

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650619

研究課題名(和文) 悪性脳腫瘍の光線力学診断法：分子機構の解明と診断への応用

研究課題名(英文) Photodynamic diagnosis of malignant brain tumor: analysis of molecular mechanisms and application to clinical diagnosis

研究代表者

石川 智久 (Ishikawa, Toshihisa)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・上級研究員

研究者番号：60193281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：5-アミノレブリン酸(ALA)を用いた悪性脳腫瘍の光線力学診断の分子機構を解明し、その臨床応用を目指した。正常脳と脳腫瘍とを差別化するバイオマーカーを探索した結果、ALA取り込みに関与するPEPT、プロトポルフィリンIXの排出に関与するABCG2が重要なファクターであることを発見した。一方、転写因子Nrf2がABCG2遺伝子の発現を誘導する重要なファクターであり、その遺伝子のSNP (-617C>A)を臨床現場で迅速検出する方法を開発した。さらに、ALAを用いた悪性脳腫瘍の光線力学診断と治療の効率をさらに向上させるために、ABCG2を効果的に阻害する薬を見出した。

研究成果の概要(英文)：Fluorescence-guided gross-total resection has recently been developed, where 5-aminolevulinic acid (ALA) is administered as the precursor of protoporphyrin IX (PpIX). This study has been undertaken to gain insight into the molecular mechanism underlying ALA-induced PpIX accumulation in malignant brain tumors. By comparing gene expression profiles, PpIX accumulation in brain tumor was found to be regulated by two transporters PEPT and ABCG2 that transport ALA and PpIX, respectively. Transcription factor Nrf2 plays a significant role in regulating ABCG2 gene expression, where one SNP (-617C>A) in the Nrf2 gene is suggested to be critically involved. We therefore developed a rapid and simple method to detect that SNP allele. Furthermore, we identified one drug that is potent for ABCG2-inhibition and may significantly enhance the efficacy of ALA-based photodynamic diagnosis and therapy.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学、腫瘍診断学

キーワード：悪性脳腫瘍 光線力学診断 光線力学治療 5-アミノレブリン酸(ALA) ポルフィリン ABCG2 Nrf2

## 1. 研究開始当初の背景

わが国において癌は死亡原因の第1位であり、患者の生活の質(QOL)を高く保ち且つ安全な治療方法の開発は焦眉の急である。今日、抗癌剤で完治する可能性のある疾患は急性白血病、悪性リンパ腫、精巣(睾丸)腫瘍、絨毛癌などである。一方、完治できなくても、病気の進行を遅らせることが可能な癌として、乳癌、卵巣癌、骨髄腫、小細胞肺癌、慢性骨髄性白血病、低悪性度リンパ腫などがある。しかし、治療効果が殆ど期待できず縮小もない癌に、脳腫瘍、黒色腫、腎癌、膵癌、肝癌などがある。

脳腫瘍は頭蓋骨の内部に発生する腫瘍で、脳組織そのものから発生する腫瘍(原発性脳腫瘍)、脳組織の外側にある組織(例えば髄膜)に由来する腫瘍(髄膜腫)および他の臓器の腫瘍が脳へ転移してできる転移性脳腫瘍がある。脳腫瘍の発生率は人口10万人に対して約12人であるが、脳腫瘍は全体として悪性のものが多い。一般的に悪性脳腫瘍の治療は容易ではない。その最も大きな理由は、脳という重要な組織に発生しているために、腫瘍が正常脳の中に浸潤した部分を広く切除できないことによる。

LipsonとBaltes(*Arch. Dermatol.* 82: 508-516, 1960)が、ヘマトポルフィリン誘導体が腫瘍に蓄積し赤色蛍光を発するとともに、光照射によって腫瘍細胞を死滅させることを報告したが、近年、ポルフィリンの前駆物質であり生体物質である5-アミノレブリン酸(ALA)を投与することにより、安全且つ効率的に脳腫瘍を光線力学的に治療できる可能性が広がった。ALA光線力学診断法は癌治療への臨床応用において極めて先駆的であり、悪性脳腫瘍の外科的治療への応用は患者のQOLを低下させない方法として注目されている。

正常組織に比較して、脳腫瘍にポルフィリンが蓄積しやすいという性質を利用して、ポルフィリンの赤色蛍光をガイドに脳腫瘍を外科的に切除することは、腫瘍細胞の取り残しを無くし正常細胞を傷つけないという利点がある。しかしながら、本プロジェクトに着手した当初、「なぜ悪性腫瘍では、周りの正常細胞に比較してポルフィリンが蓄積しやすいのか?」という根本的な疑問に関してその分子機構が解明されていなかった。

ポルフィリンの生合成は、ALAの生合成(グリシンとスクシニルCoAの結合)から始まり、ミトコンドリアと細胞質という空間的に異なったコンパートメントにまたがる全8種の酵素反応を経て行われる。膜を隔てたヘム合成中間体の輸送は、中間体の区画化と細胞内ポルフィリン濃度のホメオスタシスにおいて非常に重要である。その輸送に関与するトランスポーターとして、ABCトランスポーターであるABCG2とABCB6が重要な役割をしていることが近年明らかとなった。

研究代表者である石川智久の研究チームは、生体内においてABCG2はポルフィリンを

細胞外へ輸送し、細胞内ポルフィリンの恒常性に寄与していることを2006年に報告した。さらに、ABCG2の遺伝子多型にはポルフィリン輸送能力を欠損または低下したものがあり、細胞内ポルフィリンレベルを上昇させて光感受性を亢進させていると考えられた(Tamura et al. *Mol. Pharmacol.* 70(1):287-296, 2006)。

研究代表者・石川智久は悪性脳腫瘍に対する光線力学診断法に研究の焦点を絞り、大阪医科大学脳神経外科・黒岩敏彦教授(研究分担者)および東京工業大学フロンティア研究機構・小倉俊一郎・特任准教授(研究協力者)と共に研究プロジェクトを実施した。

## 2. 研究の目的

研究の具体的目標は次のとおりである:

- (1) 脳腫瘍におけるポルフィリン蓄積の分子メカニズムを探索する
- (2) 脳腫瘍に蓄積したポルフィリンの分子種をHPLC等で解析する。
- (3) *in vitro*で遺伝子発現と細胞内ポルフィリン量の相関性を検証する。
- (4) 悪性脳腫瘍でポルフィリン蓄積を引き起こす遺伝子の転写制御を解析し、臨床応用をめざす。
- (5) ALA光線力学診断および治療の効果を向上させる方法を開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 倫理委員会の承認

ヒト由来の試料の取り扱いに関しては、理化学研究所・横浜研究所および大阪医科大学の倫理委員会の承認の下、文部科学省、厚生労働省および経済産業省において共同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」および「ヘルシンキ宣言(2008年改訂)」を遵守して研究を実施した。

### (2) 脳腫瘍検体の採取と管理

大阪医科大学付属病院において脳腫瘍と診断された患者(もしくは外傷や脳内出血等の脳神経外科的疾患に罹患した患者)より、患者本人もしくはその代諾者に承諾を得た後、手術中に摘出された脳腫瘍の一部(もしくは非腫瘍組織の一部)1立方cm程度の試料を採取した。試料提供者の個人情報を連結可能匿名化し、大阪医科大学附属病院医療情報部が個人識別情報を一括管理した。連結可能匿名化の後、採取された試料を大阪医科大学脳神経外科研究室内の施設のできる-80冷凍庫にて施設保管した。

### (3) ポルフィリン生合成・代謝酵素およびトランスポーター遺伝子の発現レベル解析

試料採取から2週間以内にRNAを抽出し、これを基に逆転写酵素を用いてcDNAを作成した。出来上がったcDNAは大阪医科大学

脳神経外科教室内の研究用冷凍庫にて施設保管した。ポルフィリン生合成に關する酵素とトランスポーター遺伝子の mRNA レベルを、定量的 PCR で測定した。A172 細胞の sphere 型および non-sphere 型から Magna Pure LC kit (Roche)を用いて、それぞれのトータル RNA を抽出した。そして Transcriptor First-strand cDNA Synthesis Kit (Roche Diagnostics)を使って RNA から cDNA を作製した。定量的 PCR は、Light Cycler 3 (Roche Diagnostics)を用いて実施した。その定量的 PCR 測定には Hagiya et al.がすでに報告したプライマーを用いた (*J. Exp. Ther. Oncol.* 7, 153-167, 2008)。

#### (4)脳腫瘍に蓄積したポルフィリンの分子種を HPLC で解析

外科的に切除した悪性脳腫瘍の一部を液体窒素で迅速に凍結する。液体窒素の存在下で凍結組織を粉碎し、0.1M NaOH を加えてホモジェナイズする。その一部を蛋白質定量用に保管し、残りの液に対して9倍量の過塩素酸：メタノール(1:1 v/v)を加えホモジェナイズして蛋白質を変性させる。遠心で上清液を取り、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)にかけてポルフィリンの分子種とその量を測定した。その方法は Hagiya et al.がすでに報告した方法に従った (*J. Exp. Ther. Oncol.* 7, 153-167, 2008)。

#### (5)ABCG2の輸送阻害とALAから生合成されたプロトポルフィリン IX (PpIX)の細胞内蓄積

ヒト グリア芽腫・アストロサイトーマ U87MG 細胞を、2 mM ALA とさまざまな濃度の lapatinib とともに4時間培養して、その間に ALA から生合成されて細胞内に蓄積した PpIX の蛍光強度(MFI 値)を FACS (Beckman coulter) で測定した。U87MG 細胞を PBS (リン酸緩衝生理食塩水) で2回洗浄し、Trypsin-EDTA により剥離した。10<sup>6</sup> cells を DMEM (2% FBS) に懸濁し、2 mM ALA 単独及び lapatinib または gefitinib を 1 nM から 100 μM の濃度で併用投与し、37 °C で4時間培養した。培養後、氷冷 PBS (2% FBS) で洗浄し、再び冷 PBS (2% FBS) に懸濁し、FACS (Beckman coulter) により細胞内蛍光強度を測定した。1回の測定あたり 50,000 細胞を測定した。細胞内に蓄積した PpIX を 405 nm の UV レーザーにより励起し、その蛍光を検出し、測定した細胞の持つ蛍光の平均強度 (MFI) を算出した。

#### (6)ABCG2の輸送阻害とALA-PDTの効果

ヒト グリア芽腫・アストロサイトーマ U87MG 細胞 (10<sup>6</sup> cells) を DMEM (2% FBS) に懸濁し、10 mM ALA 単独及び lapatinib を 1 nM から 300 μM の濃度で併用投与し、37 °C で4時間培養した。635 nm にピークを持つ LED で細胞を照射(12 J/cm<sup>2</sup>)して、その後の細胞生

存率を水溶性 tetrazolium 法 (WST-8 assay) で測定した。

#### (7)脳腫瘍細胞(A172細胞)のALA-PDTに対する光感受性

脳腫瘍細胞株 A172 細胞 (American Type Culture Collection より購入)を、FCS を含まない D-MEM/F12 培養液 (L-グルタミン、ヘパリン、B27, EGF, bFGF を含む)で培養すると、細胞は幹細胞に類似した sphere を形成した。一方、細胞を 10% 牛胎児血清(FCS)を含む D-MEM/F12 培養液すると sphere を形成せず、細胞は平面的に増殖した。sphere 型および non-sphere 型をトリプシン処理して、それぞれ 1.0 x 10<sup>6</sup> cells/ml の密度で 0.3 mM ALA と共に4時間インキュベートした後、405 nm のレーザー光を照射した。そしてさらに7日間培養した後、細胞の生存率を水溶性 tetrazolium 法 (WST-8 assay) で測定した。ALA-PDT を実施した A172 細胞からそれぞれ 500 cells を取り出し、10% FCS と抗生物質を含む D-MEM 寒天培地に移して、14日間培養した。その後 10% ホルマリンを含む Trypan blue で処理して細胞コロニーを固定・染色した。50 細胞以上からなるコロニーの数を立体顕微鏡でカウントした。

#### (8)転写因子 Nrf2 遺伝子の SNP (-617C>A)の迅速検出法の開発

等温 DNA 増幅法を基本技術 (Ishikawa & Hayashizaki *Methods Mol. Biol.* 59, 260-271, 2013) として、Nrf2 遺伝子の SNP (-617C>A) を正確に認識するプライマーをデザインして、測定時間 40 分以内で検出できるように反応条件を最適化した。

## 4. 研究成果

#### (1)悪性脳腫瘍におけるポルフィリン生合成・代謝酵素およびトランスポーター遺伝子の発現レベル解析

ポルフィリン生合成とヘム代謝に關する 14 遺伝子の発現レベルを定量的 PCR で測定した結果と比較して、悪性脳腫瘍でポルフィリンが蓄積する原因の遺伝子を同定した。大阪医科大学・脳神経外科で脳腫瘍手術を受けた患者から摘出された脳腫瘍とその周囲の正常組織におけるポルフィリン代謝と輸送の違いに注目して、mRNA レベル解析と代謝物の解析を行なった。HPLC を用いた分析の結果、悪性脳腫瘍で赤色蛍光の強い組織では、主としてプロトポルフィリン IX が蓄積しており、その分子機構の1つとして、PEPT2, ABCB6, プロトポルフィリンノーゲン酸化酵素の mRNA レベルが高くなっていることが判明した。

#### (2)転写因子 Nrf2 遺伝子の SNP (-617C>A)の迅速検出法の開発

転写因子 Nrf2 は、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、抗酸化タンパク質などの遺伝

子の上流に存在する抗酸化剤応答配列 (ARE) へ別の転写因子 (small MAF) と共に結合することで、遺伝子の発現を亢進して、生体防御機構を強化する。プロトポルフィリン IX を細胞外に排出する ABCG2 遺伝子の発現に Nrf2 が関与することを我々は最近突き止めた (Ishikawa T, et al. *J. Pharm Sci.* 102, 3058-3069, 2013).

さらに、Nrf2 遺伝子の SNP (-617C>A) は、Nrf2 遺伝子上流 ARE-like モチーフの中にあつて、Nrf2 遺伝子のフィードバック機構に基づく発現に影響を与えたと考えられた。そのために、SNP (-617C>A) を迅速に検出する方法を開発した。

### (3) ABCG2 の輸送阻害によるプロトポルフィリン IX (PpIX) の細胞内蓄積の亢進

我々が独自に開発した構造活性相関 (QSAR) 解析法 (特許第 50753662) を用いて、ABCG2 機能を効果的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬「TKI-X (特許非公開中につき仮名)」を同定した。我々はこの TKI-X を用いて、ABCG2 の輸送阻害によるプロトポルフィリン IX (PpIX) の細胞内蓄積を亢進させることを検討した。ヒト グリア芽腫・アストロサイトーマ U87MG 細胞は、ALA と培養する事により PpIX を生合成する。2 mM ALA とさまざまな濃度の TKI-X とともに 4 時間培養する事によって、細胞内に蓄積した PpIX の蛍光強度が増加した。PpIX 蛍光強度の増加は TKI-X 濃度に依存し、1 ~ 100  $\mu$ M の濃度で顕著に増加した。1  $\mu$ M 以上の濃度領域で TKI-X が ABCG2 を阻害し、ALA から生合成された PpIX が細胞内に蓄積したことが判明した。一方、gefitinib で ABCG2 を阻害しても PpIX の細胞内蓄積はそれほど高くはならなかった。その理由として、gefitinib は TKI-X に比較して、ABCG2 阻害活性が弱かったことによると考えられた。

### (4) 癌細胞の ALA-PDT 感受性に対する ABCG2 阻害剤の効果

ヒト グリア芽腫・アストロサイトーマ U87MG 細胞は、ALA 単独で培養した後、LED で細胞を照射 (12 J/cm<sup>2</sup>) する事により、約 50% の細胞が死亡した。一方、10 mM ALA とさまざまな濃度の TKI-X とともに U87MG 細胞を培養する事によって、細胞の LED 照射 (12 J/cm<sup>2</sup>) に対する感受性が濃度依存的に増加した (細胞が死滅しやすくなった)。この事は、TKI-X が ABCG2 を阻害する事により、ALA から生合成された PpIX が細胞内に蓄積して、細胞の光照射に対する感受性が増加した。同様に TKI-X による ALA-PDT 感受性の亢進は脳腫瘍細胞株 A172 細胞でも観測された。

### (5) 研究のインパクトと将来展望

本研究において我々は、ポルフィリン合成酵素及びトランスポーターを視野に入れた包括的な代謝経路を解析することで、ポル

フィリンが癌細胞に蓄積しやすい分子メカニズムを解明した。

平均生存期間が 1 年程度と悪性度の強い脳腫瘍には、ポルフィリンの腫瘍選択性が問題となり正常脳を傷つける懸念から未だ広く実施されていない。光線力学診断の効率向上及び光線力学治療の実現は機能温存を考慮に入れた侵襲の少ない治療として、その科学的基盤を理論的に検討して臨床応用することが重要である。

正常脳と脳腫瘍とを区別するバイオマーカーを探索した結果、ALA 取り込みに関与するトランスポーター PEPT、プロトポルフィリン IX の排出に関与する ABC トランスポーター ABCG が重要なファクターであることを発見した。しかも転写因子 Nrf2 が、光線力学診断法における ABCG2 遺伝子の発現を誘導する重要なファクターである。Nrf2 遺伝子の SNP (-617C>A) がその転写活性に大きく影響する事を見出し、その SNP を迅速に検出する方法を開発した。

さらに本研究において、悪性脳腫瘍細胞から PpIX を排出するポンプ ABCG2 を阻害する薬 (厚生労働省の承認済) を見出したので、光線力学診断の効率を向上させるための臨床研究を大阪医科大学・黒岩教授と共に開始する計画である。

### 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 7 件)

Sun W, Kajimoto Y, Miyatake S, Ishikawa T, Kuroiwa T. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid by decreasing expression of the ABCG2 transporter in malignant brain tumor cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 査読有, vol. 10, pp. 42-50 (2013)  
doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.06.003.

Ishikawa T, Kajimoto Y, Sun W, Nakagawa H, Inoue Y, Ikegami Y, Miyatake S, Kuroiwa T. Role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: Regulation of human ABC transporter ABCG2. *Journal of Pharmaceutical Science* 査読有, vol. 102, pp. 3058-3069 (2013)  
doi: 10.1002/jps.23563

Ishikawa T, Hayashizaki Y. Clinical SNP detection by SmartAmp method. *Methods in Molecular Biology* 査読有, vol. 1015, pp. 55-69 (2013) doi: 10.1007/978-1-62703-435-7\_3

Inoue Y, Ikegami Y, Sano K, Suzuki T, Yoshida H, Nakamura Y, Nakagawa H, Ishikawa T. Gefitinib enhances the antitumor activity of CPT-11 *in vitro* and *in vivo* by inhibiting ABCG2 but not ABCB1. *Chemotherapy* 査読有, Vol. 59, pp. 260-271 (2013) doi: 10.1159/000357772

Inoue Y, Ikegami Y, Kajimoto Y, Kuroiwa

T, Ishikawa T. Inhibition of human ABC transporter ABCG2 by gefitinib to enhance the efficacy of ALA-photodynamic therapy of brain tumor: learning from *in vitro* and *in vivo* experiments. *ALA-Porphyrin Science* 査読有, vol. 1, 27-35 (2013) doi無  
Hagiya H, Endo Y, Yonemura Y, Takahashi K, Ishizuka M, Abe F, Tanaka T, Okura I, Nakajima M, Ishikawa T., Ogura S. Pivotal role of peptide transporter PEPT1 and ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 in 5-aminolevulinic acid (ALA)-based phototoxicity of gastric cancer cells *in vitro*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 査読有, vol. 9, pp. 204-214 (2012)  
doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.12.004.

Ishikawa T., Takahashi K, Ikeda N, Kajimoto Y, Hagiya Y, Ogura S., Miyatake S, Kuroiwa T. Transporter-mediated drug interaction strategy for ALA-based photodynamic diagnosis of malignant brain tumor: Molecular design of ABCG2 inhibitors. *Pharmaceutics* 査読有, vol. 2, pp. 615-635 (2011) doi: 10.3390

[学会発表](計22件)

Ishikawa T., Fujishiro T, Kajimoto Y, Inoue Y, Ikegami Y, Kuroiwa T. 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photodynamic Therapy of Malignant Brain Tumors and Glioma Stem Cells: From Basic Research to Clinical Applications of an ABCG2 Inhibitor. FEBS ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins (オーストリア Innsbruck, 2014年3月12日)

石川智久. 悪性脳腫瘍の ALA 光線力学診断・治療に向けて: *In silico* 創薬分子デザインから臨床応用へ. 第347回 CBI 学会研究講演会 (東京, 2014年2月24日)

井上裕貴, 池上洋二, 佐野和美, 黒岩敏彦., 石川智久. 悪性脳腫瘍の光線力学診断と治療をめざした ABCG2 阻害剤のデザイン. 日本薬物動態学会 2013 年総会 (東京, 2013年10月11日)

石川智久., 井上裕貴, 池上洋二, 中川大, 黒岩敏彦. 癌の光線力学治療における Nrf2 の役割: ABCG2 遺伝子発現の制御. 日本薬物動態学会 2013 年総会 (東京, 2013年10月10日)

井上裕貴, 池上洋二, 佐野和美, 黒岩敏彦., 石川智久. 悪性脳腫瘍の光線力学診断と治療をめざした ABCG2 阻害剤のデザイン. 日本癌学会 2013 年総会 (横浜パシフィコ, 2013年10月2日)

Ishikawa T., Kajimoto Y, Inoue Y, Ikegami Y, Nakagawa Y, Kuroiwa T. The role of Nrf2 in photodynamic therapy: Regulation of ABCG2 gene expression. 日本生化学会 2013 年次大会 (横浜パシフィコ, 2013年10月2日).

Ishikawa T. New challenges in human ABC transporters research: From bench to clinical

practice (Keynote lecture). International Conference on Role of MDR proteins in pharmacokinetics and toxicology (ポーランド, Ryn, Zamek Ryn Hotel, 2013年9月6日)

Ishikawa T. Pharmacogenomics of Drug Transporters and Clinical Applications (招待講演). The 2nd International Conference on Translational & Personalized Medicine (米国シカゴ Holiday Inn Chicago-North Shore, 2013年8月7日)

石川智久. 癌の多剤耐性トランスポーターのファーマコゲノミクス: 基礎研究から個別化医療に向けた新たな挑戦 (招待講演). 愛媛大学医学部セミナー (愛媛大学医学部, 2013年7月26日)

Ishikawa T. Point-of-Care Technology for Personalized Medicine (招待講演). Bio-IT World & Molecular Med TRI-CON ASIA (シンガポール, 2013年5月30日)

井上裕貴, 池上洋二, 佐野和美, 小金井美穂, 吉田久博, 藤城高広, 木村誠吾, 深見竹広, 梶本宜永, 宮武伸一, 黒岩敏彦., 石川智久. 悪性脳腫瘍の光線力学診断と治療をめざした ABCG2 阻害剤のデザイン. ポルフィリン ALA 学会 (横浜, 2013年4月27日)

藤城高広, 梶本宜永, 木村誠吾, 宮武伸一, 石川智久., 黒岩敏彦. 脳腫瘍幹細胞様細胞に対する 5-ALA PDT 感受性の評価. ポルフィリン ALA 学会 (横浜, 2013年4月27日)

石川智久., 梶本宜永, Wei Sun, 井上裕貴, 池上洋二, 萩谷祐一郎, 小倉俊一郎., 宮武伸一, 黒岩敏彦. 癌の光線力学治療における Nrf2 の役割: ABCG2 遺伝子の発現調節. ポルフィリン ALA 学会 (横浜, 2013年4月27日)

Takahashi, K., Ikeda, N., Kajimoto, Y., Hagiya, Y., Ogura, S., Miyatake, S., Kuroiwa, T., Ishikawa, T. Transporter-mediated drug interaction strategy for ALA-based photodynamic diagnosis of malignant brain tumor: molecular design of ABCG2 inhibitors, International Forum "Patients and Medicines" (横浜, 2012年11月16日)

Ishikawa T., Kuroiwa T. 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-based photodynamic diagnosis of malignant brain tumor: Molecular design of ABCG2 inhibitors. 第71回日本癌学会総会 (札幌, 2012年9月20日)

Ishikawa T. Pharmacogenomics of Human ABC Transporters: From Bench to Bedside. Personalized Medicine in Cancer Treatment (中国 Shenzhen, 2012年7月13日)

櫻井亜季, Alexander Lezhava, 林崎良英, 石川智久. ポルフィリンを輸送するヒト ABC トランスポーター ABCG2 の遺伝子多型: 迅速 SNP 検出法の開発. 第2回ポルフィリン ALA 学会 (横浜, 2012年4月28日)

- Ishikawa T, Takahashi K, Ikeda N, Kajimoto Y, Hagiya Y, Ogura S, Saito H, Miyatake S-I, Kuroiwa T. Transporter-mediated drug interaction strategy for ALA-based photodynamic diagnosis of malignant brain tumor: Molecular design of ABCG2 inhibitors. 薬物動態国際シンポジウム (東京, 2012年1月17日)
- Ishikawa T. Recent Advances in the Human ABC Transporters Research: From Bench to Bedside. ABC Symposium 2011 (京都, 2011年11月17日)
- Hagiya Y, Endo Y, Yonemura Y, Takahashi K, Ishizuka M, Abe F, Nakajima M, Ishikawa T, Ogura S. The Pivotal Role of PEPT1 and ABCG2 on 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-based Photodynamic Sensitization of Cancer Cells in Vitro. 第70回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2011年10月3日)
- 21 Ishikawa T, Takahashi, K., Ikeda, N., Kajimoto, Y., Hagiya, Y., Ogura S, Miyatake, S., Kuroiwa T. Molecular fluorescence imaging to assist neurosurgery of malignant brain tumors in humans: from bench to bedside. 第70回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2011年10月3日)
- 22 Matsumoto K, Hagiya Y, Nakagawa H, Ishikawa T, Ogura S. Screening of transporters involved in porphyrin accumulation after administration of 5-aminolevulinic acid in vitro. 第70回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2011年10月3日)
- [図書] (計5件)
- Ishikawa T, Konig J, Kim R. (本の編集), Pharmacogenomics of Human Drug Transporters: Clinical Impacts. John-Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 総480ページ, 2013. ISBN: 978-0-470-92794-6
- Ishikawa T, Toyoda Y. Human ABC Transporter ABCC11. Ishikawa T, Konig J, Kim R. (eds.), *Pharmacogenomics of Human Drug Transporters: Clinical Impacts*. John-Wiley & Sons, pp. 387-400, 2013.
- Ishikawa T, Hayashizaki Y. Emerging new technology of SNP typing. Ishikawa T, Konig J, Kim R. (eds.), *Pharmacogenomics of Human Drug Transporters: Clinical Impacts*. John-Wiley & Sons, pp. 109-124, 2013.
- Ishikawa T, Ware J. Future perspectives. Ishikawa T, Konig J, Kim R. (eds.), *Pharmacogenomics of Human Drug Transporters: Clinical Impacts*. John-Wiley & Sons, pp. 401-416, 2013
- Ishikawa T, Hayashizaki Y. Recent advances in pharmacogenomic technology for personalized medicine. In: *Drug Metabolism*, InTech Open Access Publisher (ISBN 978-953-307-724-6), 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 治療抵抗性がんの予防又は治療用組成物

発明者: 石川智久、黒岩敏彦、梶本宜永、藤城高広、木村誠吾、宮武伸一、田中徹

権利者: 理化学研究所、大阪医科大学、SBIファーマ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2014-31220

出願年月日: 2014年2月21日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計2件)

名称: 化合物の生理活性の定量的予測方法

発明者: 平野弘之、辻川登、石川智久

権利者: 石川智久、辻川登

種類: 特許

番号: 特許第 50753662

取得年月日: 2012年8月31日

国内外の別: 国内

名称: 化合物の生理活性の定量的予測方法

発明者: 平野弘之、辻川登、石川智久

権利者: 石川智久、辻川登 (すべての指定国)

平野弘之 (米国のみ)

種類: 特許

番号: PCT/JP2006/313076

取得年月日: 2012年8月31日

国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等

理化学研究所サイエンスアゴラ:

悪性脳腫瘍 ALA 光線治療に関するムービー

石川智久、黒岩敏彦、深見竹広

[http://www.youtube.com/watch?v=IwO99s\\_0eUE](http://www.youtube.com/watch?v=IwO99s_0eUE)

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等をふまえた支援活動」ホームページ

石川智久

<http://ganshien.umin.jp/public/research/spotlight/ishikawa/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 智久 (ISHIKAWA, Toshihisa)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエ

ンス技術基盤研究センター・上級研究員

研究者番号: 60193281

(2) 研究分担者

黒岩 敏彦 (KUROIWA, Toshihiko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号: 30178115

(3) 連携研究者

小倉 俊一郎 (OGURA, Shun-ichiro)

東京工業大学・フロンティア研究機構・特

任准教授

研究者番号: 90343160