

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17016080  
 研究課題名（和文）クロマチンの構造と機能の制御に基づく分子創薬  
 研究課題名（英文）Anticancer drug discovery based on regulation of chromatin structure and function  
 研究代表者  
 吉田 稔 (Yoshida Minoru)  
 独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員  
 研究者番号：80191617

## 研究成果の概要（和文）：

ヒストンのアセチル化に代表されるクロマチンの構造・機能調節は細胞のがん化に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。本研究では、クロマチン制御に関わる因子の同定とその阻害剤の開発を目的に研究を進め、強い抗がん活性を有するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Ky-2、スプライシングを阻害し、クロマチン構造に影響を与えるスプライソノタチン A、および生細胞でヒストンアセチル化を検出する蛍光プローブの開発に成功した。

## 研究成果の概要（英文）：

It has been shown that regulation of chromatin structure and function including histone acetylation is involved in tumorigenesis. In this study, we aimed to identify factors responsible for chromatin regulation and develop their inhibitors. We succeeded in developing Ky-2, a new HDAC inhibitor exhibiting strong antitumor activity, the first splicing inhibitor spliceostatin A that affects chromatin structure, and a novel fluorescent imaging probe that allows detection of histone acetylation in living cells.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	14,900,000	0	14,900,000
2006 年度	15,400,000	0	15,400,000
2007 年度	15,400,000	0	15,400,000
2008 年度	15,400,000	0	15,400,000
2009 年度	15,400,000	0	15,400,000
総計	76,500,000	0	76,500,000

## 研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)ヒストン (2)アセチル化 (3)メチル化 (4)SUMO 化 (5)ケミカルゲノミクス (6)ドラッグデザイン (7)スプライシング (8)エピジェネティクス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、細胞の増殖・分化・がん化の分子機構が明らかになるにつれ、がん化に重要な役割を果たす蛋白質を直接標的とするような阻害剤による治療（分子標的治療）が新しい

化学療法として重要視されている。クロマチン制御は新たな分子標的として期待されているが、調節因子の分子種が多様であり、今後標的とすべき分子の特定が不可欠である。本研究でエピジェネティクスに関わるがんの標的を同定することで創

薬研究の進展が期待されると同時にその阻害剤を開発し、新たな治療法のためのリード化合物を提供することで本領域の発展に貢献すると考えられる。

## 2. 研究の目的

細胞は膨大な遺伝情報の中から選択的に特定の遺伝子のみを発現する。このような遺伝子発現の調節には、エピジェネティックな制御が重要な役割を果たしている。この調節に中心的役割を果たしているのがヒストンのアセチル化に代表されるクロマチンの構造・機能調節である。最近、これらの調節機構が細胞のがん化に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。例えばいくつかのがん遺伝子産物はDNA結合蛋白質にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) をリクルートすることによる転写抑制を介してがん化を導くことが明らかになっている。そこで本研究では、これらクロマチン構造・機能の調節を介して発がんに寄与する分子を同定すると同時にそれら調節蛋白質の阻害剤を開発し、それを療法へ応用することを目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) HDAC およびその基質の機能解析

ヒストンアセチル化、脱アセチル化に関わる酵素はヒストン以外のタンパク質もアセチル化・脱アセチル化されることが推定され、これらを理解することはHDAC阻害剤を開発する上でも重要である。そこでHDAC阻害剤TSAとニコチンアミドを用いたアセチル化タンパク質のプロテオミクス研究により、新たなアセチル化タンパク質を同定し、併せてアセチル化部位の同定とその変異導入によって機能を明らかにすることを試みた。

### (2) 新規HDAC阻害剤の開発と作用機構

HDAC酵素とTSAの共結晶構造の解析から、HDACは深い活性中心ポケットの底に亜鉛を有し、TSAはポケット内の亜鉛をヒドロキサム酸によってキレートすると同時に、芳香族部分 (Cap) が酵素ポケット入り口周辺の疎水性残基と相互作用することにより、阻害剤を酵素に固定し、強い阻害活性を生み出すことがわかっている。この知見を基礎に天然由来の環状テトラペプチドをさまざまに改変・デザインすることによって新しいHDAC阻害剤の開発を試みた。

### (3) 新規クロマチン調節因子の同定

FR901464はウイルスプロモーターの活性化を誘導する抗がん物質である。本物質は広く遺伝子発現に影響を与えるが、TSAのようなHDAC阻害活性を持たない。このことから未知のクロマチン調節因子を標的とする可能性が高い。そこで標的分子を解明するため、全合成を基礎とした構造活性相関研究およびビオチン化標識化合物の作製による結合タンパク質のスクリーニングを行った。

### (4) SUMO化阻害剤の探索

SUMO化は多くのがん細胞で活性が亢進しており、HDACと協調してさまざまな遺伝子の転写抑制に関わるため、抗がん剤の標的と考えられる。クロマチンおよび転写の制御因子として注目されるSUMO化を標的とした阻害剤の探索を行うため、細胞膜透過処理した細胞にリコンビナントのE1, E2, GFP-SUMOおよびATP再生系を加え、内在性のRan GAP1のSUMO化を指標とするスクリーニング系を構築した。

### (5) クロマチン制御物質の評価系の確立

HDAC阻害剤をはじめとするヒストンアセチル化の制御物質を評価するため、生細胞でヒストンアセチル化の変化を検出するための蛍光イメージングプローブの作製を試みた。具体的には、CFP、Venusを蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) のためのドナー/アクセプターとして用い、全長のヒストンH4およびアセチル化ヒストンH4を認識して結合するBRDTのプロモドメインを連結することによってヒストンH4のアセチル化をFRETの変化として捉えることを目指した。

## 4. 研究成果

### (1) HDAC およびその基質の機能解析

クラス I, II 酵素を全て阻害する TSA とクラス III 酵素を阻害するニコチンアミドを細胞に加え、細胞内のアセチル化タンパク質を増幅した上で、アセチル化リジン抗体による免疫沈降と質量分析による解析を行い、多くの新規アセチル化タンパク質を見いだした。中でも SV40 がんタンパク質 Large T 抗原、転写終結の Cleavage factor、ポリ (A) ポリメラーゼなどがアセチル化によって活性制御されていることを見いだした。

### (2) 新規HDAC阻害剤の開発と作用機構

亜鉛と相互作用する部分をさまざまな官能基に置き換え、また Cap 部位に相当する環状テトラペプチドのアミノ酸をさまざまな非天然アミノ酸に置換することにより、多数の新規化合物を合成し、評価した。その結果、亜鉛配位子としてレトロヒドロキサム酸、ケトン、アニリド、チオエーテル、チオエステルなどを見だし、また Cap 部位のアミノ酸の置換により、毒性を大きく減ずることに成功した。その結果、特に優れた阻害剤として Ky-2 を得た。

### (3) 新規クロマチン調節因子の同定

FR901464の構造活性相関研究から本物質のメチルアセタール体が安定性、活性ともに高い物質であることがわかった。そこでこの化合物をスプライソタチン A (SSA) と名付け、SSAのビオチン化誘導体を用いて結合タンパク質を探索したところ、スプライソソームの構成要素の一つである SF3b 複合体を同定した。各種確認実験の結果、FR901464 および SSA の標的は SF3b であり、SF3b の阻害の結果、スプライシングが阻害されることが証明された。SSA は世界初のスプライシング阻害剤であり、その作用の結果、細胞ではクロマチン構造の変化と一部の mRNA 前駆体が翻訳され、イントロン配列がタンパク質に変換される現象が観

察された。このことから SF3b はスプライシングだけではなく、クロマチン制御や mRNA 前駆体の核内保持にも関わることが示唆された。

#### (4) SUMO 化阻害剤の探索

阻害剤の探索を行った結果、イチョウ抽出液と微生物培養液からそれぞれ SUMO 化を阻害する活性を見だし、抽出、単離、構造解析を行った結果、イチョウ抽出液中の活性はギンコール酸及びアナカルジン酸、微生物培養抽出液中の活性はケリアマイシン B によるものであると決定した。ギンコール酸は活性化酵素 E1 と結合し、E1-SUMO 複合体の形成を阻害した。一方、ユビキチン化は阻害しなかった。ケリアマイシン B についても E1 の阻害作用が認められた。これらの化合物は世界初の SUMO 化阻害剤であり、新たな抗がん剤開発のリードとなることが期待される。

#### (5) クロマチン制御物質の評価系の確立

HDAC 阻害剤の細胞での作用をリアルタイムで可視化することのできる蛍光プローブ Histac の開発に成功した。Histac のヒストン H4 部分がアセチル化されるとコンフォーメーションが変化し、FRET が変化するという原理に基づく。Histac はきちんとクロマチンに取り込まれ、内在性ヒストン H4 と同様のキネティクスでアセチル化され、蛍光強度比の変化がリアルタイムで観察された。この方法により、初めて生きた細胞で分裂中期にヒストン H4K5/K8 のアセチル化が減少することを観察することができた。また、各種 HDAC 阻害剤の細胞内 HDAC 阻害のキネティクスが明らかになった。

#### 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 42 件)

- 1) Islam, N. M., Kato, T., Nishino, N., Kim, H.-J., Ito, A., and Yoshida, M. Bicyclic peptides as potent inhibitors of histone deacetylases: Optimization of alkyl loop length. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 20: 997-999, 2010. 査読有り.
- 2) Schneider-Poetsch, T., Usui, T., Kaida, D., and Yoshida, M. Garbled messages and corrupted translations. **Nature Chem. Biol.**, 6: 189-198, 2010. 査読有り.
- 3) Narita, K., Kikuchi, T., Watanabe, K., Takizawa, T., Oguchi, T., Kudo, K., Matsuhara, K., Abe, H., Yamori, T., Yoshida, M., and Katoh, T. Total synthesis of the bicyclic depsipeptide HDAC inhibitors spiruchostatins A and B, 5''-epi-spiruchostatin B, FK228 (FR901228) and preliminary evaluation of their biological activity. **Chemistry**, 15: 11174-11186, 2009. 査読有り.
- 4) Sasaki, K., Ito, T., Nishino, N., Khochbin, S., and Yoshida, M. Real-time imaging of histone H4 hyperacetylation in living cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 106: 16257-16262, 2009. 査読有り.
- 5) Ueda, J.-y., Hwang, J.-H., Kato, T., Ochiai, A., Isshiki, K., Yoshida, M., Takagi, M., and Shin-ya, K. JBIR-17, a novel trichostatin analogue from *Streptomyces* sp. 26634. **J. Antibiotics**, 62: 283-285, 2009. 査読有り.
- 6) Zhou, J., Vos, C. C., Gjyzezi, A., Yoshida, M., Khuri, F. R., Tamanoi, F., and Giannakakou, P. The protein farnesyltransferase regulates HDAC6 activity in a microtubule-dependent manner. **J. Biol. Chem.**, 284: 9648-9655, 2009. 査読有り.
- 7) Tamura, S., Shiomi, A., Kaneko, M., Ye, Y., Yoshida, M., Yoshikawa, M., Kimura, T., Kobayashi, M., and Murakami, N. New Rev-export inhibitor from *Alpinia galanga* and structure-activity relationship. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 19: 2555-2557, 2009. 査読有り.
- 8) Ho, C. H., Magtanong, L., Barker, S. L., Gresham, D., Nishimura, S., Natarajan, P., Koh, J. L. Y., Proter, J., Gray, C. A., Andersen, R. J., Giaever, G., Nislow, C., Andrews, B., Botstein, D., Graham, T. R., Yoshida, M., and Boone, C. A molecular barcoded yeast ORF library enables mode-of-action analysis of bioactive compounds. **Nature Biotechnol.**, 27: 369-377, 2009. 査読有り.
- 9) Fukuda, I., Ito, A., Hirai, G., Nishimura, S., Kawasaki, H., Saitoh, H., Kimura, K.-i., Sodeoka, M., and Yoshida, M. Ginkgolic acid inhibits protein SUMOylation by blocking formation of the E1-SUMO intermediate. **Chem. Biol.**, 16: 133-140, 2009. 査読有り.
- 10) Fukuda, I., Ito, A., Uramoto, M., Saitoh, H., Kawasaki, H., Osada, H., and Yoshida, M. Kerriamycin B inhibits protein SUMOylation. **J. Antibiotics**, 62: 221-224, 2009. 査読有り.
- 11) Nishino, N., Shivashimpi, G. M., Soni, P. B., Bhuiyan, M. P. I., Kato, T., Maeda, S., Nishino, T. G., and Yoshida, M. Interaction of aliphatic cap group in inhibition of histone deacetylases by cyclic tetrapeptides. **Bioorg. Med. Chem.**, 16: 437-445, 2008. 査読有り.
- 12) Matthias, P., Yoshida, M., and Khochbin, S. HDAC6 a new cellular stress surveillance factor. **Cell Cycle**, 7: 7-10, 2008. 査読有り.
- 13) Nakao, Y., Narazaki, G., Hoshino, T., Maeda, S., Yoshida, M., Maejima, H., and Yamashita, J. K. Evaluation of antiangiogenic activity of azumamides by the in vitro vascular organization model using mouse-induced pluripotent stem (iPS) cells. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 18: 2982-2984, 2008. 査読有り.
- 14) Dohi, Y., Ikura, T., Hoshikawa, Y., Katoh, Y., Ota, K., Nakanome, A., Muto, A., Omura, S., Ohta, T., Ito, A., Yoshida, M., Noda, T., and Igarashi, K.

- Bach1 inhibits oxidative stress-induced cellular senescence by impeding p53 function on chromatin. **Nature Struct. Mol. Biol.**, *15*: 1246-1254, 2008. 査読有り.
- 15) Crabb, S. J., Howell, M., Rogers, H., Ishfaq, M., Yurek-George, A., Carey, K., Pickering, B. M., East, P., Mitter, R., Maeda, S., Johnson, P. W., Townsend, P., Shin-ya, K., Yoshida, M., Ganesan, A., and Packham, G. Characterisation of the *in vitro* activity of the depsipeptide histone deacetylase inhibitor spiruchostatin A. **Biochem. Pharmacol.**, *76*: 463-475, 2008. 査読有り.
- 16) Hoshino, I., Matsubara, H., Komatsu, A., Akutsu, Y., Nishimori, T., Yoneyama, Y., Murakami, K., Sakata, H., Matsushita, K., Miyazawa, Y., Brooks, R., Yoshida, M., and Ochiai, T. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. **Oncology**, *75*: 113-119, 2008. 査読有り.
- 17) Kamemura, K., Ito, A., Shimazu, T., Matsuyama, A., Maeda, S., Yao, T.-P., Horinouchi, S., Khochbin, S., and Yoshida, M. Effects of downregulated HDAC6 expression on the proliferation of lung cancer cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, *374*: 84-89, 2008. 査読有り.
- 18) Nishino, T. G., Miyazaki, M., Hoshino, H., Miwa, Y., Horinouchi, S., and Yoshida, M. 14-3-3 regulates the nuclear import of class IIa histone deacetylases. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, *377*: 852-856, 2008. 査読有り.
- 19) Lo, C.-W., Kaida, D., Nishimura, S., Matsuyama, A., Yashiroda, Y., Taoka, H., Ishigami, K., Watanabe, H., Nakajima, H., Tani, T., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Inhibition of splicing and nuclear retention of pre-mRNA by spliceostatin A in fission yeast. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, *364*: 573-577, 2007. 査読有り.
- 20) Shimazu, T., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Multiple histone deacetylases and the CREB-binding protein regulate pre-mRNA 3'-end processing. **J. Biol. Chem.**, *282*: 4470-4478, 2007. 査読有り.
- 21) Tsuchiya, A., Tashiro, E., Yoshida, M., and Imoto, M. Involvement of protein phosphatase 2A nuclear accumulation and subsequent inactivation of activator protein-1 in leptomycin B-inhibited cyclin D1 expression. **Oncogene**, *26*: 1522-1532, 2007. 査読有り.
- 22) Shivashimpi, G. M., Amagai, S., Kato, T., Nishino, N., Maeda, S., Nishino, T. G., and Yoshida, M. Molecular design of histone deacetylase inhibitors by aromatic ring shifting in chlamydocin framework. **Bioorg. Med. Chem.**, *15*: 7830-7839, 2007. 査読有り.
- 23) Lee, S., Shinji, C., Ogura, K., Shimizu, M., Maeda, S., Sato, M., Yoshida, M., Hashimoto, Y., and Miyachi, H. Design, synthesis, and evaluation of isoindolinone-hydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, *17*: 4895-4900, 2007. 査読有り.
- 24) Kaida, D., Motoyoshi, H., Tashiro, E., Nojima, T., Hagiwara, M., Ishigami, K., Watanabe, H., Kitahara, T., Yoshida, T., Nakajima, H., Tani, T., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. **Nature Chem. Biol.**, *3*: 576-583, 2007. 査読有り.
- 25) Yurek-George, A., Cecil, A. R. L., Mo, A. H. K., Wen, S., Rogers, H., Habens, F., Maeda, S., Yoshida, M., Packham, G., and Ganesan, A. The first biologically active synthetic analogues of FK228, the depsipeptide histone deacetylase inhibitor. **J. Med. Chem.**, *50*: 5720-5726, 2007. 査読有り.
- 26) Hoshino, H., Nishino, T. G., Tashiro, S., Miyazaki, M., Ohmiya, Y., Igarashi, K., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Corepressor SMRT and class II histone deacetylases promote Bach2 nuclear retention and formation of nuclear foci that are responsible for local transcriptional repression. **J. Biochem. (Tokyo)**, *141*: 719-727, 2007. 査読有り.
- 27) Jeon, E.-J., Lee, K.-Y., Choi, N.-S., Lee, M.-H., Kim, H.-N., Jin, Y.-H., Ryoo, H.-M., Choi, J.-Y., Yoshida, M., Nishino, N., Oh, B.-C., Lee, K.-S., Lee, Y. H., and Bae, S.-C. Bone morphogenetic protein-2 stimulates Runx2 acetylation. **J. Biol. Chem.**, *281*: 16502-16511, 2006. 査読有り.
- 28) Masumi, A., Fukazawa, H., Shimazu, T., Yoshida, M., Ozato, K., Komuro, K., and Yamaguchi, K. Nucleolin is involved in interferon Regulatory Factor-2 dependent transcriptional activation. **Oncogene**, *25*: 5113-5124, 2006. 査読有り.
- 29) Shimazu, T., Komatsu, Y., Nakayama, K. I., Fukazawa, H., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Regulation of SV40 large T antigen stability by reversible acetylation. **Oncogene**, *25*: 7391-7400, 2006. 査読有り.
- 30) Matsuyama, A., Arai, R., Yashiroda, Y., Shirai, A., Kamata, A., Sekido, S., Kobayashi, Y., Hashimoto, A., Hamamoto, M., Hiraoka, Y., Horinouchi, S., and Yoshida, M. ORFeome cloning and global analysis of protein localization in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. **Nature Biotechnol.**, *24*: 841-847, 2006. 査読有り.
- 31) Tokunaga, K., Shibuya, T., Ishihama, Y., Tadakuma, H., Ide, M., Yoshida, M., Funatsu, T., Ohshima, Y., and Tani, T. Nucleocytoplasmic transport of fluorescent mRNA in living mammalian cells: nuclear mRNA export is coupled to ongoing

- gene transcription. **Genes Cells**, *11*: 305-317, 2006. 査読有り.
- 32) Bhuiyan, M. P., Kato, T., Okauchi, T., Nishino, N., Maeda, S., Nishino, T. G., and Yoshida, M. Chlamydocin analogs bearing carbonyl group as possible ligand toward zinc atom in histone deacetylases. **Bioorg. Med. Chem.**, *14*: 3438-3446, 2006. 査読有り.
- 33) Lee, K.-H., Nishimura, S., Matsunaga, S., Fusetani, N., Ichijo, H., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Induction of a ribotoxic stress response that stimulates stress-activated protein kinases by 13-deoxytedanolide, an antitumor marine macrolide. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, *69*: 161-171, 2006. 査読有り.
- 34) Shinji, C., Maeda, S., Imai, K., Yoshida, M., Hashimoto, Y., and Miyachi, H. Design, synthesis, and evaluation of cyclic amide/imide-bearing hydroxamic acid derivatives as class-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors. **Bioorg Med Chem.**, *14*: 7625-7651. Epub 2006 Jul 7631., 2006. 査読有り.
- 35) Suzuki, T., Kouketsu, A., Itoh, Y., Hisakawa, S., Maeda, S., Yoshida, M., Nakagawa, H., and Miyata, N. Highly potent and selective histone deacetylase 6 inhibitors designed based on a small-molecular substrate. **J Med. Chem.**, *49*: 4809-4812., 2006. 査読有り.
- 36) Hirokawa, Y., Nheu, T., Grimm, K., Mautner, V., Maeda, S., Yoshida, M., Komiyama, K., and Maruta, H. Sichuan pepper extracts block the PAK1/Cyclin D1 pathway and the growth of NF1-deficient cancer xenograft in mice. **Cancer Biol Ther**, *5*: 305-309, 2006. 査読有り.
- 37) Tatematsu, K., Yoshimoto, N., Koyanagi, T., Tokunaga, C., Tachibana, T., Yoneda, Y., Yoshida, M., Okajima, T., Tanizawa, K., and Kuroda, S. i. Nuclear-cytoplasmic shuttling of a RING-IBR protein RBCK1 and its functional interaction with nuclear body proteins. **J. Biol. Chem.**, *280*: 22937-22944, 2005. 査読有り.
- 38) Col, E., Caron, C., Chable-Bessia, C., Legube, G., Gazerri, S., Komatsu, Y., Yoshida, M., Benkirane, M., Trouche, D., and Khochbin, S. HIV-Tat targets Tip60 to impair the apoptotic cell response to genotoxic stresses. **EMBO J.**, *24*: 2634-2645, 2005. 査読有り.
- 39) Lee, K.-H., Nishimura, S., Matsunaga, S., Fusetani, N., Horinouchi, S., and Yoshida, M. Inhibition of protein synthesis and activation of stress-activated protein kinases by onnamide A and theopederin B, antitumor marine natural products. **Cancer Sci.**, *96*: 357-364, 2005. 査読有り.
- 40) Kovacs, J. J., Murphy, P. J. M., Gaillard, S., Zhao, X., Wu, J.-T., Nicchitta, C. V., Yoshida, M., Toft, D. O., Pratt, W. B., and Yao, T.-P. HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor. **Mol. Cell**, *18*: 601-607, 2005. 査読有り.
- 41) Shinji, C., Nakamura, T., Maeda, S., Yoshida, M., Hashimoto, Y., and Miyachi, H. Design and synthesis of phthalimide-type histone deacetylase inhibitors. **Bioorg Med Chem Lett.**, *15*: 4427-4431., 2005. 査読有り.
- 42) Saji, S., Kawakami, M., Hayashi, S. I., Yoshida, N., Hirose, M., Horiguchi, S. I., Itoh, A., Funata, N., Schreiber, S. L., Yoshida, M., and Toi, M. Significance of HDAC6 regulation via estrogen signaling for cell motility and prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer. **Oncogene**, *24*: 4531-4539, 2005. 査読有り.
- [学会発表] (計 9 件)
- 1) Minoru Yoshida. Forward and reverse proteomic approaches for functional analysis of non-nuclear sirtuins. FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Summer Research Conferences: Histone Deacetylases and Reversible Acetylation in Signaling and Disease, 2009.8.9-14, Lucca, Italy.
- 2) 吉田 稔. 遺伝子発現とエピジェネティクスを制御する新たな分子標的の探索. 岩手医科大学、化学療法基盤情報支援班共催シンポジウム「抗がん剤創薬の新たな展開」, 2009. 1. 16, 矢巾町.
- 3) Minoru Yoshida. Splicing factor SF3b as a novel target for cancer therapy. The 13th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy, 2008.12.3-4, Tokyo, Japan.
- 4) 吉田 稔. ケミカルジェネティクスによる抗がん剤分子標的の探索. 第55回日本臨床検査医学会学術集会, 2008. 11. 27-30, 名古屋.
- 5) 吉田 稔. クロマチン機能を標的としたケミカルバイオロジー. 第67回日本癌学会学術総会, 2008. 10. 28-30, 名古屋.
- 6) Minoru Yoshida. Chemical genetics for novel anticancer microbial products. The 4th Finland-Japan Meeting on Biotechnology, 2008.10.1-10.3, Sapporo, Japan.
- 7) Minoru Yoshida. Chemical genetics of a small molecule cell cycle inhibitor that inhibits pre-mRNA splicing. The 4th Takeda Science Foundation Symposium on Pharma Sciences on the Frontiers of Chemical Biology, 2007.12.3-4, Tokyo, Japan.
- 8) 吉田 稔. Identification of a spliceosome sub-complex SF3b as a novel target for cancer therapy. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007.10.3-5, 横浜.
- 9) Minoru Yoshida. Extracellular signal- dependent protein lysine acetylation as a molecular modulator

for cellular functions. FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Summer Research Conferences, 2007.6.2-7, Snowmass Village, USA.

[図書] (計 3 件)

- 1) Akihisa Matsuyama and Minoru Yoshida. Humana Press. Methods in Molecular Biology (Methods Mol. Biol.) Vol. 577: Reverse chemical genetics methods and protocols. 2009, 11-24.
- 2) Akihiro Ito, Norikazu Nishino, and Minoru Yoshida. Humana Press, Totowa New Jersey. Histone Deacetylases: Transcriptional Regulation and Other Cellular Functions. 2006, 271-297.
- 3) 吉田 稔. シュプリンガー・フェアラーク東京. ケミカルバイオロジー・ケミカルゲノミクス. 2005, 191-207.

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を有する化合物とそれを有効成分とする医薬 (ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤およびその製造方法)

発明者: 西野憲和、吉田稔、中川純一

権利者: 九州工業大学、理化学研究所、大正製薬株式会社

種類: 特許

番号: PCT/JP2007/064873

出願年月日: 2007 年 7 月 31 日

国内外の別: 国外

名称: ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を有する化合物とそれを有効成分とする医薬

発明者: 西野憲和、吉田稔、中川純一

権利者: 九州工業大学、理化学研究所、大正製薬株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2006-239901

出願年月日: 2006 年 9 月 5 日

国内外の別: 国内

名称: HDAC 阻害活性を有する新規置換ヒドロキサム酸誘導体

発明者: 宮地弘幸、橋本祐一、進士千尋、吉田稔

権利者: 東京大学、理化学研究所

種類: 特許

番号: 特願 2005-267767

出願年月日: 2005 年 9 月 15 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤およびその製造方法

発明者: 吉田稔、西野憲和

権利者: 理化学研究所

種類: 特許

番号: EP1640380

取得年月日: 2010 年 3 月 10 日

国内外の別: 国外

名称: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤およびその製造方法

発明者: 吉田稔、西野憲和

権利者: 理化学研究所

種類: 特許

番号: US7662778

取得年月日: 2010 年 3 月 10 日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 稔 (Yoshida Minoru)

独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員

研究者番号: 80191617

(2) 研究分担者

八代田 陽子 (Yashiroda Yoko)

独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・専任研究員

研究者番号: 60360658

西野 憲和 (Nishino Norikazu)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号: 40145165

(3) 連携研究者

矢守 隆夫 (Yamori Takao)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター分子薬理部・部長

研究者番号: 60200854