

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460156

研究課題名(和文) レセプター型チロシンキナーゼMetを分子標的とした新規制癌剤リード化合物の創製

研究課題名(英文) Creation of novel anticancer lead compounds targeting receptor-type tyrosine kinase Met molecule

研究代表者

田沼 靖一 (TANUMA, Sei-ichi)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：10142449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：レセプター型Tyrosine KinaseのMetは、癌の発育・進展の諸相に關与するマスター的な分子であることから、新規制癌剤開発の有力な分子標的として注目されている。本研究では、Metの不活性型モデル構造に対して、最適結合ペプチドを設計素子として、新規低分子阻害剤の分子設計を目指した。その結果、興味深いことに、Metのアロステリック部位に結合する全く新しい阻害剤を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：The receptor-type tyrosine kinase Met, which is known to be involved in the many steps of cancer growth and development, is an attractive molecular target for the creation of new anticancer drugs. In this study, we attempted to create new small molecular inhibitors through the most optimized-binding peptide as a design-chip, which is designed by using inactive form of Met. Interestingly, we could discover novel inhibitors, which bind to the allosteric site of Met molecule.

研究分野：生化学・分子生化学

キーワード：医薬分子設計、癌位、アポトーシス Met チロシンキナーゼ阻害剤 in silico分子設計 ペプチド アロステリック部

1. 研究開始当初の背景

(1) 癌分子標的としてのMetの重要性

癌遺伝子産物 Met はレセプター型 Tyrosine Kinase (Tyr Kinase) であり、リガンドの HGF/SF (Hepatocyte Growth Factor / Scatter Factor) のシグナルを経膜的に細胞内に伝達する役割を担っている。Met 及び HGF/SF をノックアウト (KO) すると、両者共に胎生致死となり、障害の表現型も酷似することから、Met と HGF/SF は個体発生に必要な不可欠なタンパク質分子であるばかりでなく、唯一のレセプターとリガンドの関係を形成するものと考えられる。HGF/SF-Met 系は生体シグナルに必須の分子として働く一方、Met や HGF/SF の過剰発現は腫瘍の増殖や腫瘍原性を増強する。HGF/SF を過剰発現したトランスジェニック SCID マウスに腫瘍を移植すると、Met 発現腫瘍の増殖が増強されることも報告されている。また、HGF/SF-Met シグナルが、PI3K/Akt 経路を介して細胞のアポトーシス回避に関わっているばかりでなく、癌細胞間の接着性の減弱、浸潤性の獲得に関与していることも報告されている。

HGF/SF-Met 系は、腫瘍の増殖、原発巣からの遊走、浸潤、転移/定着、転移巣での血管新生など、癌の発育・進展に重要な全てのステップに関与するマスター的なシグナル伝達系であることが分かってきている。臨床例による Met 及び HGF/SF 発現の解析結果では、HGF/SF-Met 系は一部の血液系腫瘍を除き、ほぼ全ての癌種にわたって高発現していること、また、多くの癌種で Met 発現が癌の悪性度、予後不良と相関関係にあることが予想され、卵巣癌や胃癌の予後と Met 発現とに有意な相関があることも分かってきている。このように、癌の発育・進展、予後における Met 発現の意義は大きく、その特異的阻害剤の創製は、新たな癌治療法及び制癌剤開発にとって極めて重要な研究課題となっている。

(2) Met Tyr Kinase 特異的的低分子阻害剤創製 の概念

HGF/SF-Met 系を特異的に阻害する方法として、1) HGF/SF の Met への結合を阻害するアンタゴニスト NK4 抗 HGF 中和抗体、2) Met の二量体化を阻害する dominant negative Met・Decoy Met、3) Met mRNA に対するリボザイム、4) Met mRNA をターゲットとした RNAi、5) Met Tyr Kinase をターゲットとした低分子化合物、など多くの試みがなされてきた。1) ~ 4) のような生物学的、遺伝子工学的手法は、実験上優れた抗腫瘍効果を示すものの、gene delivery の観点から目的組織での construct 発現効率等が時に困難なことがある。また、臨床的観点から見ても、生物学的製剤や遺伝子工学的手法の医薬手法の使用には習熟が必要で、臨床現場の治療における汎用性の面で克服しなければならない問題点が多い。

一方、Imatinib (Gleevec) の成功例にみられるように、5) の Tyr Kinase 阻害剤の開発は臨床応用への可能性が高いものと考えられる。これまでの

低分子阻害剤の探索では、試行錯誤的に膨大な化合物ライブラリーから HTS (High Throughput Screening) 系を用いて実験的に選定する方法がとられてきた。しかし、この方法は選定段階で非効率であるばかりでなく、阻害低分子化合物の最適化の面においても有効性に乏しい。私共はこれらの問題点を克服し、新しいコンセプト、『タンパク質分子の活性/抑制ドメイン (Hot Spot) に対して最適結合ペプチド (設計素子) を *in silico* で分子設計し、その結合立体配座を基に低分子化合物への変換設計を行い、それを自動最適化する』に基づいた創薬方法論を立て、それを実装する新規分子設計手法を開発した (特許第 4612270 号, PCT/JP03/11237)。これにより、Hot Spot の立体構造をベースとした新規薬剤開発が可能となった (Yoshimori, et al. BMC Pharmacol. 2007)。従来型の阻害剤は、ほとんどが ATP 結合部位に結合することから他のキナーゼと交差反応性を有し、特異性の面でも問題を有している。私共はこのような点を克服するために、「不活性型」Met の特徴的活性中心構造を分子標的とした最適結合ペプチドの分子設計を行い、その結合立体配座を基に低分子変換設計から最適化を実施するに至った。

2. 研究の目的

最近、レセプター型チロシンキナーゼ Met (癌遺伝子産物) は広範な癌種で発現し、癌の発育の諸相において重要な役割を果たしていることが分かり、多診療科にわたるがん治療剤開発の分子標的として注目を集めている。他方、私共は、タンパク質間相互作用を標的とした新しい *in silico* 分子設計手法として最適結合ペプチドを低分子化合物設計の素子とする COSMOS 法を開発した。これらの背景をもとに、「不活性型」Met のモデル構造に対して設計した最適結合ペプチドに特異的阻害活性があることを見出した。本研究では、そのペプチドをもとに Met を標的とする優れた低分子阻害剤の最適化設計を行い、癌細胞を用いた制癌効果を検証することにより、COSMOS 法の有効性・普遍性を検証するとともに、Met を分子標的とした新規制癌リード化合物を創製することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究の内容

Kinase に対する低分子阻害剤創製の大きな問題点は、そのスクリーニングに活性型 Kinase を用いていることである。立体構造から理解できるように、これでは ATP 結合部位に高親和性をもつ化合物が選択されてしまい、Kinase に特異的な化合物を同定することは難しい。事実、既存の Kinase 阻害剤の多くは複数の Kinase を同時に阻害し、これが副作用の主な原因になると報告されてきている。そこで私共は、Met Tyr Kinase の「不活性型」を分子標的として、特異的阻害剤を開発する分子設計手法として、最適ペプチドを設計素子として用いる COSMOS 法を

適用し、特異的阻害低分子化合物の創製を行うことにした。具体的な事項としては、以下の5点に絞って研究を実施する。1) Met 特異的阻害剤を設計するための Met 不活性型モデル構造の構築、2) Met 不活性型 Tyr Kinase 特異的阻害ペプチドからの低分子変換設計、3) 該低分子阻害剤の不活性型及び活性型リコンビナント Met Tyr Kinase に対する結合親和性と *invitro* 阻害活性の評価、4) HGF 依存性細胞株並びに構成的 Met 活性化培養癌細胞系を用いた生物活性の評価(該阻害剤の増殖・浸潤抑制及びアポトーシス誘導効果の検証と作用機序の解明)。

(2) 研究の要点

慢性骨髄性白血病の治療薬で知られる Gleevec (Imatinib) は、Bcr-Abl Tyr Kinase を特異的に阻害し、癌化シグナルの伝達を抑制する。その阻害機序は、Gleevec が Bcr-Abl の不活性型に強く結合することに起因する。これらの観察から、特異的な Kinase 阻害剤の設計においては、ATP 結合部位のみを対象とするのではなく、不活性型分子構造に存在する特異的な活性中心キャビティーを標的とすることが有効な手段であると考えられている。これまでにいくつかの Met Tyr Kinase の阻害剤が発表されているが、これらはいずれも活性型 Met の ATP 結合部位を標的としたものであり、特異性の問題が懸念される。したがって、高い特異性を得るためには、Bcr-Abl と同様に不活性型を対象とした阻害剤設計が有効であると考えられる。私共の予備的実験及びこれまでの生化学的情報、Bcr-Abl の Gleevec 結合部位とのアミノ酸配列類似性がある、Bcr-Abl と同様の3つの不活性型が存在する、私共が見出した不活性型 Bcr-Abl 結合性新規阻害剤 R66 が Met 活性を阻害することから不活性型 Met の分子構造を標的として、私どもが開発した COSMOS 法を用いて Met 特異的低分子阻害剤の創製を実施する。

4. 研究成果

(1) Met Tyr Kinase 不活性型の分子モデリング

Met Tyr Kinase 不活性型の分子モデリングを実施する根拠として、1) Gleevec 結合部位におけるアミノ酸配列の類似性、2) Bcr-Abl と同様の3つの不活性型の存在、3) 私共が Bcr-Abl 不活性型で分子設計した阻害剤 R66 の Met 活性阻害の予試験的結果が挙げられる。この中でも項目1)は、本分子モデリングの基盤となる知見である(図1A)

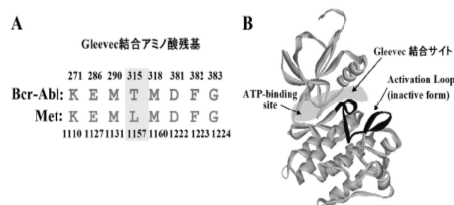


図1 Met Tyr Kinase 不活性型の分子モデリングの基盤

A. Gleevec 結合部位における Bcr-Abl と Met の配列アライメント

B. Bcr-Abl 不活性型 (Type-A) の結晶構造 (PDB: 1IEP)

本研究では、Bcr-Abl の不活性型結晶構造 (PDB: 1IEP、図1B) を鋳型とした Met 不活性型のホモロジーモデリングを実施した。これによって、Met 不活性型を対象とした最適結合ペプチドの設計、及び低分子変換設計を実施した。

(2) Met Tyr Kinase 特異的阻害剤の分子設計

本研究では、私共が開発した COSMOS 法を用いて、Met Tyr Kinase 不活性型に対し特異的な低分子阻害剤の設計を実施した。COSMOS 法により、1) Met 不活性型に結合親和性の高い最適結合ペプチドを Amino Acids Positional Fitness 法 (APF 法) により設計した。2) 設計した最適結合ペプチドと Met 不活性型との複合体構造を用いて Hot Spot を同定した。Hot Spot の精密化は、MM/PBSA 法及びこれによって得られる相互作用エネルギーの decomposition により行い、Hot Amino Acids を同定することによって、低分子化合物への変換設計を行った。

(3) Met Tyr Kinase 阻害剤の評価

(2) で設計された Met Tyr Kinase 特異的阻害最適結合ペプチド及び変換低分子化合物の *invitro* での阻害能をリコンビナント Met Tyr Kinase を用いて測定した(図2)。予測値と実測値の相関性及び定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行った。

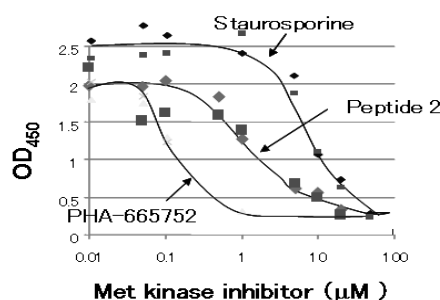


図2 不活性型 Met を標的として設計した Met 阻害ペプチド (Peptide 2) の Kinase 阻害活性
Staurosporine (非特異的 Kinase 阻害剤)
PHA-665752 (Met 低分子阻害剤)

(4) Met Tyr Kinase 低分子阻害剤のアポトーシス誘導能の解析

Pep2 の腫瘍細胞アポトーシス誘導能について、WST 法、TUNEL、PI-DNA flow cytometry、PI-annexin V staining、caspase 3 活性など多方面から検証した。また、Met を介したアポトーシス回避に PI3-K/Akt 経路が関わっていることから、Met Tyr Kinase 阻害剤によるアポトーシスとこれらシグナル経路の活性との相関についても

検討した。その結果、Pep2には弱いアポトーシス誘導能があることが明らかになった。

(5) Pep2の結合部位の同定

Pep2の結合Siteをコンピュータシミュレーションにより解析を行った。興味深いことに、Pep2はMet Try Kinase活性部位の近傍のAllosteric Siteに結合することを見出した。そこで、Pep2存在下で既存のMet Try Kinase阻害剤の併用効果を検討した。その結果、Pep2は既存阻害剤の効果を相乗的に強めることを明らかにした。この発見は、Allosteric Siteの重要性を示すものであり、Allosteric-Catalytic Sites Dual Inhibitorsなど、これまででない新規Kinase阻害剤を創成する新規制癌剤を開発する基礎となると考えられる。

(6) Pep2の低分子変換設計

Pep2のAllosteric効果は弱く、また、そのミメティック低分子化合物としてスクリーニングした3種類の化合物の効果も弱い結果となった。その原因は、Pep2のAllosteric効果が弱いことに一義的に起因すると考えられる。そこで、Pep2を最適化し、Allosteric効果の強いPepAを分子設計し、化学合成してそのAllosteric効果を評価した結果、7倍強いことが判明した。そこで次に、その結合配座を基に低分子交換設計を行った。その結果、非常に興味深いことに、これまででない強いAllosteric効果を有する低分子化合物(AI)を創成することに成功した。現在、このAIと既存のc-Met Kinase阻害剤(CI)との併用効果の検討、及びAI-CIとを連結したDual Inhibitorsを設計し、新規Kinase阻害剤の創製を進めている。本研究は、制がん剤開発のための多くの創薬ターゲットであるKinaseに対して、特異性の高い阻害剤を創成することを可能にするものであり、新規制がん剤を開発するための*in silico*手法として独創的なプラットフォームとなることが期待される。

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17件)

Tanuma S, Sato A, Oyama T, Yoshimori A, Abe H, Uchiumi F. New Insights into the Roles of NAD⁺-Poly(ADP-ribose) Metabolism and Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase. *Current Protein & Peptide Science*, 2016. (査読有) doi:10.2174/1389203717666160419150014. *In press*.

Takasawa R, Shimada N, Uchiro H, Takahashi S, Yoshimori A, Tanuma S. TLSC702, a Novel Inhibitor of Human Glyoxalase I, Induces Apoptosis in Tumor Cells. *Biol Pharm Bull*. 39(5);869-873. 2016, (査読有)
<http://doi.org/10.1248/bpb.b15-00710>

Sato A, Omi T, Yamamoto A, Satake A, Hiramoto A, Masutani M, Tanuma S, Wataya Y, Kim H.-S. MicroRNA-351 regulates two-types of cell death, necrosis and apoptosis, induced by 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *PLoS ONE*, 11:e0153130. 2016. (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0153130

Uchiumi F, Arakawa J, Iwakoshi K, Ishibashi S, Tanuma S. Characterization of the 5'-flanking region of the human DNA helicase B (*HELB*) gene and its response to *trans*-Resveratrol. *Sci Rep*. 6:24510. 2016. (査読有) doi: 10.1038/srep24510

Noda S, Takahashi A, Hayashi T, Tanuma S, Hatakeyama M. Determination of the catalytic activity of LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutants toward parafibromin, a bona fide SHP2 substrate involved in Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 469(4):1133-9. 2016 (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.117.

Uchiumi F, Shoji K, Sasaki Y, Sasaki M, Sasaki Y, Oyama T, Sugisawa K, Tanuma S. Characterization of the 5'-flanking region of the human TP53 gene and its response to the natural compound, Resveratrol. *J Biochem*. 159(4):437-447. 2016 (査読有) doi:10.1093/jb/mvv126

Sakagami H, Shimada C, Kanda Y, Amano O, Sugimoto M, Ota S, Soga T, Tomita M, Sato A, Tanuma S, Takao K, Sugita Y. Effects of 3-styrylchromones on metabolic profiles and cell death in oral squamous cell carcinoma cells. *TOXICOLOGY REPORTS*, 2;1281-1290. 2015, (査読有) doi: 10.1016/j.toxrep.2015.09.009

Larsen S, Kawamoto S, Tanuma S, Uchiumi F. The hematopoietic regulator, ELF-1, enhances the transcriptional response to Interferon- γ of the OAS1 anti-viral gene. *Sci Rep*. 8;5:17497. 2015 (査読有) doi: 10.1038/srep17497

Kobayashi T, Suzuki M, Morikawa M, Kino K, Tanuma S, Miyazawa H. Transcriptional Regulation of Tal2 Gene by All-trans Retinoic Acid (atRA) in P19 Cells. *Biol Pharm Bull*. 2015, ;38(2):248-56. (査読有) doi: 10.1248/bpb.b14-00617.

Yoshimori A, Oyama T, Takahashi S, Abe H, Kamiya T, Abe T, Tanuma S. Structure-activity relationships of the thujaplicins for inhibition of human tyrosinase. *Bioorg Med Chem*. 1;22(21):6193-200. 2014, (査読有) doi: 10.1016/j.bmc.2014.08.027.

Uchiyumi F, Ohi H, Tanuma S. Application of DEAE-dextran method to an efficient gene transfer system, *Seikagaku*. 86(4):532-7. (2014)Japanese. No abstract available
Kobayashi T, Komori R, Ishida K, Kino K, Tanuma S, Miyazawa H. Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate. *Sci Rep*. 12;4:4935. doi: 10.1038/srep04935. (2014) (査読有)
Nakayama M, Ishibashi T, Ishikawa H, Sato H, Usui T, Okuda T, Yashiro H, Ishikawa H, Taikou Y, Minami A, Kato K, Taki M, Aigaki T, Gunji W, Ohtsu M, Murakami Y, Tanuma S, Tsuboi A, Adachi M, Kuroda J, Sasamura T, Yamakawa T, Matsuno K, A gain-of-function screen to identify genes that reduce lifespan in the adult of *Drosophila melanogaster*. *BMC Genet*. 16;15:46. doi: 10.1186/1471-2156-15-46. 2014 (査読有)
Ryushin Mizuta, Shinsuke Araki, Makoto Furukawa, Yuki Furukawa, Syota Ebara, Daisuke Shiokawa, Katsuhiko Hayashi, S Tanuma, Daisuke Kitamura, DNase Is the Effector Endonuclease for Internucleosomal DNA Fragmentation in Necrosis, *PLoS One*, 2013; 8(12): e80223. Published online 2013 December 2. doi: 10.1371/journal.pone.0080223 (査読有)
F. Uchiyumi, M. Fujikawa, S. Miyazaki, S. Tanuma, Implication of bidirectional promoters containing duplicated GGAA motifs of mitochondrial function-associated genes, *AIMS Mol. Sci*. 1, pp1-26. 2013 (査読有)
Uchiyumi F, Watanabe T, Ohta R, Abe H, Tanuma S. PARP1 gene expression is downregulated by knockdown of PARG gene. *Oncol Rep*. 29: 1683-1688 (2013). 査読有
Okita N, Yoshimura M, Watanabe K, Minato S, Kudo Y, Higami Y, Tanuma S. CHK1 cleavage in programmed cell death is intricately regulated by both caspase and non-caspase family proteases. *Biochim Biophys Acta*. 1830(1):2204-13(2013). 査読有

〔学会発表〕(計 85 件)
in silico 手法を用いたNicotinamide phosphoribosyltransferase 阻害剤の創製、葛城 肅貴, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
がん細胞におけるNAD+生合成経路の解析、高井 祐輔, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
Temozolomide (TMZ) 耐性神経膠芽腫に対して有効な併用療法を可能にする新規

MGMT 阻害剤開発のための基礎的研究、新藤 実香, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
Nicotinic acid phosphoribosyltransferase を標的とする新規がん剤の創製、柴崎 由梨, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
新規Glyoxalase I 阻害剤TLSC702 についての構造活性相関解析、高澤 涼子, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
Nicotinamide phosphoribosyltransferase 阻害剤に対する耐性がん細胞の樹立とその特性、荻野 暢子, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子発現に対するNAD+ -ポリ (ADP-リボース) 代謝制御化合物の効果、内海 文彰, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
RAGE ligands/RAGE 相互作用を阻害する新規抗炎症リード化合物の創製、中島 慎吾, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
神経細胞死におけるOmi/HtrA2 による GSK-3 の制御機構の役割、柴崎 浩之, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
がん細胞の特異的代謝を標的とした Glyoxalase I 阻害剤を用いたがん併用化学療法の基礎的研究、嶋田 奈実, 日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月26日～29日
A が誘発する神経系の慢性炎症・神経細胞死の分子メカニズム解明、小林杏輔, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
HMGB1/RAGE 相互作用を阻害する新規低分子化合物の創製、小川夏実, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
細胞死におけるポリ (ADP-リボシル) 化の生理的意義の解明～新規抗がん剤開発を目指した基礎的研究～、真辺友香, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
新規 poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG)阻害剤の探索、鈴木亮介, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
ポリ(ADP-ribose) glycohydrolase を標的とした新規抗がん剤の創製、田沼靖一,

BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
Nicotinamide phosphoribosyltransferaseを標的とする新規制がん剤の創製、荻野暢子、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
Nicotinamide phosphoribosyltransferaseを標的とした新規抗腫瘍薬開発のための基礎的研究、佐藤 聡、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
Temozolomide (TMZ)耐性神経膠芽腫に対する6O-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)阻害剤開発の基盤研究、新藤実香、第33回日本脳腫瘍学会学術集会、京都(京都グランドプリンスホテル京都)、2015年12月6日～12月8日
重複 GGAA モチーフのがん関連遺伝子制御性 cis-エレメントとしての可能性、内海文彰、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
がん細胞特異的エネルギー代謝を標的とした Glyoxalase I 阻害剤併用がん化学療法の基礎的研究、高澤 涼子、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
21乳癌 ALDH1high 細胞における解糖系代謝酵素 Glyoxalase I (GLO I)の役割解析、中根裕美、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸(神戸ポートアイランド)、兵庫、2015年12月1日～12月4日
22重複 GGAA モチーフのがん関連遺伝子制御性 cis-エレメントとしての可能性、内海文彰、BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)、2015年12月1日～12月4日
23Effect of trans-resveratrol on the promoter activities of the human mitochondrial-function associated genes、Fumiaki Uchiumi, Sei-ichi Tanuma、第74回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)、2015年10月8日～10日
24ヒト乳癌ALDHhigh 細胞 に対するMET 阻害剤の効果、稲田将大、第59回日本薬学会関東支部大会、千葉県船橋市、2015年9月12日

25B 型肝炎ウイルス誘発性肝細胞癌における HGF 高発現は Met 分子標的治療に対する感受性マーカーとなる、四ノ宮成祥、第14回日本婦人科がん分子標的研究会、信州大学(長野県松本市)、2015年7月17日～18日
26ヒトミトコンドリア機能関連遺伝子群プロモーター活性測定による抗老化薬物の探索、内海 文彰、第38回日本基礎老化学会大会、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)、2015年6月13日～14日

[図書](計2件)

Fumiaki Uchiumi, Steven D. Larsen, Sei-ichi Tanuma, iConcept Press Ltd., Hong Kong, Chapter 1
"Possible roles of a duplicated GGAA motif as a driver cis-element for cancer-associated genes" in "Understand Cancer - Research and Treatment", 2016年3月 p p 281 (1-25)
Fumiaki Uchiumi, Steven Larsen, Sei-ichi Tanuma, InTech-Open Access Publisher, Chapter 5
"Transcriptional regulation of the human genes that encode DNA repair- and mitochondrial function-associated proteins" in "Advances in DNA Repair", 2015年11月、p p 483 (129-167)

6. 研究組織

(1)研究代表者

田沼 靖一 (TANUMA Sei-ichi)
東京理科大学・薬学部・薬学科・教授
研究者番号：10142449

(2)研究分担者

高澤 涼子 (TAKASAWA Ryoko)
東京理科大学・薬学部・薬学科・講師
研究者番号：10398828