

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300365

研究課題名(和文)新規手法に基づくMetを標的とした分子標的治療薬の開発と生物評価

研究課題名(英文)Development and biological evaluation of small molecule inhibitors for Met using a new strategy

研究代表者

四ノ宮 成祥(Shinomiya, Nariyoshi)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・教授)

研究者番号：40505260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,900,000円、(間接経費) 5,070,000円

研究成果の概要(和文)：Metチロシンキナーゼは多機能性のシグナルを伝達し、腫瘍の増殖、浸潤、血管新生を増強する。また、臨床癌の予後不良に関わる。それゆえ、分子標的治療の格好の対象と考えられる。我々はCOSMOS法という新規分子設計法を独自に開発し、Met阻害剤の設計を試みた。その主要戦略は、同類のチロシンキナーゼ分子であるBcr-Ablの315番目アミノ酸変異型との3次構造の類似性を基盤とするものである。設計薬剤のうち特に2剤が有効なMet阻害活性を示し、リード化合物候補となった。また、我々はMetキナーゼ活性を阻害するオリゴペプチドも見出した。以上の結果は、Met阻害剤開発戦略についての新たな情報を提供する。

研究成果の概要(英文)：Met tyrosine kinase transduces multifunctional signals that enhance tumor progression, invasion, and angiogenesis. Also Met correlates well with poor prognosis in clinical cancers. Therefore, Met is considered to be a suitable molecule for targeting therapy. Introducing our new strategy named COSMOS (Conversion to Small Molecules through Optimized-Peptides Strategy), we have designed candidate molecules for Met inhibitors. Main strategic concept of the drug design for Met was based on its similarity to the tertiary structure of T315I-mutated type Bcr-Abl. Among various molecules tested, two compounds inhibited Met kinase activity most effectively, thereby showing the possibility of becoming candidate lead compounds. We also developed oligopeptides that can bind Met kinase and effectively inhibits its activity. These results provide information about a new strategy for developing small molecule inhibitors for Met.

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：Met 分子標的薬 Imatinib COSMOS法 リード化合物 ホモロジーモデリング Hot spot Kinase活性

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子標的対象としてのMetの位置づけ

Metは細胞膜に存在する受容体型チロシンキナーゼであり、そのリガンドであるHGF(肝細胞増殖因子)のシグナルを経膜的に細胞内に伝達する役割を担っている。

HGF-Met系は個体発生に必須のシグナルとして働く一方、その機能亢進は腫瘍の増殖や浸潤性を増強する。また、HGF-Metシグナルは下流経路を活性化して細胞死の回避に関わるほか、原発巣からの遊走、転移/定着、転移巣での血管新生等など、癌の発育進展に重要な全てのステップに関与するマスター的なシグナル伝達系である。

臨床例によるMet及びHGF発現の解析では、HGF-Met系は一部の血液系腫瘍を除きほぼ全ての癌種で高発現している。また、多くの癌種でMet発現が癌の悪性度や予後不良と相関関係にある。したがって、癌の発育進展におけるMet発現の意義は大きく、新たな癌治療法及び制癌剤開発の極めて重要な標的分子となっている。

(2) Met標的治療の着想

HGF-Met系を特異的に阻害する方法として、MetへのHGF結合阻害(NK4や抗HGF中和抗体)、Metの二量体化阻害(ドミナントネガティブやデコイ)、Met mRNAに対するリボザイム、Met mRNAをターゲットとしたRNAi、Metチロシンキナーゼを標的とした低分子化合物、などの試みがある。このうち、デコイについては我々がその有用性を指摘したほか、Met RNAi技術については我々が米国特許を取得している(US 7,872,117 B2; Jan. 18, 2011)。しかし、このような遺伝子工学的手技は実験上優れた抗腫瘍効果を示すが分子送達の観点からは効率が悪く、臨床的治療への導入に高いハードルが待ち受けている。

一方、イマチニブ(グリベック®)の成功にみられるように、低分子チロシンキナーゼ阻害剤の開発は臨床応用への可能性が高い。これまで抗腫瘍薬剤は、ハイスループット系により膨大な化合物ライブラリーから試行錯誤的に探索されてきた。しかし、この方法は選定段階で非効率的であるのみならず、阻害低分子化合物の最適化の面においても有効性に乏しい。我々はこれらの問題点を克服し、『タンパク質分子の活性/抑制ホットスポットに対する最適結合ペプチドをコンピュータデザインし、その結合立体配座を基に低分子化合物への変換設計を行い、それを自動最適化する』という創薬方法論を立て、それを実装する新規分子設計手法(Conversion to Small Molecules through Optimized-peptides Strategy: COSMOS法)を開発した(特願2002-188806、PCT/JP03/11237)。これにより、立体構造をベースとした理論創薬が可能となった。

従来型の阻害剤は殆どがATP結合部位に結合し、特異性の面で他のキナーゼと交差反応

性が問題となる。我々はこの点も克服し、Metのキナーゼドメインを分子標的とした新規制癌剤の母核構造のスクリーニングを終えた。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、細胞増殖や細胞死に関わる遺伝子の機能解析を行ってきており、特にMetについては種々の方法で活性/抑制評価が可能である。また、分子標的薬開発法の妥当性評価も行い、COSMOS法などの新規薬剤設計手法も手にしている。これらの技術的背景をもとに、癌発育進展の重要な鍵を握る癌遺伝子であるMetの生物活性についての研究を行い、イマチニブとの構造比較からMetを標的とした新規分子標的薬の候補デザインを見出した。そこで、本研究では、(1)この候補デザインをもとにMetを標的とする優れた低分子標的薬の最適化分子設計を行い、生物活性を確認することにより、手法としての本方法論の有効性・普遍性を検証するとともに、臨床応用に向けた薬剤開発の可能性を探ることを目的とする。また、(2)Metを標的とする分子標的薬と腫瘍細胞との生物学的な関係性(特に薬剤感受性)についても、腫瘍細胞側の特性を主眼として検索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Metを標的とする低分子標的薬の設計

慢性骨髄性白血病の治療薬として知られるイマチニブは、Bcr-Ablキナーゼを特異的に阻害し癌化シグナルの伝達を抑制する。その阻害機序は、イマチニブがBcr-Ablの不活性型に強く結合することに起因する。このことから、特異的なキナーゼ阻害剤の設計においては、ATP結合部位のみを対象とするのではなく、不活性型分子構造に存在する特異的なキャビティーも有効な標的となり得る。これまでに報告されたMetチロシンキナーゼ阻害剤は、いずれもATP結合部位を標的としたものであり、特異性の問題が懸念される。高い特異性を得るためには、Bcr-Ablの場合と同様、不活性型を対象とした阻害剤設計が有効であると考えられる。

① Metキナーゼ不活性型の分子モデリング

Met阻害剤設計の戦略として不活性型の分子モデリングが利点を持つ理由として、1)イマチニブ結合部位におけるアミノ酸配列の類似性、2)Bcr-Ablの3つの不活性型の存在、3)Bcr-Abl阻害剤R66のMet阻害活性、の3点が挙げられる。この中でも特にアミノ酸配列の類似性は、本分子モデリングの基盤となる知見である(図1)。

本研究では、Bcr-Ablの不活性型結晶構造(図2)を鋳型としたMet不活性型のホモロジーモデリングを実施した。これによって、構造に基づいた視覚的スクリーニング及び薬剤設計を行い、Met特異的阻害剤の分子設計を実施するための基盤の確立を目指した。

```

FGFRK -----MVGAVSEYELPEDFRWELFRDR-----LVLGKPLGEGA
IRK -----VFPSVVFVPIE---WEVSRK-----ITLLRELQGG
Ab1 -----GMDPSSFNFDKWEEMERT-----ITMKHKLQGG
c-Met MGHHHHHHMGDDSDISSPLQNTVHIDLSALNLFVQAVQHVVGFSSLIIVHFNEVIGRHH
          271          286 290
FGFRK FQGVVLAERIGLDRKDFNFKVVA---MLKSDATERKLSDLI---HEHSMICKKHNIINLL
IRK FQAVYEGMAR--DIKGEAETVAHVTNRSASLRERIEFIAHSHMGFTCHH-VVRL
Ab1 YGEVYEGVVK-----KYSLTVAA---MLKEDT---MEVEEFLAAVAHGEIKKHPN-LVQLL
c-Met FQCVYHGTLLD---NDGKKIHCASLSNRITDIDGEVSQLERISIMKDFSHPN-VLSLL
          315 318
FGFRK GACTQ-DGFLVYVYF---KGNLREYLQARRPGLGEYSYNSHPNPEQLSKDLVSCAYQV
IRK GVWSK-CQPTLVV---EELAHGDLKSYLSLRP---EAENNPGRPPP---TLQEMIQMAEI
Ab1 GVCTR-EPFFYI---EMVYGNLLDYLK---ECNRQE-----VSAVLLYMATQI
c-Met GICLRSEGSFLVLP---KMGDLRNFIR---NETHNP-----TVKDLIGFGLQV
          351
FGFRK ARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLTEDNVKIL---FGLARDIHHIDYDKT--TNGRLPVK
IRK ADGMAYLNAKKFVHRDLAARNCMVAHDFTVKICDFGTRDIYETDYRKG--GKGLLVVR
Ab1 SSAMEYLEKKNFVHRDLAARNCLVGNHLLVKA---FGLSR-LMTGDTYTAH--AGAKFPFK
c-Met AKGMKYLASKKFVHRDLAARNCLMDEKFTVKVA---FGLARDMYDEKYSVHINKTGAKLPVK
          DFG motif
FGFRK WMAPRALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEI---FTLGGSPYGVFVEELFKLKEGHRMDEKPSNC
IRK WMAPESLKDGVFTTSSDMWSFGVLLWEI---LAEQPYQGLSNEQVLEKFMVMDGGYLDQPDNC
Ab1 WTAPESLAYNKFISKSDVWAFGLVLLWEIATYQMSPPYGDLDLQVYELLEKDYRMERPEGC
c-Met WMALESQTKFTTSDVWSFGVLLWEIMTRGAPPYVDVNTFDITVYLLQGRRLQPEYC
          381
FGFRK TNELYMQRDCWHVAFSPQRTFKQLV---EDLDR---IVALTSNQE-----
IRK PERVTDLMRMCQWQNFPMRPTLEIVNLLKDDLHSPFPEVSPFHSEENK-----
Ab1 PEKVEYELARACWQWNPDRSPFAEIH---QAFETMQESSISDEVEKELGKRGT-----
c-Met PDLIYEVMLKGMHFKAMRPSFSSELVSS-----RISAFSTPIG-----

```

図1 FGFRK, IRK, Abl, Metのアミノ酸配列の類似性: 赤枠は各キナーゼでアミノ酸配列が保持されている部分、緑枠はAblのイマチニブ耐性に関わる部分

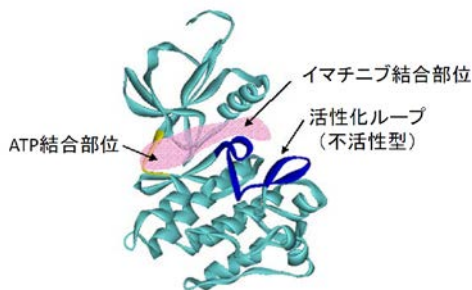


図2 Bcr-Abl不活性型の結晶構造

視覚的スクリーニングでは、通常、ドッキングスタディを用いて結合親和性及び結合様式の評価を実施する。このとき、標的タンパク質をリジッド、低分子をフレキシブルとして取り扱うことが一般的である。しかし、生体内では低分子の結合に伴う標的タンパク質の構造変化が考えられることから、ドッキングスタディの精度向上には柔軟性の考慮が必須である。そこで本研究では、分子ダイナミクスを用いて標的タンパク質に柔軟性を取り入れたサンプリング法を開発し、不活性型のホモロジーモデルに柔軟性を導入した。

②Metキナーゼ特異的阻害剤の分子設計

ホットスポット・フィルタリング法を開発することにより、Met チロシンキナーゼの不活性型に対し特異的な阻害剤の設計を実施した。本法では、まず Met 不活性型に結合親和性の高い最適ペプチドをアミノ酸部位フィットネス法 (APF 法) により設計した (特開 2004-81178)。次いで、設計した最適ペプチドと Met 不活性型との複合体構造を用いてホットスポットを同定した。これまでの研究から、ホットスポットはリガンドとの結合に最も重要なアミノ酸の小規模な集まり (クラスター) であり、この領域との相互作用は、結合力の強い小分子の同定に重要な要因と考えられている。そこで、ホットスポットと低分子との

結合パターンをヒット化合物の選別条件として利用した。

③Met キナーゼ特異的阻害剤の結合親和性の評価

上記の方法により設計された Met チロシンキナーゼ特異的阻害剤の活性につき、リコンビナント Met キナーゼを用いたキナーゼアッセイにより評価した。この結果をもとに、予測値と実測値の相関性及び定量的構造活性相関解析を行うことによって、Met キナーゼ特異的阻害剤設計における最適化に反映させた。

(2) Met を標的とする分子標的薬と腫瘍細胞との生物学的な関係性の解析

HGF を強制発現させたマウスモデルを用いて肝細胞癌を発癌させ、その分子標的阻害剤に対する感受性を評価した。また、分子標的阻害剤に対する感受性を決める因子として、腫瘍細胞に起きる遺伝子変化、染色体変化を調べた。

①HGF 過剰発現マウスに発癌した肝細胞癌の染色体解析並びに遺伝子発現の検索

HGF 過剰発現マウスで肝肥大が起きることを確認した後、FISH 法によりマウスに発癌した肝細胞癌の染色体解析を行った。また、マイクロアレイにより肝細胞癌組織と正常肝組織を 60 遺伝子について比較した。さらに、最も顕著な発現の差異があった遺伝子 20 個について調べた。また、生存期間が長い腫瘍と短い腫瘍について、HGF 過剰発現マウスと Myc-Tgfa マウス (ヒトの肝細胞癌の遺伝子変化に最も近いと言われるマウスモデル) とで遺伝子発現の際について検討した。

②移植腫瘍に対する分子標的薬の有効性に関する評価

マウス皮下に肝細胞癌を移植し、病理学的検索を行うとともに、分子標的薬の有効性について調べた。分子標的薬には、ソラフェニブ (VEGF 受容体を阻害し血管新生を阻止する薬剤)、SGX523 (Met 特異的阻害剤)、もしくはその組み合わせを用いた。

③HGF 自己分泌と Met 遺伝子増幅に関する検討

8 株の培養肝細胞癌について Met 及び HGF の発現を調べ、これらの発現と分子標的阻害剤に対する感受性との関係についてマウスへの腫瘍皮下移植系を用いて検討した。抗腫瘍効果を持つ分子標的薬として、INC280 (Met 特異的阻害剤)、エルロチニブ (EGFR 阻害剤) もしくはそれらの組み合わせを用いた。さらに、Met 阻害剤にのみ強い感受性を示す腫瘍につき FISH による染色体検査を行い、遺伝子増幅の有無を調べた。

4. 研究成果

(1) Met キナーゼ阻害剤の設計

図 1 に示したとおり、Bcr-Abl と Met は共通のアミノ酸配列を持ちキナーゼドメインの立体構造として類似部分が存在する。Bcr-Abl

に結合してキナーゼ阻害活性を示すイマチニブは、**図 3** 左に示す如くその結合ポケットにうまく嵌るよう設計されているが、315 番目のアミノ酸がスレオニンからイソロイシンに変わる変異 (T315I) を起こすと、イソロイシン部分の立体構造上の突出により結合ポケットに収まりきれなくなり阻害活性を失う。一方、Bcr-Abl の 315 番目のスレオニンに相当するアミノ酸は Met ではロイシンであり、立体構造上 T315I 変異型 Bcr-Abl の結合ポケットの構造に類似している。この情報をもとに Met キナーゼの結合ポケットに親和性を持つ低分子を設計し複数の薬剤を合成した。それらから生物学的に Met 阻害活性を持つ低分子薬剤候補として #597 を得た (**図 3** 右)。

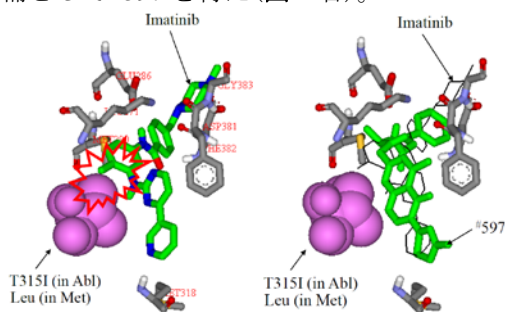


図 3 左: Bcr-Abl のイマチニブ結合ポケットと T315I 変異による結合阻害、右: T315I 変異型 Bcr-Abl の結合ポケットに親和性を持つ薬剤の設計、ここでは一候補として #597 を示す。

図 4 に示す如く、薬剤 #597 は細胞増殖阻害、HGF によって誘導されるスカタリングの阻害、膜 Met 分子のリン酸化阻害などの生物学的活性を示した。しかしながら、リコンビナント Met キナーゼドメインを用いたキナーゼ阻害アッセイによる計測では有効な IC₅₀ (50% 阻害活性を有する薬剤濃度) が得られなかったことから、再度薬剤設計をやり直すこととした。薬剤再設計に当たっては既知の低分子 Met 阻害剤を複数入手し、Met キナーゼ阻害アッセイの結果 (**図 5**) と薬剤構造との相関を検討し直した。

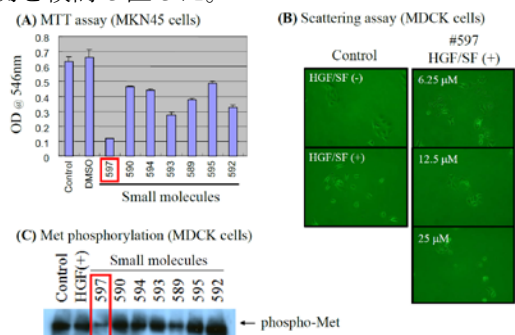


図 4 薬剤 #597 の生物学的 Met 阻害効果

以上のような経過を経て、Met キナーゼ活性を有効に阻害する薬剤を複数得た (**図 6**)。特に、R360473 と STK801964 は IC₅₀ が 30 μM 程度であるが、量依存的に明確な抑制活性を示すことから、低分子 Met 阻害剤の有効なリード化合物に繋げることが期待できる。

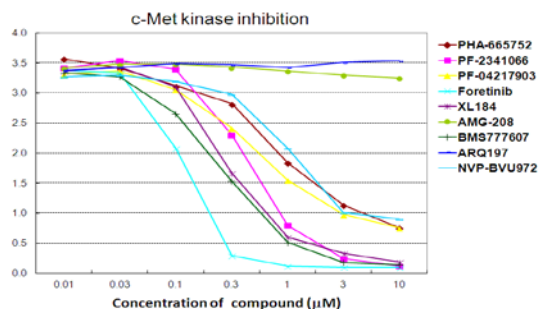


図 5 既知の Met 阻害剤の阻害活性

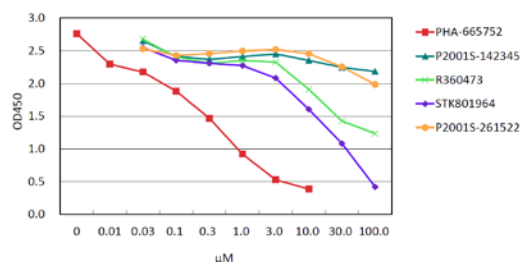


図 6 有効な Met キナーゼ阻害活性を示す低分子薬剤の例

このような低分子 Met 阻害剤の開発の一方で、我々は 15mer のオリゴペプチドが Met キナーゼ阻害活性を持つことを見出した (**図 7**)。この 15mer をさらに細かく分けて Met 阻害活性を有する部分の探索を行ったところ、3~8 番目のペプチド (PepV_{3,8}) に最も高い Met キナーゼ阻害効果があることがわかった。

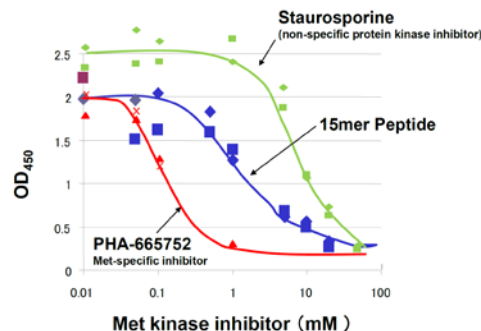


図 7 Met キナーゼ阻害活性を有するオリゴペプチド

さらに最近の結果では、低分子 Met 阻害剤と PepV_{3,8} が相互作用を有することを発見しており、現在そのメカニズムの解析を行っているところである。

(2) Met キナーゼ阻害剤の有効性

HGF 過剰発現マウスでは肝臓の腫大がみられ、中間値 42 週で肝細胞癌を発癌した。一方、B 型肝炎の HBs 抗原による発癌モデルでは発癌に 70 週以上を要し、HGF が肝細胞癌発育の大きな促進因子になることが分かった。このような肝細胞癌は血管に富む組織像であり、癌細胞の染色体解析では多くの例で mHGF 遺伝子のコピー数増加がみられた (**図 8**)。

8 匹の HGF 過剰発現マウスにおいて発癌した肝細胞癌と同数の野生型マウスの肝臓の遺伝子をマイクロアレイにより比較し、遺伝子発現の差が最も顕著な 20 遺伝子まで絞り込

みをしたところ(図 9)、Lee らが 2004 年に Nature Genetics に報告した肝臓での遺伝子変化と類似するものであった。

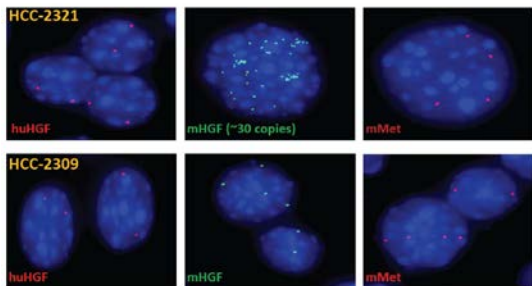


図 8 HGF 過剰発現マウスに発癌した肝細胞癌での mHGF 遺伝子のコピー数増加

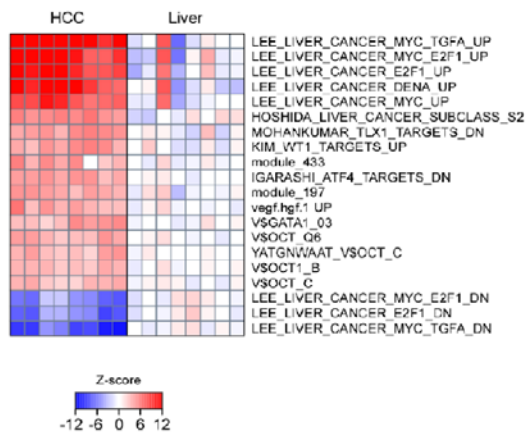


図 9 肝細胞癌と正常肝組織で発現の差が最も顕著な上位 20 遺伝子

これらは、肝細胞癌モデルである 7 種の遺伝子組み換えマウスや実際のヒトの肝細胞癌での遺伝子発現変化と類似するものであるが、現在のところヒト肝細胞癌の遺伝子発現変化に最も近いマウスモデルが Myc-Tgfa マウスであることから、我々は HGF 過剰発現マウスと Myc-Tgfa マウスの比較を試みた。ヒト肝細胞癌のうち生命予後の不良なもの(グループ A)と比較的良好なもの(グループ B)との 2 つのクラスターに分けて、マウス肝細胞癌とヒト肝細胞癌の類似性を検討した(図 10)。その結果、我々のモデルは Myc-Tgfa マウスと類似した傾向を示し、ヒト肝細胞癌の予後とも相関する遺伝子モデルとなることが示された。

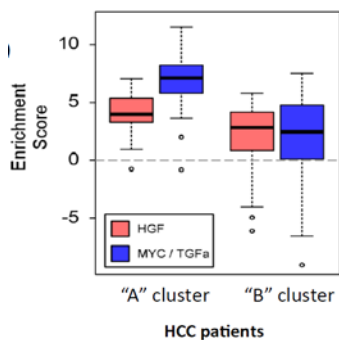


図 10 HGF 過剰発現マウス及び Myc-Tgfa マウスモデルにおける遺伝子発現と HB 陽性ヒト肝細胞癌との比較

このような HGF の発現増強によって発癌した肝細胞癌の分子標的治療薬への感受性を見るため、マウス皮下に肝細胞癌を移植し、マイクロアレイで有意な所見がみられた VEGF/HGF の受容体を標的とするソラフェニブ及び SGX523 の治療効果を判定した。ソラフェニブは用量依存的に腫瘍の増殖を有効に抑制したが、SGX523 と併用しても顕著な抗腫瘍効果の増強は認められなかった(図 11)。

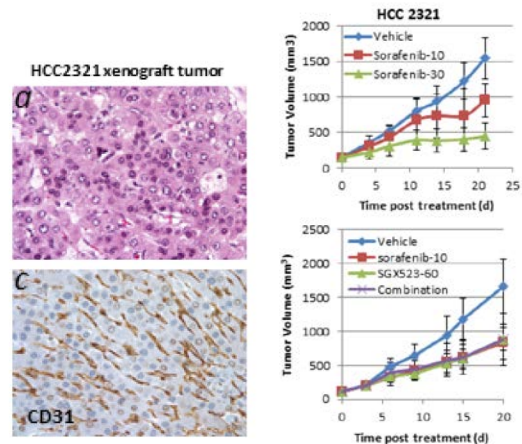


図 11 血管に富む肝細胞癌とソラフェニブ (VEGF 受容体阻害剤) の有効性

次いで、ヒト肝細胞癌に対する分子標的治療薬の効果を HGF 及び Met 発現の観点から検討した。事前のスクリーニングにより、JHH4 や JHH5 などの肝細胞癌株は HGF の産生が見られるとともに Met のリン酸化が亢進しており、HGF の自己分泌による Met の活性化が起きているものと考えられた。このうち、JHH5 特に HGF の自己分泌が顕著であり(図 12 左上)、このような癌細胞は Met 特異的阻害剤 INC280 に対する強い感受性を示した(図 12 右上)。

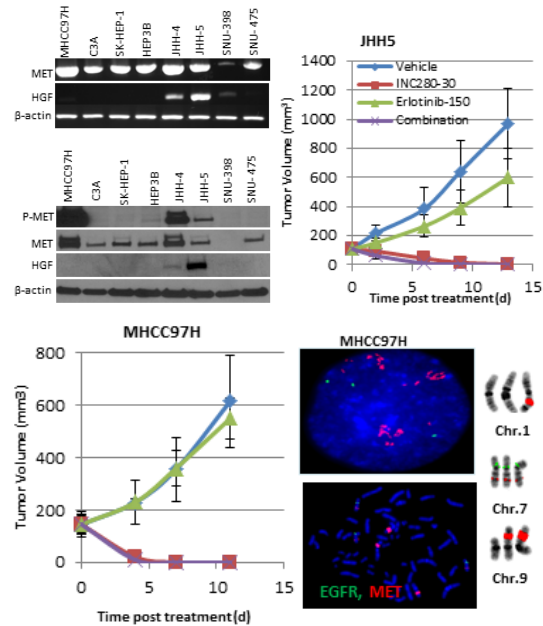


図 12 ヒト肝細胞癌の HGF 及び Met 発現と分子標的治療薬への感受性

一方、MHCC97H はリガンド非依存性の強い Met 活性化が起きている細胞株で、INC280 に強い感受性を示すとともに、Met 遺伝子の増幅が起きていることが分かった(図 12 下半分)。

以上のことから、肝細胞癌における HGF の自己分泌による Met 活性化や Met 遺伝子の増幅は、Met 分子標的治療薬の感受性指標となることが分かった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 5 件)

1. Xie Q., Su Y., Dykema K., Johnson J., Koeman J., De Giorgi V., Huang A., Schlegel R., Essenburg C., Kang L., Iwaya K., Seki S., Khoo S.K., Zhang B., Buonaguro F., Marincola F. M., Furge K., Vande Woude G.F., and Shinomiya N. (2013) Overexpression of HGF Promotes HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma Progression and Is an Effective Indicator for Met-Targeting Therapy, *Genes Cancer* 4: 247-260.
DOI: 10.1177/1947601913501075
2. Mizuta R., Araki S., Furukawa M., Furukawa Y., Ebara S., Shiokawa D., Hayashi K., Tanuma S., and Kitamura D. (2013) DNase γ Is the Effector Endonuclease for Internucleosomal DNA Fragmentation in Necrosis. *PLoS One* 8(12): e80223.
DOI: 10.1371/journal.pone.0080223
3. Takeuchi S., Nawashiro H., Wada K., Nomura N., Toyooka T., Otani N., Osada H., Matsuo H., and Shinomiya N. (2012) L-Leucine induces growth arrest and persistent ERK activation in glioma cells. *Amino Acids* 43(2): 717-24. DOI: 10.1007/s00726-011-1122-9
4. Uchiyama F., Oyama T., Ozaki K., Fukui M., Ogawa H., Sasaki Y., Tachibana H., Fukushima C., Fujikawa M., Abe H., Larsen S., and Tanuma S. (2012) A new protocol to discover novel anti-aging compounds. *Pharmaceutica Analytica Acta*: 3(7):166.
<http://dx.doi.org/10.4172/2153-2435.1000166>
5. Nawashiro H. and Shinomiya N. (2011) Everolimus and giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 364: 576-577. DOI: 10.1056/NEJMc1013587
6. Ozeki C., Sawai Y., Shibata T., Kohno T., Okamoto K., Yokota J., Tashiro F., Tanuma S., Sakai R., Kawase T., Kitabayashi I., Taya Y., and Ohki R. (2011) Cancer susceptibility polymorphism of p53 at codon 72 affects phosphorylation and degradation of p53 protein. *J Biol Chem* 286(20):18251-60.
DOI: 10.1074/jbc.M110.208587

[学会発表] (計 1 9 件)

1. 四ノ宮成祥: シンポジウム III 「癌の発生・進展とアポトーシス」肝癌発癌モデルを用いた HGF/SF-MET 系の役割解析. 第 30 回日本ヒト細胞学会学術集会 2012 年 8 月

18 日~19 日 大阪.

2. 四ノ宮成祥, 吉森篤史, 高橋哲, 中山昌喜, 松尾洋孝, 守本祐司, 佐伯和徳, 高澤涼子, 田沼靖一: 癌発育の多段階に關与する癌遺伝子 Met を標的とした分子標的薬開発の試み. 日本婦人科がん分子標的研究会第 11 回学術集会, 2012 年 6 月 22 日~23 日, 栃木.
3. Shinomiya N., Yoshimori A., and Tanuma S.: Development of Small Molecule Inhibitors for Met, a Receptor Tyrosine Kinase. BIT's 9th Annual Congress of 2011 International Drug Discovery Science and Technology, November 3-6, 2011, Shenzhen Convention & Exhibition Center, China.
4. 四ノ宮成祥, 吉森篤史, 高橋哲, 中山昌喜, 松尾洋孝, 守本祐司, 佐伯和徳, 高澤涼子, 田沼靖一: Met チロシンキナーゼを標的とした低分子抗腫瘍薬開発の試み. 第 29 回日本ヒト細胞学会学術集会, 2011 年 8 月 20 日~21 日, 富山.

[図書] (計 1 4 件)

1. 四ノ宮成祥, 河原直人 (編著): 「生命科学とバイオセキュリティ デュアルユース・ジレンマとその対応」東信堂, 2013年, 362ページ.
2. 田沼靖一: 「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」PHP研究所, 2012年, 1-63.

[その他]

ホームページ等

研究代表者の所属研究機関である防衛医科大学校と調整を続けてきたが、防衛省の情報保証に関する規則上、現状では直ちに防衛医科大学校の公的な web 上で公開することは困難である。したがって、規則に抵触しない形で研究成果に関する独自の web ページの作成を検討中である。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

四ノ宮 成祥 (SHINOMIYA, Nariyoshi)
防衛医科大学校・医学教育部専門課程・教授
研究者番号: 40505260

(2) 研究分担者

田沼 靖一 (TANUMA, Sei-ichi)
東京理科大学・薬学部・生化学・教授
研究者番号: 10142449

(3) 連携研究者

守本 祐司 (MORIMOTO, Yuji)
防衛医科大学校・医学教育部専門課程・准教授
研究者番号: 10449069
松尾 洋孝 (MATSUO, Hirotaka)
防衛医科大学校・医学教育部専門課程・講師
研究者番号: 00528292