

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05737

研究課題名(和文) in silico設計による新規制癌剤としてのGlyoxalase I阻害剤創製

研究課題名(英文) The development of Glyoxalase I inhibitors as novel cancer therapeutics by in silico methods

研究代表者

高澤 涼子 (Takasawa, Ryoko)

東京理科大学・薬学部薬学科・准教授

研究者番号：10398828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、がん細胞特異的に高発現される代謝酵素Glyoxalase I (GLO I)をターゲットとして、その阻害剤を制がん剤リード化合物として創製することである。我々は、当研究室で見出した新規GLO I阻害化合物TLSC702とヒトGLO Iとの複合体のX線結晶構造解析を行い、TLSC702の結合様式の解明に成功した。さらに、新たに数種のGLO I阻害天然有機化合物を発見した。本研究は、GLO I阻害剤の新規設計の重要な足掛かりとなるものであり、新規制がん剤開発のためのリード化合物創製において大変意義深いものであると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、AI創薬によるGLO I阻害剤の構造最適化を目指している。本研究で得られたTLSC702とGLO Iの結合様式データを用いることで、AI創薬による阻害剤の構造最適化設計が可能となる。また、新たに見出したGLO I阻害天然有機化合物の構造活性相関解析のデータもAI創薬に利用できる。これに基づいてAI創薬、有機合成展開、その実測評価のフィードバックによる最適化プロセスを実行することで迅速に新薬リード化合物にたどりつくことが可能となると考えている。本研究は、AI創薬を駆使した最適医薬分子創製の新たな道を切り拓き、ひいては真のテーラーメイド医療の実現に大きく貢献することになると期待できる。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study is to create novel inhibitors of Glyoxalase I (GLO I), which is highly expressed specifically in cancer cells, as lead compounds for anticancer agents. In this study, we analyzed the X-ray crystal structure of the complex of the human GLO I and the novel GLO I inhibitor compound TLSC702, which found in our laboratory, and succeeded in elucidating the binding mode of TLSC702 to human GLO I. Furthermore, we discovered several GLO I-inhibiting natural organic compounds. This study is an important milestone for our designing of the novel human GLO I inhibitors and the data are very significant and useful in the creation of the lead compounds for the development of novel molecular-targeted drugs for cancer therapy that inhibit GLO I enzymatic activity.

研究分野：分子生物学

キーワード：Glyoxalase I がん特異的代謝 制がん剤リード化合物 in silicoスクリーニング

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では、がんが死亡原因の第1位となっており、男女ともに2人に1人ががんに罹り、男性では4人に1人、女性では6人に1人ががんで死亡している。このような状況から、がん治療が現在の日本の医療において非常に重要視されており、がんの克服こそが、国民が望む医療の一つとなっている。このように多くのがん患者が存在するなかで、がん治療を継続的に受けている患者数は全人口の約1%となっている。日本のがん治療において、継続治療のほとんどが、化学療法や放射線療法である。しかしながら、この化学療法や放射線療法への感受性には個人差があり、化学療法が無効の場合がある。また、化学療法が有効で継続的に治療を行ったとしても、抗がん剤の継続投与のためにがん細胞が形質変化を起こし、抗がん剤耐性がん細胞が出現し、抗がん剤の効果が減弱してしまう場合もある。このような化学療法が無効の患者や抗がん剤耐性がん患者の多くが、化学療法耐性がん細胞にも高い効果を示す新たな作用機序の抗がん剤開発を強く望んでいる。そこで当研究室は、新たな作用機序の抗がん剤開発を目的とし、創薬ターゲットとしてカルボニルストレス除去システムを担う主酵素である Glyoxalase I (GLO I)に着目した。この GLO I は、解糖系の代謝副産物として生じる反応性の高いジカルボニル化合物である Methylglyoxal (MG)を無毒な S-D-Lactoylglutathione へと変換させる反応を触媒する酵素である。反応性の高いジカルボニル化合物である MG は、DNA やタンパク質を修飾し、細胞死 (アポトーシス)を誘導することが知られている。GLO I は、全ての哺乳動物細胞で一様に存在していることや、肺がん、乳がん、膵臓がん、肝臓がん、胃がん、大腸がん、および前立腺がんなどさまざまながんで高発現がみられることや、抗がん剤耐性培養がん細胞株においても高発現がみられることが報告されている。さらに、GLO I の高発現がエトポシドやアドリアマイシンなどの抗がん剤に対する抵抗性獲得に関与しているという報告もある。これらの報告から、「がんはアポトーシス抑制性疾患であり、アポトーシスを回避して無秩序な高い細胞増殖能を確保するために必要なエネルギーおよび材料の産生を、活発な嫌氣的解糖系によって行っており、その過程で生成される有害物質 MG を解毒するために、がん細胞は GLO I 発現量を増加させている」と考えて矛盾はない。

このような知見から、GLO I 阻害剤は、MG を蓄積させることによってがん細胞特異的にアポトーシスを誘導するという新しい作用機序の抗がん剤として期待される。また、最近では GLO I 活性が破骨細胞の形成に必須であるという報告もされている。さらに、マウスにおいて GLO I の過剰発現が不安様行動を増加させ、GLO I の阻害が不安様行動を減少させることも報告されている。今後さらなるバリデーションが必要ではあるが、GLO I が抗がん剤としてだけでなく、がん患者の不安を和らげる効果ももつ治療薬となることや、骨粗しょう症などの慢性骨疾患治療薬の創薬ターゲットとなることも期待されている。

このように抗がんおよび緩和ケアや骨粗しょう症治療の創薬ターゲットとして有望なヒト GLO I は、2量体構造をもち、それぞれに亜鉛 ( $Zn^{2+}$ ) を保持する金属結合酵素である。これまでに、反応基質の1つである GSH を基本骨格とする化合物が数多く開発されてきた。しかし、GSH 誘導体はペプチド骨格であり、負電荷をもつ2つのカルボキシ基が膜透過性・吸収性・安定性に影響を与えることから、抗がん剤開発のリード化合物としての臨床応用は難しいと考えられる。そこで我々は、GLO I を新規抗がん剤開発の創薬ターゲットとし、非ペプチド性の新規骨格を有する GLO I 特異的阻害剤の開発を目的として、*in silico* 手法を用いた GLO I 阻害剤候補化合物の探索を進めてきた。そして、植物由来天然有機化合物の中から、高い GLO I 阻害能を有する myricetin ( $IC_{50}=0.56 \mu M$ ) を見出し、そのファーマコフォアを用いた *in silico* スクリーニングによって新規骨格 GLO I 阻害剤リード化合物 TLSC702 ((*E*)-3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-enoic acid)を見出すことに成功した。しかしながら、TLSC702 には *in vitro* の GLO I 阻害能 ( $IC_{50}=2.0 \mu M$ ) に比べて培養がん細胞への効果が弱い (72 h treatment  $EC_{50}=145 \mu M$ ) という問題点があった。また、母核の特性上、細胞膜透過性の改善に向けた有機合成展開が困難であることが判明した。そこで、より GLO I 特異性が高く、有機合成展開の容易な新規シード化合物を探索することとした。新規骨格を有する阻害剤を探索するためには、myricetin とは異なる新規ファーマコフォアを構築する必要がある。そこで、GLO I 阻害剤探索のための新規ファーマコフォアを構築することを目的とし、myricetin ファーマコフォアを用いて、新たに天然有機化合物ライブラリの *in silico* スクリーニングを行い、新規 scaffold を有する化合物としてスチルベン骨格をもつ piceatannol ( $IC_{50}=0.76 \mu M$ ) を見出すことに成功した。piceatannol の GLO I 結合様式を *in silico* 予測したところ、活性中心において2種類の結合様式をとるという、これまでに報告されている GLO I 阻害剤にはみられない、興味深い結果が得られた (図1)。

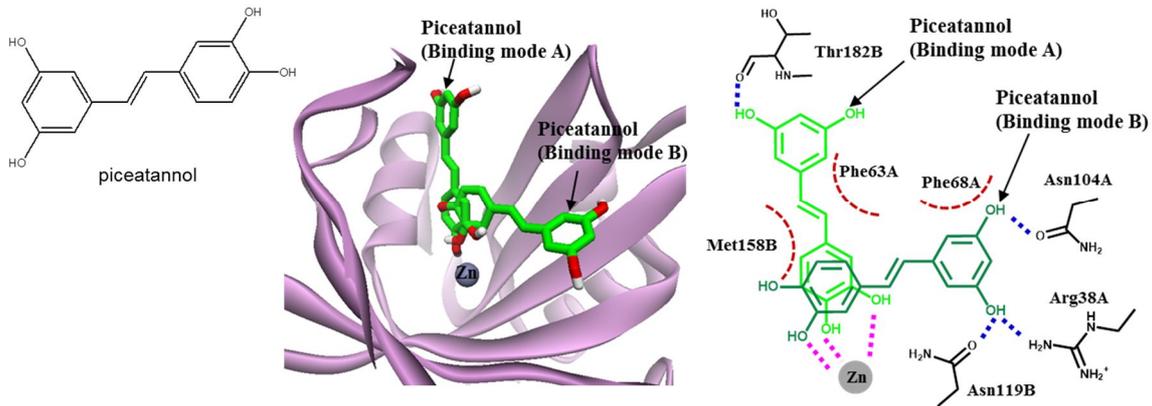


図1 piceatannol の *in silico* 予測 GLO I 結合様式

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでに我々が見出した GLO I 阻害化合物よりも GLO I 特異性が高く、有機合成展開の容易な新規シード化合物を得るために、上述した piceatannol の 2 種類の *in silico* 予測結合様式を満たす新規ファーマコフォアを構築し、より強い GLO I 結合能を有する化合物を探索、設計することを目的とした。併せて、GLO I 阻害剤ファーマコフォアの最適化に役立つ情報を蓄積することを目的とし、植物由来天然有機化合物ライブラリを対象として、ベンゼン環上にシスジオール基をもつ化合物を選出し、GLO I 阻害能を実測評価した。さらに、ファーマコフォアの精度を高めることを目的とし、当研究室で見出した新規 GLO I 阻害化合物 TLSC702 と piceatannol について、GLO I との複合体の X 線結晶構造解析を行った。また、GLO I が不安感受性に関与することが報告されていることから、piceatannol の抗不安作用についても検討することを目的とし、ストレス条件下における piceatannol の抗不安作用とがん増殖能に対する影響について担がんモデルマウスを用いて検討を行った。

## 3. 研究の方法

### *in vitro* GLO I 阻害効果の評価

GLO I 酵素反応の生成物である *S*-D-Lactoylglutathione は、240 nm に吸光をもつ。この性質を利用して、吸光度測定によって GLO I 活性を定量した。各阻害剤濃度における GLO I 阻害(%)を算出し、X 軸に阻害剤濃度の対数、Y 軸に GLO I 阻害(%)をとり、50% 阻害に対応する濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

### GLO I 阻害剤候補化合物のがん細胞への効果の評価

培養非小細胞肺癌細胞株のうち、GLO I 阻害剤高感受性の NCI-H522 細胞および低感受性の NCI-H460 細胞を用い、GLO I 阻害剤候補化合物で処理した際の細胞死誘導能について、WST assay およびトリパンブルー染色後の細胞数カウントによって評価した。また、ヒト前骨髄性白血病細胞株 HL-60 細胞を用い、同様に細胞死誘導能を評価した。

### GLO I/piceatannol および GLO I/TLSC702 複合体の X 線結晶構造解析

リコンビナントヒト GLO I タンパク質を調製し、結晶化を行った。得られた結晶を用いて、つくば Photon Factory で X 線回折実験を行った。得られた回折強度データの構造解析を分子置換法によって行った。

### piceatannol の抗不安作用とがん増殖能に対する影響に関する検討

piceatannol (1-30 mg/kg) について、C57BL/6N 雄性マウスを用い、不安関連行動を高架式十字迷路 (EPM) 試験によって評価した。また、マウス由来肺癌細胞である Lewis lung carcinoma (LLC) を  $1.0 \times 10^6$  cells 皮下投与することで担がんモデルマウスを作製し、腫瘍体積を測定することで抗がん作用を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) GLO I/inhibitor ファーマコフォア構築

当研究室で見出した新規 scaffold を有する GLO I 阻害化合物 piceatannol の *in silico* 予測 GLO I 結合様式 (2 種類) に基づき、この 2 種類の結合様式を同時に満たす新規ファーマコフォアを、LigandScout というコンピュータソフトウェアを用いて構築した。

### (2) ファーマコフォアに基づいた *in silico* スクリーニング

構築したファーマコフォアに基づき、スクリーニング化合物ライブラリの一つである ZINK lead-like ライブラリについて *in silico* スクリーニングを行ったが、残念ながらファーマコフォア

を満たす化合物を得ることができなかった。そこで、ナミキ商事の大規模化合物ライブラリにスクリーニング対象を変更し、*in silico* スクリーニングを行ったが、こちらについても残念ながらファーマコフォアを満たす化合物を得ることができなかった。既存化合物からファーマコフォアを満たす化合物を見出すことは困難であると考えられることから、新規に設計することを目指すこととした。

### (3) 植物由来天然有機化合物ライブラリを対象とした GLO I 阻害化合物の探索

piceatannol の GLO I への結合には、ベンゼン環上のシスジオール基が大きく寄与することがドッキングシミュレーションによって予測されている。そこで、上述の *in silico* スクリーニングを進めている間に、GLO I 阻害剤ファーマコフォアの最適化に役立つ情報を蓄積することを目的とし、植物由来天然有機化合物ライブラリを対象として、ベンゼン環上にシスジオール基をもつ化合物を選出し、*in vitro* 酵素アッセイによって GLO I 阻害能を実測評価した。

その結果、新たに caffeic acid phenethyl ester およびその類縁体、sulfuretin, licochalcone B を GLO I 阻害化合物として見出すことができた。このことから、シスジオール基が GLO I への結合において重要な役割をもつことが裏付けられた (図 2)。

Caffeic acid phenethyl ester およびその類縁体は、濃度依存的に NCI-H522 細胞および HL-60 細胞にアポトーシスを誘導することが確認された。また、Sulfuretin および Licochalcone B については、GLO I 阻害剤高感受性細胞である NCI-H522 細胞に対し、低感受性の NCI-H460 細胞に対してよりも有意に高い細胞死誘導能を示した。さらに、間接的 MG スカベンジャーである *N*-acetyl-L-cysteine や直接的 MG スカベンジャーである aminoguanidine を併用処理すると、Sulfuretin および Licochalcone B による細胞生存率低下は有意に抑制された。以上の結果から、Sulfuretin および Licochalcone B によるがん細胞へのアポトーシス誘導は、GLO I 阻害によるものであることが強く示唆された。

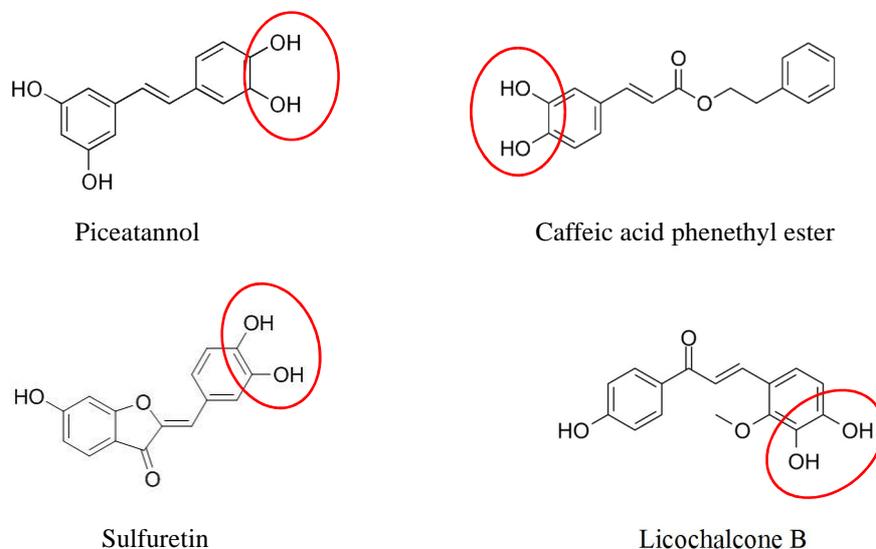
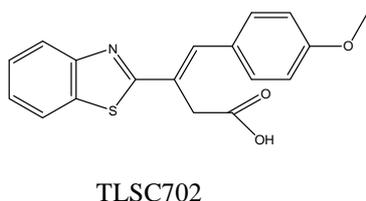


図 2 GLO I 阻害能をもつ天然有機化合物の構造式

### (3) GLO I/piceatannol および GLO I/TLSC702 複合体の X 線結晶構造解析

*in silico* スクリーニングの結果、既存化合物からファーマコフォアを満たす化合物を見出すことは困難であると考えられることから、新規に設計することを目指した。そこで、ファーマコフォアの精度を高めるために、当研究室で見出した新規 GLO I 阻害化合物 TLSC702 と piceatannol について、GLO I との複合体の X 線結晶構造解析を行った。その結果、TLSC702 の GLO I への結合様式の解明に成功した (図 3)。一方、Piceatannol についても結晶は取得できたが、残念ながら回折強度データが取得できず、結合様式の解析はできなかった。



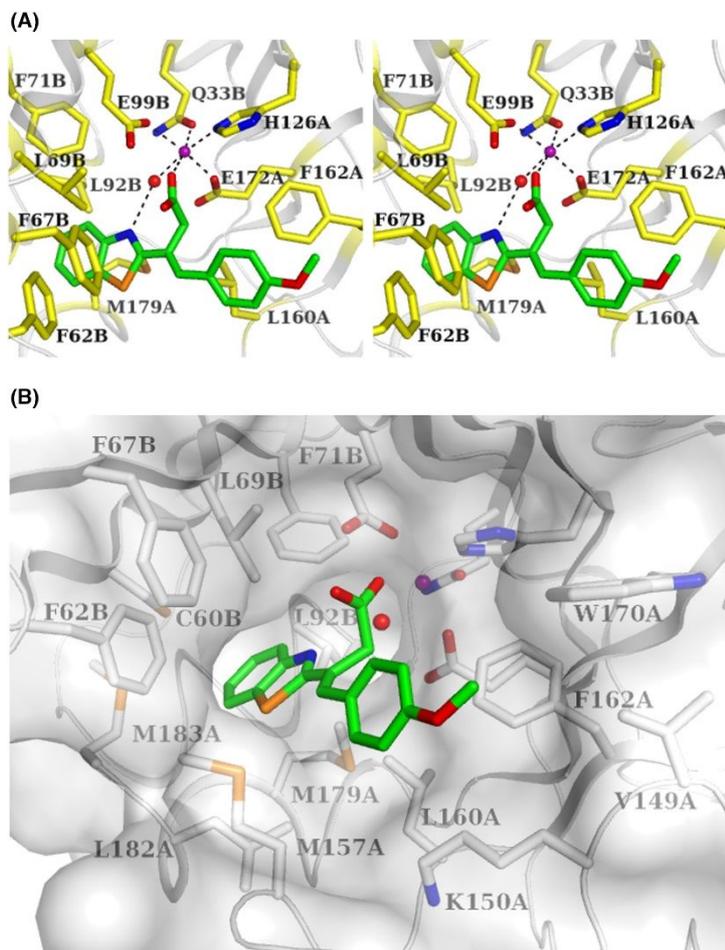


図3 GLO I/TLSC702 複合体のリガンド結合部位

#### (4) piceatannol の抗不安作用とがん増殖能に対する影響

GLO I は、不安感受性に関与することが報告されている。そこで、piceatannol の抗不安作用についても検討することを目的とし、ストレス条件下における piceatannol の抗不安作用とがん増殖能に対する影響について担がんモデルマウスを用いて検討を行った。まず、piceatannol (1-30 mg/kg) の抗不安作用について検討したところ、3 mg/kg の piceatannol において有意な抗不安作用が確認された。一方、GLO I による代謝産物である乳酸 (100 mg/kg) を投与すると、不安様行動が観察された。このことから、GLO I が不安感受性において重要な役割を担い、GLO I 活性の抑制が抗不安作用をもたらすことが明らかとなった。次に、ストレス条件下でマウス由来肺癌細胞である Lewis lung carcinoma (LLC) をマウスの足蹠皮下に投与し、亢進したがん増殖能に対する piceatannol (3, 30 mg/kg) の影響を検討したところ、用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められた。さらに、マウスの腹側部に LLC を皮下投与したマウスに対しては、piceatannol (30 mg/kg) の連日投与により腫瘍増殖の有意な抑制が認められた。以上の結果から、GLO I 阻害作用をもつ piceatannol には、低用量による抗不安作用と高用量による抗がん作用の両作用が期待できることが明らかとなった。

#### (5) 考察と今後の方針

本研究で、当初の目的であった piceatannol/GLO I の *in silico* 予測結合様式に基づいた GLO I 阻害化合物の構造最適化は、残念ながら達成できなかった。しかしながら、TLSC702/GLO I 結合様式を明らかにしたこと、新たに数種の GLO I 阻害天然有機化合物を発見したことは、新規抗がん剤としての GLO I 阻害剤創製に役立つ重要な情報が得られたという点で大変意義深いといえる。また、piceatannol の抗不安作用とがん増殖能に対する影響の検討から、GLO I 阻害剤にはがん治療において、抗がん剤としてだけでなく、がん患者の不安を和らげる効果ももつ治療薬となることが期待される。

今後は、本研究で明らかとなったヒト GLO I と TLSC702 との共結晶構造に基づいて、AI 設計によって TLSC702 の構造最適化を行い、それらの化合物を有機合成することによって、より強い GLO I 結合能を有する新規 GLO I 阻害化合物を創製する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Usami M, Ando K, Shibuya A, Takasawa R, Yokoyama H	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Crystal structures of human glyoxalase I and its complex with TLSC702 reveal inhibitor binding mode and substrate preference.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	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） 10.1002/1873-3468.14344	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 Motomura H, Tamori S, Yatani MA, Namiki A, Onaga C, Ozaki A, Takasawa R, Mano Y, Sato T, Hara Y, Sato K, Xiong Y, Harada Y, Hanawa T, Tanuma SI, Sasaki K, Ohno S, Akimoto K.	4. 巻 41
2. 論文標題 GLO 1 and PKC Regulate ALDH1-positive Breast Cancer Stem Cell Survival.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 5959-5971
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15415	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 Motomura H, Ozaki A, Tamori S, Onaga C, Nozaki Y, Waki Y, Takasawa R, Yoshizawa K, Mano Y, Sato T, Sasaki K, Ishiguro H, Miyagi Y, Nagashima Y, Yamamoto K, Sato K, Hanawa T, Tanuma SI, Ohno S, Akimoto K	4. 巻 22
2. 論文標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 547
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.12808	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 Seno S, Kimura M, Yashiro Y, Kimura R, Adachi K, Terabayashi A, Takahashi M, Oyama T, Abe H, Abe T, Tanuma SI, Takasawa R	4. 巻 8
2. 論文標題 -Thujaplicin Enhances TRAIL-Induced Apoptosis via the Dual Effects of XIAP Inhibition and Degradation in NCI-H460 Human Lung Cancer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicines (Basel)	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicines8060026	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 Azuma M, Inoue M, Nishida A, Akahane H, Kitajima M, Natani S, Chimori R, Yoshimori A, Mano Y, Uchiro H, Tanuma SI, Takasawa R	4. 巻 40
2. 論文標題 Addition of hydrophobic side chains improve the apoptosis inducibility of the human glyoxalase I inhibitor, TLSC702	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett .	6. 最初と最後の頁 127918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127918	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 Azuma M, Inoue M, Nishida A, Akahane H, Kitajima M, Natani S, Chimori R, Yoshimori A, Mano Y, Uchiro H, Tanuma SI, Takasawa R.	4. 巻 40
2. 論文標題 Addition of hydrophobic side chains improve the apoptosis inducibility of the human glyoxalase I inhibitor, TLSC702	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 127918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127918	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 Yoshizawa K, Takeuchi K, Nakamura T, Ukai S, Takahashi Y, Sato A, Takasawa R, Tanuma SI.	4. 巻 75
2. 論文標題 Antinociceptive activity of the novel RAGE inhibitor, papaverine, in a mouse model of chronic inflammatory pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synapse	6. 最初と最後の頁 e22188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/syn.22188	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 Yoshizawa K, Tabuchi M, Ukai S, Suzuki H, Kawano Y, Takasawa R.	4. 巻 40
2. 論文標題 The Putative Glyoxalase 1 Inhibitor Piceatannol Exhibits Both Anxiolytic-like and Antitumor Effects in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3271-3276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14309	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 Motomura H, Nozaki Y, Onaga C, Ozaki A, Tamori S, Shiina TA, Kanai S, Ohira C, Hara Y, Harada Y, Takasawa R, Hanawa T, Tanuma SI, Mano Y, Sato T, Sato K, Akimoto K.	4. 巻 40
2. 論文標題 High Expression of c-Met, PKC and ALDH1A3 Predicts a Poor Prognosis in Late-stage Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 35-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13924	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 Motomura H, Nozaki Y, Onaga C, Ozaki A, Tamori S, Shiina TA, Kanai S, Ohira C, Hara Y, Harada Y, Takasawa R, Hanawa T, Tanuma SI, Mano Y, Sato T, Sato K, Akimoto K	4. 巻 40
2. 論文標題 High Expression of c-Met, PKC and ALDH1A3 Predicts a Poor Prognosis in Late-stage Breast Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 35-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13924	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 Yamamoto T, Sato A, Takai Y, Yoshimori A, Umehara M, Ogino Y, Inada M, Shimada N, Nishida A, Ichida R, Takasawa R, Maruki-Uchida H, Mori S, Sai M, Morita M, Tanuma SI	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of piceatannol-rich passion fruit seed extract on human glyoxalase I-mediated cancer cell growth.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100684	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 Kusakabe Y, Mizutani S, Kamo S, Yoshimoto T, Tomoshige S, Kawasaki T, Takasawa R, Tsubaki K, Kuramochi K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Synthesis, antibacterial and cytotoxic evaluation of flavipucine and its derivatives.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 1390-1394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.03.034	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 Tamada K, Nakajima S, Ogawa N, Inada M, Shibasaki H, Sato A, Takasawa R, Yoshimori A, Suzuki Y, Watanabe N, Oyama T, Abe H, Inoue S, Abe T, Yokomizo T, Tanuma S	4. 巻 511
2. 論文標題 Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 665-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.136	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17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐々木梨英, 蛭子真衣, 高澤涼子
2. 発表標題 Glyoxalase I阻害化合物Sulfuretinによる培養がん細胞の細胞死へのカスパーゼ経路の関与
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村実紀, 佐々木浩太郎, 高澤涼子
2. 発表標題 -ツヤプリシンはXIAPの阻害および分解によってTRAIL誘導アポトーシスを増強する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本村瞳, 尾崎綾菜, 多森翔馬, 野崎優香, 高澤涼子, 佐々木和教, 石黒育, 宮城洋平, 長嶋洋治, 田沼靖一, 大野茂男, 秋本和憲
2. 発表標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎夏希, 高橋実央, 高澤涼子
2. 発表標題 Glyoxalase I 阻害化合物Licochalcone Bの培養がん細胞への効果の検討
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本村瞳, 尾崎綾菜, 多森翔馬, 翁長朝太郎, 高澤涼子, 田沼靖一, 大野茂男
2. 発表標題 Stage III-IV乳癌におけるGLO 1-PKC 共高発現患者は予後不良である
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蛭子真衣, 栗田叡歩, 佐々木梨英, 高澤涼子
2. 発表標題 Glyoxalase I 阻害化合物Sulfuretinによるヒト肺がん細胞への細胞死誘導機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎夏希, 中峰佳奈子, 高橋実央, 吉森篤史, 高澤涼子
2. 発表標題 Caffeic acid phenethyl ester類縁体によるGlyoxalase I 阻害の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 4. 本村瞳, 尾崎綾菜, 多森翔馬, 翁長朝太郎, 野崎優香, 和氣由布子, 高澤涼子, 吉澤一巳, 真野泰成, 佐藤嗣道, 佐々木和教, 石黒斉, 宮城洋平, 長嶋洋治, 山本紘司, 佐藤圭子, 花輪剛久, 田沼靖一, 大野茂男, 秋本和憲
2. 発表標題 ステージIII-IV乳癌におけるGLO 1 - PKC 共発現患者は予後不良である
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤一巳, 田淵瑞帆, 佐藤遥, 鶴飼サキ, 河野洋平, 鈴木秀隆, 高澤涼子
2. 発表標題 担がんモデルマウスに対するストレスの影響と piceatannolの有用性に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 椎名瞳, 尾崎綾菜, 多森翔馬, 野崎優香, 高澤涼子, 佐々木和教, 石黒斉, 宮城洋平, 長嶋洋治, 田沼靖一, 大野茂男, 秋本和憲
2. 発表標題 ステージ III-IV 乳癌における GLO 1 - PKCI 共発現患者は予後不良である Correlation between Glyoxalase 1 and PKCI is predictive of poor clinical outcomes in late-stage breast cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗田叡歩, 蛭子真衣, 中峰佳奈子, 高澤涼子
2. 発表標題 Glyoxalase I 阻害化合物 sulfuretin の培養肺がん細胞への効果の検討
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇佐美碧, 高澤涼子, 横山英志
2. 発表標題 Glyoxalase I と新規阻害剤の複合体の調製と共結晶化
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中峰佳奈子, 東美紅, 井上愛美, 那谷俊祐, 千森隆靖, 真野泰成, 安池修之, 鍛冶利幸, 高澤涼子
2. 発表標題 有機ヒスマス化合物によるヒトGlyoxalase I阻害と細胞死誘導能の解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hitomi Motomura, Ayaka Ozaki, Shoma Tamori, Yuka Nozaki, Ryoko Takasawa, Kazunori Sasaki, Hitoshi Isiguro, Yohei Miyagi, Yoji Nagashima, Sei-ichi Tanuma, Shigeo Ohno, Kazunori Akimoto
2. 発表標題 Correlation between GL0 1 and PKCI contributes to prediction for poor clinical outcome at late stage of breast cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoma Tamori, Yuka Nozaki, Hitomi Motomura, Chotaro Onaga, Ryo Abe, Ryoko Takasawa, Sei-ichi Tanuma, Kazunori Akimoto
2. 発表標題 GL01 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive CSCs
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上愛美, 瀬能沙紀, 那谷俊祐, 千森隆靖, 真野泰成, 高澤涼子
2. 発表標題 PiceatannolとShikoninによる併用制がん効果の解析
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東美紅, 西田彩, 那谷俊祐, 千森隆靖, 吉森篤史, 内呂拓実, 田沼靖一, 真野泰成, 高澤涼子
2. 発表標題 Glyoxalase 阻害剤 TLSC702 のアポトーシス誘導能向上についての検討
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------