

## 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 30 日現在

機関番号：32660  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22590107  
 研究課題名（和文） XIAP アンタゴニスト in silico 設計による新規制がん剤リード化合物の創製  
 研究課題名（英文） Creation of novel anticancer lead compounds by in silico design of XIAP antagonists  
 研究代表者  
 田沼 靖一（TANUMA SEIICHI）  
 東京理科大学・薬学部薬学科・教授  
 研究者番号：10142449

研究成果の概要（和文）：XIAP は、制がん剤や放射線抵抗性と密着に関係することから、新規制がん剤の有力な創薬ターゲットとして注目されている。本研究では、XIAP とその内在性阻害剤因子 Smac の結合部位を Hot Spot として、私共が開発した COSMOS 法を用いて、XIAP アンタゴニストを分子設計し、新規制がん剤開発のためのリード化合物を創製することを目的とした。その結果、XIAP に良好な結合様式を示すアンタゴニストを見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：XIAP, which is involved in resistances for anticancer drugs and irradiation, is an attractive target for the development of new anticancer drugs. In this study, we attempted to create novel lead compounds for new anticancer drugs. As a result, we could discover a novel agonistic compound, which possess a good binding form to XIAP.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：医薬分子設計

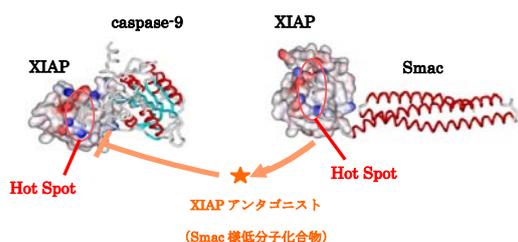
## 1. 研究開始当初の背景

近年、細胞のアポトーシス抵抗性獲得が、発がんに大きな影響力をもつ経路として重要視されており、がん細胞が獲得したアポトーシス抑制機序が、制がん戦略の重要なターゲットとなっている。XIAP は内在性の Caspase 阻害因子（アポトーシス抑制因子）で、肺がん、肝がん、メラノーマなどの多くのがん細胞で高発現しており、制がん剤や放射線療法に対する抵抗性と密接に関係して

いることが示されている。このような視点から、現在、XIAP は新規制がん剤開発の有力な創薬ターゲットタンパク質として注目されている。

私共はこれまでに、XIAP に結合してその阻害活性を抑制する内在性因子 Smac/DIABLO（以下 Smac）のミトコンドリアからの放出がアポトーシスへの経路決定に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、興味深いことに、XIAP 高発現のがん細胞では

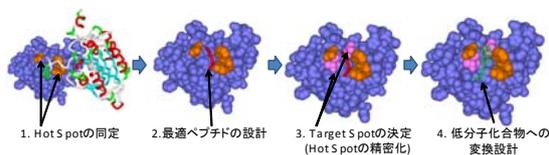
XIAP によって阻害されるアポトーシス実行因子である Caspases も高発現していることが観察されている。これらの事実から、XIAP の過剰発現によるアポトーシス抑制のブレーキを解除し、がん細胞に高発現している Caspase の活性化を容易に惹起できるようにすることによって、アポトーシス誘導を可能とする低分子化合物が有効な制がん剤となり得ると考えられる。つまり、XIAP 分子中の Smac 結合ポケットに対して Smac 様の抑制活性をもつ低分子化合物 (XIAP アンタゴニスト) の創製が、新たなメカニズムによる新規制がん剤の開発につながるという考えである。



## 2. 研究の目的

### (1) 研究の必要性

これまでに、XIAP 阻害剤を設計したという報告はいくつか存在するが、XIAP 阻害タンパク質 Smac の N 末端 4 残基ペプチドの一部を非ペプチド構造に変換したものがほとんどであり、臨床応用展開が期待できるほど高い阻害活性をもつものは未だ見出されていない。私共は、タンパク質間相互作用を標的とした新しい創薬方法論とそれを実装する新しい *in silico* 分子設計手法の開発を行った。この創薬方法論 (COSMOS 法) のコンセプトは、「創薬ターゲットタンパク質の活性/制御部位 (Hot Spot) に対して相互作用する最適結合ペプチドを *in silico* で網羅的にスクリーニングすることによって同定し、その結合立体配座をフィルターとして低分子化合物への変換設計を行い、最後に *in silico* で自動最適化を実施する」というものである。



この新しい方法論を実装するための *in silico* 分子設計手法として、最適ペプチド設計 → 低分子変換設計 → 低分子最適化設計を可動させるための新しいアルゴリズムによるソフトウェアの開発を行った。私共はこの手法を用いて、XIAP/Smac 結合部位を創薬ターゲットドメイン (Hot Spot) として、

XIAP 阻害剤 (アンタゴニスト) となる最適ペプチド配列 AVPF を同定している。これを私共独自の手法で低分子に変換設計することにより、臨床応用展開できる新規制がん剤リード化合物を創製することが本研究の目的である。

### (2) 研究の内容

本研究では、XIAP/Smac 結合部位を Hot Spot として、私共が開発した “COSMOS” 法 (特願 2002-188806, PCT/JP03/11237) を用いて、XIAP アンタゴニストとなる新規アポトーシス誘導性ペプチドをミミックする低分子化合物を分子設計し、新規制がん剤を開発する基盤となるリード化合物を創製する。まず、XIAP への Smac の結合に重要な、Smac の N 末端 4 アミノ酸残基を mimic する XIAP 阻害ペプチドとしてこれまでに同定した AVPF と XIAP との結合立体配座に基づき、XIAP アンタゴニスト設計のための pharmacophore を構築する。次に、この pharmacophore に基づいて、XIAP アンタゴニストペプチドと低分子化合物との結合類似性を、当研究室で開発した Mimetics Rate (MR) 法を用いて評価することによって、親和性かつ特異性に優れた低分子化合物へ変換し、XIAP アンタゴニスト低分子化合物を設計する。得られた XIAP アンタゴニスト低分子化合物について、*in vitro* での XIAP 結合能の評価及び、細胞抽出液を用いた *in vitro* functional assay を行い、XIAP 阻害能を評価する。さらに、種々の培養ヒトがん細胞株を用いて、XIAP アンタゴニスト低分子化合物のアポトーシス誘導能の特性について、制がん剤に対する感受性の増強及び正常細胞への傷害性の面から検証する。また、その作用機序についても詳細な解明を行う。

最終的には、該 XIAP アンタゴニスト低分子化合物の抗腫瘍効果について、担がん動物を用いた *in vivo* 動物実験モデルを用いて個体レベルで検証する。そのデータを基に制がん剤としてのリード化合物の評価を実施する。

### (3) 研究の意義

種々の臓器がんや脳腫瘍などの典型的な固形がんに対して、十分に奏効する制がん剤は未だないのか現状ではあるが、現時点でのがん治療法としては外科的な手術を除けば化学療法と放射線療法が主流である。また、最近ではがん抑制遺伝子を用いた遺伝子治療法が開発されている。それらの治療効果の作用機序の大部分はアポトーシスの機構によることが示されている。本研究は、私共及び文献的なこれまでのアポトーシス研究の成果をもとに、XIAP を分子標的として、それに特異的に作用する新規アポトーシス誘導性合成ペプチドから mimetic 低分子化合物を創製することによって、新規制がん剤の

開発を目指すものである。私共の新しい *in silico* 創薬手法のコンセプトの重要なポイントは、タンパク質間相互作用を制御できる“最適ペプチド”を、まず計算科学により分子設計し、その活性を *in vitro* 系で確認した後に、最適ペプチドの結合配座によるエネルギー分布類似度評価 (Mimetics Rate, MR) 法から低分子変換を実施する、というものである。このような分子設計手法は、国内外においてまだ行われておらず、私共の創薬方法論及びその実装手法は、極めて独創性に富んだものであり、世界に先駆けた創薬法といえる。

肺がん、肝がん、メラノーマなどの多くのがん細胞において高発現している XIAP は、アポトーシス抵抗性獲得による発がんに大きな影響をもつことから、本研究で創製される新規 Smac 様 XIAP アンタゴニストは、XIAP のブレーキを解除して、がん細胞で高発現している Caspase を活性化することが期待できるため、新規制がん剤開発の有力なリード化合物となり得ると考えられる。したがって、内在性 XIAP 抑制因子である Smac との複合体立体構造の解析から Smac 様ペプチド及びその mimetic 低分子化合物の *in silico* 分子設計を行うことに焦点を絞った本研究は、新規制がん剤の開発に新たな道を拓く重要な意義をもつ。

#### (4) 研究の特色

タンパク質間相互作用を標的とする医薬品の開発は、疾患との関連が分かっているタンパク質が多数あるにもかかわらず成功例が少ない。一般的にタンパク質間相互作用面 (1300-3000 Å<sup>2</sup>) は広く、その面は比較的平坦であり、しかも側鎖の柔軟性も高いため、タンパク質間相互作用を標的とした *in silico* 分子設計は難しいといわれている。私共はこの課題に対する創薬方法論として「創薬ターゲット分子の活性/制御ドメインに対して高親和性を有する最適ペプチドを分子設計し、その結合立体配座を指標に低分子化合物へ変換設計する」という斬新なコンセプトを立て、それを実装する分子設計手法の開発を進めてきた。また、タンパク質間の結合自由エネルギー評価をする Protein-Protein docking program も独自のソフトウェアを確立している。本研究は、私共のコンピュータ創薬の成果をがん克服に展開する新しい創薬システムを構築することを主眼としており、さらに、他大学医学部等の臨床領域の研究者・医師との連携によるトランスレーショナルリサーチへの進展を積極的に推進することも考えており、学術的にも社会的にも重要な意義をもつプロジェクトである。

また、私共はアポトーシスに関する研究分野で、アポトーシスの制御機構の解明と創薬

ターゲット分子の評価及び新しい創薬方法論の開発を進めてきた。これまでに Fas リガンド (FasL)/Fas 系に作用してアポトーシスをがん細胞に惹起できるペプチド性低分子化合物の分子設計に成功している。また、新規 Caspase-3 特異的阻害ペプチドの開発で実績を得ている。XIAP/Smac のようなタンパク質間相互作用を標的とした医薬分子の新たな *in silico* 分子設計手法の開発は、多くのがん関連遺伝子産物の人為的な制御を可能にする新規化合物の創製に大きな原動力となる。したがって、がん及びタンパク質構造の領域の研究と有機的な連携を結ぶことによって、創薬ターゲットとなるがん遺伝子産物の立体構造に基づいた新規制がん剤の創製を行うことが可能となり、がん治療薬開発に新たなシステムを築くことが期待される。

### 3. 研究の方法

(1) XIAP アンタゴニストペプチド AVPF/XIAP 結合に重要なアミノ酸残基 (Hot amino acids) の同定

内在性の Caspase 阻害因子の一つである XIAP は、メラノーマや肺がんなど多くのがん細胞に高発現していることが知られており、XIAP のアポトーシス抑制作用を阻止することが制がんにとって重要であることが指摘されている。また、ミトコンドリアから放出される Smac が XIAP に結合し、Caspase 阻害活性を消失させることによってアポトーシスを決定づけることも示されている。さらに、この Smac/XIAP の相互作用について、ポイントミューテーションやデリション解析がなされており、XIAP への Smac (及びその機能的ホモログタンパク質) の結合には、その N 末端の Ala が必須であることが明らかとなっている。これらの知見から、XIAP 結合モチーフを、A-X-X-X (X: 任意の 20 種アミノ酸) とし、Smac の N 末端 4 アミノ酸残基を mimic する XIAP 阻害ペプチドを、本研究室で開発した *in silico* 分子設計手法 (COSMOS 法) を用いて設計した。予測結合親和性の高い XIAP アンタゴニストペプチドについて阻害効果を実測し、最適ペプチド配列として AVPF を同定した。本研究では、XIAP アンタゴニストペプチド AVPF/XIAP 相互作用について、*in silico* で結合エネルギーの Decomposition analysis を行い、この相互作用に重要な XIAP 側のアミノ酸残基 (Hot amino acids) を同定する。この Hot amino acids を支点として、XIAP アンタゴニスト低分子化合物設計のためのarmacophore を構築する。

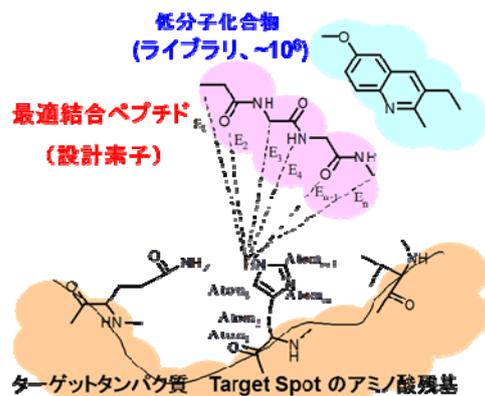
(2) XIAP アンタゴニストペプチドの低分子化合物への変換設計

上記手法で設計されたペプチドの結合配

座 (pharmacophore) は、低分子有機化合物を設計する上で重要な情報となる。私共はすでにペプチド/Caspase の結合様式パターンと低分子化合物/Caspase の結合様式パターンとを定量的に評価し比較する手法の開発に成功している。本手法は、ペプチドと低分子化合物との結合エネルギー分布度類似性 (Mimetics Rate) を指標に評価する (図)。その概要は、既存の化合物中から Mimetics Rate の高い化合物を数~数十個同定し、その骨格を重ね合わせた化合物ライブラリを自動的に再構築し、再度、Mimetics Rate を評価するという工程を繰り返すことによって、親和性かつ特異性にすぐれた低分子化合物へ変換することである。本 Mimetics Rate 法を用いて XIAP アンタゴニスト低分子化合物を設計する。

(3) XIAP アンタゴニスト低分子化合物の結合親和性の評価

(2) で作製した XIAP アンタゴニスト低分子化合物について、結合親和性 (Kd 値) を一分子蛍光分析システムによる蛍光偏光測定 (FIDA2D) によって実測する。この手法では分子の固相化を必要とせず、分子が自由に活動できる溶液中で測定が可能である。ただし、蛍光標識したプローブが必要である。Smac の N 末 7 アミノ酸残基の C 末を TAMRA 標識した AVPIAQK-TAMRA をプローブとし、リコンビナント XIAP と AVPIAQK-TAMRA との結合に対する各ペプチドの競合阻害解析を行う。さらに、HEK293 細胞抽出液に cytochrome c 及び dATP を添加することによる Caspase-9 → Caspase-3 活性化系を用いた in vitro functional assay を用いて、XIAP アンタゴニスト低分子化合物の XIAP 阻害活性を検証する。



$$E_n = E_{vdw} + E_{if\ bond} + E_{elec}$$

$$\text{Van der Waals Potential Energy : } E_{vdw} = \frac{C_{12}}{r^{12}} - \frac{C_6}{r^6}$$

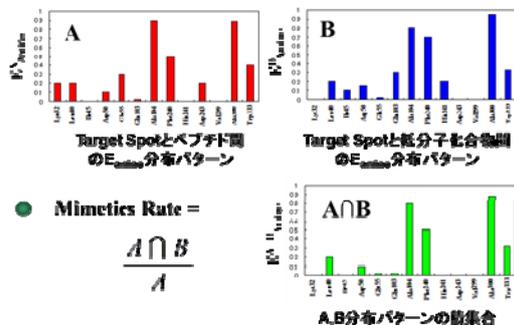
$$\text{H-bond Potential Energy : } E_{H\ bond} = \frac{C_{12}}{r^{12}} - \frac{C_{10}}{r^{10}}$$

$$\text{Electrostatic Potential Energy : } E_{elec} = \frac{1}{c} \frac{q_1 q_2}{r}$$

$$E_{Decom\ i} = E_1 + E_2 + \dots + E_n$$

$$E_{Amino\ j} = E_{Amino\ i} + \dots + E_{Amino\ n}$$

(アミノ酸とペプチド低分子化合物間相互作用エネルギー)



$$\text{Mimetics Rate} = \frac{A \cap B}{A}$$

図 Mimetics Rate 法

(4) XIAP アンタゴニスト低分子化合物の in vitro アポトーシス誘導能及び作用機序の解析

種々の培養ヒトがん細胞株 (メラノーマなど) を用いて、前年度に創製した XIAP アンタゴニスト低分子化合物のアポトーシス誘導能の特性について、制がん剤に対する感受性の増強及び正常細胞への傷害性の面から検証する。また、その細胞レベルでの作用機序の解明として、Caspases や DNases 等の活性化について解析する。

#### 4. 研究成果

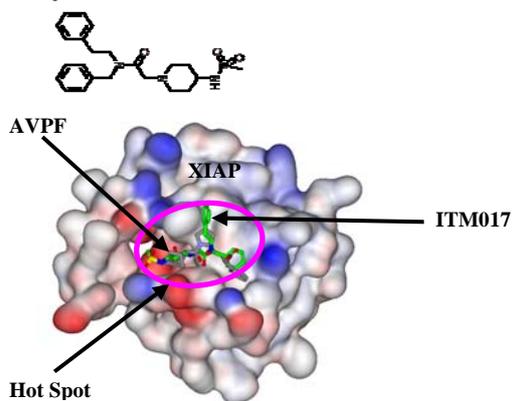
(1) AVPF/XIAP 相互作用に参与する Hot amino acids) の同定

本研究では、新規制がん剤開発を目指し、内在性アポトーシス抑制因子 XIAP を創薬ターゲットとした低分子阻害剤の創製を最終目標としている。私共は、独自に開発した in silico 分子設計手法 (COSMOS 法) を用いて、XIAP/Smac 結合部位を創薬ターゲットドメイン (Hot Spot) として、XIAP 阻害剤 (アンタゴニスト) となる候補ペプチドを設計し、その実測結果から最適ペプチドとして AVPF を同定した。この XIAP アンタゴニストペプチド AVPF/XIAP 相互作用について、in silico で結合エネルギーの Decomposition analysis を行い、この相互作用に重要な XIAP 側のアミノ酸残基 (Hot amino acids) を同定し、それらのアミノ酸基によって支配される空間を S1, S2, S3, S4 と名付けた。S1, S2, S3, S4 はそれぞれ AVPF の各アミノ酸残基と相互作用する数種の重要なアミノ酸残基より構成されることがわかった (図)。

(2) AVPF ミメティック低分子化合物の変換設計

Hot amino acids を支点として、XIAP アンタゴニスト低分子化合物設計のための

pharmacophore を構築し、私共が開発した結合エネルギー分布度類似評価法 (Mimetics Rate (MR) 法) を用いて化合物ライブラリ (約 300 万化合物) からスクリーニングを行った。選出された化合物群について、蛍光偏光測定を用いて XIAP-BIR3 への結合能の評価を行った結果、XIAP-BIR3 結合能を有する化合物 ITM-017 を見出すことができた。ITM-017 の XIAP Hot Spot 内の S1~S4 ポケットにおける結合様式を考察すると、S1, S2 ポケットにおける水素結合、及び S3, S4 ポケットにおける疎水性相互作用を満たしており、基本骨格としては優れているといえる。しかし、S1 ポケットにおいて ITM-017 末端の硫酸基が突出しており、これが XIAP との結合にマイナスの影響を及ぼすことが予測され、さらなる構造最適化が必要と考えられる。この ITM-017 の結合様式を基に、私共が開発した *in silico* 自動化最適化法を用いて XIAP アンタゴニスト最適候補化合物の分子設計を実施し、さらに XIAP 阻害能の高い最適リード化合物の分子設計を行った。それらの結合親和性について、MD Docking Study を用いて詳細な検討を行った。設計した化合物 TEST1-2, TEST1-6 の結合様式を *in silico* で解析したところ、いずれも良好な結合様式をとり、結合親和性も ITM-017 に比べ 2 オーダー強いことが判明した。



### (3) XIAP アンタゴニストとアポトーシス誘導能

これら 3 つの化合物 (ITM-017, TEST1-2, TEST1-6) について、ヒト培養がん細胞株での効果を検証したところ、期待されるほど強いものではなかった ( $EC_{50} = 20 \sim 40 \mu M$ )。おそらく、細胞膜透過性や細胞内での存在形態が悪いことによると推察される。最終年度では、これを改善するために、これまでとは異なる母核構造を設計して SBDD を実施し、良好な XIAP 結合様式及び細胞膜透過性が予測される新規リード化合物の設計を試みた。その結果、 $100 \mu M$  程度の  $IC_{50}$  を示す化合物は数種得られたが、安定した測定データを得ることができなかった。おそらく、溶解性や溶液中での存在形態が不安定であることによ

ると推察される。

本研究で XIAP/Smac 相互作用を阻害する最適ペプチドとして AVPF を COSMOS 法により同定することには成功したが、この 4 残基ペプチドをミミックする低分子化合物への変換設計 (ライブラリーのスクリーニング) では強力な阻害低分子化合物を得ることができなかった。今後、これまでの知見を基に XIAP の分子動力学的な解析をベースに特異的阻害剤の分子設計を行い、担がん動物を用いて制がん効果を検証する予定である。

本研究により、新たな「理論的創薬」の道が切り拓かれることによって、21 世紀に求められている「個別化医療」が現実のものとなることが期待される。

### 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 25 件)

1. PARP1 gene expression is downregulated by knockdown of PARG gene. Uchiyama F, Watanabe T, Ohta R, Abe H, Tanuma S. *Oncol Rep.* 2013;29:1683-1688. (査読有)
2. CHK1 cleavage in programmed cell death is intricately regulated by both caspase and non-caspase family proteases. Okita N, Yoshimura M, Watanabe K, Minato S, Kudo Y, Higami Y, Tanuma S. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(1):2204-13. (査読有)
3. DNA damage-induced CHK1 autophosphorylation at Ser296 is regulated by an intramolecular mechanism. Okita N, Minato S, Ohmi E, Tanuma S, Higami Y. *FEBS Lett.* 2012;586(22):3974-9. (査読有)
4. Novel compound SK-1009 suppresses interleukin-6 expression through modulation of activation of nuclear factor-kappaB pathway. Shimura M, Yamamoto M, Fujii G, Takahashi M, Komiya M, Noma N, Tanuma S, Yanaka A, Mutoh M. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(12):2186-91. (査読有)
5. Anticipation of a novel gene therapy inspired by a concept of iPS cells. Fumiaki Uchiyama and Sei-ichi Tanuma. *Pharmaceutica Analytica Acta.* 2012;3(10):196. (査読有)
6. Effects of thujaplicins on the promoter activities of the human SIRT1 and telomere maintenance factor encoding genes. F. Uchiyama, H. Tachibana, H. Abe, A. Yoshimori, T. Kamiya, M. Fujikawa, S. Larsen, A.

- Honma, S. Ebizuka, S. Tanuma. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2012;3(5):159. (査読有)
- Effect of lignin glycosides extracted from pine cones on the human SIRT1 promoter. Fumiaki Uchiumi, Haruki Tachibana, Steven Larsen, Sei-ichi Tanuma. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2012;8:001. (査読有)
  - Structure-based design of dipeptide derivatives for the human neutral endopeptidase. Misawa K, Suzuki Y, Takahashi S, Yoshimori A, Takasawa R, Shibuya Y, Tanuma S. *Bioorg Med Chem*. 2011 15;19(20):5935-47. (査読有)
  - Discovery of a new type inhibitor of human glyoxalase I by myricetin-based 4-point pharmacophore. Takasawa R, Tao A, Saeki K, Shionozaki N, Tanaka R, Uchiro H, Takahashi S, Yoshimori A, Tanuma S. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011 15;21(14):4337-42. (査読有)
  - Cancer susceptibility polymorphism of p53 at codon 72 affects phosphorylation and degradation of p53 protein. Ozeki C, Sawai Y, Shibata T, Kohno T, Okamoto K, Yokota J, Tashiro F, Tanuma S, Sakai R, Kawase T, Kitabayashi I, Taya Y, Ohki R. *J Biol Chem*. 2011 20;286(20):18251-60. (査読有)
  - DR396, an apoptotic DNase  $\gamma$  inhibitor, attenuates high mobility group box 1 release from apoptotic cells. Yamada Y, Fujii T, Ishijima R, Tachibana H, Yokoue N, Takasawa R, Tanuma S. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(1):168-71. (査読有)
  - The release of high mobility group box 1 in apoptosis is triggered by nucleosomal DNA fragmentation. Yamada Y, Fujii T, Ishijima R, Tachibana H, Yokoue N, Takasawa R, Tanuma S. *Arch Biochem Biophys*. 2010 17. (査読有)
  - Enhancement of paclitaxel-induced apoptosis in HER2-overexpressing human breast cancer cells by a pertuzumab mimetic peptide, HRAP. Nakajima H, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujiwara I, Yoshimori A, Magae J, Tanuma S. *J Biosci Bioeng*. 2010;110(2):250-3. (査読有)
  - Characterization of the promoter region of the human IGHMBP2 (Smubp-2) gene and its response to TPA in HL-60 cells. Uchiumi F, Enokida K, Shiraishi T, Masumi A, Tanuma S. *Gene*. 2010 1;463(1-2):8-17. (査読有)

[学会発表] (計 38 件)

- in silico* 手法を用いた新規 HMGB1/RAGE 結合阻害剤の創製、横上 菜月、橘 晴輝、手井 祐太、吉森 篤史、高澤 涼子、藤川 誠、田沼 靖一、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月、福岡国際会議場等
- アポトーシス制御を標的とした *in silico* 創薬、田沼 靖一、第 30 回日本ヒト細胞学会学術集会、2012 年 8 月、梅田スカイビル
- In silico* 手法を用いた HMGB1/RAGE 相互作用部位の同定、橘晴輝、藤井拓、横上 菜月、石嶋麗、手井祐太、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月、パシフィコ横浜
- タンパク質相互作用を標的とした *in silico* 創薬方法論の実践、田沼 靖一 第 39 回日本潰瘍学会、特別講演、2011 年 11 月、つくば国際会議場
- XIAP アンタゴニスト *in silico* 設計による新規制がん剤リード化合物の創製、田沼 靖一、日本がん分子標的治療学会第 7 回トランスレーショナルリサーチワークショップ、2011 年 1 月、都市センターホテル コスモホール II
- Design and Synthesis of Apoptosis-Inducing Agents Bearing Chelation Linkers for Intracellular Metal Cations. Tsukamoto M, Nakamura Y, Suzuki A, Takasawa R, Morita A, Kitamura M, Tanuma S, Ikekita, M, Aoki S, *Pacificchem2010*, 2010 年 12 月、ハワイコンベンションセンターおよびシェラトンワイキキ、ヒルトンハワイアンビレッジ他、アメリカ

[図書] (計 20 件)

- いのちの不思議を探そう！ 生命科学の大研究 遺伝子からiPS細胞・死生観まで、田沼靖一、PHP研究所、2012年、63
- ヒトはどうして死ぬのか—死の遺伝子の謎、田沼靖一、幻冬舎、2010年、173

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田沼 靖一 (TANUMA SEI-ICHI)  
東京理科大学・薬学部・薬学科・教授  
研究者番号：10142449

##### (2) 研究分担者

高澤 涼子 (TAKASAWA RYOKO)  
東京理科大学・薬学部・薬学科・講師  
研究者番号：10398828