

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 1 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290060

研究課題名(和文) ドライバーミューテーション特異的アルキル化剤開発

研究課題名(英文) Development of Alkylating PI polyamides targeting oncogenic driver gene mutations

研究代表者

永瀬 浩喜 (Nagase, Hiroki)

千葉県がんセンター(研究所)・がん遺伝創薬研究室・研究所長

研究者番号：90322073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：がんは複数の遺伝子異常の蓄積が原因と考えられますが、その中にごんを引き起こす主役となるドライバー遺伝子が存在することも解ってきています。私たちは、このがんドライバー遺伝子の変異DNAに直接結合し、遺伝子を壊してしまう化合物を合成する技術を開発しました。最初に合成したKRAS遺伝子変異を標的にした化合物は、製薬会社と抗がん剤開発が進められています。さらに他の様々ながん遺伝子変異にも抗がん剤候補化合物を開発するとともにがんの特異的に効果を示すように工夫を加える研究をすすめました。今後、有望な抗がん剤候補について臨床試験を行い、一日も早く難治がんの患者に福音をもたらすことを期待しています。

研究成果の概要(英文)：Critical driver oncogenic proteins, such as RAS and MYC, are difficult therapeutic targets due to the smooth 3D surface. A new approach that directly target driver genes is needed.

Pyrrole-Imidazole polyamide (PIP) specifically recognizes DNA minor groove in a sequence dependent manner. We synthesized a series of PIP-drug conjugates targeting cancer driver genes. PIP conjugates targeting the cancer genome often showed reasonable anti-cancer effect and target gene modification as expected. It is also confirmed the anti-cancer efficacy in mouse models of human cancer with little or no adverse event. Intriguingly, pharmacokinetic studies suggested PIP conjugates showed the enhanced permeability and retention (EPR) like effect, which may take additional advantage of restricted local effects of PI-polyamide conjugates only in tumor and tumor environments for cancer therapeutics.

Thus, PI-polyamide conjugates targeting the mutated cancer genome is a promising strategy for cancer therapeutics.

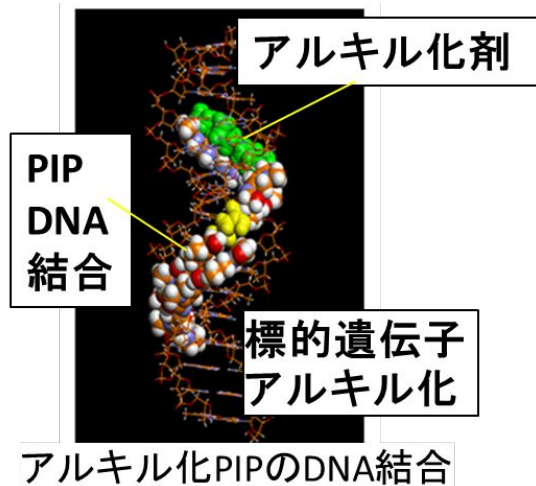
研究分野：がん遺伝学

キーワード：がん ドライバー遺伝子 遺伝子変異 DNA副溝結合化合物 ピロールイミダゾールポリアミド アルキル化剤 抗癌治療薬

1. 研究開始当初の背景

近年の次世代シーケンサー等の進歩が網羅的解析を可能とし、未知のドライバーオンコジーン(必須癌原遺伝子)に対する遺伝子変化(ドライバーミューテーション)が様々ながん種で同定され、このドライバーオンコジーンを標的にした抗がん薬剤の開発が注目を集めていた。実際、変異EGFRを持つ肺癌患者でのイレッサ、HER2高発現癌患者に有効なトラスツズマブ、融合タンパク質BCR-ABL変異CMLに対するイマチニブ等、点変異、増幅、転座等の変異をもつドランバー遺伝子に対する薬剤が臨床応用された。しかし希少ながん変異については開発費用の折り合いがつかず、RASのような頻度の高いドライバー遺伝子でも薬剤の開発が困難なものがある。そこで、ドランバー遺伝子に対する治療薬パイプラインを確立する手法の開発が求められる。

我々は、人工小分子ピロール・イミダゾールポリアミド(PIP)が、DNAのマイナーグループへ配列特異的に結合することに着目し、PIPによる遺伝子配列認識による転写抑制の研究を進め、抗癌剤や角膜外傷、肥厚性癍痕、骨疾患、腎障害等に対する治療薬を開発、動物モデルで確認し報告してきた。本課題では、アルキル化官能基とPIPとの複合体によって特定塩基配列をアルキル化する誘導体を合成し、ドライバー変異特異的抑制により低濃度で高い抗がん活性を得る化合物開発のパイプライン構築を考案した。



2. 研究の目的

がんとは、宿主の中で不死化し増殖し続ける能力を持った細胞により起こる。この無限増殖能を失わせることができれば、有効な治療法となると考えられる。我々は、DNAに配列特異的に薬剤を送達させる技術の確立に取り組み、DNAに損傷を起こすアルキル化剤を特定の変異ドライバーがん遺伝子に送達させ、発現を抑制し、がん変異特異的に低濃度で強い抗がん活性を示す新規アルキル化剤の合成に成功した。本課題では、これま

で取得した独自の技術と知見を利用し、がん細胞に細胞死のシグナルをONにするDNA損傷を誘導し、さらに細胞死を抑制している体細胞変異を伴うドライバーオンコジーン発現を低下させることで効果的ながん細胞の死滅を導く新規アルキル化剤の研究を進め、抗がん剤をいち早く難治性がん患者に届けるため研究を進める。

3. 研究の方法

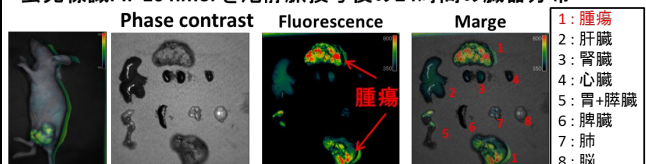
ドライバーミューテーションの点変異、増幅などの変異を認識するPIPを合成し、マイナーグループ側のアデニンの3位をアルキル化するsecoCBIとのコンジュゲートを作成する。標的変異としてKRAS遺伝子のコドン12、ALK遺伝子、PIK3CA遺伝子、p53ドミナントネガティブ点変異、BRAF変異を、増幅はMYCN遺伝子を認識する化合物を合成し、その効果判定を行った。このことで、ドライバーミューテーションを特異的に認識し、DNA損傷による細胞死をがん特異的に誘導する薬剤の開発を模索し、予後不良もしくは治療抵抗性の腫瘍に対する治療法開発を試みた。さらに、ほぼ全てのがん特異的な体細胞変異を標的にできる薬剤を自動合成できる技術を開発することで、オーダーメイドで個々の患者に創薬できる系の確立を行った。

4. 研究成果

がんの生存率が向上し、70%以上のがん患者が5年以上生存できるようになってきたが、難治性がん・希少がんに対する治療法は、いまだ確立しているとは言えない

我々はこの解決のために、従来のたんぱく質を標的とした分子標的治療ではなく新たな手法としてDNA配列を特異的に標的とする治療薬開発に取り組んできた。ペプチド合成気を用い、DNA配列を認識できるPIPを自動合成する系を独自に開発し、このPIP化合物をゲノム標的DDS(薬剤送達技術)として利用し、がん種で特に重要なドライバー遺伝子を標的にDNAをアルキル化する化合物を次々に合成し、その効果を検討した。この取り組みで合成した化合物のほとんどが目的の抗腫瘍効果を発揮し、実験動物への投与でも特に副作用を認めず、さらに腫瘍に特異的に集積・貯留する効果を確認することができた。

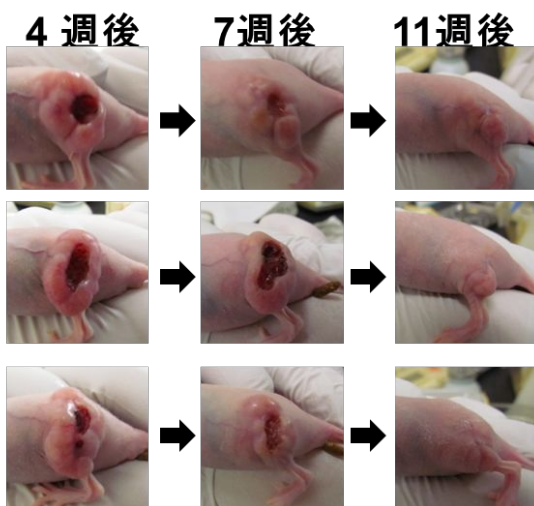
蛍光標識PIP 10 nmolを尾静脈投与後の24時間の臓器分布



このことは、非常に有望な抗がん低分子化合物をDNA配列に基づき次々に合成できることを示唆するものと考えられた。具体的には、30年以上、最も効果的な治療標的として考え

られ研究されてきたが、治療薬が開発されていなかったがん遺伝子 KRAS に対して、がんでも最も頻度が高い G12D/V 変異に対する抗がん化合物 KR12 を開発し、KRAS 変異大腸がんでも特異的に強い抗腫瘍効果を低濃度で示す

KR12単回投与後の腫瘍縮小



ことが細胞培養レベルおよびマウスモデルで確認できた。この成果は 2015 年に Nature Communication 誌に掲載され、さらに KRAS 変異すい臓がんに対する抗腫瘍効果も確認され、投稿準備中である。現在この化合物は、大手製薬会社との共同研究契約に基づき創薬開発が行われている。さらに治療法がまだ確立していない難治性の神経芽細胞種などで高頻度に増幅している MYCN 遺伝子に対する抗腫瘍治療薬 MYCN-A3 は、MYCN 増幅省令で強い抗腫瘍効果を示すことが確認され、投稿準備中であり、中堅製薬企業との共同研究に基づく開発が行われている。また免疫チェックポイントを標的にした阻害剤も、いまだ効果は未知ではあるが、オプジーボなどの社会的な注目度も高く、現在の抗体治療薬の問題点を解決できる可能性があることより、中堅製薬企業との共同研究が開始されている。上記に加え、がん遺伝子 RAF、PIK3CA などに対する化合物も合成し、現在効果を検討している。

これらの DNA 配列標的化合物はゲノム上に複数個所結合することが考えられ、細胞内での薬剤そのものと結合するゲノム配列を直接検討する ChemSeq 法を開発し、結合配列の解析と網羅的遺伝子発現解析から KR12 が実際に KRAS 遺伝子のパスイを特異的に抑制することで抗腫瘍活性が得られるメカニズムの解明も行い報告した (PlosOne 2016)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Maru Y, Tanaka N, Ohira M, Itami M, Hippo Y and Nagase H. Identification of Novel Mutations in Japanese Ovarian Clear Cell Carcinoma Patients using Optimized Targeted NGS for Clinical Diagnosis.

Gynecologic Oncology 2016 Dec 8. pii: S0090-8258(16)31614-6. 査読有

2. Lin J, Hiraoka K, Watanabe T, Kuo T, Shinozaki Y, Takatori A, Koshikawa N, Chandran A, Otsuki J, Sugiyama H, Horton P and Nagase H. Identification of Binding Targets of a Pyrrole-Imidazole Polyamide KR12 in the LS180 Colorectal Cancer Genome. Plos One 11(10): e0165581 2016. 査読有
3. Watanabe T, Shinohara K, Shinozaki Y, Uekusa S, Wang X, Koshikawa N, Hiraoka K, Inoue T, Lin J, Bando T, Sugiyama H and Nagase H. Double -alanine substitutions incorporated in 12-ring pyrrole-Imidazole Polyamides for lengthened DNA minor groove recognition. Advanced Techniques in Biology & Medicine. 2016, 4:175. 査読有
4. Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, Nagase H, Fujimura T, Urano T, Homma Y, Aburatani H, Takahashi S and Inoue S. Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth" Oncogene 2016 35, 6350-8. 査読有
5. Hiraoka K, Inoue T, Taylor RD, Watanabe T, Koshikawa N, Hiroyuki Yoda H, Shinohara K, Takatori A, Sugimoto H, Maru Y, Denda T, Fujiwara K, Balmain A, Ozaki T, Bando T, Sugiyama H, Nagase H. Inhibition of KRAS codon 12 mutants using a novel DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamide conjugate. Nature Communications 2015 6:6706. 査読有
6. Taylor RD, Chandran A, Kashiwazaki G, Hashiya K, Bando T, Nagase H and Sugiyama H. Selective Targeting of the KRAS Codon 12 Mutation Sequence by Pyrrole-Imidazole Polyamide seco-CBI Conjugates. Chemistry - A European Journal 21, 14996-15003 (2015) 査読有
7. Mishra R, Watanabe T, Kimura M, Koshikawa N, Ikeda M, Uekusa S, Kawashima H, Wang X, Igarashi J, Choudhury D, Grandori C, Kemp C, Ohira M, Verma N, Kobayashi Y, Takeuchi J, Koshinaga T, Nemoto N, Fukuda N, Soma M, Kusafuka T, Fujiwara K, Nagase H. Identification of a novel E-box binding PI polyamide inhibiting MYC-driven cell-proliferation. Cancer Science 2015 106(4):421-9. 査読有
8. Kojima T, Wang X, Fujiwara K, Osakaa S, Yoshida Y, Osaka E, Taniguchi M, Ueno T, Fukuda N, Soma M, Tokuhashi Y and Nagase H. Inhibition of the human osteosarcoma cell migration and invasion by a gene silencer, Pyrrole-Imidazole polyamide, targeting to the human MMP9 NFkB binding site. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2014;37(9):1460-5. 査読有

9. Obinata D, Ito A, Fujiwara K, Takayama K, Ashikari D, Murata Y, Yamaguchi K, Urano T, Fujimura T, Fukuda N, Soma M, Watanabe I, Nagase H, Inoue S, Takahashi S. Pyrrole-imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. *Cancer Science* 2014 Oct;105(10):1272-8. 査読有

〔学会発表〕(計 38 件)

1. Pyrrole-imidazole polyamide conjugates targeting the cancer genome, 口演, 永瀬浩喜, 平成 28 年度 日本大学学部連携研究推進シンポジウム新規バイオ医療ピロール・イミダゾール (PI) ポリアミドの創薬開発 国際シンポジウム, 東京都千代田区, 2017/02/24, 国内
2. MYCN 遺伝子を標的とした PI ポリアミド DNA アルキル化剤の抗腫瘍活性と安全性, 口演, 高取敦志, 養田裕行, 井上貴博, 渡部隆義, 越川信子, 若菜茂晴, 永瀬浩喜, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都品川区, 2016/12/15, 国内
3. アルキル化ピロールイミダゾールポリアミド化合物による PDL1 発現抑制, ポスター, 服部あすか, 平岡桐子, Jason Lin, 篠崎喜脩, 養田裕行, 井上貴博, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016/12/02, 国内
4. Selective targeting the PIK3CA mutant sequence by Pyrrole Imidazole polyamide seco-CBI conjugates in cervical cancer, ポスター, Sakthisri Krishnamurthy, 高取敦志, 養田裕行, 平岡桐子, 井上貴博, 篠崎喜脩, 渡部隆義, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016/11/30, 国内
5. 抗がんピロールイミダゾールポリアミド化合物による PD-L1 発現抑制, ポスター, 服部あすか, 平岡桐子, ジェイソン リン, 篠崎喜脩, 養田裕行, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/08, 国内
6. エイドサイトーシスを介した DNA 副溝結合性ピロール・イミダゾールポリアミドの腫瘍細胞の取り込み, ポスター, 下里修, 松下雅司, 内海京寛, 中村瑞代, 小形武広, 桑梅潔, 井上貴博, 渡部隆義, 永瀬浩喜, 尾崎俊文, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/08, 国内
7. Chem-seq: identifying genomic binding sites of a pyrrole-imidazole polyamide by next-generation sequencing, 口演, Lin Jason, Hiraoka Kiriko, Watanabe Takayoshi, Kuo Tony, Shinozaki Yoshinao, Takatori Atsushi, Koshikawa Nobuko, Otsuki Joe, Sugiyama Hiroshi, Horton Paul, Nagase Hiroki, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/08, 国内

8. MYCN 遺伝子を標的とした新規 DNA アルキル化剤は遺伝子座損傷を介して抗腫瘍効果を発揮する, 口演, 養田裕行, 高取敦志, 井上貴博, 篠崎喜脩, 渡部隆義, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/08, 国内

9. 大腸癌異種移植モデルにおけるピロールイミダゾールポリアミドの腫瘍集積性, ポスター, 井上貴博, 松尾仁似奈, 篠崎喜脩, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/07, 国内

10. がんゲノムへの薬剤送達, 口演, 永瀬浩喜, 高取敦志, 渡部隆義, 平岡桐子, 井上貴博, 越川信子, 篠崎喜脩, リン ジェイソン, 養田裕行, 松尾仁似奈, 服部あすか, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/07, 国内

11. 膵腺管自然発生マウスモデルにおける KRAS 変異アルキル化剤の抗腫瘍効果, 口演, 松尾仁似奈, 井上貴博, 平岡桐子, 養田裕行, 渡部隆義, 篠崎喜脩, 高取敦志, 越川信子, 永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/06 国内

12. Comprehensive genetic analysis for the anticancer activity of a novel alkylating targeting KRAS mutation, 口演, 平岡桐子, Lin Jason, 阿久澤夏樹, 井上貴博, 養田裕行, Krishnamurthy Sakthisri, 渡部隆義, 高取敦志, 越川信子, 尾崎俊文, 永瀬浩喜, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/06 国内

13. Pyrrole-Imidazole polyamide conjugates targeting the cancer genome 口演 Hiroki Nagase, Atsushi Takatori Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Hiroyuki Yoda, Jason Lin, Yoshinao Shinozaki Krishnamurthy Sakthisri, Nina Matsuo, Asuka Hattori 第 89 回 日本生化学会 異分野融合によるがん分子標的薬開発シンポジウム 2016 年 9 月 25 ~ 27 日 仙台

14. 抗がん・疾患治療薬剤開発プラットフォームの構築, 口演, 永瀬浩喜, 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム 2016, 千葉県千葉市中央区, 2016/09/15, 国内

15. ピロールイミダゾールポリアミドによる大腸がんドライバー遺伝子標的治療薬の開発, 口演, 永瀬浩喜, 越川信子, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 大分県別府市, 2016/05/31, 国内

16. Mutated cancer cell-specific cell death activity of alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugates targeting a variety of oncogenic driver gene mutations ポスター, Hiroki Nagase, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Hiroyuki Yoda, Krishnamurthy Sakthisri, Jason Lin, Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Atsushi Takatori American

Association for Cancer Research Annual Meeting 2016, アメリカ合衆国・ルイジアナ州 4/16-20/2016, 海外

17. Possible anticancer mechanisms of DNA alkylating Pyrrole Imidazole polyamide targeting the mutated KRAS gene in colorectal cancer ポスター K Hiraoka, J Lin, A Takatori, T Inoue, H Yoda, S Krishnamurthy, T Watanabe, N Koshikawa, T Ozaki, H Nagase Tenth AACR-JCA Joint Conference 2016年2月16日~2月20日 アメリカ合衆国ハワイ

18. PI ポリアミド薬物複合体の MYCN 遺伝子増幅難治性神経芽腫に対する革新的治療戦略への応用 養田裕行、高取敦志、井上貴博、渡部隆義、越川信子、尾崎俊文、永瀬浩喜 口演 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会合同大会 2015年12月4日 神戸

19. Anticancer activities of DNA-alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugate targeting mutant KRAS 口演 平岡桐子、井上貴博、養田裕行、Sakthisri Krishnamurthy、Jason Lin、渡部隆義、坂東俊和、杉山弘、尾崎敏文、永瀬浩喜 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会合同大会 2015年12月4日 神戸

20. Anticancer activities of DNA-alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugate targeting mutant KRAS 口演 平岡桐子、井上貴博、養田裕行、Sakthisri Krishnamurthy、Jason Lin、渡部隆義、坂東俊和、杉山弘、尾崎敏文、永瀬浩喜 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会合同大会 2015年12月3日 神戸

21. Anti-tumor efficacy and preferential localization of KR12, KRAS mutation specific alkylating agent in KRAS mutant xenografts with little to no adverse effects ポスター 井上貴博、平岡桐子、養田裕行、渡部隆義、高取敦志、越川信子、若菜茂晴、坂東俊和、杉山弘、尾崎俊文、永瀬浩喜 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会合同大会 2015年12月3日 神戸

22. 神経芽腫に対する PI ポリアミド DNA アルキル化剤複合体を用いた治療戦略 ポスター 養田裕行、高取敦志、井上貴博、渡部隆義、越川信子、尾崎俊文、永瀬浩喜 日本小児血液・がん学会 2015年11月27日 甲府

23. Inhibition of cancer cell growth using a novel DNA-alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugate targeting mutated DNAs in the KRAS gene (G12D and G12V). ポスター Hiroki Nagase, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Atsushi Takatori. RAS initiative 12/15-16 2015 Fredrick USA.

24. Chemical genomics approaches to modify biological processes and pathological state 口演 Hiroki Nagase IMPC 国際シンポジウム in 横浜 11月12日 横浜港湾記念会館

25. Inhibition of KRAS mutant colon cancer using a novel DNA-alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugate targeting KRAS Codon12 Mutant DNA 口演 Hiroki Nagase, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Takayoshi Watanabe, Ken-Ichi Shinohara, Nobuko Koshikawa, Ozaki Toshinori. 3rd International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology(FACO) 2015年10月29日 Kyoto

26. KRAS 遺伝子 G12D および G12V 変異 DNA 配列を標的にした大腸がん治療薬の開発 口演 永瀬浩喜、平岡桐子、井上貴博、養田裕行、Krishnamurthy Sakthisri、高取敦志、篠原憲一、渡部隆義、越川信子、尾崎俊文、第74回日本癌学会 腫瘍別シンポジウム1 『大腸がんにおける標的分子と治療開発』 2015年10月8日 名古屋

27. KRAS コドン 12 変異を標的とした DNA アルキル化 講演 永瀬浩喜 日本がん分子標的治療学会第19回学術集会 2015年6月11日 松山

28. 変異型 KRAS 遺伝子を標的とした塩基配列特異的アルキル化剤の大腸癌細胞における抗腫瘍効果. 口演 平岡桐子、井上貴博、養田裕行、Krishnamurthy Sakthisri、高取敦志、篠原憲一、渡部隆義、越川信子、尾崎俊文、永瀬浩喜. 第24回癌病態治療研究会、演題番号: WS 2-3、日光、2015年6月11日

29. Novel Alkylating Agent Targeting KRAS mutation. ポスター AMED プロジェクト研究成果の発表、永瀬浩喜, AMED JETRO(バイオインターナショナルコンベンション), アメリカ・サンフランシスコ, 2016/6/6-9, 海外

30. ピロール・イミダゾール・ポリアミドによる遺伝子標的治療薬の開発, 口演, 高取敦志、平岡桐子、養田裕行、Krishnamurthy Sakthisri、井上貴博、渡部隆義、越川信子、永瀬浩喜, 第25回日本癌病態治療研究会, 千葉市中央区, 2016/06/09, 国内

31. Tumor accumulation of a novel alkylating pyrrole-imidazole polyamide (KR12) targeting KRAS codon 12 mutations in murine xenograft models of human colon cancer 口演 Takahiro Inoue, Kiriko Hiraoka, Yusei Suzuki, Hiroyuki Yoda, Takayoshi Watanabe, Atsushi Takatori, Nobuko Koshikawa, Toshinori Ozaki, Hiroki Nagase. AACR American Association for Cancer Research ANUAL MEETING 2015 ミニシンポジウム “Exploiting the MAPK pathway in cancer” 2015年4月18~22日. フィラデルフィア 米国

32. A novel alkylating pyrrole-imidazole polyamide, KR12, specifically recognizes

mutant KRAS genes and potently induces cell death 口演 Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Hiroyuki Yoda, Atsushi Takatori, Takayoshi Watanabe, Nobuko Koshikawa, Toshinori Ozaki, Hiroki Nagase. AACR American Association for Cancer Research ANNUAL MEETING 2015 ミニシンポジウム “Exploiting the MAPK pathway in cancer” 2015年4月18~22日. フィラデルフィア 米国

33. A novel anti-cancer agent of DNA-alkylating Pyrrole-Imidazole polyamide conjugate targeting KRAS Codon 12 Mutant DNA. 口演 Hiroki Nagase, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Nobuko Koshikawa, Takayoshi Watanabe 52st JSCO 2014 International Session Anticancer agent

34. Allele-specific knock-down of KRAS mutations in cancers by using a novel alkylating Pyrrole-Imidazole Polyamide (KR12). Atsushi Takatori, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Takayoshi Watanabe, Ken-Ichi Shinohara, Nobuko Koshikawa, Ozaki Toshinori. and Hiroki Nagase The 28th International Mammalian Genome Conference. Bar Harbor, ME. October 26-29th · 2014. Oral

35. 変異型 KRAS を標的とした塩基配列特異的アルキル化剤によるヒト大腸癌細胞移植マウスの抗腫瘍効果 井上貴博、平岡桐子、養田裕行、丸喜明、杉本博一、篠原憲一、渡部隆義、高取敦志、越川信子、板東俊和、杉山弘、尾崎俊文、永瀬浩喜 第73回日本癌学会学術総会、横浜、9月・2014年、口頭

36. KRAS コドン 12 変異を標的とした分子標的アルキル化剤 永瀬浩喜、平岡桐子、井上貴博、越川信子、渡部隆義 第18回日本癌分子標的治療学会 2014年6月26日仙台

37. Precision Medicine を目指したオンコジェニックドライバーを標的とした治療 永瀬浩喜、平岡桐子、井上隆博、渡部隆義、越川信子、尾崎俊文 第23回癌病態治療研究会 2014/6/12-13 岐阜 教育講演

38. Hiroki Nagase, Kiriko Hiraoka, Takahiro Inoue, Takayoshi Watanabe, Ken-Ichi Shinohara, Nobuko Koshikawa, Ozaki Toshinori. “KRAS G12D and G12V Specific Alkylating Agent (KR12) inhibits growth of colon cancer with those KRA mutations in vitro as well as in vivo.” AACR American Association for Cancer Research ANNUAL MEETING 2014 2014年4月5日-9日. サンディエゴ 米国
〔図書〕(計 2 件)

1. がんのエピジェネティクス研究の進歩 永瀬浩喜 臨床免疫・アレルギー科, 65 (4): 345 - 350, 2016 化学評論社
2. 臨床ゲノム解析: Clinical Genomes 永瀬浩喜 特集ゲノム・エピゲノム解析とがん Medical Science Digest Vol 41 (5), 2015

ニュー・サイエンス社

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 新規アルキル化剤

発明者: 永瀬浩喜、服部あすか、高取敦志、渡部隆義

権利者: 千葉県がんセンター

種類:

番号: 特願 2016-184892

出願年月日: 平成 28 年 9 月 21 日

国内外の別: 国内

名称: ピロールイミダゾール含有ポリアミドを用いた標的二本鎖核酸分子の濃縮方法およびキット

発明者: 永瀬浩喜、塚本圭、北野史朗

権利者: 千葉県がんセンター、凸版印刷

種類:

番号: 特願: 2015-20059

出願年月日: 平成 27 年 10 月 8 日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

1. <http://www.pref.chiba.lg.jp/gan/kenkyujo/>
2. <https://www.facebook.com/CCCR1.chiba.gan.kenkyujo>
3. 日経バイオテク 5 月 18 日号「編集長の目」、再興する RAS 阻害薬の開発 <https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20150518/184841/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永瀬浩喜 (NAGASE Hiroki)

研究者番号: 90322073

千葉県がんセンター研究所 所長

がん遺伝創薬研究室 室長事務取扱

(2) 研究分担

渡部隆義 (WATANABE Takayoshi)

研究者番号: 60526060

千葉県がんセンター研究所

がん遺伝創薬研究室 研究員

越川信子 (KOSHIKAWA Nobuko)

研究者番号: 90260249

千葉県がんセンター研究所

がん遺伝創薬研究室 主席研究員

(3) 連携研究者