

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2006～2009
 課題番号：18201041
 研究課題名（和文）脳を標的とするケミカルバイオロジー：効率的に脳移行する脳腫瘍治療薬の分子デザイン
 研究課題名（英文）Chemical biology targeting the brain: Molecular design of anticancer agents that efficiently attack brain tumors

研究代表者
 石川 智久 (Ishikawa Toshihisa)
 独立行政法人理化学研究所・オミックス基盤研究領域・客員主管研究員
 研究者番号：60193281

研究成果の概要（和文）：

治療効果が殆ど期待できず縮小もない癌に脳腫瘍があり、且つ悪性のものが多い。本研究プロジェクトにおいて我々は、血液脳関門に発現しているABCトランスポーター(ABCB1, ABCG2等)の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを実施した。また更に、これらトランスポーターを阻害する薬をデザインし、既存の抗癌剤が脳腫瘍に到達できるようにする定量的構造活性相関の解析方法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

The efficacy of cancer chemotherapy in brain tumors is substantially limited by cellular mechanisms where the blood-brain-barrier limits drug penetration into the brain. ATP-binding cassette (ABC) transporters, e.g., ABCB1 and ABCG2, play pivotal roles. In this research project, we have developed high-speed screening and quantitative structure-activity-relationship (QSAR) analysis methods to design anticancer drug molecules that efficiently target brain tumors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2007年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2008年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2009年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
総計	37,800,000	11,340,000	49,140,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：癌、脳・神経、生理活性、創薬、分子プローブ

1. 研究開始当初の背景

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。たとえ手術を行っても常に腫瘍が残っていると考えるてはならない。放射線治療は有効であるが、腫瘍周囲の正常脳に障害を与えるので限度がある。さらに、体内において脳は重要な組織であるが故に、血液中の有害な異物が正常脳へ入らないように血液脳関門があり、その関門のために化学療法薬が脳の中へ移行しづらい。

近年、薬物トランスポーターが薬物の体内動態を規定する重要な因子であるという研究証拠が蓄積しつつある。特に血液脳関門に発現しているABC(ATP-binding cassette)トランスポーターは、薬物の脳への分布において重要な「関門」的役割を担っている。さらに、薬物輸送に関与するABCトランスポーターに遺伝子多型が多く見つかっており、遺伝子多型の機能および薬物体内動態へのインパクトに関する情報が蓄積しつつある。ABCトランスポーターの中でもABC B1(P-glycoprotein/MDR1)とABC G2(BCRP/MXR/ABCP)は血液脳関門で高く発現して、生体異物に対する防御システムとして機能している。そして、これらのABCトランスポーターは薬物の脳内への移行を阻止している。例えば、癌の化学療法に広く使用されているドキソルビシン、ダウノルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、パクリタキセルはABC B1の基質であり、脳内には移行できず脳腫瘍の制癌剤ではない。また同様に、塩酸イリノテカンとイマチニブはABC G2の基質であり、これらも脳腫瘍には薬理効果が殆どない。今日使用されている制癌剤の殆どは脳腫瘍に適應されていない。従って、脳内へ移行して効率的に脳腫瘍を治療する制癌剤の開発が早急に望まれている。

一方、光線力学的療法(PDT, photodynamic therapy)は、脳腫瘍を含む多くの癌に用いられる治療法である。ABC G2は細胞内で生合成されたポルフィリンを細胞外へ輸送し、細胞内ポルフィリン濃度の調節に重要な役割をする。脳腫瘍をPDTで効果的に治療するには、ABC G2のポルフィリン排出輸送を阻害することが有効と考えられる。

2. 研究の目的

脳腫瘍に対する新規制癌剤の開発は焦眉の急である。本研究において我々は、血液脳関門に発現するABCトランスポーター(ABC B1, ABC G2等)の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを行う。またそれら薬物排出トラン

スポーターを特異的に阻害する分子プローブを探索し、脳腫瘍の化学療法や光線力学療法を向上させる方法を開拓する。その研究により、脳腫瘍の治療方法の進展に貢献する。

3. 研究の方法

ヒトABCトランスポーターの昆虫細胞における発現

ABCトランスポーターABC B1, ABC G2のcDNAをもつ遺伝子改変ウイルスをSf9昆虫細胞に感染させ、トランスポーターのタンパク質を発現させた。具体的にはABC B1またはABC G2のcDNAをもつpFastBac1ベクターをDH10Bacコンピテントセルに形質転換し、ABC G2のcDNAをバクミドに組み換えた。その後、組み換えバクミドをCellfectin試薬(Invitrogen Co.)を用いてSf9昆虫細胞に遺伝子導入することにより、ABCトランスポーターのcDNAをゲノム中にもつ遺伝子改変ウイルスを得た。Sf9昆虫細胞にこの遺伝子改変ウイルスを感染させ、ABC G2タンパク質を発現させた。ABCトランスポーターのタンパク質発現を確認するために、特異的モノクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティングを行った。

膜ベシクルを用いた輸送活性のスクリーニングABC G2またはABCC1を発現させた昆虫細胞から形質膜を調製し、その膜ベシクルの輸送活性をモニターして、阻害剤のスクリーニングを行った。石川らが開発した96ウェルプレートと自動化システムを用いた高速スクリーニングシステムを使用した(Ishikawa et al., *Methods in Enzymology* 400: 485-510, 2005)。ABC G2の基質には、放射ラベルしたメトトレキセート(MTX)を用いた。阻害剤候補化合物(フラボノイド誘導体)を加えて37°Cでインキュベーションを行った。反応開始から20分後、反応混液に、氷冷した250 mM ショ糖・2 mM EDTA・10 mM Tris/HEPES (pH7.4) 溶液1 mlを速やかに加えて、反応を停止した。その溶液を270 μlずつMillipore MultiScreen™のウェルに注いで吸引した。そして氷冷した250 mM ショ糖・10 mM Tris/HEPES (pH7.4) 溶液200 μlで各ウェルを4回洗浄した。細胞膜ベシクルに取り込まれたMTXをベーターカウンターで測定し、阻害率を計算した。

定量的構造活性相関(QSAR)解析

上述の阻害実験からトランスポーターと阻害分子との親和性が判明するが、さらに化学構造式との相関を解析する必要がある。そのためにChemical Fragmentation Codeを用いた構造活性相関の定量的解析を行なった。まず、Markush TOPFRAGソフトを利用して、各試験化合物の分子構造を特徴づけるChemical Fragmentation Codeを抽出した。そして阻害率を目的変数とし、Chemical Fragmentation Codeの有無をダミー変数として線形重回帰を行った(Ishikawa et al., *Methods in Enzymology* 400: 485-510, 2005)。その結果、トランスポーターの基質特異性と密接に関係する

Chemical Fragmentation Code の組み合わせモデルを見出した。そのモデルに基づいて、阻害率の予測値を算出して、実測値との相関を解析した。この QSAR 解析から、トランスポーターとの親和性に寄与する化学構造を割り出し、阻害剤の分子デザインの方針をたてた。

4. 研究成果

定量的構造活性相関(QSAR)解析方法の開発

我々は ABC トランスポーター ABCB1 と ABCG2 の基質特異性を定量的に解析するために高速スクリーニングおよび定量的構造活性相関(QSAR)解析を実施した。ABCG2 または ABCB1 を発現させた昆虫細胞から形質膜を調製し、その膜ベシクルの輸送活性をモニターして阻害スクリーニングを行った。その際使った高速スクリーニングシステムは我々の研究グループが開発したものである。QSAR 解析には Chemical Fragmentation Codes を用いた新規方法を開発した。その結果 ABCB1 では、複数の芳香族環が炭素鎖で結合し、それらが自由に揺らぐことのできる構造をもつ化合物が良い基質であると判明した。一方 ABCG2 では、ヘテロ環が重合して平面構造を持ち、水酸基のある化合物が基質として認識されることが明らかになった。

その QSAR 解析結果を参考にして、バクカチン誘導体に基づく ABC トランスポーター ABCB1 阻害剤の分子デザインを行った。C-アロマタキサン骨格の 9 員環エーテル化合物をリード化合物として 2,5,14 位を様々に官能基化することにより、ABCB1 阻害能力の向上を図った。ABCB1 発現細胞系で検証して、多剤耐性抑制剤の候補化合物を選定した。その研究成果に基づいて、遺伝子多型を持つ患者においても血液脳関門を通過して脳腫瘍をターゲットとする制癌剤の分子デザインが可能になった

新規 QSAR 解析方法と分子動力学計算の ABCB1 (P-gp/MDR1) への応用

ABCB1 の基質特異性をさらに解析するために、50 種類の化合物を用いて ABCB1 の ATPase 活性を測定し、基質認識に重要な官能基を同定することをめざした。その定量的解析の際に、化合物の構造を Chemical fragmentation codes で記述することにより QSAR 解析を行った。更に一塩基多型によって ABCB1 の基質特異性がどのように変化するかについても、同様の解析を行った。このような遺伝子多型に関する詳細な QSAR 解析は世界初の偉業である。

ABCB1(P-糖蛋白質/MDR1)は癌の多剤耐性に関与する ABC トランスポーターとして最初にクローニングされた。その ABCB1 の 893 番目のアミノ酸が変異することで、基質特異性は大きく影響を受けることを我々は実験

的に証明した。ゲフィチニブ(Iressa)の輸送活性は、この SNP によって大きく異なる。このことを更に解明するために、分子動力学計算を行った。ABCB1 と同様の ABC トランスポーター Sav1866 の結晶構造解析が発表されたので、それをテンプレートにして homology modeling 法でヒト ABCB1 の 3 次元構造を得た。893 番目のアミノ酸が変異する SNP 部分を含む細胞内ループの熱力学的運動を分子動力学計算によってシミュレートした。そこで、Ala893Pro (2677G>C), Ala893Ser (2677G>T), Ala893Thr (2677G>A) の変異型について、野生型(WT)との構造の違いを調べることにした。893 番目のアミノ酸を含む細胞内ループを抽出し、37°C における構造の変化を分子動力学シミュレーションにより調べたところ、非常に高い活性を示した Ala893Pro(2677G>C)ではループの構造が大きくゆがみ、Ala893Ser (2677G>T), Ala893Thr (2677G>A) ではループの先端部分がねじれた形をとることが示された。これらのループ構造の変化が、ABCB1 の ATPase 活性や基質特異性に影響を与えていると推察された。一方、日本人では 2677T アレル頻度が比較的に高く、患者の薬物動態を解析する上で重要であると考えられる。

血液脳関門を通過するカンプトテシン誘導体の分子デザイン

ABCG2 は臨床上有用な抗癌剤イリノテカン(DNA トポイソメラーゼ I 阻害型抗癌剤)の耐性に強く関与することが報告されている。我々は、SN-38 耐性ヒト小細胞肺癌細胞株に ABCG2 が過剰発現していることに注目し、輸送機能を直接証明するベシクルトランスポート測定法を用いて、SN-38 の ATP 依存による一次能動輸送を明らかにし、SN-38 に対する耐性に野性型 ABCG2 が関与していることを証明した。また癌細胞の多剤耐性を克服するため、ABCG2 の基質とならない SN-38 誘導体の分子デザインに着手した。我々は ABC トランスポーターと相互作用する化合物をスクリーニングし、独自の QSAR 解析法を用いて、基質になる化学的構造要素を導出することに成功した。ABCG2 では、ヘテロ環が重合して平面構造を持ち、水酸基のある化合物が基質として認識されることが明らかになった。したがって、DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性に影響を与えず、ABCG2 の基質認識に重要な部位だけを除外することにより、ABCG2 の基質にならない SN-38 誘導体を創出した。そしてさらに量子化学的分子軌道計算を用いて、血液脳関門を通過しやすい分子の理論的デザインを試行した。

ABCG2 (BCRP)を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬の探索

ABCG2 を阻害する化合物をスクリーニングし、その阻害様式に基づいて ABCG2 を強力に阻害するプロテインキナーゼ阻害剤を見出した。QSAR 解析結果の情報を基に、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤ロスコビチンに代表されるプリン環類縁体やチロシンリン酸化酵素阻害剤ゲフィチニブに代

表されるキナゾリン環類縁体が ABCG2 輸送活性を強く阻害することを実証した。脳腫瘍には ABCG2 を高く発現するものがあり、ABCG2 を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬は、血液脳関門を効果的に通過し悪性脳腫瘍を標的とすることができる。またさらに ABCG2 を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬は、脳腫瘍の光線力学療法の効果を上昇させる可能性が新たに見つかった。In vitro の系において、ABCG2 を過剰発現させた哺乳類細胞の光線感受性をプロテインキナーゼ阻害薬で高めることに成功した。よって新規 ABCG2 阻害剤の開発が光線力学療法との補助手段として有効であろうと考えられる。

脳腫瘍の光線力学療法への応用

光線力学的療法 (PDT, photodynamic therapy) は、脳腫瘍を含む多くの癌に用いられる治療法である。PDT には、光増感剤 (ヘマトポルフィリン誘導体) を静注した後、内視鏡を使って光線を病変部に照射する PDT と、 δ -アミノレブリン酸 (ALA) を病変部に外用して光線を照射する外用 ALA-PDT がある。ALA は、生体内でヘムの生合成過程を経由してプロトポルフィリン IX へと変換される。ALA 自体は光毒性を持たないが、プロトポルフィリン IX が光増感剤となる。これらの光増感剤は腫瘍細胞に選択的に蓄積し、光線に暴露されることで光エネルギーを吸収して励起し活性酸素種を生成する。この活性酸素種が細胞障害性を持つため、ネクローシスやアポトーシスを引き起こし、細胞死を招く。PDT は、従来の外科的手術とは異なり、低侵襲であるため患者への負担が少なく、患者の QOL の向上に非常に有効であるとして近年注目されている。

ABCG2 は細胞内で生合成されたポルフィリンを細胞外へ輸送し、細胞内ポルフィリン濃度の調節に重要な役割をする。我々は脳腫瘍本体由来の cDNA サンプルを鋳型として、ABCG2 遺伝子の発現量を定量 PCR システムで測定した。PpIX 蛍光を発しない腫瘍由来のサンプルと比較して、PpIX 蛍光を強く発する脳腫瘍のサンプルでは ABCG2 の発現レベルは約 10 分の 1 であった。PpIX 蛍光の有無に関わらず、ポルフィリン合成酵素の発現レベルに大きな差は認められなかった。一方、脳腫瘍でも蛍光を発しない領域は ABCG2 遺伝子の発現レベルが高く、ポルフィリンを蓄積しにくい状態である。したがって、そのような脳腫瘍を PDT で効果的に治療するには、ABCG2 のポルフィリン排出輸送を阻害することが有効と考えられる。PDI によって誘導される遺伝子の探索とその誘導分子機構も調べた。

総括

脳腫瘍に対する新規抗癌剤の開発は焦眉の急である。本研究において我々は、血液脳関門に発現する ABC トランスポーター (ABCB1, ABCG2 等) の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを行った。特に、プロテインキナーゼ阻害剤によって ABCG2 を阻害することにより、悪性脳腫瘍にポルフィリンを蓄積させて光線力学療法に対する感受性を向上させる方法を見出した。また、ABCG2 を阻害するプロテインキナーゼ阻害剤の構造活性相関を解析するのに Chemical fragmentation codes を用いる新規解析を確立し、さらに量子化学計算によりその定量的構造活性相関解析の妥当性を裏付ける方法を開発した。

ABC トランスポーターが血液脳関門で発現しており、それらが薬剤排出において重要な役割を担っている。我々が開発した定量的構造活性相関解析法は中枢神経指向性の薬品を探索および開発する上で重要なツールになるであろう。特にこれからの日本の社会は総人口のうち老人の占める割合が増え続け、アルツハイマー病、老人性痴呆症、ストレスによる精神傷害等の治療が早急に解決しなければならない深刻な課題となる。血液脳関門にある ABC トランスポーターの定量的構造活性相関解析は、中枢神経指向性の薬品の分子設計にとって今後さらに重要になるであろう。

一方、ABC トランスポーターは、細胞の薬物耐性や生理活性の発現に密接に関連している。現実社会で起きている抗生物質に対する新種の耐性細菌の出現や癌患者の抗癌剤耐性の問題を解決する上で重要であり、ABC トランスポーターの構造活性相関研究は新しい治療方法の開発を促進するであろう。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 38 件)

- 1) Ishikawa T, Nakagawa H, Hagiya Y, Nonoguchi N, Miyatake S, and Kuroiwa T. Key role of human ABC transporter ABCG2 in photodynamic therapy and photodynamic diagnosis. *Adv. Pharm. Sci.*, in press, 2010. 査読あり
- 2) Ishikawa T, Sakurai A, Hirano H, Lezhava A, Sakurai M, and Hayashizaki Y, Emerging new technologies in pharmacogenomics: Rapid SNP detection, molecular dynamic simulation, and QSAR analysis methods to validate clinically important genetic variants of human ABC Transporter ABCB1 (P-gp/MDR1). *Pharmacol. Ther.*, 126, 69-81, 2010. 査読あり
- 3) Saito H, An R, Hirano H, and Ishikawa T. Emerging new technology: QSAR analysis and MO calculation to characterize the interaction of protein kinase inhibitors with human ABC transporter ABCG2 (BCRP). *Drug Metab. Pharmacokin.*, 25, 72-83, 2010. 査読あり
- 4) Saito H and Ishikawa T. QSAR analysis and MO calculation to predict drug interactions with human

- ABC transporter ABCG2. *Current Trends Med. Chem.* in press, 2010. 査読あり
- 5) Saito H, Hirano H, Wangsoo Shin, Nakamura R, Osumi M, and Ishikawa T. Technical pitfalls and improvements in high-speed screening and QSAR analysis to predict drug-drug interactions of ABC transporter ABCB11 (bile salt export pump). *AAPS J.* 11(3), 581-589, 2009. 査読あり
 - 6) An R, Hagiya Y, Tamura A, Li S, Saito H, Tokushima D, and Ishikawa T. Cellular phototoxicity evoked through the inhibition of human ABC transporter ABCG2 by cyclin-dependent kinase inhibitors *in vitro*. *Pharm Res.* 26(2), 449-458, 2009. 査読あり
 - 7) Hagiya Y, Adachi T, Ogura S, An R, Tamura A, Nakagawa H, Okura I, Mochizuki T, Ishikawa T. Nrf2-dependent induction of human ABC transporter ABCG2 and hemoxygenase-1 in HepG2 cells by photoactivation of porphyrins: Biochemical implications for cancer cell response to photodynamic therapy. *J. Exp. Ther. Oncol.* 7, 153-167, 2008. 査読あり
 - 8) Sakurai A, Onishi Y, Hirano H, Seigneuret M, Obanayama K, Kim G, Liew EL, Sakaeda T, Yoshiura K, Niikawa N, Sakurai M and Ishikawa T. Quantitative SAR analysis and molecular dynamic simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1. *Biochemistry* 46(26):7678-7693, 2007. 査読あり
 - 9) Aida-Hyugaji, S., Nakagawa, H., Nomura, J., Sakurai, M., Nagashima, U., and Ishikawa, T. Theoretical Studies for Molecular Modeling of New Camptothecin Analogues. *Croat. Chemica. Acta*, **80**(2),277-281, 2007. 査読あり
 - 10) Ishikawa T, Ikegami Y, Sano K, Nakagawa H and Sawada S. Transport mechanism-based drug molecular design: novel camptothecin analogues to circumvent ABCG2-associated drug resistance of human tumor cells. *Curr. Pharm. Des.* 12(3):313-325, 2006. 査読あり
 - 11) Nakagawa H, Saito H, Ikegami Y, Aida-Hyugaji S, Sawada S and Ishikawa T. Molecular modeling of new camptothecin analogues to circumvent ABCG2-mediated drug resistance in cancer. *Cancer Lett.* 234(1):81-89, 2006. 査読あり
 - 12) Hirano H, Kurata A, Onishi Y, Sakurai A, Saito H, Nakagawa H, Nagakura M, Tarui S, Kanamori Y, Kitajima M and Ishikawa T. High-Speed Screening and QSAR Analysis of Human ATP-Binding Cassette Transporter ABCB11 (Bile Salt Export Pump) To Predict Drug-Induced Intrahepatic Cholestasis. *Mol. Pharm.* 3(3):252-265, 2006. 査読あり
 - 13) Saito H, Hirano H, Nakagawa H, Fukami T, Oosumi K, Murakami K, Kimura H, Kouchi T, Konomi M, Tao E, Tsujikawa N, Tarui S, Nagakura M, Osumi M and Ishikawa T. A new strategy of high-speed screening and quantitative structure-activity relationship analysis to evaluate human ATP-binding cassette transporter ABCG2-drug interactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **317**(3):1114-1124, 2006. 査読あり
- など
- [学会発表] (計 53 件)
- 1) Saito, H., Hirano, H., Ishikawa, T. “QSAR-based prediction and identification of novel dual inhibitors against ABCG2/BCRP and protein kinases”. 3rd FEBS Special Meeting on ABC Proteins, Innsbruck, Austria, 2010.3.4.
 - 2) Nakagawa, H., Wakabayashi-Nakao, K., Tamura, A., Toyoda, Y., Koshihara, S., Furukawa, T., Ishikawa, T. “The impacts of posttranslational modifications and non-synonymous SNPs on the protein stability of human ABC transporter ABCG2 protein in culture cells” 3rd FEBS Special Meeting on ABC Proteins, Innsbruck, Austria, 2010.3.4.
 - 3) Nakagawa, H., Wakabayashi-Nakao, K., Tamura, A., Ishikawa, T. “N-linked glycosylation stabilizes the *de novo* synthesized human ABC transporter ABCG2 protein” 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, Japan, 2009.10.3
 - 4) Saito, H., Nakagawa, H., Ishikawa, T. “Three-Dimensional SAR analysis of protein kinase inhibitors identified by QSAR analysis of human ABC transporter ABCG2” 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, Japan, 2009.10.3
 - 5) Hagiya, Y., Adachi, T., Ogura, S., An, R., Tamura, I., Nakagawa, H., Okura, I., Mochizuki, T., Ishikawa, T. “Nrf2-dependent Induction of Human ABC Transporter ABCG2 and Heme oxygenase-1 in HepG2 cells by Photoactivation of Porphyrins: Biochemical Implications for Cancer Cell Response to Photodynamic Therapy” The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, Japan, 2009.5.25
 - 6) Saito, H., Hirano, H., Ishikawa, T. “Identification and Inhibitory Characterization of Protein Kinase Inhibitors Based on QSAR Analysis of Human ABC Transporter ABCG2” The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, Japan, 2009.5.25
 - 7) Ishikawa, T. “Pharmacogenomics and QSAR analysis of human ABC transporter ABCG2” SymCYP Seminar, Tokyo, Japan, 2008.12.10
 - 8) Ishikawa, T. “SAR in ABC transporters” AAPS Annual Meeting, Atlanta, USA, 2008.11.19
 - 9) Ishikawa, T. “Transporter mechanism-based drug molecular design: High-speed screening, QSAR

analysis and molecular orbital calculation”
IPAB/AHeDD Symposium, Tokyo, Japan,
2008.10.17

- 10) Ishikawa, T. “Basic research and current knowledge on BCRP” FDA Critical Path Transporter Workshop, Bethesda, MD, USA 2008.10.2
- 11) Ishikawa, T. “Pharmacogenomics of human ABC transporters: functional validation and detection of clinically important SNPs” National Cancer Institute (NCI), NIH, Bethesda, MD, USA, 2008.9.30
- 12) Ishikawa, T. “Human ABC transporter ABCG2: in vitro assay methods for drug molecular design and clinical application of pharmacogenomics” AstraZeneca Seminar, Wilmington, USA, 2008.9.28.

など

[図書] (計 15 件)

- 1) 石川智久 MRP1 (ABCC1) 「薬物トランスporter活用ライブラリー 機能・輸送基質から創薬・臨床応用まで」 (乾賢一・編) 羊土社 pp.136-139, 2009.
- 2) 石川智久 創薬スクリーニング: 発現系の構築から創薬への応用 「薬物トランスporter活用ライブラリー 機能・輸送基質から創薬・臨床応用まで」 (乾賢一・編) 羊土社 pp.158-163, 2009.
- 3) 萩谷祐一郎、足立達彦、小倉俊一郎、安 然、田村藍、中川大、望月徹、石川智久 ポルフィリンの光励起によるヒトABCトランスporter-ABCG2 とヘムオキシゲナーゼの誘導におけるNrf2 の役割 *ポルフィリン*18(1), 12-18, 2009.
- 4) 足立達彦、萩谷祐一郎、中川大、石川智久 天然物及び食品添加物による細胞内レドックス制御機構の温故知新 *Foods & Food Ingredients Journal of Japan* 214, 35-47, 2009
- 5) 齊藤光、石川智久 プロテインキナーゼとABCトランスporterを標的とした分子標的医薬の開発とその戦略 「*バイオ医薬の開発技術とシーズ*」 山本重夫 監修 シーエムシー出版 pp.12-21, 2008.

など

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

- 1) 名称: 抗ガン剤耐性克服剤
発明者: 平野益治、山川富雄、石川智久、齊藤光
権利者: 日本ケミファ株式会社

種類: PCT/WO

番号: PCT/WO2007/148835 A1

公開年月日: 2007.12.27

国内外の別: 国外

2) 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: 国内出願

番号: 特願 2006-167002

出願年月日: 2006.06.16

国内外の別: 国内

3) 名称: 化合物の生理活性の定量的予測方法

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: PCT 国際出願

番号: PCT/JP2006/313076

出願年月日: 2006.06.30

国内外の別: 国外

4) 名称: 遺伝子多型の検出方法および薬物のスクリーニング方法

発明者: 石川智久、櫻井亜季、田村藍

権利者: 国立大学法人東京工業大学 (米国を除く
全ての指定国)

石川智久、櫻井亜季、田村藍 (米国のみ)

種類: PCT 国際出願

番号: PCT/JP2006/317598

出願年月日: 2006.08.30

国内外の別: 国外

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・オミックス基盤研究
領域・客員主管研究員 (前・東京工業大学・大学
院生命理工学研究科・教授)

研究者番号: 60193281

(2) 連携研究者

櫻井 実 (Sakurai Minoru)

東京工業大学・バイオ研究基盤支援総合センタ
ー・教授

研究者番号: 50162342

土井 隆行 (Doi Takayuki)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 90212076

中川 大 (Nakagawa Hiroshi)

東京工業大学・生命理工学研究科・助手

研究者番号: 40397039