura H, Furukawa T, Akiyama S, Tajitsu Y, Ikeda R, Komatsu M, Doe M, Morimoto Y, Shiro M, van Soest RW, Takemura K, Iwagawa T. Cytotoxic Isomalabaricane Derivatives and a Monocyclic Triterpene Glycoside from the Sponge Rhabdastrella globostellata J. *Nat. Prod.* 73(9) 1512-1518, 2010 査読有
- 23.) Takumi S, Komatsu M, Furukawa T, Ikeda R, Sumizawa T, Akenaga H, Maeda Y, Aoyama K, Arizono K, Ando S, Takeuchi T, p53 Plays an Important Role in Cell Fate Determination after Exposure to Microcystin-LR, *Environmental Health*

Perspectives, 118(9) 1292-1298, 2010 査読有  
24.) Uchida Y, Kawai K, Ibusuki A, Kanekura T, Role for E-cadherin as an inhibitory receptor on epidermal gammadelta T cells. J Immunol. 2011, 186(12):6945-54. 査読有  
25.) Matsushita S, Ikeda R, Nishizawa Y, Che XF, Furukawa T, Miyadera K, Tabata S, Ushiyama M, Tajitsu Y, Yamamoto M, Takeda Y, Minami K, Mataka H, Kanzaki T, Yamada K, Kanekura T, Akiyama S., The role of thymidine phosphorylase in the induction of early growth response protein-1 and thrombospondin-1 by 5-fluorouracil in human cancer carcinoma cells. Int J Oncol. 36(5)1193-200, 2010 査読有  
26.) Iwashita K-I, Ikeda R, Takeda Y, Sumizawa T, Furukawa T, Yamaguchi T, Akiyama S, Yamada K. Major vault protein forms complexes with hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  and reduces HIF-1 $\alpha$  level in ACHN human renal adenocarcinoma cells, Cancer Science, 100(4) 920-926, 2010 査読有  
27.) Mera K, Kawahara K, Tada K, Kawai K, Hashiguchi T, Maruyama I, Kanekura T, ER signaling is activated to protect human HaCaT keratinocytes from ER stress induced by environmental doses of UVB., Biochem Biophys Res Commun. 25;397(2):350-4, 2010, 査読有

[学会発表] (計 44 件)

1) 池田龍二、田實裕介、西澤由紀彦、古川龍彦、秋山伸一、山田勝士、武田泰生 高浸透圧で誘導されるヴォールトの発現亢進機序と高浸透圧耐性化機構 第 86 回日本薬理学会年会 2013 年 3 月 23 日 福岡  
2) 田實裕介、池田龍二、西澤由紀彦、山口辰哉、山本雅達、田畑 祥、秋山伸一、山田勝士、古川龍彦、武田泰生 高浸透圧によって誘導される Major vault protein(MVP)の発現亢進機序 第 86 回 日本薬理学会年会 2013 年 3 月 23 日 福岡  
3) Nishizawa Y, Ikeda R, Tabata S, Tajitsu Y, Kawahara K, Yamamoto M, Shinsato Y, Minami K, Akiyama S, Furukawa T, Takeda Y, 5-Aza-2-deoxy cytidine (5-Aza-CdR) enhance the sensitivity of 5-fluorouracil (5-FU) in KB3-1 human carcinoma cells 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research. Feb14-16 2013, Kagoshima  
4) Shinsato Y, Furukawa T, Yunoue S, Yonezawa H, Minami K, Nishizawa Y, Ikeda R, Yamamoto M, Hirano H, Arita K, The attenuation of MLH1 expression confers to acquisition of temozolomide resistance of glioblastoma cells and recurrence of glioblastomas in the course administration of temozolomide 19th International Charles Heidelberger

Symposium on Cancer Research. Feb14-16 2013, Kagoshima

5) Minami K, Yamamoto M, Ikeda R, Komatsu M, Kawahara K, Shinsato Y, Tabata S, Yamada K, Akiyama S, Takeda Y, Furukawa T, Expression of CNT1 and RRM1 are involved in gemcitabine resistant of pancreatic cancer cells. 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research. Feb14-16, 2013, Kagoshima  
6) 山本雅達、有村 博、福重智子、河原康一、中川昌之、金蔵拓郎、古川龍彦 シンポジウム 2S13 生体遷移金属のパラダイムシフト: 生体内シグナル分子としての機能 Abcb10 は Heme 合成に必須であって、その欠損マウスはヒト Erythropoietic protoporphyria と類似の病態を示す 第 85 回日本生化学会大会 2012 年 12 月 15 日 福岡  
7) 古川龍彦、山本雅達、福重智子、金蔵拓郎 ワークショップ 1W7III-3 構造に基づいた ABC 蛋白質の分子メカニズムと疾患: ミトコンドリア ABC トランスポーターの Abcb10 の機能と病態 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 11 日 福岡  
8) 高野博之、内匠正太、塩崎一弘、杉山靖正、古川龍彦、小松正治 発がんプロモーターであるマイクロシスチン LR はアノキス抵抗性を誘導する 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 13 日 福岡  
9) 蓮井和久、永井 拓、古川龍彦、金蔵拓郎、河野嘉文、柴鶴義人、青笹克也、松山隆美 鼻咽頭リンパ腫のマクロファージと樹状細胞で特徴付けられる癌微小環境 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日、札幌  
10) 末永光宏、古川龍彦 ゲフィチニブとエルロチニブが H23 細胞のアポトーシスと c-MYC 発現に与える影響 第 71 回 日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日 ホテルロイトン札幌  
11) 田畑 祥、池田龍二、山本雅達、古川龍彦、倉本卓哉、後東久嗣、植淵昌毅、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸一 ヒト癌細胞の生存におけるチミジン異化作用の役割 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日、札幌  
12) 古川龍彦、南 謙太朗、西澤由紀彦、新里能成、山本雅達、河原康一、小松正治、田畑 祥、秋山伸一、池田龍二 DEC2 による gemcitabine 耐性の抑制 第 71 回 日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日、札幌  
13) 南 謙太朗、山本雅達、河原康一、小松正治、池田龍二、田畑 祥、秋山伸一、山田勝士、武田泰生、古川龍彦 Gemcitabine 耐性膵癌細胞での CNT1 と RRM1 の役割 第 6 回 トランスポーター研究会九州部会 2012 年 9 月 1 日 福岡

14) 西澤由紀彦、池田龍二、田畑 祥、田實裕介、牛山美奈、山本雅達、山田勝士、古川龍彦、武田泰生 5-fluorouracil(5-FU)と5-aza-2-deoxycytidine(5-Aza)の組合せによる抗腫瘍効果増強の機序解明 第6回トランスポーター研究会九州部会 2012年9月1日 福岡

15) 西澤由紀彦、池田龍二、田畑 祥、田實裕介、牛山美奈、山本雅達、山田勝士、古川龍彦、武田泰生 5-aza-2-deoxycytidine(5-Aza)による5-fluorouracil(5-FU)の抗腫瘍効果増強作用の機序解明 医療薬学フォーラム2012第20回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012年7月14日 福岡

16) 南謙太郎、山本雅達、河原康一、小松正治、池田龍二、田畑 祥、秋山伸一、山田勝士、武田泰生、古川龍彦 Gemcitabine 耐性膵癌細胞でのCNT1とRRM1の関わり 医療薬学フォーラム2012第20回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012年7月14日福岡

17) 南 謙太郎、山本雅達、小松正治、池田龍二、新里能成、田畑 祥、秋山伸一、古川龍彦 DEC2によるgemcitabine耐性膵癌細胞の耐性抑制 第16回学術集会 日本がん分子標的治療学会 2012年6月28日北九州市

18) 新里能成、南 謙太郎、田畑 祥、山本雅達、池田龍二、秋山伸一、古川龍彦 MLH1発現低下とヒト glioma 細胞のTMZ耐性獲得との関連 第16回学術集会 日本がん分子標的治療学会2012年6月28日北九州市

19) 田畑 祥、池田龍二、山本雅達、古川龍彦、倉本卓哉、後東久嗣、植淵昌毅、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸一 ヒト癌細胞のROS産生および生存におけるチミジン異化作用の役割 第16回学術集会 日本がん分子標的治療学会2012年6月28日北九州

20) 山本雅達、有村博史、福重智子、河原康一、中川昌之、金蔵拓郎、古川龍彦 Abcb10はHeme合成に必須であって、その欠損マウスはヒトErythropoietic protoporphyriaと類似の病態を示す 第7回トランスポーター研究会年会 2012年6月9日 京都

21) 古川龍彦、南 謙太郎、西澤由紀彦、池田龍二、山本雅達、武田泰生 CNT1とRPM1の発現変化が Gemcitabine 耐性膵臓癌細胞の耐性へ関与している 第85回日本薬理学会年会 2012年3月14日 京都

22) 山本雅達、有村博史、福重智子、河原康一、中川昌之、金蔵拓郎、古川龍彦 Abcb10はHeme合成に必須であって、その欠損マウスはヒトErythropoietic protoporphyriaと類似の病態を示す 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14日 横浜

23) 西澤由紀彦、池田龍二、田畑 祥、田實裕介、俣木博徳、古川龍彦、牛山美奈、山口辰哉、山本雅達、松下茂人、秋山伸一、山田

勝士、武田泰生 チミジンホスホリラーゼ発現腫瘍での5-fluorouracil(5-FU)によるthrombospondin-1(TSP-1)発現誘導 第64回日本薬理学会西南部会 2011年11月20日福岡

24) 南謙太郎、山本雅達、小松正治、池田龍二、田畑 祥、秋山伸一、山田勝士、武田泰生、古川龍彦 CNT1とRRM1の発現変化がGemcitabine耐性膵癌細胞MGEM6の耐性を担っている 第64回日本薬理学会西南部会 2011年11月20日 福岡

25) 南 謙太郎、古川龍彦、山本雅達、西澤由紀彦、田畑祥、池田龍二、小松正治、秋山伸一 Gemcitabine 耐性膵臓癌細胞のCNT1とRRM1の耐性機構への関与 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月4日 名古屋

26) 西澤由紀彦、池田龍二、松下茂人、田畑祥、山本雅達、南 謙太郎、山口辰哉、秋山伸一、古川龍彦 癌細胞での5-FU依存的early growth response protein-1およびthrombospondin-1発現亢進におけるthymidine phosphorylaseの役割 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月4日 名古屋

27) 末永光宏、古川龍彦 癌細胞における無血清培地とゲフィチニブによる影響の違い 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3日 名古屋

28) 田畑 祥、山本雅達、池田龍二、倉本卓哉、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸一 チミジンホスホリラーゼによってチミジンから派生した糖の解糖系の移行 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3日 名古屋

29) 嶋 佑介、塩崎一弘、杉山靖正、内匠正太、古川龍彦、小松正治 ゼブラフィッシュ胚およびOATP1B1またはOATP1B3発現細胞を用いたマイクロシスチンの毒性評価 第5回トランスポーター研究会九州部会 2011年9月 宮崎

30) 古川龍彦、南 謙太郎、西澤由紀彦、山本雅達、青木俊二、辻川和丈 前立腺癌で発現するPCA-1/ABH3は新たな治療標的分子である 第5回トランスポーター研究会九州部会 2011年9月17日 宮崎

31) 山本雅達、南 謙太郎、西澤由紀彦、池田龍二、小松正治、古川龍彦、Gemcitabine耐性でのSLC28,29とRRM1の役割 第5回トランスポーター研究会九州部会 2011年9月17日 宮崎

32) 南 謙太郎、古川龍彦、山本雅達、池田龍二、小松正治、田畑祥、秋山伸一 CNT1とRRM1の発現変化がGemcitabine耐性膵癌細胞株の耐性を担っている 第15回学術集会日本がん分子標的治療学会 2011年6月24日 東京

33) 田畑 祥、山本雅達、池田龍二、古川龍彦、倉本卓哉、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸

一 チミジンホスホリラーゼによってチミジンから派生した糖の解糖系への移行 第15回学術集会日本がん分子標的治療学会 2011年6月23日 東京

34) Suenaga M, Yamamoto M, Furukawa T The difference between gefitinib and serum deprivation in cancer cells. American Association for Cancer Research 102nd Annual Meeting April 2-6, 2011・Orange County Convention Center, Orlando, Florida.

35) Furukawa T, Minami K, Yamamoto M, Ikeda R, Komatsu M, CNT1 and RRM1 are involved in the Gemcitabine resistance mechanism in the pancreatic Gemcitabine resistant cells 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学大会合同大会 2010年12月9日 神戸

36) 柳 久美子、花房宏昭、森田この美、宝来佐和子、山本雅達、古川龍彦、渡邊 泉、小倉 剛、要 匡 マングース Tert 遺伝子断片を導入したマングース線維芽細胞の細胞生物学的機能解析 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学大会合同大会 2010年12月7日 神戸

37) Minami K, Furukawa T, Komatsu M, Ikeda R, Yamamoto M, Tabata S, Shinsato Y, Che X-F, Takeda Y, Akiyama S, Yamada K, The expression of CNT1 and RRM1 are related to the gemcitabine resistance in the pancreatic gemcitabine resistant cells. The 20th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology, Nov25-17 2010, Kagoshima

38) 新里能成、湯之上俊二、南 謙太郎、田畑 祥、車 暁芳、山本雅達、池田龍二、古川龍彦、秋山伸一 MLH1 発現抑制とヒト glioma U251 細胞の TMZ 耐性獲得との関連 第69回日本癌学会学術総会 2010年9月23日 大阪

39) 南 謙太郎、古川龍彦、山本雅達、池田龍二、小松正治、田畑 祥、車 暁芳、新里能成、秋山伸一 Gemcitabine 耐性腺癌細胞 MGEM6 の CNT1 と RRM1 の発現変化は耐性と関連している 第69回日本癌学会学術総会 2010年9月23日 大阪

40) 末永光宏、古川龍彦 A431 細胞と A549 細胞におけるゲフィチニブの c-MYC への効果 第69回日本癌学会学術総会 2010年9月22日 大阪

41) 田畑 祥、山本雅達、池田龍二、古川龍彦、南 謙太郎、倉本卓哉、大塚健司、武田泰生、山田勝士、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸一 チミジンホスホリラーゼによる活性酵素の産生機構 第69回日本癌学会学術総会 2010年9月22日大阪

42) 古川龍彦、南 謙太郎、池田龍二、小松正治、山本雅達、田畑 祥、秋山伸一 ゲム

シタピン耐性腺がん細胞での機構の解析 第14回日本がん分子標的治療学会 2010年7月8日、東京

43) 田畑 祥、山本雅達、池田龍二、古川龍彦、南 謙太郎、西岡安彦、曾根三郎、秋山伸一 チミジンホスホリラーゼによる活性酵素の産生機構 第14回日本がん分子標的治療学会 2010年7月8日、東京

44) 辻川和丈、青木俊二、古川龍彦 Prostate cancer antigen-1 を分子標的とする前立腺癌治療創薬 第14回日本がん分子標的治療学会 2010年7月7日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

名称: 水溶性ホルマザンを生成することができるテトラゾリウムを用いた定量的軟寒天コロニー形成アッセイ

発明者: 古川龍彦

権利者: 鹿児島大学

種類: 特願

番号: 2011-219433

出願年月日: 平成23年10月3日

国内外の別: 国内

名称: 新規ベンズイミダゾール誘導体及びその用途

発明者: 辻川和丈、田中明人、青木俊二、水野裕章、所美雪、古川龍彦

【特許出願人】

権利者: 大阪大学、兵庫医療大学、鹿児島大学、

種類: 特願

番号: 2012-045267

出願年月日: 平成24年3月1日

国内外の別: 国内

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川龍彦 (Furukawa Tatsuhiko)

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科  
教授

研究者番号: 40219100

(2) 研究分担者

池田龍二 (Ikeda Ryuji)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・  
准教授

研究者番号: 50398278

金蔵拓郎 (Kanekura Takuro)

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科  
教授

研究者番号: 70177509