

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390029

研究課題名(和文)がん微小環境のメタボリックストレス応答を標的とする難治性がん治療のための創薬研究

研究課題名(英文)The study of drug development targeting the stress response in the tumor microenvironment for the treatment of refractory cancer

研究代表者

永澤 秀子 (Hideko, Nagasawa)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90207994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：1)低栄養選択的な細胞毒性を有する化合物の創薬化学的研究として、フェンホルミンをリードとする構造活性相関研究を行い、リードの活性を大きく上回る新規誘導体の開発に成功した。本化合物の標的タンパク質探索のためのプローブ分子設計のための誘導体合成をおこない、プローブ分子設計の指針を得た。2)がん微小環境ストレスの可視化のためのプローブの開発として、新規鉄(II)蛍光プローブの開発に成功し、低酸素ストレス下でがん細胞において二価鉄が上昇することを見出した。がんの二価鉄の変動を捉えた初めての例である。3)がんの代謝リプログラミングを標的とする *S. barbata* (半枝蓮) エキスの成分検索を行った。

研究成果の概要(英文)：1) A study of structure-activity relationship of biguanides was conducted to explore selective antitumor agents blocking adaptive stress responses in the tumor microenvironment. We succeeded in synthesis of new derivatives which represented an improvement over a lead compound, phenformin in selective cytotoxicity under glucose deprivation, suppression HIF-1- and UPR-related protein expression, and angiogenesis inhibition. We also performed molecular modification to explore a probe molecule for target identification of the compound. 2) A novel iron(II)-specific fluorescent probe was developed to visualize the oxidative stress in tumor microenvironment. We found that iron(II) increased in tumor hypoxia by a fluorescence imaging study. 3) To explore antitumor substances targeting cancer metabolic reprogramming, we studied effects of extracts and fractions from *Scutellaria barbata* on the energy metabolism of cancer cells.

研究分野：創薬化学

キーワード：がん微小環境 低栄養 低酸素 二価鉄 酸化ストレス 小胞体ストレス 合成致死

1. 研究開始当初の背景

酸素や栄養が欠乏したがん組織では、低酸素、低栄養、小胞体(ER)ストレスなどに応答して特異的なシグナル伝達系が活性化し、その結果がん細胞が耐性を獲得して、生存できる。そこで、これまでに低酸素環境を標的とするがん治療薬の開発研究を目指して、HIF-1、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、UPR(unfolded protein response)等様々な標的に対する阻害剤を開発してきた。(J. Pharmacol. Sci. 2011, Cancer Sci. 2009, Biol. Pharm. Bull. 2006)。さらに最近、低酸素、低栄養応答アッセイ系を構築し、スクリーニングを行ったところ、UPR阻害、HIF-1阻害、血管新生阻害作用を有する新規化合物GPU-231を見出した。一方、抗腫瘍効果をはじめ様々な生理活性が知られているプロポリスに着目して上記スクリーニングシステムによる活性成分探索を実施したところ、豊富に含有されるポリフェノール群から、複数のヒット化合物を見いだした(Bioorg. Med. Chem. 2011)。特筆すべきは、これらの微小環境モジュレータは、正常細胞に対する毒性を示さず、特定の遺伝子変化や環境ストレス適応によるタンパク発現変化がある場合にのみ作用するという点である。このことから、これらの化合物により合成致死が誘導され、メタボリックストレスに適応した難治性がん細胞のみに致死効果をもたらしている可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究は、がん微小環境に特異的な低酸素及び低栄養ストレスへの適応応答系に着目し、これをがん攻略のための普遍的な標的とする新規癌治療薬を開発する。このような微小環境モジュレータを創成できれば、がんの転移・再発の制御や難治性がん細胞、休眠がん細胞に対する新たな戦略となるものと期待される。そこで、上述の新規UPR阻害剤をリード化合物として、その構造展開及び構造活性相関研究を行って、がんのメタボリックストレス応答を標的とする癌治療薬の優れたシードを創成し、また、それらの標的分子を同定して、新たな癌治療標的分子の創出することを目指して研究を行った。

3. 研究の方法、結果

3.1 ビグアニド誘導體をリードとする構造展開

3.1.1 分子設計

がん微小環境モジュレータのリード化合物として、富田らのグループによりUPR阻害作用及びグルコース飢餓特異的な細胞毒性が報告された(Cancer Res. 2009, 69, 4225)抗糖尿病薬のbiguanide系化合物に着目した。phenforminはFigure 1に示すように、塩基性部位であるビグアニド部位と疎水性部位であるベンゼン環をアルキレンリンカーを介して結合した構造を有している。

そこで分子設計として、アルキレンリンカーの長さの変換、塩基性のビグアニド部位の窒素含有ヘテロ環やカルボン酸イソスターへの変換、Ph基への置換基導入などを行った。

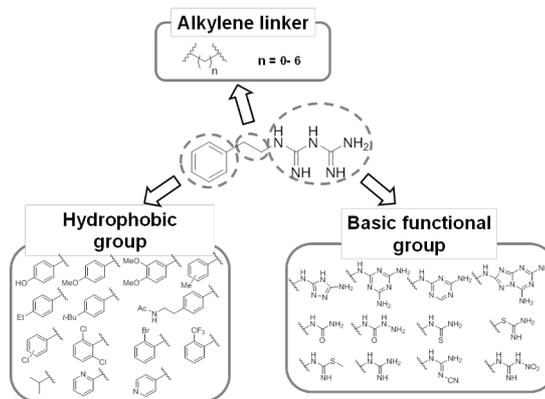


Fig. 1 ビグアニド系化合物の構造展開

3.2 生物活性及び構造活性相関

3.2.2 低酸素ストレス応答と小胞体ストレス応答に対するスクリーニング系の構築

がん微小環境を模倣した *in vitro* スクリーニング評価系として、低酸素・低栄養条件下において誘導される HIF-1 転写活性化及び UPR 活性化への影響を低酸素応答ルシフェラーゼアッセイ及び UPR 応答ルシフェラーゼアッセイにて評価することとした。さらに、グルコース欠乏培地や低酸素環境における細胞毒性試験による、ストレス負荷に選択的な細胞毒性の評価を行い、合成した誘導體群のスクリーニングを行う。

低酸素応答ルシフェラーゼアッセイには、HIF-1 が結合する hypoxia responsive element (HRE) をプロモーター領域に有する p2.1 プラスミドベクター (J. Biol. Chem. 1996, 271, 32529) を導入した安定株 HEK293 p2.1 #3 を用いた。UPR 応答ルシフェラーゼアッセイには、UPR 応答配列である ER stress responsive element (ERSE) を有する、pGRP78pro160-luc プラスミドベクター (Cancer. Inst. 2004, 96, 1300) 導入 HEK293 細胞を用いた。化合物の評価において、0.3 mM 2-DG で処理することで、低栄養ストレスを負荷することとした。

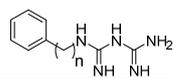
低栄養選択的細胞毒性試験では、HT29 細胞を用いて、2-DG あるいはグルコース欠乏培地 (GF) で 48 h 処理した場合と通常培地における細胞毒性の差を求め、評価した。

3.2.3 構造活性相関

まず、Table 1 に示すように、アルキレンリンカーの長さの変換 ($n = 0-6$) の結果、HIF-1 および UPR の活性化に関しては、リンカーを長くすると、その抑制作用が増強した。さらに、グルコース欠乏条件下における細胞毒性に関しても、リンカーを長くすると毒性は増強した。一方、通常培地条件下における細胞毒性に関しても、リンカーを長くすると

増強し、低栄養選択性は、n = 5 で最も高くなったが、通常培地における毒性も増強した。

Table 1 アルキレン鎖長の評価



GPU-No.	n	IC ₅₀ of Transactivation (μM)		IC ₅₀ (μM) ^b		Cytotoxicity Selectivity ^d	c logD (pH 7.4) ^e
		HIF-1 ^a	GRP78 ^b	Glc (+)	Glc (-)		
232	0	> 100	> 100	> 1000	> 1000	-	-4.83
239	1	54.7 ± 8.6	126.6 ± 19.8	105.3 ± 10.1	31.0 ± 7.8	3.4	-6.73
Phenformin	2	27.4 ± 6.1	107.8 ± 9.4	976.2 ± 95.0	46.2 ± 9.2	21.1	-6.64
240	3	27.7 ± 6.1	86.8 ± 22.3	407.4 ± 80.8	86.9 ± 9.4	4.7	-6.57
484	4	9.4 ± 0.4	38.8 ± 4.2	228.8 ± 13.8	12.3 ± 2.3	18.6	-6.49
532	5	2.0 ± 0.1	9.6 ± 0.3	84.3 ± 11.7	3.0 ± 1.1	28.1	-6.40
533	6	1.3 ± 0.2	5.5 ± 0.6	27.1 ± 1.3	1.9 ± 0.3	14.3	-6.30

^a IC₅₀ values for inhibition of HIF-1 activity was obtained using HEK293 p2.1 #3 cells under hypoxia (1% O₂) for 24 h with test compounds.

^b IC₅₀ values for inhibition of GRP78 promoter activity was obtained using HEK293 GRP78 #85 cells treated with 0.3 mM 2-DG and test compounds for 24 h.

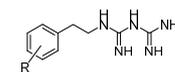
^c IC₅₀ values from MTT assay using HT29 cells treated with test compounds incubated in normal or glucose-free medium for 48 h.

Values are the mean ± SD of triplicate experiments.

^d Selectivity was obtained from IC₅₀ in normal medium/IC₅₀ in glucose-free medium.

^e The c logD values were calculated by Accord for Excel ver. 7.1.5.

Table 2 フェニル基の置換基効果



GPU-No.	R	IC ₅₀ of Transactivation (μM)		IC ₅₀ (μM) ^b		Cytotoxicity Selectivity ^d	c logD (pH 7.4) ^e
		HIF-1 ^a	GRP78 ^b	Glc (+)	Glc (-)		
Phenformin	H	27.4 ± 6.1	107.8 ± 9.4	976.2 ± 95.0	46.2 ± 9.2	21.1	-6.64
252	4-OH	> 100	> 100	> 100	> 100	-	-6.90
301	4-OMe	35.3 ± 8.0	> 100	25.3 ± 0.9	19.6 ± 0.4	1.3	-6.78
470	3,4-di-OMe	> 100	> 100	> 100	> 100	-	-6.66
529	2-Me	6.0 ± 0.1	87.9 ± 4.9	403.1 ± 31.2	7.2 ± 3.5	56	-6.50
476	3-Me	4.9 ± 0.6	57.0 ± 3.9	314.1 ± 12.0	9.3 ± 1.5	34	-6.49
475	4-Me	5.2 ± 0.4	60.4 ± 2.4	346.0 ± 3.5	8.2 ± 1.1	42	-6.59
528	4-Et	3.0 ± 0.3	41.3 ± 6.8	80.3 ± 4.4	6.1 ± 1.1	13	-6.52
531	4-t-Bu	14.4 ± 0.7	> 100	87.8 ± 1.7	23.4 ± 4.1	3.8	-5.79
471	4-CH ₂ CH ₂ NHAc	> 100	> 100	> 1000	> 1000	-	-6.51
469	2-Cl	5.8 ± 0.3	37.4 ± 3.1	350.4 ± 11.9	5.2 ± 0.7	67	-6.39
474	3-Cl	3.6 ± 0.2	61.5 ± 4.2	157.5 ± 8.5	8.9 ± 1.2	18	-6.36
473	4-Cl	5.2 ± 0.9	88.2 ± 2.7	170.6 ± 22.3	18.9 ± 4.3	9.0	-6.35
485	2,6-di-Cl	15.6 ± 1.0	67.9 ± 7.4	334.1 ± 14.2	15.2 ± 3.7	22	-5.99
527	2-Br	3.1 ± 0.4	29.9 ± 9.4	217.6 ± 11.2	7.3 ± 0.5	30	-6.32
530	2-CF ₃	5.0 ± 0.3	89.2 ± 4.5	316.6 ± 10.6	15.8 ± 0.7	20	-6.02

Table 2 で、Ph 基への置換基効果を検討した結果、*o*-Me 基あるいは *o*-Cl 基を導入した場合 (GPU-469 および GPU-529) に特に優れた低栄養選択的細胞毒性を示したが、一方で高い置換基や極性の高い置換基の導入により、活性が減弱もしくは消失した。オルト位に電子供与性の Me 基および電子吸引性の Cl 基のどちらを導入した場合においてもレポーター活性の強い抑制作用とグルコース欠乏条件選択的な優れた細胞毒性を示したことから、電子的な効果よりも立体的な効果の影響が大きいと考えられた。一方、パラ位に高い極性置換基を導入した GPU-471 ではいずれの生物活性も消失した。グルコース欠乏条件における選択的細胞毒性は、*p*-アルキル基が高くなるにつれ減少する傾向が認められた (Me > Et > t-Bu)。Ph 基をイ

ソプロピル基に変換した GPU-477 は、phenformin より若干弱いながらも HIF-1 転写活性化抑制作用及びグルコース欠乏条件における選択的細胞毒性を示した。

3.3 ビグアニド誘導体の生物活性

3.3.1 低栄養選択毒性

上記のスクリーニングの結果選別された候補化合物について、通常条件およびグルコース欠乏条件における細胞毒性を 1 μM-1 mM の範囲で検討した。Figure 2 に示すように、いずれの化合物も濃度依存的な低栄養選択性を示しており、特に Figure 3C および 3D に示す GPU-529 および GPU-469 では、低栄養条件特異的に非常に強い毒性を示した (IC₅₀ GF: 7.2 ± 3.5 μM, 5.2 ± 0.7 μM)。一方で、通常条件においては 300 μM までほぼ毒性を示さず、どちらも phenformin と比較して、かなり強い生物活性を示した。

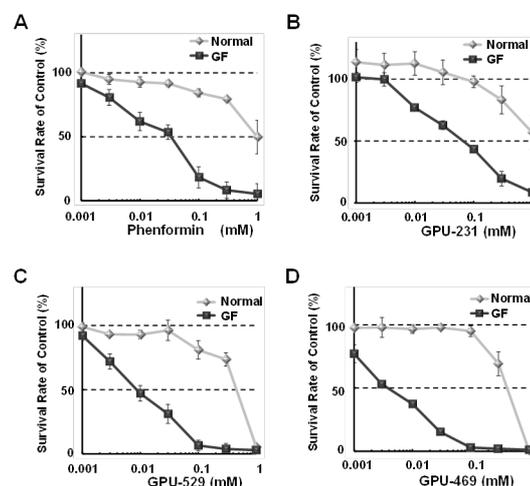


Figure 2. HT29 細胞を用いたグルコース欠乏条件における濃度依存的細胞毒性

Cell viability was determined by MTT assay using HT29 cells treated with phenformin (A), GPU-231 (B), GPU-529 (C), and GPU-469 (D) under normal or glucose deprived condition (GF) for 48 h. Each point represents mean ± SD of triplicate experiments.

3.3.2 HIF-1 阻害活性

phenformin 及び GPU-231 は 20、50 μM において、低酸素ストレスによって亢進した HIF-1 タンパク質発現を濃度依存的に抑制した。さらに、GPU-469 及び GPU-529 は、より低い濃度である 1、10 μM において、低酸素ストレスによって亢進した HIF-1 タンパク質発現を濃度依存的に抑制した。

3.3.3 血管新生阻害作用

HIF-1 によって、がんのエネルギー代謝、血管新生、転移や浸潤に関わる遺伝子が活性化され、がん細胞が悪性化、難治化するものと考えられる。そこで、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-A) の分泌に対する影響を ELISA によって評価した。1%O₂ 下の低酸素ストレ

ス及びグルコース欠乏ストレスによって、HT29細胞におけるVEGF-Aタンパク分泌はそれぞれ2倍、3-4倍程度まで亢進し、phenformin、GPU-231、GPU-469及びGPU-529はこのVEGF-Aの発現誘導を有意に抑制した。次いで鶏卵漿尿膜（CAM）法による評価を行ったところ、Figure 3に示すように、phenformin及びGPU-231は投与量5 µg/CAMにおいて、さらに、GPU-469及びGPU-529は、より低用量の2 µg/CAMにおいて顕著な血管新生阻害作用を示した。

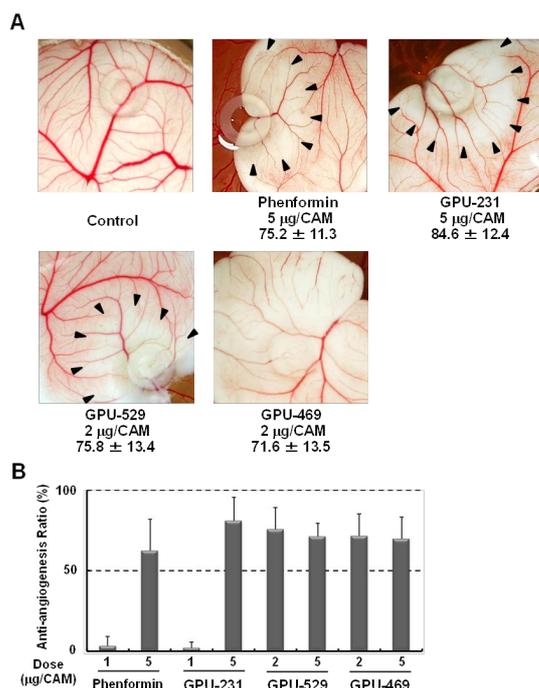


Figure 3. CAM アッセイによる血管新生阻害作用の検討

The CAMs of 4-day-old chick embryos were treated with test compounds for 2 days.

(A) Pictures of test compounds show avascular zone around the silicon ring where the test compounds were administrated. Applied dose (µg/CAM) and antiangiogenesis ratio (%; mean ± SD) is shown under pictures. (B) Antiangiogenesis ratios of compounds calculated from the following formula; Antiangiogenesis ratio (%) = [1 - (control point/drug point)] × 100. Eight to ten eggs were used in total for each condition.

4. 研究成果

がん微小環境におけるストレス応答を標的とする治療薬の開発を目指して、UPR 阻害作用が報告された抗糖尿病薬の biguanide 系化合物に着目し、化学的構造展開及びセルベーススクリーニング評価による構造活性相関研究を行った。選別された有望候補化合物については微小環境適応応答に関連する遺伝子やタンパク発現に対する影響、*in vivo*での血管新生阻害作用等について検討した。その結果、1)リード化合物の phenformin の構造を、biguanide 部位、benzene 環部位、並びにこれらの部位を結ぶ alkylene linker に分け、種々の誘導体を合成した。HIF-1 転

写活性化及び UPR 活性化抑制作用、及び低栄養ストレス条件における選択的な細胞毒性について評価した結果、alkylene linker が長鎖であるほど活性は向上するものの、n=4 以上では通常環境下での細胞毒性も増大し選択性は変化しなかった。biguanide 部位を、guanidino 基に変換した GPU-231 のみが phenformin に匹敵する活性を示したことから、生理的条件においてカチオン性を有することが重要であると示唆された。benzene 環部位への置換基導入効果を検討した結果、*o*-Me 基あるいは *o*-Cl 基を導入した場合に特に優れた低栄養選択的細胞毒性を示したが、一方で嵩高い置換基や極性の高い置換基の導入により、活性が減弱もしくは消失することがわかった。2) これらの化合物は HIF-1α および GRP78 タンパク質発現を抑制した。特に GPU-469 および GPU-529 は phenformin よりも強い抑制作用を示した。3) これらの化合物は低酸素ストレス下で亢進する VEGF-A タンパク質分泌を抑制した。また、CAM 法にて血管新生阻害作用を評価した結果、phenformin および GPU-231 は 5 µg/CAM において、さらに、GPU-469 および GPU-529 は 2 µg/CAM において顕著な血管新生阻害作用を示した。

以上、本研究において、固形がんの微小環境における適応応答を阻害するがん微小環境モジュレーターとして、biguanide 誘導体 GPU-469 および GPU-529 の開発に成功した。本化合物はがん微小環境において活性化される、HIF-1 および UPR に対して優れた阻害活性を示し、かつ低栄養条件においてのみ特異的に細胞毒性を示す。さらに、がん微小環境ストレスによって更新する VEGF-A タンパク発現を阻害し、血管新生阻害作用も有することから、新たながん治療薬のリード化合物として有用であると期待される。また、これらの、biguanide 誘導体の構造活性相関研究で得られた知見は、標的タンパク質を同定するためのプローブ設計に対する有用な指針を与えた。そこで、現在微小環境ストレス応答阻害における新規標的タンパク質同定のためのアフィニティプローブ分子の開発を検討中である。

また、がん微小環境におけるストレス応答を可視化できる低酸素蛍光プローブ及び、酸化ストレスセンサーの二価鉄蛍光プローブの開発に成功した。これらを用いて、がん細胞に於いて低酸素環境で二価鉄イオンが誘導されることを明らかにした。

さらに、がんのエネルギー代謝を標的とすることが期待される生薬 *S. barbata* (半枝蓮) エキスを分画し、微小環境モジュレータースクリーニングによる成分検索を行った。

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 9 件)

Noriko Nozawa-Suzukia, Hideko Nagasawa, Ken Ohnishi, Ken-ichirou Morishige; The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, **457** (4), 706-711, 2015, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.053.

Yuka Hattori, Takahiro Mukaide, Li Jiang, Tomomi Kotani, Hiroyuki Tsuda, Yukio Mano, Seiji Sumigama, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, Fumitaka Kikkawa, Shinya Toyokuni; Catalytic ferrous iron in amniotic fluid as a predictive marker of human maternal-fetal disorders, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 査読有, **56**, 57-63, 2015. doi: 10.3164/jcbn.14-82.

Masato Niwa, Tasuku Hirayama, Kensuke Okuda, Hideko Nagasawa; A new class of high-contrast Fe(II) selective fluorescent probes based on spirocyclized scaffolds for visualization of intracellular labile iron delivered by transferrin. *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **12**, 6590-6597, 2014. doi: 10.1039/c4ob00935e.

Takahiro Mukaide, Yuka Hattori, Nobuaki Misawa, Satomi Funahashi, Li Jiang, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, Shinya Toyokuni; Histological detection of catalytic ferrous iron with the selective turn-on fluorescent probe RhoNox-1 in a Fenton reaction-based rat renal carcinogenesis model, *Free Radic Res.*, 査読有, **48**, 990-995, 2014, doi: 10.3109/10715762.2014.898844.

Kosuke Narise, Kensuke Okuda, Yukihiro Enomoto, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa; Optimization of biguanide derivatives as selective antitumor agents blocking adaptive stress responses in the tumor microenvironment., *Drug Des. Devel. Ther.*, 査読有, **2014**(8),701-717, 2014. doi: 10.2147/DDDT.S59679

Mieko Tsuji, Satoshi Ueda, Tasuku Hirayama, Kensuke Okuda, Yoshiaki Sakaguchi, Aoi Isono, Hideko Nagasawa; FRET-based imaging of transbilayer movement of pepducin in living cells by novel intracellular bioreductively activatable fluorescent probes, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **11**, 3030-3037 2013. doi: 10.1039/c3ob27445d

Tasuku Hirayama, Kensuke Okuda, Hideko Nagasawa; A Highly Selective Turn-on Fluorescent Probe for Detection of Iron(II) to Visualize Labile Iron in Living Cells, *Chem. Sci.*, 査読有, **4**, 1250-1256, 2013. doi: 10.1039/c2sc21649c

Tetsuro Ito, Renpei Yokota, Tatsuya Watarai, Koki Mori, Masayoshi Oyama, Hideko Nagasawa, Hideaki Matsuda, Munekazu Inuma; Isolation of six isoprenylated biflavonoids from leaves of *Garcinia subelliptica*, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **61**(5), 551-558, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649198>

Kotaro Miyake, Masanori Nishioka, Satoru Imura, Erdenebulgan Batmunkh, Yoshihiro Uto, Hideko Nagasawa, Hitoshi Hori, Mitsuo Shimada; The novel hypoxic cytotoxin, TX-2098 has antitumor effect in pancreatic cancer; possible mechanism through inhibiting VEGF and hypoxia inducible factor-1 α targeted gene expression, *Exp. Cell. Res.*, 査読有, **318**(13), 1554-63, 2012. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.03.013

〔学会発表〕(計 20 件)

境崇行、ビグアニド系がん微小環境モジュレーターの標的分子解明を目指すアフィニティプローブの開発 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 25-28 日 神戸学院大学 (兵庫県神戸市)

丹羽正人、細胞膜局在型二価鉄イオン蛍光プローブの開発とその応用 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 25-28 日 神戸学院大学 (兵庫県神戸市)

奥田健介、新規 PARP 阻害剤の開発を目指す Truce-Smiles 転位反応を利用したヘテロ五員環縮合[2,3-c]isoquinoline 類の合成 第 17 回癌治療増感研究シンポジウム 2015 年 2 月 6-7 日 奈良県文化会館小ホール (奈良県奈良市)

平山祐、二価鉄イオン選択的蛍光プローブの開発と低酸素腫瘍細胞における鉄イオンの挙動解明 第 12 回がんハイポキシア研究会 2014 年 11 月 21-22 日 ホテルマリタール創世佐賀 (佐賀県佐賀市)

境崇行、HIF-1/UPR 阻害作用および血管新生阻害作用を有する新規がん微小環境モジュレーター GPU-539 の開発 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2014 年 6 月 25-27 日 仙台市情報・産業プラザ (宮城県仙台市)

奥田健介、がん微小環境におけるストレス応答を標的とするビグアニド誘導体の構造活性相関 第 20 回癌治療増感研究会 2014 年 6 月 7 日 高知県民文化ホール (高知県高知市)

平山祐、酸化ストレスにおける鉄(II)イオンを検出する蛍光プローブ分子の開発 第 87 回日本薬理学会年会 2014 年 3 月 19-21 日 東北大学百周年記念会館 川内萩ホール (宮城県仙台市)

鈴木 紀子、卵巣癌細胞スフェロイドモ

デルにおける低酸素領域の形成とTX-402の効果の検討、第13回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2014年3月14-15日 皆生グランドホテル天水(鳥取県米子)

奥田健介、がん微小環境における低酸素・低栄養ストレス応答を標的とする創薬化学研究 第16回癌治療増感研究シンポジウム 2014年2月7-8日 奈良県文化会館小ホール(奈良県奈良市)
鈴木紀子、卵巣癌細胞スフェロイドモデルにおける低酸素領域の形成とTX-402の効果の検討 第11回がんハイポキシア研究会 2013年12月13-14日 東北大学片平さくらホール(宮城県仙台市)

Kosuke Narise, Drug discovery and development to target the stress adaptive responses to hypoxia and nutrition deprivation in tumor microenvironment, 9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS13) 2013年10月15-18日 台湾(台北)

成瀬康介、がん微小環境における低酸素・低栄養ストレス応答を標的とする創薬化学研究、第17回日本がん分子標的治療学会学術集会 2013年6月12-14日 国立京都国際会館(京都府京都市)
奥田健介、Arylidene-thiazolidine-dione 骨格を基盤とする血管新生阻害剤の開発、第19回癌治療増感研究会 2013年6月8日 東京医科歯科大学(東京都)

永澤秀子、Development of direct Intra-cellular drug delivery system based on lipidated peptides, pepducins, 日台三者 BNCT 学術交流会 2013年4月6日 京都大学時計台記念館(京都府京都市)

成瀬康介、低酸素・低栄養を特徴としたがん微小環境を標的とするピグアニド誘導体の構造活性相関研究日本薬学会第133年会 2013年3月27-30日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

平山祐、鉄(II)イオンを特異的に検出する蛍光プローブ分子の開発と応用 日本化学会第93春季年会 2013年3月22-25日 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)

奥田健介、近赤外蛍光プローブからみた癌増感のターゲット~低酸素~ 第15回癌治療増感研究シンポジウム 2013年2月9-10日 猿沢荘(奈良県奈良市)
丹羽 正人、鉄()イオン検出プローブの合成と細胞イメージングへの応用 日本酸化ストレス学会東海支部第1回学術集会 2013年2月9日 名古屋市立大学(愛知県名古屋市)

鈴木紀子、卵巣癌における HIF 阻害剤

の癌幹細胞化抑制効果の検討 第10回がんハイポキシア研究会 2012年12月6-7日 横浜開港記念館(神奈川県横浜市)

奥田健介、低酸素がんの in vivo イメージングを目指す低酸素応答性近赤外蛍光プローブの開発 第10回がんハイポキシア研究会 2012年12月6-7日 横浜開港記念館(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 1件)

吉川敏一監修永澤秀子、診断と治療社、「酸化ストレスの医学」28. 酸化ストレス適応応答を標的としたがん治療創薬、2014、228-246

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1件)

名称: 低酸素関連眼疾患のインビボ用診断薬及び治療用組成物

発明者: 福田慎一、大鹿哲郎、永澤秀子、奥田健介

権利者: 福田慎一、大鹿哲郎、永澤秀子、奥田健介

種類: 特許

番号: 特願 2014-200397

出願年月日: 2014年9月30日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室

<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakka/>

<http://www.gifu-pu.ac.jp/info/organization/ist/yakka/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永澤 秀子 (NAGASAWA, Hideko)

岐阜薬科大学 薬学部 教授

研究者番号: 90207994

(2)研究分担者

奥田 健介 (OKUDA, Kensike)

岐阜薬科大学 薬学部 准教授

研究者番号: 00311796

平山 祐 (HIRAYAMA, Tasuku)

岐阜薬科大学 薬学部 助教

研究者番号: 10600207

森重 健一郎 (MORISHIGE, Kenichiro)

岐阜大学 医学研究科 教授

研究者番号: 90283788