

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300364

研究課題名(和文) 抗がん剤およびがん分子標的薬に対する治療抵抗性および薬剤反応性の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanism on the drug resistance and responsiveness against anticancer agents and molecular-target agents

研究代表者

杉本 芳一 (Sugimoto, Yoshikazu)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号：10179161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の主な成果は以下の通りである。(1) ABCB5がドセタキセルなどの抗がん剤を細胞外に排出するトランスポーターであることを示した。(2) FBX015とUBE2R1がP-糖タンパク質のユビキチン化と分解に働くことを示した。(3) タンパク質脱リン酸化酵素のPP5-PPP2R3C複合体がP-糖タンパク質の発現を負に制御していることを示した。(4) 新規BCRP阻害薬が、動物実験でBCRP発現ヒト大腸がんに対するイリノテカンの抗腫瘍効果を増強することを示した。

研究成果の概要(英文)：The main results of this research project are as follows: (1) The ABCB5 transfectants showed resistance to various anti-cancer agents including docetaxel. Cellular uptake of radiolabeled docetaxel in the transfectants was lower than that in the parental cells, suggesting that ABCB5 mediates the efflux of these anticancer agents. (2) Ubiquitin E3 ligase FBX015 and ubiquitin-conjugating enzyme UBE2R1 cooperatively ubiquitinated P-glycoprotein and promoted its degradation. (3) Protein phosphatase complex PP5/PPP2R3C negatively regulated the expression and function of P-glycoprotein. (4) A novel acrylonitrile derivative enhanced the antitumor activity of CPT-11 in a xenograft model of BCRP-expressing human colon cancer without a remarkable increase in body weight loss.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ABCトランスポーター ABCB1 ABCG2 ABCB5 P-糖タンパク質 BCRP 抗がん剤耐性

## 1. 研究開始当初の背景

P-糖タンパク質 (P-gp, ABCB1)、BCRP (ABCG2) などの抗がん剤排出トランスポーターは、がん細胞の抗がん剤耐性の原因となる。一方、これらのトランスポーターは、正常の腎、肝、血管内皮などにおいて種々の抗がん剤の吸収・組織移行・排泄の担い手として働くため、正常組織におけるトランスポーターの発現や活性の変動は、基質となる抗がん剤の体内動態、効果、副作用発現に大きな影響を与える。近年精力的に開発されているチロシンキナーゼ阻害薬の多くは BCRP などの非常によい基質であり、その体内動態はトランスポーター活性の影響を受ける。また BCRP、ABCB5 などのトランスポーターは、高い造腫瘍性をもつがん幹細胞に高発現していることが示されている。本研究では、がん細胞・正常組織・がん幹細胞におけるトランスポーターの発現・活性・生理機能とその制御について、研究を行った。

## 2. 研究の目的

本研究は、がん細胞および正常細胞における抗がん剤排出トランスポーターの発現・活性・生理機能を解明し、またその制御方法を開発することで、個々の患者に最適な、難治がん・再発がんに対する治療戦略の構築に寄与することを目的とする。

P-gp、BCRP の発現を変動させてがん細胞の薬剤感受性に影響を与えるシグナル伝達系や転写因子等についての解析を進める。がん幹細胞に発現する ABCB5、BCRP の生理機能を解明し、幹細胞機能における意義を明らかにする。また、幹細胞制御の可能性を検討する。トランスポーターを競合的に阻害する薬物、あるいはトランスポーターの発現と活性の低下を起こす機能性 SNP が、抗がん剤やがん分子標的薬の体内動態および副作用に与える影響について解析する。

## 3. 研究の方法

遺伝子導入細胞の抗がん剤感受性は、コールターカウンターまたは WST-8 を用いた細胞増殖阻害試験により評価した。細胞における遺伝子発現は、定量的 RT-PCR または cDNA マイクロアレイにより評価した。細胞におけるタンパク質発現は、ウエスタンブロット、フローサイトメトリーまたは蛍光顕微鏡により評価した。

ヒト ABCB5、マウス *Abcb5* の全長 cDNA クローニングには、RT-PCR、5'-RACE および 3'-RACE を用いた。これらの cDNA の開始コドン上流に Myc タグを付加し、CAG プロモーターとゼオシン耐性遺伝子を持つ発現ベクターの pCAL-IRES-ZEO に組み込んだ。これをヒト胎児腎由来 HEK293 細胞に導入して、ABCB5 および *Abcb5* の発現クローンを得た。

*Myc-ABCB5* の cDNA を pBacPAC9 に組み込み、ABCB5 バキュロウイルスを作成した。これを昆虫細胞 Sf21 に導入して得た ABCB5 高発現細胞より細胞膜ベシクルを調製して ATPase 活性を測定した。ABCB5 発現細胞の抽出液を蛍光標識し、高速液体クロマトグラフィーを用いて細胞内のグルタチオン含量を定量した。

ヒト大腸がん HCT-116 細胞にエコトロピックレトロウイルス受容体の *Slc7A1* の cDNA を導入した後、エコトロピックレトロウイルスを用いて *Snail*、*Slug*、*Twist* を導入した。上皮間葉転換 (EMT) を起こして繊維芽細胞様の形態を示したクローンを選択し、実験に用いた。細胞の浸潤能の評価には、ポイデンチャンバー法を用いた。

P-gp の C 末の細胞内領域 (P-gp-C) に FLAG タグと HA タグを付加した cDNA を pCDNA3.1 に組み込んで HEK293 細胞に導入した。この細胞より、抗 FLAG 抗体結合ゲルと抗 HA 抗体結合ゲルを用いて P-gp-C を精製した。得られた免疫沈降物を電気泳動で分離後、各バンドを切り出してトリプシン消化し、MALDI-TOF/MS 解析を行ってそれぞれのタンパク質を同定した。P-gp のユビキチン化は免疫沈降-ウエスタンブロットにより検討した。また、ヒトの 23 個の E2 ユビキチン結合酵素をクローニングして細胞に導入し、P-gp との相互作用について検討した。細胞の薬物輸送活性は、ローダミン 123 の細胞内蓄積により評価した。

### (倫理面への配慮)

本研究における遺伝子組換え実験は、所属機関の遺伝子組換え実験安全要綱に従って行なわれた。本研究における動物実験は、所属機関の動物実験規程に従い、使用する動物を最少限とする、動物に対する苦痛を最小限にする、などの配慮のもとに行なわれた。

## 4. 研究成果

ヒト ABCB5 の全長 cDNA を導入した 293/B5 細胞、マウス *Abcb5* の全長 cDNA を導入した 293/mb5 細胞は、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシンに耐性を示した。siRNA 導入および復帰変異株を用いた実験により、293/B5 細胞の抗がん剤耐性が ABCB5 の発現に依存することを確認した。また、293/B5 細胞ではパクリタキセル、ドセタキセルの細胞内取り込みが低下していた。バキュロウイルス発現系を用いて ABCB5 を高発現させた Sf21/ABCB5 細胞の膜ベシクルは、バナジン酸感受性の ATPase 活性を示した。この ATPase 活性が 100  $\mu$ M のドセタキセルの添加により上昇したことから、ドセタキセルが ABCB5 に結合する基質であると考えられた。293/B5 細胞、293/mb5 細胞は、グルタチオン合成阻害薬であるブチオニンスルフォキシミン (BSO) に耐性を示した。これらの細胞における BSO

の細胞内蓄積は親株 HEK293 と同等であり、BS0 自体は ABCB5 の基質ではなかった。293/B5 細胞、293/mb5 細胞では、BS0 による細胞内グルタチオンの低下効果が親株より弱かった。また、293/B5 細胞、293/mb5 細胞では細胞内のグルタチオンレベルが上昇しており、これが BS0 耐性の原因と考えられた。

ヒト大腸がん HCT-116 細胞に *Snail*、*Slug*、*Twist* を導入し、上皮間葉転換 (EMT) を起こして繊維芽細胞様の形態を示したクローンを選択した。これらの EMT クローンでは、E-カドヘリンの発現低下、Zeb1 の発現上昇、浸潤能の亢進が見られた。EMT 細胞の抗がん剤感受性を検討したところ、*Slug* 導入細胞は、シスプラチン、SN-38、ピンクリスチン、メトトレキサート、シタラピンに耐性を示し、最も抗がん剤耐性化が顕著であった。また、ABCB1、ABCG2、ABCC3 の発現上昇を認めた。

免疫沈降-MALDI-TOF-MS により、ユビキチンリガーゼ (E3) の FBX015 とタンパク質脱リン酸化酵素の制御サブユニットである PPP2R3C が P-gp に結合することを見出した。この 2 つのタンパク質が P-gp の発現と活性に与える影響について研究を行った。最初に、FBX015 についての研究を行うにあたり、プロテアソーム阻害薬である MG132 が、ヒト大腸がん HCT-15 細胞と SW620-14 細胞において、P-gp のユビキチン化を亢進させて P-gp の発現を増大させることを確認した。また、MG132 はユビキチン化 P-gp の消失を遅延させた。これにより、P-gp の分解にユビキチン-プロテアソーム系が関与することが示された。次に、FBX015 と P-gp に結合するユビキチン結合酵素 (E2) をスクリーニングした結果、UBE2R1 がこの両者に結合することが明らかになった。*FBX015* の cDNA 導入により、P-gp のユビキチン化は亢進した。また、*FBX015*、*UBE2R1* をノックダウンすると、P-gp のユビキチン化は抑制され、P-gp の発現は増大し、細胞の抗がん剤感受性が低下した。以上より、UBE2R1 と FBX015 は、協調して P-gp のユビキチン化と分解に働くことが結論された。本研究で着目したもうひとつの P-gp 結合タンパク質である PPP2R3C は、PP5 と複合体を形成して、protein kinase A (PKA) または protein kinase C (PKC) でリン酸化した P-gp を脱リン酸化した。PP5、PPP2R3C をノックダウンすると、P-gp の発現が増大し、細胞の抗がん剤感受性が低下した。これにより、PP5-PPP2R3C 複合体が P-gp の発現を負に制御していることが明らかになった。

ヒト大腸がん SW620 細胞より P-gp の高発現株、中程度発現株、低発現株を樹立し、cDNA マイクロアレイを用いて P-gp 発現と関連する遺伝子を抽出した。これらのうち転写関連遺伝子、シグナル伝達関連遺伝子の siRNA を細胞に導入するスクリーニングを行い、*Kruppel-like factor 9*、*neuropilin 1*、*distal-less homeobox 3* の siRNA が、細胞の P-gp 発現を変動させることを見出した。

Pim-1 阻害薬は、FLT3/ITD 陽性のヒト骨髄性白血病 MV4-11/MDR 細胞の P-gp の発現、4E-BP1 の発現とリン酸化、Mcl-1 の発現を、数十 nM の濃度で低下させた。FLT3 阻害薬も、同様の効果を示した。一方、ヒト慢性骨髄性白血病 K562/MDR 細胞、ヒト大腸がん SW620-14 細胞の P-gp 発現は、Pim-1 阻害薬の濃度を 1  $\mu$ M まで上げて変化しなかった。また、PKA と PKC がインビトロで Pim-1 をリン酸化することが明らかになった。一方、Akt、MEK、ERK、GSK3 は、Pim-1 をリン酸化しなかった。PKC 阻害薬は、MV4-11/MDR 細胞の P-gp の発現、4E-BP1 の発現とリン酸化、Mcl-1 の発現を低下させた。以上より、PKC による Pim-1 のリン酸化が P-gp の発現制御に重要であると考えられた。

新規アクリロニトリル化合物は、BCRP 遺伝子を導入したヒト大腸がん細胞のマウス移植モデルにおいて、イリノテカンの効果を増強した。この結果より、BCRP 阻害薬とイリノテカンの併用により BCRP を発現する耐性がんを治療できる可能性が示された。

新規フラボノイドダイマーの BCRP 阻害作用について検討した。2 種類のフラボノイドダイマーは、野生型 BCRP を発現する PA/BCRPWT 細胞の SN-38 耐性を、それぞれのフラボノイドモノマーより強く阻害した。またフラボノイドダイマーは、BCRP のホモ二量体間の共有結合に必要な Cys-603 を欠いている変異型 BCRP を発現する PA/BCRP-C603S 細胞の SN-38 耐性に対して、PA/BCRPWT 細胞に対するよりも強い阻害効果を示した。フローサイトメーターを用いた実験では、では、フラボノイドダイマーは PA/BCRP-C603S 細胞に対する抗 BCRP 抗体の結合を増大させた。この作用は、PA/BCRPWT 細胞あるいはフラボノイドモノマーではみられなかった。これらの結果から、フラボノイドダイマーが BCRP の二量体形成に影響を与えている可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

1. Saeed M, Kadioglu O, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking. *J Nutr Biochem.* 26(1): 44-56, 2015. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.008. 査読有.
2. Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. Regulations of P-glycoprotein/ABCB1/MDR1 in Human Cancer Cells. *New J Sci.* 2014: 476974, 2014. DOI: 10.1155/2014/476974. 査読有.
3. Hamm R, Sugimoto Y, Steinmetz H, Efferth T. Resistance mechanisms of cancer cells to the novel vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase inhibitor

archazolid B. Invest New Drugs, 32(5):893-903, 2014. DOI: 10.1007/s10637-014-0134-1. 査読有.

4. Katayama K, Yamaguchi M, Noguchi K, Sugimoto Y. Protein phosphatase complex PP5/PPP2R3C dephosphorylates P-glycoprotein/ABCB1 and down-regulates the expression and function. Cancer Lett, 345(1): 124-131, 2014. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.007. 査読有.

5. Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance: Basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. Pharmacogenomics Pers Med, 7: 53-64, 2014. DOI: 10.2147/PGPM.S38295. 査読有.

6. Saeed M, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. The lignan, (-)-sesamin reveals cytotoxicity toward cancer cells: pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance. Phytomedicine, 21(5): 689-696, 2014. DOI: 10.1016/j.phymed.2014.01.006. 査読有.

7. Fujita Y, Noguchi K, Suzuki T, Katayama K, Sugimoto Y. Biochemical Interaction of Anti-HCV Telaprevir with the ABC Transporters P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein. BMC Res Notes, 6(1):445, 2013. DOI: 10.1186/1756-0500-6-445. 査読有.

8. Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. FBXO15 regulates P-glycoprotein/ABCB1 expression through the ubiquitin – proteasome pathway in cancer cells. Cancer Sci, 104(6): 694-702, 2013. DOI: 10.1111/cas.12145. 査読有.

9. Shofuda T, Kanematsu D, Fukusumi H, Yamamoto A, Bamba Y, Yoshitatsu S, Suemizu H, Nakamura M, Sugimoto Y, Furue M, Kohara A, Akamatsu W, Okada Y, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y. Human decidua-derived mesenchymal cells is a promising source for generation and cell banking of human induced pluripotent stem cells. Cell Med, 4(3): 125-147, 2013. DOI: 10.3727/215517911X658918. 査読有.

10. Kawanobe T, Kogure S, Nakamura S, Sato M, Katayama K, Mitsuhashi J, Noguchi K, Sugimoto Y. Expression of human ABCB5 confers resistance to taxanes and anthracyclines. Biochem Biophys Res Commun, 418(4):736-741, 2012. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.090. 査読有.

11. Masuda Y, Noguchi K, Segawa H, Tanaka N, Katayama K, Mitsuhashi J, Sugimoto Y. Novel regulatory role for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vFLIP in chemosensitization to bleomycin. Biochem Biophys Res Commun, 415(2):

305-312, 2011. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.050. 査読有.

12. Yasuda A, Noguchi K, Minoshima M, Kashiwazaki G, Kanda T, Katayama K, Mitsuhashi J, Bando T, Sugiyama H, Sugimoto Y. A DNA ligand designed to antagonize EBNA1 represses Epstein-Barr virus-induced immortalization. Cancer Sci, 102(12): 2221-2230, 2011. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02098.x. 査読有.

13. Yamazaki R, Nishiyama Y, Furuta T, Hatano H, Igarashi Y, Kodaira H, Takahashi H, Aiyama R, Matsuzaki T, Yagi N, Sugimoto Y. Novel acrylonitrile derivatives, YHO-13177 and YHO-13351, reverse BCRP/ABCG2-mediated drug resistance in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther, 10(7): 1252-1263, 2011. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0874. 査読有.

〔学会発表〕(計 45 件)

1. 本釜圭太, Aurora kinase 阻害薬耐性細胞の解析, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03/28, 神戸市.

2. 片山和浩, MAPK 系による P-糖タンパク質 / ABCB1 の分解制御, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03/27, 神戸市.

3. 野口耕司, KSHV 由来 RTA に応答するヒト IL-10 遺伝子プロモーター領域の解析, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03/27, 神戸市.

4. 高見麻由, FLT3/Pim-1 系路による P-gp の発現調節, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03/26, 神戸市.

5. 加藤優, EMT に伴って誘導された SP 細胞の性質の検討, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03/26, 神戸市.

6. 野口耕司, KSHV 由来 RTA/ORF50 による IL-10 プロモーター活性化, 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014/11/11, 横浜市.

7. 加藤優, ヒト結腸がん細胞の上皮間葉転換による抗がん剤感受性の変動, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/04, 町田市.

8. 本釜圭太, Aurora kinase 阻害剤効果予測因子の探索, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/04, 町田市.

9. 笠垣貴大, caspase-8 の siRNA の導入が Polo like kinase 阻害剤の効果に与える影響, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/04, 町田市.

10. 野々宮悠真, Polo-like kinase 阻害剤耐性因子の探索, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/04, 町田市.

11. 片山和浩, プロテアソーム阻害剤は MEK 阻害による P-glycoprotein/ABCB1 の発現低下を抑制する, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/09/25, 横浜市.

12. 野口耕司, PLK 阻害剤耐性細胞の樹立と

耐性形質の解析, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014/09/25, 横浜市.

13. 片山和浩: MEK 阻害剤による P-糖タンパク質/ABC1 の発現低下におけるプロテアソーム分解の関与, 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 2014/06/26, 仙台市.

14. 野口耕司, Polo-like kinase 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索, 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 2014/06/26, 仙台市.

15. 野口耕司, KSHV 由来 RTA によるヒト IL-10 プロモーターの活性制御機構, 日本薬学会第 134 年会, 2014/03/28, 熊本市.

16. 片山和浩, P-糖タンパク質/ABC1 のリン酸化と機能制御, 日本薬学会第 134 年会, 2014/03/28, 熊本市.

17. 野口耕司, KSHV 由来 RTA/ORF50 の機能制御に対する BET family member の関与, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013/11/10, 神戸市.

18. 田中伯享, PIK1 阻害剤によるアポトーシス誘導機構の解析, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 2013/10/26, 東京都.

19. 片山和浩, PP5/PPP2R3C 複合体は P-糖タンパク質/ABC1 発現を抑制する, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/03, 横浜市.

20. 近藤慎吾, ABCB5 遺伝子導入細胞の薬剤耐性, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/03, 横浜市.

21. 野口耕司, c-Myc and HDAC3 suppress KSHV Replication and Transcription Activator (RTA) protein, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/03, 横浜市.

22. 片山和浩, PP5/PPP2R3C による P-糖タンパク質/ABC1 の発現制御, 第 17 回日本がん分子標的治療学会学術総会, 2013/06/13, 京都市.

23. 野口耕司, がんウイルス KSHV 由来の転写調節因子 RTA/ORF50 に対する HDAC 阻害剤と Bromodomain 阻害剤の効果, 第 17 回日本がん分子標的治療学会学術総会, 2013/06/13, 京都市.

24. 野口耕司, KSHV 由来の RTA/ORF50 の機能制御に関するリシン残基の関与, 日本薬学会第 133 年会, 2013/03/30, 横浜市.

25. 片山和浩, PP5/PPP2R3C による P-糖タンパク質/ABC1 の発現と活性制御, 日本薬学会第 133 年会, 2013/03/30, 横浜市.

26. 野口耕司, KSHV 由来の RTA/ORF50 の機能制御に関するリシン残基の役割, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012/11/13, 大阪市.

27. 石川宣明, ヒト大腸がん細胞の Snail 誘導上皮間葉転換における ABC 輸送体の発現, 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012/09/21, 札幌市.

28. 近藤慎吾, 新規 Pim kinase 阻害剤の抗腫瘍効果, 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012/09/20, 札幌市.

29. 田中伯享, PIk 阻害による抗有糸分裂効

果はカスパーゼの活性化に依存する, 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012/09/20, 札幌市.

30. 片山和浩, FBX015 による P-糖タンパク質/ABC1 の分解制御, 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012/09/20, 札幌市.

31. 野口耕司, KSHV 関連リンパ腫に対する HDAC 阻害剤と抗ウイルス剤の相乗効果の分子基盤, 第 16 回日本がん分子標的治療学会, 2012/06/28, 北九州市.

32. 片山和浩, P-糖タンパク質に対するユビキチン E3 リガーゼ FBX015 の同定と機能解析, 第 16 回日本がん分子標的治療学会, 2012/06/28, 北九州市.

33. Kazuhiro Katayama, FBX015 is an F-box protein in E3 ligase complex for P-glycoprotein, AACR Annual Meeting 2012, 2012/04/01, Chicago, IL, USA.

34. 川野邊峻哲, ABCB5 発現細胞における BSO の影響, 日本薬学会第 132 年会, 2012/03/31, 札幌市.

35. 近藤慎吾, ヒト ABCB5 のメタボローム解析, 日本薬学会第 132 年会, 2012/03/31, 札幌市.

36. 野口耕司, がん関連ウイルス KSHV 由来の転写因子 RTA の機能制御に関する解析, 日本薬学会第 132 年会, 2012/03/30, 札幌市.

37. 杉本芳一, 抗がん剤排出トランスポーターの SNP, 第 45 回制癌剤適応研究会, 2012/03/02, 東京都.

38. Yoshikazu Sugimoto, Functional analysis of human ABCB5, The JSPS/iCeMS International Symposium ABC2011 in Kyoto, 2011/11/17, 京都市.

39. 原一郎, KSHV 由来の RTA/ORF50 の転写活性を変動させる薬物の探索, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 2011/10/08, 船橋市.

40. 川野邊峻哲, ヒト ABCB5 は ATPase 活性を有するが、ABC1 の基質は活性に影響を与えない, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 2011/10/08, 船橋市.

41. 片山和浩, P-糖タンパク質/ABC1 結合タンパク質の同定, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011/10/05, 名古屋市.

42. 川野邊峻哲, ヒト ABCB5 の ATPase 活性の検討, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011/10/04, 名古屋市.

43. 野口耕司, ウイルス由来 vFLIP によるブレオマイシン誘導 G2/M 期チェックポイントの制御, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011/10/03, 名古屋市.

44. Kohji Noguchi, EBV-induced immortalization is inhibited by polyamide targeting EBNA1-oriP binding, XV International Congress of Virology / IUMS2011 Congress, 2011/09/13, 札幌市.

45. 野口耕司, EBNA1-OriP 結合を阻害するポリアミド化合物による EB ウイルス感染細胞の不死化阻害, 第 15 回日本がん分子標的治療学会, 2011/06/23, 東京都.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pha.keio.ac.jp/research/ct/chair.html>

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

杉本 芳一 (SUGIMOTO, Yoshikazu)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号：10179161