

令和元年度（平成 31 年度）学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	核酸医薬による変異 K-RAS 遺伝子発現制御と革新的抗癌薬の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：産業理工学部・藤井政幸 共同研究者：医学部・岡田斉、産業理工学部・神武洋二郎	

1. 研究目的・内容

本研究では核酸医薬を用いて変異 KRAS 遺伝子の発現を選択的に抑制することにより、あるいは、抗変異 KRAS 核酸医薬とセツキシマブ等のモノクローナル抗体医薬やエルロチニブ等の分子標的薬との併用により革新的な変異 K-RAS 依存性がんの治療薬開発を目指す。
1 塩基変異を敏感に認識できる核酸医薬を化学合成し、大腸がん由来細胞 SW48 及び HCT116 中に発現する変異 KRAS 遺伝子の発現制御効果を評価する。次に、3 次元培養法により癌細胞の増殖抑制効果を評価し、さらに、LSL-KRAS マウスモデルを用いて in vivo 試験を行う。

2. 研究経過及び成果

KRAS 遺伝子は癌ドライバー遺伝子の一つで、上皮成長因子受容体 (EGFR) の細胞増殖シグナルを受けて、細胞増殖を進めるアクセルとしての機能を持っている。KRAS 遺伝子に変異が生じると恒常的に KRAS 遺伝子が活性化された状態となり、EGFR からのシグナルの有無にかかわらず、癌は増大を続ける。現在、分子標的薬や抗体医薬などの EGFR 阻害薬が先進癌治療薬として効果を発揮しているが、KRAS 遺伝子に変異がある癌では EGFR からのシグナルを遮断しても KRAS 遺伝子は恒常的に活性化された状態なので、EGFR 阻害薬は効果がない。本研究では野生型 KRAS 遺伝子には影響を与えず、変異 KRAS 遺伝子の発現だけを選択的に抑制することができる精密な核酸医薬を開発することを目的として、Gapmer アンチセンス核酸を用いて各種細胞内での野生型 KRAS 遺伝子と変異型 KRAS(G12D)遺伝子に対する発現制御能を評価した。

(1) Gapmer アンチセンス核酸による変異 KRAS(G12D)遺伝子発現抑制効果

ヒト KRAS 遺伝子(ACCESSION NC_000012)の mRNA (ACCESSION XM_006719069) の 227G>A 変異を含む 21bp の領域を標的とする下記の Gapmer アンチセンス核酸(ASO)を用いて、各種細胞中における野生型 KRAS および変異 KRAS(G12D)に対する発現抑制効果を 18S rRNA を比較対象とした RT-qPCR 法により評価した。Gapmer アンチセンス核酸が標的 mRNA とハイブリッドを形成すると、RNase H はそれぞれの中央部分を認識して、mRNA を切断する。この時のホスホロチオエート DNA/RNA 塩基対の長さ mismatches の存在が RNase 活性にどのような影響を及ぼすか、その結果として遺伝子発現制御効果にどのような影響が表れるかを検証した。その結果、HeLa 細胞では Anti-KRASwt-ASO-GAP-PS(ASO WT)が野生型 KRAS 遺伝子の発現を濃度依存的に強く抑制しており、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11(ASOG12D)は野生型 KRAS 遺伝子の発現にほとんど影響していない。PK-1 細胞、PK-59 細胞、T3M-10 細胞のいずれでも Anti-KRASwt-ASO-GAP-PS(ASO WT)と Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 の両方が野生型 KRAS 遺伝子の発現を濃度依存的に抑制していることが判明した。また、PK-1 細胞、PK-59 細胞、T3M-10 細胞のいずれでも Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11(ASOG12D)によって野

野生型 KRAS 遺伝子への影響は小さく、変異 KRAS(G12D)遺伝子の発現を強く抑制していることが分かった。

(2) Gapmer アンチセンス核酸の Gap 領域の長さを変異 KRAS(G12D)遺伝子発現抑制効果中央の Gap 領域を 11 塩基、9 塩基、7 塩基、5 塩基と変化させた Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS1、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS7、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS5 を用いて野生型 KRAS mRNA および変異型 KRAS(G12D)mRNA の発現抑制効果を評価した。図 3 (a)に示す通り、Anti-KRASwt-ASO-GAP-PS は濃度依存的に野生型 KRAS 遺伝子の発現を抑制したが、その他のアンチセンス核酸 Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS7、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS5 はいずれも野生型 KRAS 遺伝子の発現にはほぼ効果を示さなかった。これはこの 2 つのアンチセンス核酸の中央の Gap 領域が狭すぎたために RNase H が mRNA を切断する活性が低下したためと考えられる。とりわけ、ミスマッチを有する野生型 KRAS 遺伝子に対してはその影響が顕著に表れたと考えられる。

(3) Gapmer アンチセンス核酸による細胞増殖抑制効果
野生型アンチセンス核酸 Anti-KRAS wt-ASO-GAP-PS と 2 種類の Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 および Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9 を用いて HeLa 細胞および PK-45H 細胞の増殖抑制効果をコロニーアッセイにより評価した。その結果、Anti-KRAS wt-ASO-GAP-PS は野生型 KRAS 遺伝子を有する HeLa 細胞の増殖を 24 時間後に 68%抑制したのに対して、PK-45H 細胞の増殖は 22%しか抑制しなかった。一方、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 は両方のアルレに変異 KRAS(G12D)遺伝子を有する PK-45H 細胞の増殖を 93%抑制したのに対して野生型 KRAS 遺伝子を有する HeLa 細胞の増殖は 31%しか抑制しなかった。同様に Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9 は PK-45H 細胞の増殖を 90%抑制したのに対して野生型 KRAS 遺伝子を有する HeLa 細胞の増殖は 13%しか抑制しなかった。以上の結果より、Anti-KRAS wt-ASO-GAP-PS は HeLa 細胞の増殖を選択的に抑制し、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 および Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9 は PK-45H 細胞の増殖を選択的に抑制することを見出した。この結果は Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 と Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9 による選択的変異 KRAS(G12D)mRNA の発現抑制効果とよく一致するものであった。

(4) siRNA 核酸による変異 KRAS(G12D)遺伝子発現抑制効果
野生型 KRAS 発現株である HeLa 細胞および変異型 KRAS 遺伝子発現株である PK-45H 細胞をそれぞれ用いて、野生型 KRAS 遺伝子に対する siRNA である WT(13)および WT(10)、変異型 KRAS に対する siRNA である G12D(13)、G12D(10)、G12D(8)、G12D(2)の KRAS 遺伝子発現抑制効果を RT-qPCR 法により評価した。具体的には、HeLa 細胞および PK-45H 細胞へ WT(13)、WT(10)、G12D(13)、G12D(10)、G12D(8)、G12D(2)を Lipofectamine 2000TM を用いてそれぞれ導入し、24 時間後に HeLa 細胞および PK-45H 細胞における KRAS 遺伝子発現変化を RT-qPCR 法により評価した。なお、ネガティブコントロールにはヒトゲノムに相同配列の見られない EGFP に対する siRNA を使用した。その結果、HeLa 細胞における野生型 KRAS 遺伝子の発現を WT(13)、G12D(8)、G12D(2)が最も効果的に抑制した。次に野生型 KRAS 遺伝子の発現の抑制に WT(10)、G12D(13)が効果を示し、G12D(10)は最も効果を示さなかった(表 1 HeLa(野生型 KRAS 発現株))。一方、PK-45 細胞株における変異型 KRAS 遺伝子の発現については、G12D(13)、G12D(8)、G12D(2)が最も高い抑制効果を示し、次に WT(13)が効果を示したが WT(10)および G12D(10)は十分な効果を示さなかった(表 1 PK-45H(変異型 KRAS 発現株))。WT(13)は野生型 KRAS 遺伝子、G12D(13)は変異型 KRAS 遺伝子をそれぞれ最も効果的に抑制し、G12D(8)および G12D(2)は野生型および変異型 KRAS 遺伝子の区別なく高い抑制効果を示した。このことから、野生型および変異型 KRAS 遺伝子特異的な siRNA は、siRNA 相補鎖の 3 末端から数えて 10 塩基以内の配列により規定されることが示唆された。一方、siRNA デザインの理論上最も効果

が期待される WT(10)および G12D(10)は、今回デザインした siRNA においては十分に機能しないことが明らかとなった。

(5) KRAS 標的 siRNA を用いたがん細胞増殖抑制効果

前述した siRNA による KRAS 遺伝子発現抑制実験において、WT(13)が野生型 KRAS 遺伝子の発現、G12D(13)が変異型 KRAS 遺伝子の発現をそれぞれ効果的に抑制した。そこで WT(13)および G12D(13)の細胞増殖抑制効果について、HeLa 細胞および PK-45H 細胞をそれぞれ用いたコロニーアッセイ法により評価した。コロニーアッセイは HeLa 細胞および PK-45H 細胞へ WT(13)および G12D(13)をそれぞれ導入し、その細胞を 5 日目培養した後、クリスタルバイオレット染色を行い、細胞のウェルをしめる面積より siRNA の細胞増殖抑制効果を評価した。ネガティブコントロールには前述の実験と同様にヒトゲノムに相同配列の見られない EGFP に対する siRNA を使用し、細胞のウェルをしめる面積は ImageJ ソフトウェアで算出した。その結果、コントロール siRNA と比較して WT(13)および G12D(13)のいずれも、HeLa 細胞および PK-45H 細胞の細胞増殖を有意に抑制することが明らかとなった。前述の遺伝子発現抑制実験では、WT(13)および G12D(13)はそれぞれ野生型 KRAS および変異型 KRAS 遺伝子発現へ指向性を持った発現抑制を示したが、その一方で、WT(13)による変異型 KRAS 遺伝子発現への影響、および G12D(13)による野生型 KRAS 遺伝子発現への影響が見られ、今回の結果はそれを反映している可能性が考えられる。

まとめ

Gapmer アンチセンス核酸を用いる研究では、Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS11 と Anti-KRAS(G12D)-ASO-GAP-PS9 は野生型 KRAS 遺伝子の発現にあまり影響を与えることなく、変異 KRAS(G12D)遺伝子を選択的に強く抑制することが分かった。

siRNA 核酸を用いる研究では、ヒト KRAS 遺伝子における c.227G>A 変異を siRNA の標的配列として、野生型 KRAS 遺伝子に対して 2 種類、変異型 KRAS 遺伝子に対して 4 種類、合計 6 種類の siRNA をデザインし、その KRAS 遺伝子抑制効果およびがん細胞増殖抑制効果についてそれぞれ検証を行った。その結果、KRAS 遺伝子発現抑制実験においては、標的とする塩基配列の 5 末端側より 13 番目に変異が位置する WT(13)および G12D(13)が野生型 KRAS 遺伝子および変異型 KRAS 遺伝子の発現をそれぞれ効果的に抑制し、siRNA のデザインで期待した実験結果が得られた(図 2A および 2B)。その一方、がん細胞増殖抑制実験においては、WT(13)および G12D(13)は HeLa 細胞および PK-45H 細胞のいずれのがん細胞に対しても効果的な細胞増殖抑制効果を示した。これらは、前述の遺伝子発現抑制実験で見られた WT(13)による PK-45H 細胞の変異型 KRAS 遺伝子発現への影響、並びに G12D(13)による HeLa 細胞の野生型 KRAS 遺伝子発現への影響を反映している可能性がある。

これらの研究成果は下記の学術誌、国際会議プロシーディング、産業理工学部研究報告に掲載済みである。

1. Telomerase Inhibition, Telomere Attrition and Proliferation Arrest of Cancer Cells Induced by Phosphorothioate ASO-NLS Conjugates Targeting hTERC and siRNAs Targeting hTERT. Irmina Diala, Yasuo Shiohama, Takashi Fujita, Yojiro Kotake, Constantinos Demonacos, Marija Krstic-Demonacos, Gianpiero Di Leva, Masayuki Fujii
Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2020, 39, 407-425. (学術論文、査読あり)
2. Selective Suppression of Mutant KRAS(G12D) Gene by Antisense Oligonucleotides and siRNAs. Yasuo Shiohama, Takashi Fujita, Ping Ning, Constantinos Demonacos, Marija Krstic-Demonacos, Gianpiero Di Leva, Masayuki Fujii, Proceedings of the 45th International Symposium of Nucleic Acid Chemistry, 2018. (国際会議プロシーディング、査読あり)
3. A Facile Synthesis of DNA/RNA Multiple Conjugates by Chemo-enzymatic Approach.

- Masayuki Fujii, Yasuhiro Shinkai, Alesya A. Fokina, Dmitry A. Stetsenko, Proc. 13th Annual Meeting Oligonucleotide Therapeutics Society 2017, 115. (国際会議プロシーディング、査読あり)
4. A Universal Synthesis of DNA/RNA Multiple Conjugates by Chemo-Enzymatic Approach
Masayuki Fujii, Yasuhiro Shinkai, Svetlana V. Vasilyeva, Alesya A. Fokina, Dmitry A. Stetsenko, Proceedings of the 44th International Symposium of Nucleic Acid Chemistry, 2017, 168-169. (国際会議プロシーディング、査読あり)
 5. A Facile Synthesis of DNA/RNA Multiple Conjugates by Chemo-enzymatic Approach
Masayuki Fujii, Yasuhiro Shinkai, Alesya A. Fokina, Dmitry A. Stetsenko
Proceeding of the 13th Oligonucleotide Therapeutic Society Annual Meeting, 2017, 115.
(国際会議プロシーディング、査読あり)
 6. メジャーグループ修飾 siRNA による遺伝子サイレンシング効果
新貝恭広、苗村円佳、神武洋二郎、藤井政幸
近畿大学産業理工学部研究報告かやのもり, 2017, 26, 1-10. (2017年7月15日)
 7. Gapmer アンチセンス核酸による変異癌遺伝子 KRAS (G12D)の選択的発現制御
塩浜康雄、藤田崇史、神武洋二郎、Constantinos Demonacos, Marija Krstic-Demonacos, Gianpiero Di Leva, 藤井政幸
近畿大学産業理工学部研究報告かやのもり, 2018, 29, 1-5. (2018年11月30日)
 8. siRNA による変異癌遺伝子 KRAS (G12D)の選択的発現制御
塩浜康雄、藤田崇史、神武洋二郎、岡田齊、Constantinos Demonacos, Marija Krstic-Demonacos, Gianpiero Di Leva, 藤井政幸
近畿大学産業理工学部研究報告かやのもり, 2019, 30, 1-7. (2019年6月30日)

3. 本研究と関連した今後の研究計画

今後は引き続き変異 KRAS 依存性の肺腺癌、粘液腺腫、膵臓腺管癌などへの応用展開を図ると同時に、その分子設計により変異 KRAS(G12D)遺伝子の選択的制御を達成したい。特に、コンジュゲート型アンチセンス核酸、siRNA を用いて機能向上を図ることを目指す。合成した核酸医薬と EGFR 阻害抗癌薬、抗 EGFR モノクローナル抗体医薬セツキシマブおよび分子標的薬エルロチニブとの併用による同様の抗癌活性を mRNA 発現定量および細胞増殖抑制効果により評価する。

さらに、LSL-KRAS (G12D) マウスモデルを用いて、KRAS 変異 (G12D) すい臓がんモデルマウスを確立することに成功した。現在、マウス系で評価するための準備として、核酸コンジュゲートの合成、機能評価、およびスケールアップ合成を行っている。同時に、その核酸医薬を用いて組織特異的に変異 KRAS の発現を誘導可能な LSL-KRAS (G12D) モデルマウスを用いて *in vivo* 試験を実施するための準備を整えている。KRAS シグナル経路の活性化・不活性化の評価は KRAS 下流のシグナル分子およびリン酸化の定量により行い、細胞死、細胞増殖等の組織学的変化は免疫染色を用いて評価する。さらに、現在、研究室で繁殖中の LSL-KRAS (G12D) マウスモデルに発症する腫瘍に対する EGFR 阻害分子標的薬エルロチニブと核酸医薬との併用による同様の抗癌活性を評価する。

発展的には、核酸医薬により EGFR 経路のうちの RAS/RAF/MAPK 経路を遮断するとともに、EGFR 阻害薬により RAS 経路以外の PI3K/AKT/MTOR 経路や JAK/STAT 経路を遮断することにより治療効果が向上すると期待できる。藤井、神武、岡田の3者で綿密に協議しながら、化学合成→遺伝子発現抑制評価→細胞増殖抑制評価→マウス系でのがん抑制評価を繰り返し、核酸医薬の機能最適化と既存化学療法薬とのベストミックスを探索し、変異 K-RAS 依存性癌の革新的な治療薬を開発する。一般に、癌ドライバー遺伝子には1塩基変異が多く見出されており、本研

究成果により、核酸医薬が 1 塩基変異を区別して変異型遺伝子を抑制できることが示されれば、KRAS 遺伝子変異以外にも応用できる可能性が高い。さらに、in vivo での効果を確認して、製薬会社と連携し、前臨床試験、臨床試験へと進み、世界初の変異 KRAS 依存性癌治療薬の開発を実現したい。

さらに本研究プロジェクトの中で、野生型と 1 塩基変異型の両方の遺伝子を有する細胞内において、両者を区別してその発現定量解析を行うことは事実上困難であることが判明したので、野生型と 1 塩基変異型の遺伝子を区別して定量解析するための PCR プライマーの開発に現在取り組んでいる。3'-末端をホスホロチオエート化したプライマーを用いると PCR 反応に利用する Taq ポリメラーゼのプルーフリーディング機構が阻害できるので、プライマーの 3'-末端のミスマッチが修復されることなく、マッチングした場合にのみ遺伝子が増幅される可能性がある。まもなく結果が得られる予定である。

今後は引き続き変異 KRAS 依存性の肺腺癌、粘液腺腫、膵臓腺管癌などへの応用展開を図り、in vivo での効果が確認できれば製薬会社と連携し、前臨床試験、臨床試験へと進み、世界初の変異 KRAS 依存性癌治療薬の開発を実現したい。世界では年間 1500 万人が癌に罹患し 820 万人が死亡している。大腸癌だけでも世界で 69.4 万人、国内で 5.1 万人が死亡し、その約 36%が変異 KRAS 依存性である。本研究成果により多くの命が救える可能性が広がる。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	学術誌	2020, 39, 407 - 425 2020年3月
Chemistry An Asian Journal	学術誌	2019, 14(8), 1212-1220. (2019年4月)
Nucleic Acid Therapeutics	学術誌	2017, Vol. 27, No. 3: 168-175. (2017年6月)
Expert Opinion Drug Delivery	学術誌	2017, Vol. 14, No. 9, 1077-1089.
Anticancer Research.	学術誌	2018, 38(1):77-81. (2018年1月)
Molecular Cell Biochemistry.	学術誌	2018, 442(1-2):39-45. (2018年5月)
Molecular Cancer Research	学術誌	2017 Oct;15(10):1388-1397. (2017年10月)
Anticancer Research.	学術誌	2017 Apr;37(4):1603-1608. (2017年4月)
International Journal of Cancer.	学術誌	2018 Apr 15;142(8):1627-1639. (2018年4月)
Molecular Cell Biochemistry.	学術誌	2019, 462(1-2):25-31. (2019年12月)
Journal of polymer science	学術誌	2019, 57:2420-2425. (2019年10月)
Anticancer Research	学術誌	2019, 39(8):4073-4077. (2019年8月)
International Journal of Cancer.	学術誌	2018 Apr 15;142(8):1627-1639. (2018年4月)
Genes to Cells	学術誌	2018 Aug 2;DOI: 10.1111/gtc.12627 (2018年8月)

Scientific Reports	学術誌	2019 Jul 11; 9:10036 (2019年7月)
Frontiers in Sports and Active Living	学術誌	2019 Oct 9; 1(41) (2019年10月)
Proc Natl Acad Sci U S A	学術誌	2020 Feb 25; 117(8)4180-4187
近畿大学産業理工学部研究報告 かやのもり	学内紀要	2017年7月15日 (2017, 26, 1-10)
近畿大学産業理工学部研究報告 かやのもり	学内紀要	2017年12月15日 (2017, 27, 41-45.)
近畿大学産業理工学部研究報告 かやのもり	学内紀要	2018年11月30日 (2018, 29, 1-5.)
近畿大学産業理工学部研究報告 かやのもり	学内紀要	2018年11月30日 (2018, 29, 52-53.)
近畿大学産業理工学部研究報告 かやのもり	学内紀要	2019年6月30日 (2019, 30, 1-7.)
「第5版マクマリー・生物有機化学」(丸善出版)	著書(共訳)	2018年1月10日
「中分子医薬開発に資するペプチド・核酸・糖鎖の合成・高機能化技術」(株シーエムシー出版)	著書(分担執筆)	2018年2月28日
核酸科学ハンドブック 第2部ペプチド核酸コンジュゲート (株)講談社サイエンティフィック	著書(分担執筆)	2020年4月
第55回化学関連支部合同九州大会	学会発表(ポスター)	2018年6月30日
日本核酸医薬学会第4回年会	学会発表(ポスター)	2018年7月9日-11日
Advances in Noncanonical Nucleic Acids 2018	招待講演	2018年10月25日-27日
The 45th International Symposium of Nucleic Acid Chemistry	学会発表(ポスター)	2018年11月7日-9日
The 45th International Symposium of Nucleic Acid Chemistry	学会発表(口頭)	2018年11月7日-9日
The 45th International Symposium of Nucleic Acid Chemistry	学会発表(口頭)	2018年11月7日-9日
第3回日本核酸医薬学会年会	学会発表(ポスター)	2017年7月12-14日
All Russian Conference with International Participation "Biotechnology for the Future of Medicine"	招待講演(ロシア科学アカデミーシベリア支所)	2017年7月24日
13th annual meeting Oligonucleotide Therapeutics Society	学会発表(口頭)	2017年9月25日
12th International scientific conference on bioorganic chemistry, 8th Russian symposium "Proteins and peptides"	学会発表(口頭)	2017年9月18-22日
第44回核酸化学国際シンポジウム	学会発表(ポスター)	2017年11月14-16日
第42回日本分子生物学会	学会発表(ポスター)	2019年12月4日
2019年度日本農芸化学会西日本支部・中四国支部合同大会	学会発表(口頭)	2019年11月19日
近畿大学大学院サイエンスネットワ	学会発表(ポスター)	2019年10月5日

ーク 2019		
European Society for Medical Oncology congerss 2019	学会発表 (ポスター)	2019年9月28日
第56回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2019年7月13日
第56回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2019年7月13日
第56回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2019年7月13日
Federation of European Biochemical Science 2019 congress	学会発表 (ポスター)	2019年7月7日
福岡大学先端分子医学研究所セミナー	招待講演	2019年6月13日
第41回日本分子生物学会	学会発表 (ポスター)	2018年11月30日
第41回日本分子生物学会	学会発表 (ポスター)	2018年11月28日
近畿大学サイエンスネットワーク 2018・第8回院生サミット	学会発表 (ポスター)	2018年9月16日
近畿大学サイエンスネットワーク 2018・第8回院生サミット	学会発表 (ポスター)	2018年9月16日
EMBO Workshop Cellular signalling and cancer therapy	学会発表 (ポスター)	2018年9月16日
25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research	学会発表 (ポスター)	2018年7月1日
第55回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2018年6月30日
第55回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2018年6月30日
第55回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2018年6月30日
第40回日本分子生物学会	学会発表 (ポスター)	2017年12月8日
第40回日本分子生物学会	学会発表 (ポスター)	2017年12月2日
近畿大学サイエンスネットワーク 2017・第7回院生サミット	学会発表 (ポスター)	2017年9月2日
近畿大学サイエンスネットワーク 2017・第7回院生サミット	学会発表 (ポスター)	2017年9月2日
近畿大学サイエンスネットワーク 2017・第7回院生サミット	学会発表 (ポスター)	2017年9月2日
第54回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2017年7月1日
第54回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2017年7月1日
第54回化学関連支部合同九州大会	学会発表 (ポスター)	2017年7月1日
第69回日本細胞生物学会	招待講演	2017年6月14日
EMBO conference -chromatin and epigenetics-	学会発表 (ポスター)	2017年5月4日
第48回日本分子生物学会年会	学会発表(ポスター)	2019年12月2日
第48回日本分子生物学会年会	学会発表(ポスター)	2019年12月2日
第78回日本癌学会学術総会	学会発表 (口頭)	2019年9月27日
第91回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2019年9月18日

第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2019 年 9 月 18 日
第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2019 年 9 月 18 日
第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2019 年 9 月 19 日
第 5 回 日本筋学会学術集会	学会発表(口頭)	2019 年 8 月 2 日
新学術領域研究 第 3 回若手シンポジウム	学会発表(口頭)	2019 年 6 月 26 日
第 23 回日本がん分子標的治療学会	がんと代謝制御 (座長)	2019 年 6 月 14 日
第 23 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(ポスター)	2019 年 6 月 13 日
第 23 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(口頭)	2019 年 6 月 13 日
第 23 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(ポスター)	2019 年 6 月 13 日
第 22 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(ポスター)	2018 年 5 月 16 日
第 22 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(口頭)	2018 年 5 月 17 日
第 22 回日本がん分子標的治療学会	学会発表(口頭)	2018 年 5 月 17 日
第 18 回日本抗加齢医学会総会	招待講演	2018 年 5 月 29 日
第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2018 年 9 月 24 日
第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2018 年 9 月 24 日
第 91 回日本生化学会大会	学会発表(ポスター)	2018 年 9 月 24 日
第 77 回日本癌学会学術総会	学会発表(ポスター)	2018 年 9 月 29 日
第 80 回日本血液学会	学会発表(口頭)	2018 年 10 月 14 日
第 76 回日本癌学会学術総会	学会発表(口頭)	2017 年 9 月 29 日
第 76 回日本癌学会学術総会	学会発表 (ポスター)	2017 年 9 月 29 日
第 76 回日本癌学会学術総会	学会発表 (ポスター)	2017 年 9 月 29 日
第 76 回日本癌学会学術総会	学会発表 (ポスター)	2017 年 9 月 29 日
第 90 回日本生化学会大会	学会発表 (ポスター)	2017 年 12 月 6-9 日
第 21 回日本がん分子標的治療学会	学会発表 (ポスター)	2017 年 6 月 14-16 日