

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：72602

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19487

研究課題名(和文) 非典型核酸形態が惹起するがん種横断的脆弱性の分子基盤と治療応用

研究課題名(英文) Molecular basis for the cross-sectional vulnerability of various cancers elicited by atypical nucleic acid configuration and its therapeutic application

研究代表者

清宮 啓之 (Seimiya, Hiroyuki)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 分子生物治療研究部・部長

研究者番号：50280623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：ある種のがん細胞はグアニン4重鎖(G4)と呼ばれる特殊な核酸高次構造の安定化に対して顕著な脆弱性を示すが、その仕組みは明らかでない。本研究では、G4安定化化合物(G4リガンド)に高い感受性を示すがん細胞と耐性を示すがん細胞を比較解析することで、G4リガンドPhen-DC3の耐性因子としてトランスポータータンパク質ABCG2を同定した。さらに、G4リガンド耐性ががん細胞において、siRNAによってノックダウンするとG4リガンド耐性が低下する候補遺伝子Xを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん薬物療法を発達させるうえで、革新的新薬の創製と精度の高い効果予測法の確立が求められている。神経膠芽腫および膵がんはいずれも難治がんの代表格であり、これらの新薬開発は喫緊の課題である。本研究は、G4リガンドが神経膠芽腫に加えてある種の膵がんにも有効な創薬シーズである可能性を示した。さらに、本研究で同定されたG4リガンド感受性規定候補因子が同剤の治療効果を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Some types of cancer cells exhibit significant vulnerability to stabilization of G-quadruplex (G4), an atypical higher-order structure of nucleic acids. However, the molecular mechanism for such selective anti-proliferative effect remains elusive. In this study, we performed comparative analyses on G4-stabilizing chemical (G4 ligand)-sensitive and resistant cancer cells and identified ABCG2, a member of the ABC transporter family, as a resistant factor to a synthetic G4 ligand. Furthermore, we identified a candidate gene X, which knockdown by siRNAs alleviates resistance of cancer cells to G4 ligands.

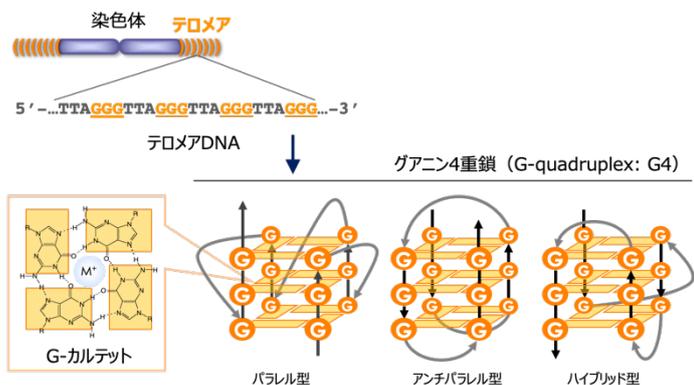
研究分野：腫瘍生物学

キーワード：グアニン4重鎖 がん細胞 薬剤感受性 核酸

1. 研究開始当初の背景

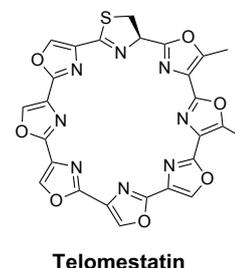
(1) グアニン4重鎖とは？

直鎖状染色体末端のキャップ構造であるテロメアの反復塩基配列 (TTAGGG)_n は、生理的濃度の1価イオン (K⁺もしくはNa⁺) の存在下において、グアニン4重鎖 (G-quadruplex: G4) と呼ばれる特殊な高次構造を形成することが知られている。G4は、連続したグアニン配列のストランドの向き (トポロジー) により、パラレル型・アンチパラレル型・ハイブリッド型の3種類に分類される (右図)。G4はテロメア配列以外でも概ね [G₂₋₄-X₁₋₇]_n を満たす塩基配列で形成され、ヒトゲノム上に約37万ヶ所存在するとされている。この構造はヘリカーゼなどの細胞内因子の働きによって解消されない限り、DNAの複製やRNAの転写の妨げになると考えられている。G4はDNAのみならずRNA上でも形成される。特にメッセンジャーRNAの5'非翻訳領域で形成されるG4の動態は、翻訳開始因子eIF4Aなどのヘリカーゼの働きによって制御され、当該タンパク質の翻訳効率や発がんに影響を与えることが報告されている (Wolfe et al. *Nature*, 513: 65-70, 2014)。G4を特異的に認識する1本鎖抗体を用いたクロマチン免疫沈降シーケンシング (ChIP-seq)、あるいは免疫組織染色により、G4は転写が盛んな部位、とりわけがん関連遺伝子部位に豊富に存在することを示した報告 (Hansel-Hertsch et al. *Nat Genet*, 48: 1267-1272, 2016) や、がん細胞ではG4形成が亢進していると結論づけた報告もあるが、その普遍性および病理的意義・機能的意義は明らかでない。



(2) グアニン4重鎖の安定化による制がん

我々は、放線菌 *Streptomyces Anulatus* 由来のG4安定化化合物 (以下、G4リガンド) であるテロメスタチン (telomestatin, 右図) およびその合成誘導体 oxazole telomestatin derivatives (OTDs) が、テロメアなどでDNA損傷を引き起こし、難治がんの一種である神経膠芽腫のがん幹細胞 (神経膠腫幹細胞) を選択的に殺傷することを報告してきた (Miyazaki et al. *Clin Cancer Res*, 18: 1268-1280, 2012; Hasegawa et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 471: 75-81, 2016; Nakamura et al. *Sci Rep*, 7: 3605, 2017)。その分子メカニズムとして、神経膠腫幹細胞はG4の安定化に伴う複製ストレスに対して脆弱性を示すことを明らかにしてきた。我々はさらに、上述のテロメスタチン系のG4リガンドが、様々な臓器由来のヒトがん細胞50株のうち、難治がんである肺がん・膵がん・神経膠芽腫を含む約3割のがん細胞株に対してのみ、強い増殖抑制効果を発揮すること、また、ヒトがん細胞株を移植した免疫不全マウス (ゼノグラフトマウス) モデルにおいて、生体に大きな毒性を与えることなく制がん効果を発揮することを見出した。これらのことから、G4リガンドに対して特に強い感受性 (超感受性: hypersensitivity) を示すがん細胞株では、正常細胞およびその他のG4リガンド耐性がん細胞株と比較して、何らかのシステム変換 (例としてゲノム安定化機構の分子変化や特定のシグナル伝達経路への依存化など) をきたしており、このシステムに「G4安定化に対する脆弱性」が潜んでいる可能性が推定される。しかしながら、その実態は不明である。



2. 研究の目的

本研究では、生体内で形成と解消の平衡状態にあると予想されるG4構造を化合物で安定化したときに、難治がんを含む特定のがん細胞株でのみ強力な増殖抑制効果が得られるのは何故か、を解明することを目的とする。これにより、G4リガンド超感受性がん細胞の生存・増殖システムに刻み込まれた、「G4の安定化に伴って露呈する脆弱性」の本質に迫りたい。

具体的な達成目標は、以下の2点である。第1に、種々のG4リガンドに共通して超感受性を示すがん細胞株を同定した上で、これらの細胞株はどのような特徴をもつのかを明らかにする。第2に、上記で明らかにした特徴のうち、G4リガンドに対する感受性を規定する細胞内因子を突き止め、その具体的な分子作用メカニズムを明らかにする。本研究によって得られる成果は、従来のゲノム・エピゲノム研究の軸である核酸の「塩基配列」あるいは「化学修飾」でなく、核酸の『形態』によるゲノム機能制御を提唱するばかりでなく、革新的創薬シーズとしてのG4リガンドの作用機序の理解ならびに効果予測診断への応用につながるかと期待される。

3. 研究の方法

(1) G4リガンド超感受性がん細胞株の同定およびG4安定化に対する応答

様々な臓器由来のヒトがん細胞株50種類 (肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、脳

腫瘍、腎臓がん、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん) について、前項 1. (2) で述べたテロメスタチン系以外の合成 G4 リガンドである Phen-DC3 [N2, N9-Bis(1-methylquinolin-3-Y1)-1, 10-phenanthroline-2, 9-dicarboxamide] の増殖抑制効果を CellTiter-Glo アッセイにて測定した。これらの結果から、テロメスタチン系およびそれ以外の種々の G4 リガンドに共通して超感受性を示すがん細胞株および耐性がん細胞株を選定し、これらに G4 リガンドを処理したときの DNA 損傷応答を間接的免疫蛍光染色にて観察した。また、このときの網羅的遺伝子発現変化について、GeneChip マイクロアレイ (Human Genome U133 Plus 2.0 Array) を用いて解析した。

(2) G4 リガンドに対する獲得耐性細胞の樹立と超感受性親株細胞との比較

前項(1)で同定した G4 リガンド超感受性がん細胞株に亜致死濃度、すなわち、ほとんどの細胞が死滅するが、ごく僅かな生残細胞の再増殖が許容される濃度 (100 nM および 1,000 nM の 2 通りで実施) の Phen-DC3 を長期間継続処理することで、獲得耐性 (acquired resistance) ががん細胞株を樹立した。その後、親株の超感受性細胞およびこれらの獲得耐性細胞株について、種々の G4 リガンド (テロメスタチン、60TD、Phen-DC3) および抗がん剤 (ゲムシタビン、パクリタキセル) に対する感受性を調べた。

(3) G4 リガンドに対する超感受性を規定する分子基盤の検証

前項(2)で樹立した Phen-DC3 耐性細胞株について、GeneChip マイクロアレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。抽出された変動遺伝子群について遺伝子オンロジー解析を実施するとともに、発現変動が特に著しかった遺伝子については、RNA 発現量を逆転写リアルタイム PCR 法で、タンパク質発現量をウェスタンブロット法でそれぞれ検証した。さらに、獲得耐性がん細胞株を同遺伝子産物の機能阻害剤 (後述) で処理し、G4 リガンド耐性が解消されるかどうかを調べた。一方、これらの細胞株における G4 リガンドの細胞内への取り込みについて、蛍光標識した G4 リガンドで処理した細胞の蛍光顕微鏡観察にて評価した。

4. 研究成果

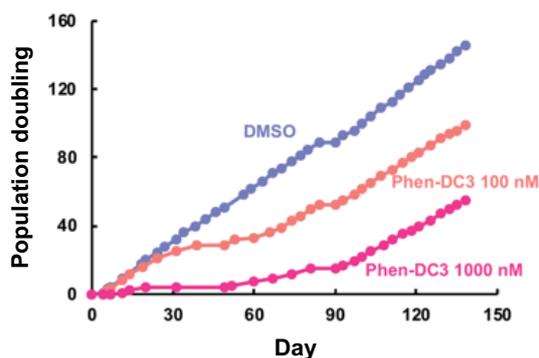
(1) G4 リガンド超感受性がん細胞株の同定および G4 安定化に対する応答

ヒトがん細胞株 50 種類の合成 G4 リガンド Phen-DC3 に対する感受性データを取得し、テロメスタチン系 G4 リガンドに対する感受性データと統合して解析した結果、これらの G4 リガンドに感受性を示すがん細胞 8 株 (肺がん 3 株、膵臓がん 2 株、神経膠芽腫 2 株、乳がん 1 株) および耐性を示す細胞 6 株 (肺がん 2 株、乳がん・卵巣がん・腎臓がん・前立腺がん各 1 株) を同定した。興味深いことに、これらの感受性がん細胞株は G4 リガンド処理によって DNA 損傷応答 (γ H2AX および 53BP1 タンパク質の核内フォーカス形成) を起こすものと起こさないものに大別された。特に、G4 リガンドに超感受性を示した膵臓がん細胞株は、陽性対照として用いた DNA 損傷薬剤であるエトポシドの刺激により顕著な DNA 損傷応答を示したが、G4 リガンド処理では同応答を全く示さなかった。これらのことから、G4 リガンドはがん細胞株によっては DNA 以外の標的に作用している可能性が示唆された。

そこで、この膵臓がん細胞株を含む G4 リガンド感受性がん細胞株にテロメスタチンや Phen-DC3 を処理し、RNA を抽出して網羅的遺伝子発現解析を行った。遺伝子オンロジー解析の結果、これらの G4 リガンドはミトコンドリアの機能に関わる遺伝子群の発現を変動させることが判明した。とりわけ、G4 形成配列を多く含むミトコンドリアゲノム由来の遺伝子発現が顕著に変動した。この結果を受け、MitoTracker 蛍光染色およびフラックスアナライザーにて細胞を精査したが、G4 リガンドがミトコンドリアの機能を直接阻害していることを示す明確な所見は得られなかった。以上の結果から、G4 形成配列を多く含むミトコンドリアゲノム由来の遺伝子発現は G4 リガンドの薬効に結びつく機能的標的イベントとはならないものの、その発現変動は同剤の薬力学的バイオマーカーとして利用できる可能性があると考えた。

(2) G4 リガンドに対する獲得耐性細胞の樹立と超感受性親株細胞との比較

上述の G4 リガンド超感受性膵臓がん細胞株に対して、Phen-DC3 を亜致死濃度 (100 nM および 1,000 nM) で長期間継続処理することにより、同剤に対して安定的に耐性を示す細胞株 (R100、R1000: 右図のオレンジおよびピンクのグラフ) を樹立することに成功した。これらの耐性細胞株は親株細胞株および対照として DMSO 処理細胞株と同等の増殖速度を保持しており (右図)、細胞増殖の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) の比で、8 倍から 21 倍の Phen-DC3 耐性を示すことが確認された。さらに、Phen-DC3 以外の G4 リガンドであるテロメスタチンおよび合成テロメスタチン誘導体 (60TD) に対しても、それぞれ 1.5~6.8 倍および 3.4~13 倍の交差耐性を示した。いずれの場合も、100 nM よりも 1,000 nM の Phen-DC3 の継続処理によって樹立された R1000 の方が、より強い G4 リガンド耐性を示した。



一方、これらの耐性細胞株は、その他の古典的な細胞傷害性抗がん剤であるゲムシタビンおよびパクリタキセルに対しては全く耐性を示さなかった。これらの結果から、得られた Phen-DC3 耐性細胞株は、G4 リガンドに対して選択的に耐性を獲得していると判断した。

(3) G4 リガンドに対する超感受性を規定する分子基盤の検証

上述の G4 リガンド耐性膵臓がん細胞株および親株細胞株について、GeneChip マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を実施したところ、前者で過剰発現し、Phen-DC3 耐性をもたらす因子として ABC トランスポーターファミリーの一員である ABCG2/BCRP が同定された。同因子の過剰発現はタンパク質レベルでも確認された。ABCG2 阻害剤である fumitremorgin C (FTC) は同細胞の Phen-DC3 耐性を部分的に克服したが、Phen-DC3 の GI50 値は親株細胞と同等レベルにまでは低下しなかった。一方、重要なことに、同耐性細胞のテロメスタチン系 G4 リガンドに対する耐性は FTC では克服されなかった。実際、蛍光ラベルしたテロメスタチン誘導体 60TD の細胞内イメージング解析を行ったところ、親株細胞と耐性細胞とで 60TD の細胞内への取り込みは同等であった。これらのことから、ABCG2 は Phen-DC3 の主要な耐性因子として働くが、さらに別の因子が G4 リガンド耐性に寄与していると考えられた。GeneChip マイクロアレイ解析で得た変動遺伝子群のオントロジー解析を行ったところ、親株細胞に対する Phen-DC3 の短期処理では核酸代謝に関する遺伝子群の発現が、同剤の長期処理によって樹立された G4 リガンド耐性細胞株では組織発生や分化に関わる遺伝子群の発現が、それぞれ変動していることが見出された。

これらの知見を踏まえてさらに、G4 リガンド感受性がもともと低いタイプのがん細胞株において、小分子干渉 RNA (siRNA) によってノックダウンすると G4 リガンド感受性が増強される (= 耐性が減弱化される) 候補遺伝子 X を同定した。同遺伝子は、G4 の安定化によって露呈するがん細胞の脆弱性を規定する因子である可能性が示唆された。

(4) 結語

以上のように、G4 リガンドに感受性を示すがん細胞株は、G4 構造の安定化に伴う DNA 損傷応答を惹起するものとそうでないものに分類されることが明らかとなった。後者のタイプのがん細胞株においては、より詳細な検証実験が必要ではあるものの、核酸代謝や組織発生・分化に関わる遺伝子群の発現が G4 リガンド感受性に関与している可能性が示唆された。我々はさらに、DNA 損傷以外の作用機序として、G4 形成配列を含む RNA のタンパク質への翻訳が G4 リガンドによって抑制されることを試験管レベルで明らかにしている (未発表データ)。すなわち、G4 リガンドは DNA の複製から RNA への転写、さらにはタンパク質の翻訳へと、セントラルドグマの各イベントに影響を与えており、制がん効果の根拠となる標的イベントはがん細胞ごとに異なる可能性が示唆された。本研究によって得られた候補遺伝子 X などの働きをより詳細に検証することで、G4 リガンドの作用機序および効果予測バイオマーカーに関する理解が深まり、抗悪性腫瘍薬としての G4 リガンドの開発が一層進展すると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Chuya Nakanishi, Hiroyuki Seimiya	4. 巻 In press
2. 論文標題 G-quadruplex in cancer biology and drug discovery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.03.178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Keiji Okamoto, Hiroyuki Seimiya	4. 巻 294
2. 論文標題 From the wings to the center stage of chromosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 17723-17724
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.H119.011587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Keiji Okamoto, Hiroyuki Seimiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Revisiting Telomere Shortening in Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 107-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells8020107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chiaki Fujiwara, Yukiko Muramatsu, Megumi Nishii, Kazuhiro Tokunaka, Hidetoshi Tahara, Masaru Ueno, Takao Yamori, Yoshikazu Sugimoto, Hiroyuki Seimiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Cell-based chemical fingerprinting identifies telomeres and lamin A as modifiers of DNA damage response in cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-33139-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yue Ma, Yamato Tsushima, Mai Sakuma, Shogo Sasaki, Keisuke Iida, Sachiko Okabe, Hiroyuki Seimiya, Takatsugu Hirokawa, Kazuo Nagasawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of G-quadruplex ligands for selective induction of a parallel-type topology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7375-7382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob01702f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Tankyrase and G-quadruplex as molecular targets for cancer therapy
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Telomere as the starting point of anticancer drug discovery
3. 学会等名 The 7th Symposium, RIKEN-Max Planck Joint Research Center (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 四重鎖核酸ケモプローブに対する細胞応答の解明とがん創薬への応用
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Crossroads of telomere biology and cancer drug discovery
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会コアシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Telomere as the starting point of anticancer drug discovery
3. 学会等名 LyonSE&N - ElyT Workshop 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 テロメアから始まるがん創薬
3. 学会等名 JSPS「日本におけるケミカルバイオロジーの新展開」に関する産学協力研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本啓治、清宮啓之
2. 発表標題 がんにおけるテロメア短縮のパラドクスを再考する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 分子プロファイリング支援活動のご紹介 ~小さな分子を起点とした生命科学研究のお手伝い
3. 学会等名 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 2019年度若手支援技術講習会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 テロメア非コードRNAとがん
3. 学会等名 JARI ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 Wnt/G4を標的としたがん創薬
3. 学会等名 広島大学大学院医系科学研究科セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 染色体の末端から始まるがん創薬
3. 学会等名 徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野 開講48周年記念会 篠原 勉先生 特任教授就任祝賀会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部幸子、岡本啓治、新家一男、旦 慎吾、長澤和夫、清宮啓之
2. 発表標題 制がん性グアニン四重鎖リガンドの新たな作用機序の解明
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本啓治、清宮啓之
2. 発表標題 テロメア長による遺伝子発現制御と腫瘍形態への影響
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西忠也、岡部幸子、岡本啓治、小林美月、新家一男、長澤和夫、清宮啓之
2. 発表標題 プロテオーム解析による制がん性グアニン四重鎖リガンドの標的分子の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部幸子、井上直、村松由起子、新家一男、長澤和夫、清宮啓之
2. 発表標題 グアニン四重鎖リガンドによるミトコンドリア遺伝子の発現制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 犬山慶輔、岡本啓治、右田敏郎、藤原理恵、清宮啓之
2. 発表標題 腫瘍形成におけるインターフェロン標的遺伝子ISG15の機能解明
3. 学会等名 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 2019年度成果発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sachiko Okabe, Takahiro Nakamura, Daiki Hasegawa, Reina Kojima, Keiji Okamoto, Ichiro Nakano, Kazuo Shin-ya, Kazuo Nagasawa, Hiroyuki Seimiya
2. 発表標題 Targeting glioma stem cells by pharmacological stabilization of G-quadruplexes
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Seimiya, Kazuo Shin-ya, Kazuo Nagasawa
2. 発表標題 G-quadruplex nucleic acids as a molecular target for cancer therapy
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原千明、村松由起子、矢守隆夫、杉本芳一、清宮啓之
2. 発表標題 New mode-of-action of a telomerase inhibitor MST-312 and modifiers of its anticancer efficacy
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Seimiya
2. 発表標題 G-quadruplex as a molecular target for cancer therapy
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Seimiya
2. 発表標題 Telomere as the starting point of anticancer drug discovery
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清宮啓之、新家一男、長澤和夫
2. 発表標題 グアニン4重鎖安定化物質の分子プロファイリングとがん創薬への展開
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 清宮啓之 (編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 344
3. 書名 進化するがん創薬	

1. 著者名 新家一男、清宮啓之（秋山徹、河府和義 編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/molecular_biotherapy/index.html</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考