

Annual Report
Cancer Research Institute
Kanazawa University

金沢大学

がん進展制御
研究所 年報

2024

巻頭言

令和6年1月の能登半島地震発生から1年以上が経過しましたが、9月には豪雨災害も重なり、能登地方の復旧・再興にはなお多くの課題が残されています。私たち金沢大学がん進展制御研究所も被災地の復興に向け少しでも貢献できるよう取り組んで参りたいと思いを新たにしています。幸い、多くの皆様からの温かいご支援のおかげで、当研究所の活動は順調に再開され、従来の研究基盤の復元に加えて、さらなる発展を目指す取り組みを進めることができます。本研究所の研究活動や共同研究拠点活動に対しまして、今後とも変わらぬご支援ご協力を賜りますようどうぞよろしくお願い申し上げます。

設立以来、本研究所は、「がんに関する学理及びその応用の研究」を柱として、基礎研究の知見の蓄積とその臨床応用を両立させながら、がん研究の先端分野において研究の深化を図ると同時に、創造性と高度な研究能力を備えた次世代の人材育成に努めることを使命と位置付けています。文部科学省より「がんの転移と薬剤耐性に関する先導的共同研究拠点」として継続的に認定を受けており、2024年度は73件の研究課題（うち国際共同研究7件、異分野融合研究5件）を採択し、共同研究を推進しました。また、文部科学省の共同利用・共同研究システム形成事業の一環として昨年度始動した「学際領域展開ハブ形成プログラム」は、本年度で2年目を迎えています。本事業では、「がん」「老化」「炎症」「代謝」の各領域にまたがる学術連携を通じて、新たな研究領域「健康寿命科学」の確立と、集合知プラットフォームの構築を目指しています。連携機関である東北大学加齢医学研究所、大阪大学微生物病研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所の先生方との密接な協力と知見の共有を通じて、個人の健康や社会の持続的発展に寄与する研究成果を創出していきたいと考えています。本事業に関連して、11月には、金沢大学で国際シンポジウム「International Symposium on Tumor Biology and Interdisciplinary Sciences」を、さらに2月には、東北大学で「第2回学際領域展開ハブシンポジウム」を開催し、様々な研究分野を専門とする研究者が分野の枠を超えて交流を深める機会を設けることができました。

従来からの国際連携としては、10月に上海にて復旦大学上海がんセンターと合同でジョイントシンポジウムを開催しました。最前線のがん研究についての活発な意見交換が交わされただけでなく、独立したばかりの若手研究者の研究室への訪問や交流の場も設けられ、国際研究拠点としての機能強化と人材育成に役立つ重要な機会となりました。

このほか、将来の研究者を育成する試みとして、8月に高校生を対象とした「がん研究早期体験プログラム」の第3回目を開催しました。この取り組みは、2021年のクラウドファンディングや『未来のがん研究者を育てる基金』による寄附に支えられて運営されています。研究体験やセミナーに延べ77名の高校生が参加し、研究者からの直接指導のもとで研究現場を体験しました。参加した高校生が、アカデミア・医療・産業分野において未来を切り拓く次世代の研究者へと成長することを願っています。

ここに、2024年度の各研究分野の活動状況をご報告いたします。本研究所の取り組みにつきまして、皆様にご理解を深めていただく機会となれば幸いです。

金沢大学がん進展制御研究所長 鈴木健之

金沢大学がん進展制御研究所年報 2024年

目 次

巻頭言

研究概要と研究業績

先進がんモデル共同研究センター

腫瘍遺伝学研究分野	2
分子病態研究分野	7
上皮幹細胞研究分野	15

がん幹細胞研究プログラム

遺伝子・染色体構築研究分野	20
腫瘍分子生物学研究分野	25
がん・老化生物学研究分野	31

がん微小環境研究プログラム

免疫炎症制御研究分野	38
腫瘍細胞生物学研究分野	41
免疫環境ダイナミクス研究分野	47

がん分子標的探索プログラム

腫瘍制御研究分野	54
機能ゲノミクス研究分野	57
ゲノム生物学研究分野	61

がん分子標的医療開発プログラム

先端がん治療研究分野	66
------------	----

人材育成プログラム

上皮可塑性・炎症ユニット	82
がん-免疫系相互作用ユニット	84
がん幹細胞環境制御ユニット	86
老化細胞動態解析ユニット	90

中央実験施設	94
--------	----

基礎統計・教育活動	97
-----------	----

各種シンポジウム開催状況	99
--------------	----

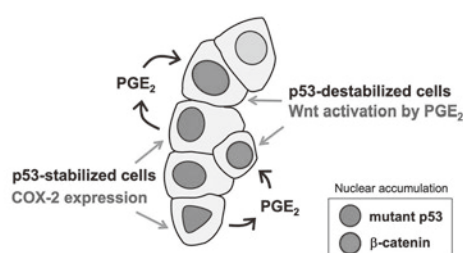
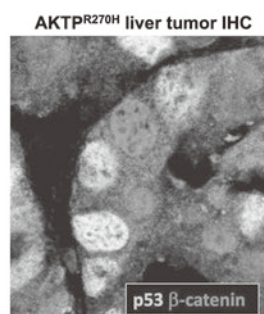
先進がんモデル共同研究センター

Division of Genetics 腫瘍遺伝学研究分野

Professor	Masanobu Oshima 大島 正伸
Associate Professors	Hiroko Oshima 大島浩子, Mizuho Nakayama 中山瑞穂
Assistant Professor	Dong Wang (WPI-Nano LSI 特任助教)
Research Associate	Sau Yee Kok (JSPS 外国人特別研究員)
Graduate Students	Xuelian Lei 雷 雪蓮 (D4), I Wayan Ardyan Sudharta Putra (D2) Yuichiro Furutani 古谷裕一郎 (D4), Hiroshi Saito 齋藤浩志 (D4) Ryosuke Machi 真智涼介 (D3), Hiroaki Horio 堀尾浩晃 (D2) (YF, HS, RM 消化管外科学; HH 肝胆膵・移植外科)
Technical Assistants	Manami Watanabe 渡辺真奈美, Ayako Tsuda 津田理子

【 Abstract 】

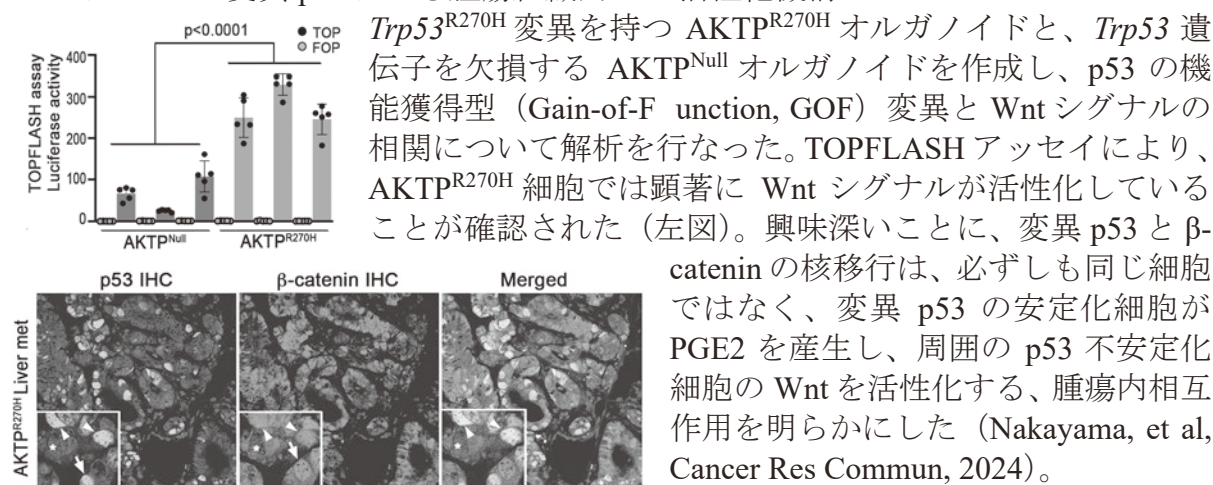
Missense-type p53 mutations have shown to acquire novel oncogenic functions. However, there is an intratumor heterogeneity in stabilization of mutant p53, and it has not been well understood about interaction of p53-stabilized and p53-destabilized cells within the same tumors. We established mouse intestinal tumor organoids carrying *Apc*^{A716}, *Kras*^{G12D}, and *Tgfr2*^{-/-} mutations with *Trp53*^{R270H} or *Trp53*^{Null} mutation (AKTP^{R270H} and AKTP^{Null}, respectively). Using these organoids, we found that the activation level of Wnt signaling is significantly higher in AKTP^{R270H} cells compared to AKTP^{Null} cells. Notably, Wnt activation in the AKTP^{Null} cells was significantly increased when cocultured with AKTP^{R270H} cells. Expression analysis revealed that cyclooxygenase (COX)-2 is upregulated in AKTP^{R270H} but not in AKTP^{Null} cells, suggesting that mutant p53 induces COX-2/prostaglandin E₂ (PGE₂) pathway. Importantly, Wnt activation in cocultured AKTP^{Null} cells with AKTP^{R270H} was suppressed when treated with COX-2 inhibitor. Furthermore, stimulation with PGE₂ increased Wnt signaling activity in AKTP^{Null} cells. These results indicate that COX-2/PGE₂ pathway is activated in the p53-stabilized cancer cells, and secreted PGE₂ may transactivate Wnt signaling in neighboring p53-destabilized tumor cells in the intratumor microenvironment. Therefore, targeting stabilized mutant p53 or COX-2/PGE₂



pathway may suppress Wnt/β-catenin signaling of both mutant p53-stabilized and destabilized cells, thus can be a possible preventive or therapeutic strategy.. (Nakayama M, et al, **Cancer Res Commun**, 2023).

<2024 年の研究成果, 進捗状況及び今後の計画>

1. ミスセンス変異 p53 による腫瘍組織内 Wnt 活性化機構

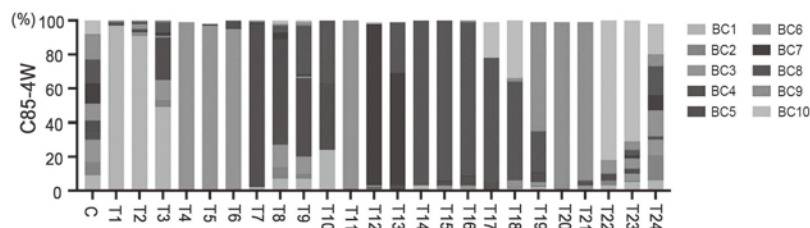


Trp53^{R270H} 変異を持つ AKTP^{R270H} オルガノイドと、*Trp53* 遺伝子を欠損する AKTP^{Null} オルガノイドを作成し、p53 の機能獲得型 (Gain-of-F unction, GOF) 変異と Wnt シグナルの相関について解析を行なった。TOPFLASH アッセイにより、AKTP^{R270H} 細胞では顕著に Wnt シグナルが活性化していることが確認された (左図)。

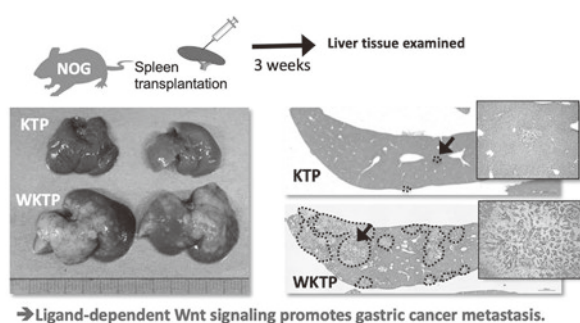
興味深いことに、変異 p53 と β-catenin の核移行は、必ずしも同じ細胞ではなく、変異 p53 の安定化細胞が PGE2 を産生し、周囲の p53 不安定化細胞の Wnt を活性化する、腫瘍内相互作用を明らかにした (Nakayama, et al, Cancer Res Commun, 2024)。

2. ヒト大腸がん細胞の肝転移におけるサブクローンの中立進化

ヒト大腸がんの肝転移過程におけるサブクローン進化を解析するため、大腸がん手術検体からオルガノイドを樹立してサブクローニングし、同時にバーコードで標識した (BC1~BC10)。10 サブクローンずつ混在させて脾臓移植すると、肝転移巣では、1~2 個のサブクローンがランダムに選択されて増殖しており、転移巣形成過程では中立進化によるクローン選択が起きていると考えられた (Lei, et al, J Biochem, 2024)。



3. Wnt リガンド依存的な胃がん細胞の肝転移機構



胃がん転移機構研究のため、胃粘膜上皮で *Kras*, *Tgfbr2*, *Trp53* の 3 遺伝子に変異を導入した KTP マウスと、さらに腫瘍細胞が Wnt リガンドを産生する WKTP マウスを作製した。これらのマウス由来オルガノイドの移植実験の結果、リガンド依存的な Wnt シグナル活性化が、胃がん細胞の肝転移巣形成に重要であることが明らかとなった。(投稿中)

4. ヒト大腸がんオルガノイドを用いた薬剤感受性試験

Kras^{G12D} 変異を持つ大腸がん手術検体からオルガノイドを樹立し、新規 *Kras*^{G12D} 阻害薬を用いた治療実験を行なった。*Kras* 阻害薬には、オルガノイド細胞増殖抑制効果が認められるが時間経過とともに耐性を獲得した。EGFR 受容体阻害薬や MEK 阻害薬との併用により、薬剤耐性が克服されることから、*Kras* 阻害薬はフィードバックを誘導して耐性を示すと考えられ、今後検証する。

【研究業績】

<発表論文>

● 原著論文

(研究室主体)

1. Nakayama M, Saito H, Murakami K, Oshima H, Oshima M. Missense mutant p53 transactivates Wnt/ β -catenin signaling in neighboring p53-destabilized cells through the COX-2/PGE2 pathway. **Cancer Res Commun**, 5: 13-23, 2025. Doi:10.1158/2767-9764.CRC-24-,471.
2. Lei X, Yamamoto D, Kitamura H, Kita K, Inaki N, Murakami K, Nakayama M, Oshima H, Oshima M. Neutral selection and clonal expansion during the development of colon cancer metastasis. **J Biochem**, 176: 187-195, 2024. Doi: 10.1093/jb/mvae044.
3. Wang D, Nakayama M, Hong CP, Oshima H, Oshima M. Gain-of-function p53 mutation acts as a genetic switch for TGF- β signaling-induced epithelial-to-mesenchymal transition in intestinal tumors. **Cancer Res**, 84: 56-68, 2024. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1490.

(共同研究)

1. Ikeda Y, Oshima H, Kok SY, Oshima M, Matsunaga YT. Spatiotemporal observation reveals metastatic tumor-driven vascular remodeling as a potential route to polyclonal colonization. **Nano Biomed**, 16: 19-27, 2024.
2. Kotani H, Yamano T, Boucher JC, Sato S, Sakaguchi H, Fukuda K, Nishiyama A, Yamashita K, Ohtsubo K, Takeuchi S, Nishiuchi T, Oshima H, Oshima M, Davila ML, Yano S. Comprehensive antitumor immune response boosted by dual inhibition of SUMOylation and MEK in MYC-expressing KRAS-mutant cancers. **Exp Hematol Oncol**, 13: 94, 2024.
3. Kotani H, Oshima H, Boucher JC, Yamano T, Sakaguchi H, Sato S, Fukuda K, Nishiyama A, Yamashita K, Ohtsubo K, Takeuchi S, Nishiuchi T, Oshima M, Davila ML, Yano S. Dual inhibition of Sumoylation and MEK conquers MYC-expressing KRAS-mutant cancers by accumulating DNA damage. **J Biomed Sci**, 31: 68, 2024.
4. Wang D, Woodcock E, Yang X, Nishikwa H, Sviderskaya EV, Oshima M, Edwards C, Zhang Y, Korchev Y. Exploration of individual colorectal cancer cell responses to H₂O₂ eustress using hopping probe scanning ion conductance microscopy. **Sci Bull (Beijing)**, 69: 1909-1919, 2024.
5. Yoshimura K, Ito Y, Suzuki M, Horie M, Nishiuchi T, Shintani-Domoto Y, Shigehara K, Oshima H, Oshima M, Goto A, Nojima T, Tsuzuki T, Mizokami A, Ikeda H, Maeda D. Identification of uromodulin deposition in the stroma of perinephric fibromyxoid nephrogenic adenoma by mass spectrometry. **Pathol Int**, 74: 187-196, 2024.

6. Iida N, Muranaka Y, Park JW, Sekine S, Copeland NG, Jenkins NA, Shiraishi Y, Oshima M, Takeda H. Sleeping beauty transposon mutagenesis in mouse intestinal organoids identifies genes involved in tumor progression and metastasis. **Cancer Gene Ther**, 31: 527-536, 2024.

● 著書・総説

1. Morita A, Nakayama M, Oshima H, Oshima M. An in vivo metastasis model using genotype-defined tumor organoids. **Methods Mol Biol**, 2828: 57-68, 2024. Doi: 10.1007/978-1-0716-4023-4_6.

<学会発表>

● 国際学会・国際シンポジウム

1. Oshima M. Cluster migration and polyclonal metastasis of intestinal tumor cells. Kanazawa University/Duke-NUS Joint Symposium, (Duke-NUS Medical School, Singapore) Mar 4, 2024.
2. Oshima M, Furutani Y, Nakayama M, Inaki N, Oshima H. Ligand-dependent Wnt signaling in tumor microenvironment for gastric cancer metastasis. The 8th JCA-AACR Special Joint Conference, (Kyoto Tokyu Hotel, Kyoto) Jun 30, 2024.
3. Oshima M. Tumor and stroma signaling interactions for invasion and metastasis. The 52th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, (Palace Hotel, Tokyo) Nov 12, 2024.

● 国内学会・セミナー

1. 大島正伸. マウスオルガノイドモデルによる消化器がん悪性化機構. 研究戦略シンポジウム「細胞運命制御研究の新展開」. (浜松医科大学) 2024年2月16日.
2. Oshima M, Wang D, Ikeda Y, Kok SY, Nakayama M, Matsunaga YT, Oshima H. Genotype-linked progression and metastasis mechanism of intestinal tumors. 第113回日本病理学会 (名古屋国際会議場) 2024年3月29日.
3. 大島正伸. がんの発生と悪性化における遺伝子変異と微小環境. 第30回日本獣医がん学会 (ホテルニューオータニ, 東京) 2024年7月6日.
4. 大島正伸, 古谷裕一郎, 中山瑞穂, 稲木紀幸, 大島浩子. 外因性リガンド依存的な Wnt 活性化による胃がん転移機構 (口演). 第83回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場) 2024年9月20日.
5. 大島浩子, 高田智司, 八木真太郎, 大島正伸. 胆管がん発生における炎症・線維性微小環境の役割. (口演) 第83回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場) 2024年9月21日.
6. 中山瑞穂, 大島浩子, 大島正伸. 膵臓オルガノイドを用いた膵がん形成機構の解析. (ポスター) 第83回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場) 2024年9月21日.

7. 松永行子, 池田行徳, 末弘淳一, 大島浩子, 大島正伸. がん-血管モデルによるがん細胞クラスター形成と血管内浸潤の解明. (口演) 第 83 回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場) 2024 年 9 月 21 日.
8. 大島正伸. オルガノイド研究でがん悪性化機構に迫る (特別口演). 第 18 回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム (金沢商工会議所, 金沢) 2024 年 10 月 3 日.

<外部資金>

1. 科研費 基盤研究 (A) [研究代表者: 大島 正伸]
「外因性リガンド依存的 Wnt シグナル活性化による胃がん悪性化転移機構の研究」
7,900 千円
2. 科研費 基盤研究 (B) [研究代表者: 大島 浩子]
「自然免疫反応と COX-2/PGE2 経路による転移微小環境の構築」2,600 千円
3. 科研費 基盤研究 (C) [研究代表者: 中山 瑞穂]
「変異 p53 タンパク質蓄積の不均一性に起因した腫瘍内局所微小環境に関する研究」1,200 千円
4. 科研費 挑戦的研究 (萌芽) [研究代表者: 大島 正伸]
「がんの悪性化形質維持におけるネガティブ選択機構」2,500 千円
5. 科研費 特別研究員奨励費 [研究代表者: 大島 正伸, 研究分担者: Kok Sau Yee]
「繊維性微小環境形成による消化器がん転移促進機構の研究」900 千円
6. AMED 次世代がん医療加速化研究事業 [研究代表者: 大島浩子]
「胆管がん発生における線維性微小環境制御機構の探索」6,000 千円

Division of Cancer Cell Biology

分子病態研究分野

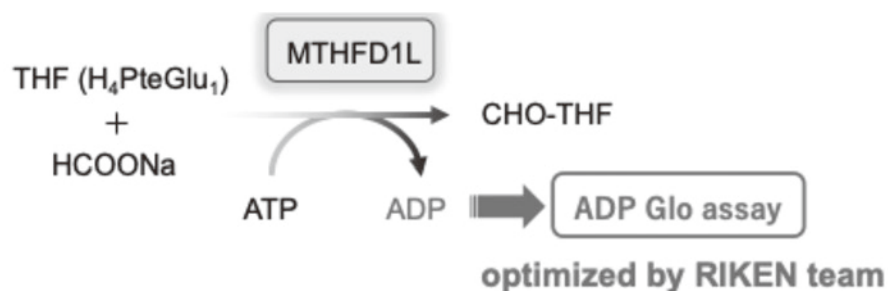
Professor	Noriko Gotoh 後藤 典子
Assistant Professors	Yasuto Takeuchi 竹内 康人 (若手 PI) Tsunaki Hongu 本宮 綱紀 (助教)
Postdoctoral Researcher	Wang Yuming
Graduate Students	Saren Qiqige (D4), Masahiro Yamaxaki 山崎 雅弘 (D4) Huazi Zhang (D3), Hiroki Kurokawa 黒川 祐貴 (D2) Shandan (D2), Chen Jiale (Jessie) (D1), Hirokazu Kusunoki 楠木 啓主 (M2), Hauhou Liu (M2), Itsuki Toriba 鳥羽 樹 (M1), Yuna Ogawa 小川 裕菜 (M1) Sohei Kawagoe 川越 爽平 (M1) Yuma Myokan 明翫 佑真 (M1)
Undergraduate student	Yuto Oshima 大島 悠斗
Research student	Guo Liwei
Technical Staff	Hitomi Takamura 高村 瞳
Assistant Staff	Kiyoko Take 武 紀代子

【 Abstract 】

High throughput screening (HTS) for identifying novel inhibitors for mitochondrial one-carbon metabolic enzyme MTHFD1L

In the *de novo* nucleotide-synthesis pathway, carbon atoms of purine and pyrimidine nucleotides are supplied from the one-carbon metabolism downstream of the folate pathway. The carbon atoms are supplied from serine (Ser) or glycine (Gly), and folate-derived tetrahydrofolate (THF) derived from folate serves as a cofactor. In the mitochondria, MTHFD2 uses CH₂-THF and NAD⁺ as substrates to catalyze the two step reactions for production of ¹⁰CHO-THF and NADH. Subsequently, ¹⁰CHO-THF is divided into THF and formate, which is catalyzed by a different enzyme, MTHFD1L. We and others recently reported that the mitochondrial one-carbon metabolic enzymes are highly expressed in cancer cells compared with those of normal cells. In this study, our goal is to develop novel inhibitors specific for MTHFD1L. We overexpressed and purified MTHFD1L using a

bacterial expression system and then reconstituted its in vitro enzyme reaction (figure). In collaboration with the RIKEN team, we performed high-throughput screening (HTS) for MTHFD1L inhibitors using libraries containing approximately 35,000 compounds. From this screen, we identified 157 initial hits. After a subsequent cell-based secondary screen, we narrowed these down to 14 true hit compounds.



<2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画>

ミトコンドリア 1 炭素代謝経路上の 3 つの酵素、MTHFD2、MTHFD1L、SHMT2 に注目して解析を進めている。MTHFD1L の HTS の系を構築し、理化学研究所チームとの共同研究によって、約 35,000 の低分子化合物ライブラリーをスクリーニングした。その結果、157 個のヒット化合物を得た。化合物投与により低下した細胞増殖を、MTHFD1L の下流の生成物である蟻酸を培地中に加えることによって回復できれば MTHFD1L 特異的な阻害剤であると評価できる。この 2 次スクリーニングを行って、14 個の **tru hit** を得た。今後はこれらの **tru hit** 化合物をもとに構造展開を行って、さらに IC₅₀ が低く、*in vivo* の薬物動態の優れた化合物を得ていく。

乳がん注目して新たなマウスがんモデルの作出と、患者乳がん組織由来細胞 (Patient-derived cancer cells, PDC) のスフェロイド及びオルガノイド培養技術を工夫し、Patient-derived xenograft (PDX) モデルの構築とそのカタログ化を引き続き行っている。骨軟部腫瘍の PDX モデルの構築も行っている。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著

(共同研究)

1. Uchida Y, Kurimoto R, Chiba T, Matsushima T, Oda G, Onishi I, Takeuchi Y, Gotoh N, Asahara H.: RNA binding protein ZCCHC24 maintains cancer stem like status in triple negative breast cancer. *EMBO Rep*, 2024 Dec;25(12):5352-5382. doi: 10.1038/s44319-024-00282-8.
2. Phairuang W, Chetianukornkul T, Suriyawong P, Amin M, Hata M, Furuuchi M, Yamazaki M, Gotoh N, Furusho H, Yurtsever A, Watanabe S, Sun L.: Characterizing chemical, environmental, and stimulated subcellular physical characteristics of size-fractionated PMs down to PM_{0.1}. *Environ Sci Technol*, 2024 Jul 16;58(28):12368-12378. doi: 10.1021/acs.est.4c01604.
3. Meng S, Hara T, Sato H, Tatekawa S, Tsuji Y, Saito Y, Hamano Y, Arao Y, Gotoh N, Ogawa K, Ishii H.: Revealing neuropilin expression patterns in pancreatic cancer: From single-cell to therapeutic opportunities. *Oncol Lett*, 2024 Jan 22;27(3):113. doi: 10.3892/ol.2024.14247.
4. Iwamoto S, Kobayashi T, Hanamatsu H, Yokota I, Teranishi Y, Iwamoto A, Kitagawa M, Ashida S, Sakurai A, Matsuo S, Myokan Y, Sugimoto A, Ushioda R, Nagata K, Gotoh N, Nakajima K, Nishikaze T, Furukawa J-I, Itano N.: Tolerable glycometabolic stress boosts cancer cell resilience through altered N-glycosylation and Notch signaling activation. *Cell Death Dis*, 2024 Jan 15;15(1):53. doi: 10.1038/s41419-024-06432-z.

総 説

1. M Inubushi, Y. Takeuchi, Y. Kitagawa. Radionuclide reporter imaging to visualize tumor hypoxia ex vivo and in vivo. *Methods Mol Biol.*, 2024: 2755: 107-123.
2. M Inubushi, Y. Takeuchi, Y. Kitagawa. A luciferase reporter assay to detect cellular hypoxia in vitro. *Methods Mol Biol.*, 2024: 2755: 77-89.
3. 「乳がん幹細胞が維持される仕組み解明の研究」 後藤典子 *Journal of the Society of Japanese Women Scientists (SJWS)*, 2024.
4. 「乳がん三次元培養を用いた微小環境の構築」 竹内康人、後藤典子 単行本：オルガノイド研究 (株式会社 エヌ・ティー・エス), 2024.

<学会発表>

<国際学会、シンポジウム>

1. Noriko Gotoh: “Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niches” **IMSUT-Zhijiang University International Joint Mini Symposium** “At the Forefront of Cancer Research 2024 年 11 月 19 日 東京、招待講演
2. Noriko Gotoh: “Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niches” **The 12th (FUSCC)-(KU-CRI) Joint Symposium on Tumor Biology** 2024 年 10 月 25 日 上海 復旦大学、招待講演
3. Noriko Gotoh: “Heterogenous metastatic breast cancer stem cells reside in the metastatic niche” 第 42 回札幌国際がんシンポジウム The 24th Sapporo International Cancer Symposium 2024 年 6 月 6-8 日 札幌、実行委員
4. Noriko Gotoh: “Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niche” **The 11th China – US Forum on Frontiers of Cancer Research & The 9th Zhengzhou International Medical Forum** 2024 年 5 月 5-6 日 Zhengzhou, Henan, 中国、招待講演
5. Noriko Gotoh: “Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niche” **Duke-NUS/金沢大学がん進展制御研究所 ジョイントシンポジウム** 2024 年 3 月 4 日 シンガポール、招待講演
6. Noriko Gotoh, Yasuto Takeuchi: Granulocyte-colony stimulating factor secreted from cancer associated fibroblasts initiates tumorigenesis and metastasis in triple negative breast cancer. **AACR Annual Meeting 2024** 2024 年 4 月 5-10 日 米国 サンディエゴ
7. Yasuto Takeuchi, Huazi Zhang, Takahiko Murayama, Kazuhiro Ikeda, Satoshi Inoue, Kuniko Horie, Masao Yano, Masahiko Tanabe, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Kei-ichiro Tada, Etsuo Susaki, Eishu Hirata, Takafumi Horie, Daichi Maeda, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh. “Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-mediated interaction between CAFs and breast cancer stem cells is crucial for primary tumorigenesis and bone metastasis in triple negative breast cancer.” **The 42nd Sapporo International Cancer Symposium** 2024 年 6 月 6-8 日 Sapporo、査読有
8. Tsunaki Hongu, Itsuki Toriba, Hirokazu Kusunoki, Noriko Gotoh. “Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme SHMT2 as a therapeutic target for cancer” **The 28th Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC)** 2024 年 12 月 11-12 日 東京、ポスター

<全国学会>

1. 後藤典子:”トリプルネガティブ乳がんの骨転移開始がん幹細胞の同定” **第47回日本分子生物学会年会** ミニシンポジウム「がん三次元培養研究の新次元」 2024年11月27-29日 福岡、座長、招待講演
2. 後藤典子:“1 炭素代謝酵素が関与するがん生物学と治療薬開発” **第97回日本生化学会大会** 「がんの生物学と治療薬開発」 2024年11月6-8日 横浜、座長、招待講演
3. 後藤典子:“転移開始がん幹細胞のシグナル伝達” **第14回シグナルネットワーク研究会** 2024年10月18-19日 沖縄 OIST、招待講演
4. 後藤典子:“乳がん幹細胞とがん微小環境” SJWS 日本女性科学者の会 **第15回学術大会** 「～相利共生～サイエンスでつなげる未来」 2024年10月13日 神戸、招待講演
5. 後藤典子:“乳がん発症、悪性化、再発及び転移におけるがん幹細胞とその微小環境の仕組み解明” **第83回日本癌学会学術集会** 第8回日本癌学会女性科学者賞受賞講演 2023年9月19-21日 福岡、招待講演
6. 後藤典子:“Heterogeneity of cancer stem cells in drug resistance and distant metastasis” **第83回日本癌学会学術集会** シンポジウム Metabolic and microenvironmental regulation of cancer stem cells 2024年9月19-21日 福岡、座長、招待講演
7. 後藤典子:“FXRD3陽性祖先がん幹細胞は抗がん剤ならびに放射線に対するtolerant persistersである” **日本患者由来がんモデル学会日本ヒト細胞学会合同学術集会2024** シンポジウム 「がん三次元培養研究から実臨床へ」2024年8月21-23日 東京
8. 後藤典子:“腫瘍免疫におけるポリアミン代謝” **第10回がんと代謝研究会** 2024年8月1-2日 別府
9. 後藤典子:“トリプルネガティブ乳がんの Drug tolerant persisters と骨転移開始細胞の同定” **第32回日本乳癌学会学術総会** シンポジウム「乳癌基礎研究の最前線」 2024年7月11-13日 仙台
10. 後藤典子:“がんの不均一性と微小環境を標的とする TR 最前線” **第19回 TR ワークショップ** 2024年1月26日 東京、実行委員長
11. Yasuto Takeuchi, Huazi Zhang, Takahiko Murayama, Kazuhiro Ikeda, Kuniko Horie, Satoshi Inoue, Masao Yano, Masahiko Tanabe, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Kei-ichiro Tada, Etsuo A. Susaki, Eishu Hirata¹, Makafumi Horie, Daichi Maeda, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh : ”Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-mediated interaction between CAFs and breast cancer stem cells is crucial for primary tumorigenesis and bone metastasis in triple negative breast cancer.” **第83回日本癌学会学術集会** 2024年9月19-21日 福岡、査読有

12. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、矢野正雄、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡、岡本康司、東條有伸、後藤典子：CAF 由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移に関与する。第 28 回日本がん分子標的治療学会 2024 年 6 月 19-21 日 東京、査読有
13. 本宮綱記、後藤典子 乳癌極小転移におけるニッチ因子の同定と機能解析 アステラス病態代謝研究会 第 54 回研究報告会 2024 年 10 月 12 日 東京、口頭発表
14. Tsunaki Hongu, Yuming Wang, Tatsunori Nishimura, Takiko Daikoku, Ryoji Yao, Satoshi Kojo, Hiroshi Watarai, Tomoyoshi Soga, Noriko Gotoh. “A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis” The 19th International Symposium of the Institute Network. 2024 年 10 月 10 - 11 日 仙台、ポスター
15. Tsunaki Hongu, Yuming Wang, Tatsunori Nishimura, Takiko Daikoku, Ryoji Yao, Satoshi Kojo, Hiroshi Watarai, Tomoyoshi Soga, Noriko Gotoh “A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡、シンポジウム口頭発表
16. 本宮綱記、Yuming Wang、西村建徳、大黒多希子、八尾良司、香城諭、渡会浩志、曾我朋義、後藤典子 “A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis” 第 44 回日本分子腫瘍マーカー研究会 2024 年 9 月 18 日 福岡、口頭発表
17. 本宮綱記、Yuming Wang、西村建徳、楠木啓主、大黒多希子、八尾良司、香城諭、渡会浩志、曾我朋義、後藤典子 “ミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD2 は乳がんの腫瘍形成と肺転移を促進する” 第 10 回がんと代謝研究会 2024 年 8 月 1 日 別府、優秀ポスター賞受賞
18. 本宮 綱記、Shan dan、竹内康人、後藤 典子 “肺血管内皮細胞は SERPINE1 を介して転移乳がん細胞の化学療法抵抗性を誘導する” 第 33 回日本がん転移学会学術集会・総会 2024 年 6 月 27-28 日 奈良、口頭発表
19. Yuma Myokan, Sarenqiqige, Tsunaki Hongu, Sakai Katsuya, Yilmaz Neval, Kunio Matsumoto, Mikihiro Shibata, Noriko Gotoh. “Dynamic movement of recombinant FGFR 1 observed at one molecule level by High Speed-Atomic Force Microscope (HS-AFM)” 第 47 回日本分子生物学会 2024 年 11 月 27-29 日 横浜、ポスター
20. Huazi Zhang, Yasuto Takeuchi, Takahiko Murayama, Kazuhiro Ikeda, Kuniko Horie, Satoshi Inoue, Masao Yano, Masahiko Tanabe, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Kei-ichiro Tada, Etsuo A. Susaki, Eishu Hirata, Takafumi Horie, Daichi Maeda, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh. “Analysis of the interaction between granulocyte-colony

stimulating factor receptor (G-CSFR)-expressing breast cancer stem cells and surrounding cells in the bone metastatic niche.” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡、優秀ポスター賞受賞

21. Masahiro Yamazaki, Mengjiao Li, Tsunaki Hongu, Tatsunori Nishimura, Shigeyuki Takamatsu, Toshifumi Gabata, Masato Kobayashi, Masaya Ueno, Atsushi Hirao, Susumu Kohno, Chiaki Takahashi, Kuniko Horie, Kazuhiro Ikeda, Satoshi Inoue, Noriko Gotoh. “Investigating specific roles of ancestor-like cancer stem cells in radio-resistance.” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡
22. Shandan, Tsunaki Hongu, Thordur Oskarsson, Noriko Gotoh. “Lung endothelial cells induce chemoresistance of breast cancer lung metastasis via SERPINE1.” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡
23. Hirokazu Kusunoki, Tsunaki Hongu, Tatsunori Nishimura, Yasuto Takeuchi, Koji Okamoto, Noriko Gotoh. “Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme MTHFD1L is a novel molecular target for breast cancer.” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡
24. 鳥羽樹、本宮綱記、楠木啓主、竹内康人、後藤典子. “Functional analysis of one-carbon metabolic enzyme SHMT2 in breast cancer.” 第 83 回日本癌学会学術集会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡
25. 楠木啓主、本宮綱記、西村建徳、竹内康人、岡本康司、後藤典子. “ミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD1L は乳がんの新規分子標的である” 第 10 回がんと代謝研究会 2024 年 8 月 1-2 日 別府
26. Masahiro Yamazaki, Mengjiao Li, Tatsunori Nishimura, Tsunaki Hongu, Shigeyuki Takamatsu, Toshifumi Gabata, Masaya Ueno, Atsushi Hirao, Susumu Kohno, Chiaki Takahashi, Kuniko Horie, Kazuhiro Ikeda, Satoshi Inoue, Noriko Gotoh. “Specific roles of ancestor-like cancer stem cells in radio-resistance.” 第 21 回幹細胞シンポジウム 2024 年 5 月 24-25 日 淡路夢舞台
27. 鳥羽樹、本宮綱記、楠木啓主、竹内康人、西村建徳、後藤典子. “乳がんにおける 1 炭素代謝酵素 SHMT2 の機能解析” 第 28 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2024 年 6 月 19-21 日 東京

<外部資金>

1. 後藤典子, AMED 次世代がん医療加速化研究事業, 代表, 2024.4.1-2025.3.31, 10,000 千円
2. 後藤典子, AMED 次世代がん医療加速化研究事業, 分担, 2024.4.1-2025.3.31, 3,000 千円
3. 後藤典子, AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業, 代表, 2024.4.1-2025.3.31,

15,000 千円

4. 後藤典子, 挑戦的研究 (萌芽), 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
5. 後藤典子, 基盤研究 B (一般), 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 6,500 千円
6. 後藤典子, 挑戦的研究 (開拓), 2024.4.1-2025.3.31, 分担, 100 千円
7. 後藤典子, 上原記念研究助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 3,657,340 円
8. 後藤典子, 武田科学ビジョナリーリサーチ助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
9. 後藤典子, 高松宮妃癌助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
10. 後藤典子, 安田記念医学財団助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
11. 竹内康人, 若手研究, 2023.4.1-2024.3.31, 代表, 912,181 円
12. 本宮綱記, 基盤研究 C, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 1,773,103 円
13. 本宮綱記, アステラス病態代謝研究助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 1,723,130 円
14. 本宮綱記, 高松宮妃癌助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
15. 本宮綱記, ライフサイエンス研究助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 1,000 千円
16. 本宮綱記, 武田科学振興財団助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 2,000 千円
17. 本宮綱記, 北國がん基金助成金, 2023.10.1-2024.3.31, 代表, 1,000 千円
18. 本宮綱記, 喜・榮・音興支援財団助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 1,000 千円
19. 本宮綱記, 小林がん学術振興会助成金, 2024.4.1-2025.3.31, 代表, 3,000 千円

Division of Epithelial Stem Cell Biology 上皮幹細胞研究分野

Visiting Professor	Nicholas Barker (シンガポール A-STAR 研究所・主任研究員)
Associate Professor	Kazuhiro Murakami 村上 和弘
Assistant	Kenji Kita 北 賢二 (共同研究拠点)

【 Abstract 】

Gastric cancer is a complex disease that often develops in the context of chronic inflammation. *Helicobacter pylori* infection is a significant risk factor for gastric tumorigenesis, and the COX-2/PGE2 pathway is induced in infection-associated chronic gastritis tissues. Despite recent extensive efforts to molecularly classify gastric cancers and stratify treatment regimens based on underlying mutational spectra, gastric cancer remains a relatively poorly understood disease with a poor prognosis for most patients.

Cancer stem cells (CSCs) are defined as a unique subpopulation within tumors that possess the ability to initiate tumor growth, sustain self-renewal, and exhibit metastatic potential. These tumor-resident cells with stem cell characteristics are thought to be resistant to conventional anti-cancer therapies, allowing them to survive and drive tumor recurrence in many patients.

Recently, we identified *Lgr5*⁺ and *Aqp5*⁺ cells in the corpus and pylorus of the stomach, respectively. These cells serve as reserve stem cells that facilitate epithelial renewal following oxyntic atrophy. These reserve stem cells drive spasmodic polypeptide-expressing metaplasia in the stomach after a conditional KRasG12D driver mutation, highlighting their likely contribution to gastric cancer initiation *in vivo*.

However, it remains unclear whether *Lgr5*⁺ and *Aqp5*⁺ cells serve as the origin of gastric cancer cells under chronic inflammation, and how cancer stem cells are induced from reserve stem cells. To study the effects of chronic inflammation on stem cell-driven cancer formation and progression in the stomach, we are focusing on evaluating the potential cancer stem cell function of *Lgr5*⁺ and *Aqp5*⁺ cells present within Wnt-driven, inflammation-dependent gastric tumors. We aim to leverage the extensive knowledge and mouse models available through our collaborator, Professor Masanobu Oshima, to investigate the effects of chronic inflammation on stem cell-driven cancer formation and progression in the corpus stomach. This is particularly relevant, as the majority of human gastric cancers are thought to arise in the context of chronic inflammation caused by *Helicobacter pylori* infection.

＜2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画＞

1. 胃幹細胞を維持する分子機構の解明

Wnt シグナルの下流因子である転写因子 Sox9 が胃正常幹細胞の維持および胃がん幹細胞の悪性化に必須であることが明らかとなった。Sox9 は胃正常幹細胞の増殖抑制を導く一方，胃がん幹細胞の悪性化を導いた。この差は，がん抑制遺伝子 *p53* の変異状況に依存していた。さらに，Sox9 下流で働く新規胃がん悪性化因子の同定に成功した。現在、これらの因子が胃がん悪性化を導く詳細な分子機構を解析している。

2. 胃がん細胞の幹細胞化を制御する機構の解明

胃がんモデルマウスにおいて *Lgr5* 遺伝子を発現する胃がん幹細胞を人為的かつ一過的に除去することで、効果的に胃がんの転移を抑制できた。一方で、それらのマウスで胃がん細胞が幹細胞化することによる胃がんの再発が確認された。胃がん幹細胞の再出現を制御する機構を明らかにするために、慢性炎症を伴い発生した悪性度の高いマウス胃がんオルガノイドを用いて、細胞解離により Akt パスウェイを介して Wnt パスウェイが活性化されることで、幹細胞化が誘導されることが明らかとなった。また、この過程は、*p53* 遺伝子とその下流の *Phlda3* 遺伝子により抑制されることが明らかになった。この結果は、第 83 回日本癌学会学術総会において発表された。

3. 幽門部におけるがん幹細胞機能の維持に必須な遺伝子の同定

マウスおよびヒトの幽門部腫瘍に存在する *AQP5* によって標識される新規胃癌幹細胞集団を確認した。オルガノイドおよびマウスモデルによる生理的な解析を通して、幽門における癌の発生と進行に *AQP5*+胃がん幹細胞が必須であることを確認し、さらに *AQP5* 遺伝子の発現亢進が WNT および PI3K の活性化を通して腫瘍の成長と浸潤を促進することを明らかにした。

4. 新規びまん性胃がんマウスモデルの開発

多くのびまん性胃がんで *RhoA* 遺伝子の変異がみられる。理化学研究所 生体モデル開発チームの清成寛チームリーダーらと共同で、変異型 *RhoA* を発現する新規マウスを作成した。これらのマウスを *Cldn18-CreERT2/Cdh1 cKO/ p53cKO* マウスと交配し、得られたマウスにタモキシフェンを投与し、胃のみで変異型 *RhoA* の誘導および *Cdh1* と *p53* のノックアウトを誘導し、生じたびまん性胃がんが転移するかどうかの検証を行なっている。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

(共同研究)

1. Nakayama M, Saito H, Murakami K, Oshima H, Oshima M. Missense mutant p53 transactivates Wnt/ β -catenin signaling in neighboring p53-destablized cells through the COX-2/PGE2 pathway, *Cancer Res. Commun.*, 2024.
2. Dunker C, Vinnenberg L, Isaak A, Karabatak E, Hundehege P, Budde T, Murakami K, Junker A. Exploring P2X receptor activity: A journey from cellular impact to electrophysiological profiling, *Biochem. Pharmacol.* 229:116543, 2024
3. Lei X, Yamamoto D, Kitamura D, Kita K, Inaki N, Murakami K, Nakayama M, Oshima H, Oshima M. Neutral selection and clonal expansion during the development of colon cancer metastasis, *J. Biochem.*, 176(3):187-195, 2024.

< 学会発表 >

村上和弘;

1. The 83rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 「p53-Phlda3 Axis Restrains Gastric Cancer Cell Plasticity by Blocking the PI3K-Akt Pathway」 2024 年 9 月 19 - 21 日 福岡 日本
2. The 3rd International Global Cancer Consortium Conference 「Analysis of mechanisms which regulate the tumor malignancy in Lgr5 expressing gastric cancer cells」 2024 年 2 月 3 - 4 日 ムンバイ インド

< 外部資金 >

1. 基盤研究(C)[研究代表者：村上 和弘]
「オルガノイドを用いた胃がん幹細胞の可視化と効果的な治療法の探索」130 万円

がん幹細胞研究プログラム

Division of Molecular Genetics

遺伝子・染色体構築研究分野

Professor	Atsushi Hirao 平尾 敦
Assistant Professors	Yuko Tadokoro 田所優子, Masahiko Kobayashi 小林昌彦, Masaya Ueno 上野将也
Postdoctoral Researcher	Youngwei Jing
Graduate Students	Hiroki Sugiyama 杉山雄紀, Xi Chen, Yihang Gu, Yuhang Yan, 周美琦
Assistant Staff	Kazue Sawa 澤和恵, Yukiko Takai 高井由紀子

【 Abstract 】

Our research focuses on identifying metabolic pathways associated with cancer stem cells, particularly those regulated by the **FOXO** and **MiT/TFE transcription factor** families, which play critical roles in autophagy and lysosomal biogenesis. Recently, we identified lysosomal activity as a metabolic biomarker of tumorigenesis, significantly influencing the therapeutic efficacy of cancer treatments. Using glioblastoma (GBM) patient-derived cells, we demonstrated that lysosomal activity serves as a unique metabolic biomarker of tumorigenesis, governing the efficacy of temozolomide (TMZ), the standard therapy for GBM. Through integrated analyses of clinical patient samples and xenograft models, we further elucidated the pivotal role of **TFE3**, a master regulator of lysosomal biogenesis, in modulating malignant properties, particularly TMZ tolerance, via the regulation of PGC1 α -mediated mitochondrial activity. Notably, we discovered that lysine protects GBM cells from lysosomal stress by counteracting the effects of arginine on nitric oxide production. Administration of homoarginine, a lysine restriction mimetic, markedly enhanced the efficacy of anticancer therapies by inducing lysosomal dysfunction. This study highlights the critical role of lysosomal function, regulated by amino acid metabolism, in GBM pathogenesis and treatment (**Fig.1**, Jing W., Kobayashi M., et al., *Nat. Commun.* 2025).

In addition, we are advancing diagnostic methods by detecting **NAD⁺ metabolic abnormalities** in vivo, utilizing supramolecular sensors developed in collaboration with chemistry research groups at WPI-Nano LSI. Previously, we demonstrated the potential of the molecule pillar[6]arene functionalized with 12 carboxylate anions (P6AC) as a sensor for 1-MNA, a metabolite produced through the methylation of nicotinamide (Nam) by nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) in the NAD⁺ salvage pathway. To identify a biosensor with improved sensitivity, we investigated the binding interactions between 1-MNA and pillar[6]arene functionalized with sulfonate groups (P6AS). Our results showed that the binding affinity of P6AS for 1-MNA was 700 times higher than that of P6AC, enabling the development of a biosensor with sub-micromolar sensitivity, even in unpurified human samples (**Fig.2**, Ueno M., Sugiyama Y., et al., *Anal. Chem.* 2024). Furthermore, we are conducting multiple clinical studies to develop diagnostic tools for cancer-associated metabolic diseases. Through these initiatives, we aim to make significant contributions to establishing a healthier society.

<2024 年の研究成果, 進捗状況及び今後の計画>

我々は、栄養代謝調節の観点から幹細胞の動態およびがんの悪性化制御機構を理解したいと考え、研究を進めている。特に、転写因子 FOXO, MiT/TFE ファミリーなど、オートファジーおよびリソソーム経路における重要な分子を同定することにより、悪性脳腫瘍や骨髄性白血病に対する新しい治療法の開発を進めている。その中で最近、腫瘍形成の代謝バイオマーカーとしてリソソーム活性を特定し、がん治療の治療効果に重要な影響を与えることを明らかにした。グリオブラストーマ (GBM) の患者由来細胞を用いた研究では、リソソーム活性が腫瘍形成の独自の代謝バイオマーカーとして機能し、GBM の標準治療薬であるテモゾロミド (TMZ) の治療効果を制御していることを示した。臨床患者サンプル解析を通じて、リソソーム生合成の主要な調節因子である TFE3 が、PGC1 α を介したミトコンドリア活性を調節することで、特に TMZ 耐性を含む悪性特性を制御する重要な役割を果たしていることを解明した。また、リシンがアルギニンによる一酸化窒素生成への効果を相殺することで、GBM 細胞をリソソームストレスから保護することを発見した。さらに、リシン制限を模倣する機能を有する代謝物の投与により、リソソーム機能障害を誘導し、抗がん治療の効果を大幅に向上させることが確認された。本研究は、アミノ酸代謝によって調節されるリソソーム機能が、GBM の病態形成および治療において極めて重要な役割を果たすことを示している (図 1) (Jing W., Kobayashi M., et al., *Nat. Commun.* 2025)。

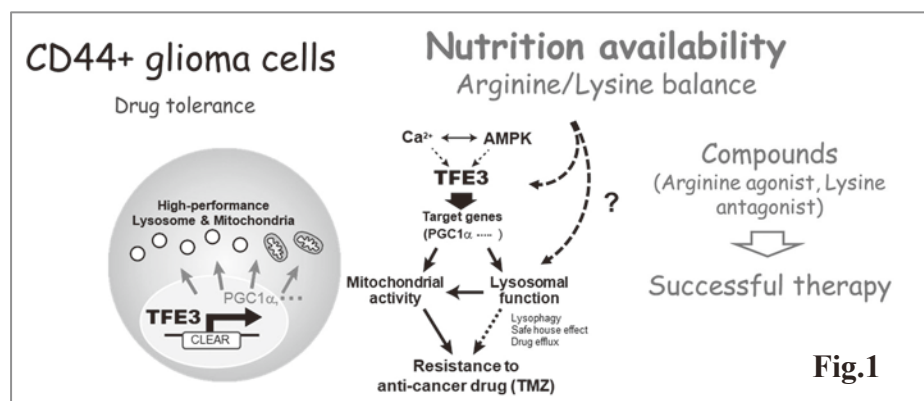


Fig.1

一方、ナノ生命科学研究所の化学グループと共同で開発した超分子センサーを用い、生体内の NAD⁺代謝異常の検出を試みた。我々は以前、12 個のカルボキシル基を持つピラー[6]アレン分子 (P6AC) が、NAD⁺サルベージ経路においてニコチンアミド (Nam) がニコチンアミド N-メチルトランスフェラーゼ (NNMT) によってメチル化されて生成する 1-MNA のセンサーとしての機能することを示した。今回、より高感度なバイオセンサーを特定するため改良を進めた結果、スルホン酸基を有するピラー[6]アレン (P6AS) が、1-MNA に対する結合親和性に関して P6AC の 700 倍高い値を示すことが判明した。さらに、未精製のヒトサンプルに対しても特異性のあるバイオセンサーとなることが判明した (図 2) (Ueno M., Sugiyama Y., et al., *Anal. Chem.* 2024)。研究室では、並行して、がん関連代謝疾患の診断ツールを開発するための複数の臨床研究を実施し、その医療応用の可能性を探っている。これらのプロジェクトを通じて、より健康的な社会の確立に向けて重要な貢献を果たすことを目指している。

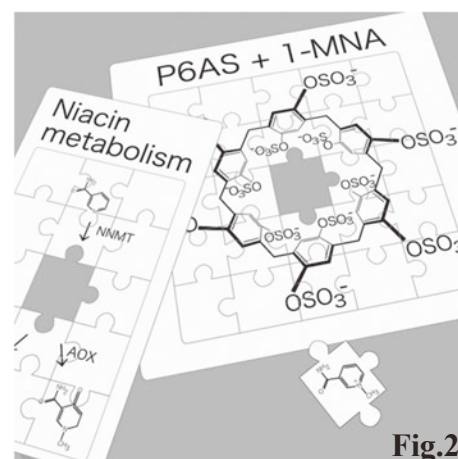


Fig.2

【研究業績】

<発表論文>

原著

(分野主体)

1. Ueno M, Sugiyama H, Li F, Nishimura T, Arakawa H, Chen X, Cheng X, Takeuchi S, Takeshita Y, Takamura T, Miyagi S, Toyama T, Soga T, Masuo Y, Kato Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Tajima A, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Maeda K, Ogoshi T, Hirao A. A Supramolecular Biosensor for Rapid and High-Throughput Quantification of a Disease-Associated Niacin Metabolite. *Anal Chem*. 2024 96(36):14499-14507. doi: 10.1021/acs.analchem.4c02653.
2. Jing Y, Kobayashi M, Shoulkamy MI, Zhou M, Vu HT, Arakawa H, Sabit H, Iwabuchi S, Vu CQ, Kasahara A, Ueno M, Tadokoro Y, Kurayoshi K, Chen X, Yan Y, Arai S, Hashimoto S, Soga T, Todo T, Nakada M, and Hirao A. Lysine-arginine imbalance overcomes therapeutic tolerance governed by the transcription factor E3-lysosome axis in glioblastoma. *Nat Commun*. 2025, in press.

(共同研究)

3. Kaito S, Aoyama K, Oshima M, Tsuchiya A, Miyota M, Yamashita M, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Yogo T, Yabushita T, Ito R, Ueno M, Hirao A, Tohyama K, Li C, Kawabata KC, Yamaguchi K, Furukawa Y, Kosako H, Yoshimi A, Goyama S, Nannya Y, Ogawa S, Agger K, Helin K, Yamazaki S, Koseki H, Doki N, Harada Y, Harada H, Nishiyama A, Nakanishi M, Iwama A. Inhibition of TOPORS ubiquitin ligase augments the efficacy of DNA hypomethylating agents through DNMT1 stabilization. *Nat Commun*. 2024 15(1):7359. doi: 10.1038/s41467-024-50498-4.
4. Yanagiya R, Miyatake Y, Watanabe N, Shimizu T, Kanamori A, Ueno M, Okabe S, Carreras J, Nakayama S, Hasegawa A, Kameda K, Kamakura T, Nakagawa S, Yamauchi T, Maeda T, Ishii K, Matsuura T, Handa H, Hirao A, Ishizawa K, Onizuka M, Mashima T, Nakamura N, Ando K, Kotani A. Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia. *Leukemia*. 2024 Aug;38(8):1731-1741. doi: 10.1038/s41375-024-02296-6.
5. Baba T, Tomaru U, Hirao A, Mukaida N, Johmura Y. Autophagy Inhibition-induced Cytosolic DNA Sensing Combined with Differentiation Therapy Induces Irreversible Myeloid Differentiation in Leukemia Cells. *Cancer Res Commun*. 2024 Mar 20;4(3):849-860. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0507.

<学会発表>

1. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. Fujita International Symposium on Cancer Science 2024, 2024 年 11 月 15 日, 名古屋
2. Hirao A: Metabolic Organelle Dynamics on Cell Fate Determination. 第 83 回日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 19 日, 福岡
3. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. DukeNUS/ NCCS & Kanazawa University Joint symposium. 2024 年 3 月 4 日, シンガポール
4. 田所優子, 平尾敦: 免疫調節による造血幹細胞エイジング制御機構の解明, 第 28 回造血器腫瘍研究会, 2024 年 1 月 26 日, 大津
5. 田所優子: 造血幹細胞競合の恒常性維持機構の解明とその制御による健康寿命延伸を目指して, 文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業 学際領域展開ハブ形成プログラムキックオフシンポジウム, 2024 年 2 月 21 日, 金沢
6. 田所優子: 造血幹細胞エイジング制御機構の理解とその破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明, AMED-CREST/PRIME 「老化」研究開発領域会議, 2024 年 4 月 20 日, 熊本
7. 田所優子: 造血幹細胞エイジング制御機構の理解とその破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明, AMED-JST 合同キックオフ会議, 2024 年 12 月 14 日, 東京
8. 上野 将也, 平尾 敦: リソソーム活性に依存した白血病分化制御機構の解明と新規治療法の開発, 第 27 回 造血器腫瘍研究会, 2023 年 1 月 19 日 (木)・20 日, 広島
9. 上野 将也, 杉山雄紀, 陳茜, 生越友樹, 平尾 敦: ナイアシン代謝物の迅速かつハイスループットな定量化のための超分子バイオセンサーの開発, 第 10 回 がんと代謝研究会, 2024 年 8 月 1 日-2 日, 大分
10. Kobayashi M, Jing Y, Hirao A: Lysosome-mediated TMZ-resistance is promoted by TFE3 in glioblastoma, 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 19 日-21 日, 福岡
11. Jing Y, Kobayashi M, Hirao A: Manipulation of the amino acid metabolism promotes therapeutic efficacy through targeting lysosome in glioblastoma, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024; 2024 Apr 5-10; San Diego, USA.

<特許>

1. 特許登録: 特許番号第 7572713 号 (2024 年 10 月 18 日)

発明の名称: 1-メチルニコチンアミドの測定方法及びニコチンアミド-N-メチル基転移酵素阻害剤のスクリーニング方法

特許権者: 国立大学法人金沢大学

2. 特許出願：特願 2024-89230

出願日：2024 年 5 月 31 日

発明の名称：1-メチルニコチンアミド濃度の測定方法，1-メチルニコチンアミド濃度の測定キット及びスクリーニング方法

出願人：国立大学法人金沢大学， 国立大学法人東北大学

<外部資金>

1. 平尾敦：基盤研究（B）R5～R7 年度「代謝調節によるがんステムネス制御の分子基盤」4,500 千円
2. 平尾敦：挑戦的研究（萌芽）R5～R6 年度「造血幹細胞老化制御機構の解明と介入法の開発」2,000 千円
3. 平尾敦：次世代がん医療加速化研究事業 R6～R8 年度「がん関連 NAD⁺代謝不全症の病態解明と臨床診断法に関する研究開発」7,500 千円
4. 平尾敦：R6 年度学際領域展開ハブ形成プログラム「加齢に伴う代謝・免疫調節機構の解明と介入法の開発」800 千円
5. 田所優子：基盤研究（C）R4～R6 年度「加齢に伴う造血幹細胞ニッチ変容の解明」1,000 千円
6. 田所優子：AMED-PRIME, R5～R8 年度「造血幹細胞エイジング制御機構の理解とその破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明」14,256 千円
7. 田所優子：公益財団法人 武田科学振興財団 2024 年度 ビジョナリーリサーチ助成（スタート）「造血の加齢変容の解明とその制御」2,000 千円
8. 田所優子：日本血液学会 2024 年度研究助成「免疫環境による造血制御機構の解明」1,000 千円
9. 小林昌彦：基盤研究（C）R5～R7 年度「組織環境を介した可塑性によって規定される治療抵抗性の分子基盤」1,300 千円
10. 上野将也：基盤研究（C）R5～R7 年度「がんの悪性形質獲得におけるがん特異的ニコチンアミド代謝経路の機能解析」1,430 千円
11. 倉吉健太：基盤研究（C）R5～6 年度「リソソーム-鉄経路が規定する白血病幹細胞特異的な遺伝子発現制御機構の特定」1,200 千円
12. Jing Yongwei：若手研究 R5～6 年度「リソソームによる膠芽腫悪性化の制御機構」1,800 千円

Division of Oncology and Molecular Biology

腫瘍分子生物学研究分野

Professor	Chiaki Takahashi 高橋 智聡
Assistant Professors	Susumu Kohno 河野 晋 Santosh Kumar Gothwal (～2024.3.31) Joji Nakayama 中山 淨二
Graduate Students	Yu Hai 余 海 (～2024.9.30) , Gong Linxiang 龔 麟祥, Zhang Yuanyuan 張 園園, Renata Akhmetzianova, Yu Peifu 于 沛夫, Nada Hamdy Mohamed Hussein, Yao Ziheng 姚 子衡 , Pan Junjian 潘 俊堅 , Sarah Momtazkari, Tu Hongxin 塗 宏鑫, Gao Keqi 高 科奇, Lu Tong 盧 彤, Huang Yao 黄 堯
Technical Assistant	Naoko Nagatani 永谷 直子

【 Abstract 】

We discovered that while the effect of PLK4 inhibition on RB1-positive osteosarcoma is reversible, its effect on RB1-deficient cells is irreversible (Figure). Furthermore, we found that abnormal centrosome function caused by RB1 loss leads to disruption of a specific DNA mismatch repair pathway, which will unveil a new role of centrosome in maintaining chromosomal stability. We identified enzyme X as one of the binding molecules of 2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone which targets collateral SUCLA2 deletion associated with RB1 deletion in advanced prostate cancer. In addition, we obtained significant achievement in the structural development of the compound, which promotes drug optimization toward clinical trials and confirms the true therapeutic target for the disease. With the support of an USA venture company, we are trying to license out the product. Meanwhile, enzyme Y was identified as the molecule responsible for the initial resistance to KRAS inhibitors in KRAS-LKB1-KEAP1 mutant non-small cell lung cancer. Coincidentally, both X and Y appeared to be enzymes involved in ‘anaplerosis’. We found that in breast cancer, the sensitivity to inhibition of fatty acid elongation enzyme ELOVL6, which was identified as a new target of E2F by us, differs

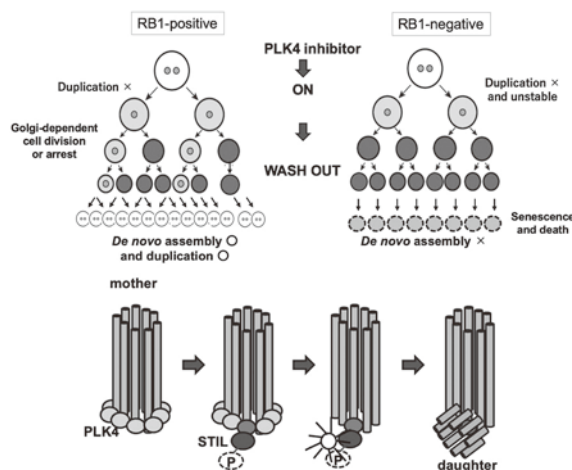


Figure: RB1 and PLK4-mediated centrosomal protein assembly

depending on the status of the RB pathway and that the mechanism involves the regulation of ceramide pathway and AKT signal. In breast cancer CAFs, RECK expression is suppressed in an HDAC-dependent manner, which promotes EMT in target cancer cells depending on the MMP-2-mediated maturation of TGF- β leading to metastasis. The rationale of therapeutic recipes that will enable the expansion of the indication of CDK4/6 inhibitors to KRAS pancreatic and non-small cell lung cancer has been consolidated using preclinical pancreatic and lung cancer models. A new endocrine therapy for metastatic triple negative breast cancer by targeting HSD11 β 1 is under development.

<2024 年の成果、進行状況と今後の計画・展望>

RB1 陽性骨肉腫に対する PLK4 阻害剤の作用が可逆的であるのに対し、RB1 欠失細胞に対するそれは不可逆的である現象の発見があった (図)。さらに、RB1 欠失によるセントロソーム機能異常が特定のミスマッチ損傷修復経路の破綻に繋がることが判明した。進行前立腺がんにおける RB1 欠失に側副的に随伴する SUCLA2 欠失を標的とする 2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone の標的分子酵素 X を同定。生化学的、代謝的、遺伝学的なバリデーションを行った。加えて、同化合物の構造展開に大きな進展があり、治験を踏まえた最適化や毒性検査を推進、同疾患様態の真の創薬標的を捕捉した。米国ベンチャーの併走も得、企業導出に向かって努力中である。一方、KRAS-LKB1-KEAP1 変異非小細胞肺癌の KRAS 阻害剤初期耐性の責任分子として酵素 Y を同定した。奇しくも、X も Y もアナプレロシスに関わる酵素であった。E2F の新規標的として同定していた脂肪酸伸長酵素 ELOVL6 の乳がんにおける阻害に対する感受性が RB1 経路のステータスによって異なること、その機構が、セラミド経路の制御にある事を解明した。乳がんの CAF では RECK 発現が HDAC 依存的に低下し、MMP-2 による TGF- β の成熟に依存して乳がんの EMT を促進、転移に繋がることが判った。CDK4/6 阻害剤の KRAS 腫瘍と非小細胞肺癌への適応拡大を可能にする新規治療レシピのラショナル取得は、CDX および GEM 腫瘍前臨床モデルを使った検証が終了した (投稿中)。HSD11 β 1 によるホルモン産生を標的とした転移性トリプルネガティブ乳がん新規治療法開発が進展した。今後は、これまで当研究分野が蓄積した知見とマテリアルの知財化・論文化を促進、集大成を目指すとともに、才能あるスタッフ・学生のキャリア形成を支援する。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著論文

(研究室主体)

1. Gong L, Voon DC, Nakayama J, Takahashi C and Kohno S. RB1 loss induces quiescent state through downregulation of RAS signaling in mammary epithelial cells. *Cancer Sci.*, 115(5):1576-1586, 2024. doi: 10.1111/cas.16122
2. Yu H, Kohno S, Voon DC, Hussein NH, Zhang Y, Nakayama J, Takegami Y and Takahashi C. RECK/GPR124-driven WNT signaling in pancreatic and gastric cancer cells. *Cancer Sci.*, 2024 (accepted) doi: 10.1111/cas.16258

(共同研究)

1. Momtazkari S, Choudhury AD, Yong ZWE, Le DT, Canh NH, Harada K, Hori T, Osato M, Takahashi C, Koh CP, and Voon DC. Differential requirement for IL-2 and IL-23 in the differentiation and effector functions of Th17/ILC3-like cells in a human T cell line. *J.Leukoc. Biol.*, 115(6):1108-1117, 2024. doi: 10.1093/jleuko/qiae034
2. Fujita H, Arai S, Arakawa H, Hamamoto K, Kato T, Arai T, Nitta N, Hotta K, Hosokawa N, Ohbayashi T, Takahashi C, Inokuma Y, Tamai I, Yano S, Kunishima M, Watanabe Y. Drug–drug conjugates of MEK and Akt inhibitors for RAS-mutant cancers. *Bioorg Med Chem.*, Mar 15:102:117674, 2024. doi: 10.1016/j.bmc.2024.117674
3. Maruzen S, Munesue S, Okazaki M, Takada S, Nakanuma S, Makino I, Gong L, Kohno S, Takahashi C, Tajima H, Yamamoto Y and Yagi S. Inhibitory Effects of Metformin for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Experimental Study on Mitochondrial Function. *Onco*, 2024 (accepted)
4. Kayahashi K, Hasan M, Khatun A, Kohno S, Terakawa J, Horike S, Toyoda N, Matsuoka A, Iizuka T, Obata T, Ono M, Mizumoto Y, Takahashi C, Fujiwara H and Daikoku T. Androgen-responsive FOXP4 is a target for endometrial carcinoma. *Commun Biol.*, 7(1):740, 2024. doi: 10.1038/s42003-024-06433-w
5. Taniguchi K, Sugihara K, Miura T, Hoshi D, Kohno S, Takahashi C, Hirata E and Kiyokawa E. Cholesterol synthesis is essential for the growth of liver metastasis-prone colorectal cancer cells. *Cancer Sci.*, 2024 (accepted)

(著書・総説)

1. 河野晋. 実験医学 News and Hot Paper Digest 「グルタミンアナログは膵がん治療の救世主となるか？」 Vol.42 No.8 p1254-1255, 2024 佐藤 佳 編, 羊土社刊

<学会発表>

1. Yamazaki M, Li M, Nishimura T, Hongu T, Takamatsu S, Gabata T, Ueno M, Hirao A, Kohno S, Takahashi C, Horie K, Ikeda K, Inoue S, Gotoh N. Unique roles of FXYD3-high cancer stem cells in radio-resistance. Biophysical Society Annual Meetings (BPS2024), 2024 年 2 月 11 日 (Philadelphia, Pennsylvania, USA 2/10-14 ポスター)
2. Zhang Y, Kohno S and Takahashi C. The rationales to extend the usage of CDK inhibitors to KRAS cancers. 2024 International RB Conference, 2024 年 4 月 18 日 (Santa Cruz, CA/The Dream Inn 4/16-18 口頭)
3. 龔麟祥. ELOVL6- a new target of breast cancer therapy. 第 6 回がんと代謝研究会若手の会, 2024 年 5 月 16 日 (岡山市/岡山大学 医学鹿田会館 5/16-17 口頭)
4. 龔麟祥, 河野晋, 高橋智聡. 脂質リモデリングによる乳がん新規治療法の探索. 日本生化学会北陸支部第 42 回大会, 2024 年 6 月 1 日 (金沢市/金沢大学 医学部十全講堂 6/1 口頭)
5. 河野晋, 曾我朋義, 高橋智聡. SUCLA2 欠損を標的とした進行性前立腺がん治療法の確立. 第 10 回がんと代謝研究会, 2024 年 8 月 2 日 (別府市/別府国際コンベンションセンター 8/1-8/2 ポスター)
6. 河野晋, 高橋智聡. Targeting anaplerosis in RB1-SUCLA2 deficiency in advanced prostate cancer. 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 21 日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21 ポスター)
7. Akhmetzianova R, Takahashi C and Kohno S. Metabolic reprogramming induced by KEAP1 mutation in murine NSCL. 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 19 日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21 口頭)
8. Gong L, Kohno S and Takahashi C. ELOVL6 inhibition as a novel therapy for breast cancer. 第83回日本癌学会学術総会, 2024年9月21日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21口頭)
9. Yu H, Kohno S, Zhang Y, Nakayama J and Takahashi C. RECK-GPR124-driven WNT signaling in pancreatic and gastric cancer cells. 第83回日本癌学会学術総会, 2024年9月19日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21ポスター)
10. Yamazaki M, Li M, Hongu T, Nishimura T, Takamatsu S, Gabata T, Kobayashi M, Ueno M, Hirao A, Kohno S, Takahashi C, Horie K, Ikeda K, Inoue S and Gotoh N. Investigating specific roles of ancestor-like cancer stem cells in radio-resistance. 第83回日本癌学会学術総会, 2024年9月19日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21ポスター)
11. Kiyokawa E, Taniguchi K, Sugihara K, Miura T, Hoshi D, Kohno S, Takahashi C and Hirata E. Cholesterol synthesis is required for metastatic-prone colon cancer cell growth. 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 21 日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21 口頭)

<特許>

発明の名称：抗癌剤及びその使用

特許番号：特許第 7510144 号

登録日：2024 年 6 月 25 日

発明の名称：RB1 陽性癌の治療用医薬組成物及びキット

特許番号：特許第 7579564 号

登録日：2024 年 10 月 30 日

<金沢大学公開講座>

5 月 18 日（土） 高橋智聡 がんを治す ～がんの遺伝子診断と治療法の進歩～

<外部資金> (2024 年度/ R6 年度が含まれる課題)

高橋智聡

1. 橋渡し研究プログラム（AMED）R6 年度 「チモキノン標的蛋白質阻害剤創薬による進行性前立腺がん治療法の開発」（代表）2,545,454 円（全体）4,500,000 円＋追加配分（全体）3,600,000 円
2. 次世代がん医療加速化研究事業（AMED）領域 A 応用 R6～R7 年度「SUCLA2 欠失がんの治療薬開発と臨床応用に向けた展開」（代表）9,000 千円（全体）23,000 千円
3. 公益財団法人 三谷研究開発支援財団 研究助成金 R6～R8 年度「進行前立腺癌の新規治療法開発」（代表）1,000 千円

河野晋

1. 科学研究費補助金 基盤研究（C）R6～R8 年度 「脂質クオリテイ制御による腫瘍微小環境ホット化機構の解明」（代表）1,300 千円
2. 高松宮妃癌研究基金研究助成金 R6 年度 「脂質リモデリングによる腫瘍内微小環境ホット化治療法の開発」（代表）2,000 千円
3. 橋渡し研究プログラム（AMED）R6 年度 「チモキノン標的蛋白質阻害剤創薬による進行性前立腺がん治療法の開発」（分担）1,300 千円
4. 次世代がん医療加速化研究事業（AMED）R6～R7 年度「SUCLA2 欠失がんの治療薬開発と臨床応用に向けた展開」（分担）5,000 千円

中山 淨二

1. 高橋産業経済研究財団助成金 R6 年度「乳がん細胞のホルモン自立産生機構を標

的とした治療戦略の開発」(代表) 2,000 千円

2. 第 37 回ノバルティス研究奨励金 R6 年度 「HSD11 β 1 によるホルモン自律産生を標的とした転移性トリプルネガティブ乳がんの治療法の開発」(代表) 1,000 千円
3. 公益財団法人 山崎香辛料振興財団 研究助成金 R6 年度 「シナモンに含有するがん転移抑制効果を示す成分の探索」(代表) 1,000 千円
4. 公益財団法人 東洋食品研究所 食品研究助成金 R6 年度 「魚の血合いを利用したがん転移を予防する機能性食品の開発」(代表) 1,000 千円

Division of Cancer and Senescence Biology

がん・老化生物学研究分野

Professor	Yoshikazu Johmura 城村由和
Associate Professor	Tomohisa Baba 馬場智久
Assistant Professors	Yasuhiro Nakano 中野泰博、Soichiro Kumamoto 隈本宗一郎
Technical Assistant	Yoshie Jomen 定免由枝
Graduate Students	Borui Lee 李博睿(D2)、Zixue Zhang 張子雪(D2)、 Gao Keqi 高科奇(M2)、Taiki Kato 加藤大貴(M1)
Undergraduate Students	Ryota Kobori 小堀良太(B4)、Akina Morisawa 森澤朱捺(B3)

【 Abstract 】

We aim to elucidate the molecular mechanisms of induction, maintenance, and function of senescent cells in vivo, and to develop innovative approaches to control senescent cells (Senotherapy), such as selective removal of senescent cells and cell rejuvenation by altering epigenomic information. In this year, we focused our research on the following two issues.

【1】 Analysis of p16-Positive Cells, a Senescence Marker, Induced During Acute Liver Injury

Senescent cells possess both positive and negative attributes in maintaining organismal homeostasis. Therefore, understanding the diversity of senescent cells is essential for the successful clinical application of drugs targeting these cells. Using a genetically engineered mouse model that enables lineage tracing of cells expressing the senescence marker p16, along with single-cell gene expression analysis, we revealed that p16-positive hepatocytes induced during acute liver injury transiently acquire a senescence-like gene expression profile. These cells promote liver regeneration through the secretion of Wnt5b. Unexpectedly, p16-positive senescence-like cells induced during acute injury were not cleared by the conventional immune mechanisms previously thought to eliminate such cells. Instead, they resumed proliferation by downregulating p16 expression to baseline levels, thereby contributing directly to liver tissue regeneration. This finding suggests the intriguing possibility that senescent-like hepatocytes induced during tissue regeneration possess an intrinsic program to transiently regulate the expression of senescence-associated factors, including p16, effectively reversing the irreversible characteristics traditionally attributed to senescent cells.

【2】 Cell cycle burst-mediated cytotoxicity in acute myeloid leukemia

Cellular fate decisions, such as differentiation, apoptosis, and senescence, are closely linked to cell cycle status. However, whether the cell cycle directly regulates these processes remains unclear. In cellular senescence, paradoxical activation of mitogenic signaling in non-proliferating cells leads to disruption of the cell cycle, triggering senescence; however, the

underlying molecular mechanisms are not yet fully understood. In this study, we demonstrated that the conflicting activation of mitogenic ERK signaling under conditions of CDK4/6 inhibitor-induced cell cycle arrest—referred to here as a "cell cycle burst"—induces the excessive formation of intra-nuclear, membrane-less organelles known as PML nuclear bodies (PML-NBs). This phenomenon drives cytotoxicity in leukemia cells when treated with a combination of all-trans retinoic acid (ATRA) and the CDK4/6 inhibitor palbociclib.

<2024 年の研究成果、進捗状況及び今後の計画>

1. 急性肝障害時に誘導される老化細胞マーカーp16 陽性細胞の解析

老化細胞は、生体恒常性維持において、正負両面の特性をもつため、老化細胞を標的とした薬剤を実際に臨床応用していくには、老化細胞が織りなす多様性を理解する必要がある。老化細胞マーカーp16 を発現する細胞の運命追跡を可能とする遺伝子改変マウスと一細胞遺伝子発現解析技術を使って、急性肝障害時に誘導される p16 陽性肝細胞が一過的に老化細胞様の遺伝子発現プロファイルを獲得し、Wnt5b の分泌を介して、肝臓の再生を促進することを明らかにした。予想外にも、急性障害時に誘導される p16 陽性老化様肝細胞は、従来考えられてきた免疫機構により除去されず、p16 の発現が定常レベルまで低下することで、肝組織再生のために自身が増殖することを見出した。この結果は、組織再生時に誘導される p16 陽性老化様肝細胞は、p16 を含めた老化関連因子群の発現を一過性に制御することにより、不可逆的であると考えられてきた老化細胞の特性を正常状態に巻き戻す内在性プログラムを有するという興味深い可能性を示唆している。

2. Cell cycle burst による細胞傷害活性の誘導を基盤とした急性骨髄性白血病に対する新規治療法の開発

細胞老化、アポトーシス、分化などの細胞運命決定は、細胞周期と密接に関連していることが知られている。しかし、細胞周期がこれらのプロセスを直接的に制御しているかについては明らかになっていない。老化細胞では、細胞周期の停止と矛盾して活性化されている細胞増殖誘導性の細胞内シグナルが、細胞周期からの不可逆的な逸脱に寄与していると考えられているが、その分子メカニズムについては未解明である。本研究では、急性骨髄性白血病細胞に対して、CDK4/6 阻害剤 palbociclib と活性型のビタミン A である ATRA を併用処置すると、細胞周期停止の条件下における相反的な ERK シグナルの活性化(cell cycle burst)が誘導され、PML-NB の過剰形成を介して白血病細胞に対して細胞傷害活性を示すことを明らかにした。

3. 今後の計画

老化細胞可視化・除去マウスを用いて、特に肝疾患・腎疾患・肺疾患・脳・血液がんを中心に、がん組織及びその周辺組織の老化細胞の全体像を明らかにすることで、個体老化とがんの発症率増加・悪性化進展のメカニズムを解明する。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著

(研究室主体)

1. Meguro S, Johmura Y, Wang TW, Kawakami S, Tanimoto S, Omori S, Okamura YT, Hoshi S, Kayama E, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Yamazaki S, Shimizu E, Imoto S, Furukawa Y, Kojima Y, Nakanishi M. Preexisting senescent fibroblasts in the aged bladder create a tumor-permissive niche through CXCL12 secretion. *Nat Aging* 2024 4(11):1582-1597.
2. Nakano Y, Saijou E, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Kido T. Development of a high throughput system to screen compounds that revert the activated hepatic stellate cells to a quiescent-like state. *Sci Rep* 2024 14:8536.
3. Baba T, Tomaru U, Hirao A, Mukaida N, Johmura Y. Autophagy Inhibition-induced Cytosolic DNA sensing combined with differentiation therapy induces irreversible myeloid differentiation in leukemia cells. *Cancer Res Commun*. 2024 4(3):849-860.

(共同研究)

4. Wu W, Zhu J, Nihira NT, Togashi Y, Goda A, Koike J, Yamaguchi K, Furukawa Y, Tomita T, Saeki Y, Johmura Y, Nakanishi M, Miyoshi Y, Ohta T. Ribosomal S6 kinase (RSK) plays a critical role in DNA damage response via the phosphorylation of histone lysine demethylase KDM4B. *Breast Cancer Res*. 2024 DOI: 10.1186/s13058-024-01901-x.
5. Zeng X, Wang TW, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Yamazaki S, Shimizu E, Imoto S, Furukawa Y, Johmura Y, Nakanishi M. M2 macrophage-derived TGF- β induces age-associated loss of adipogenesis through progenitor cell senescence. *Mol Metab* 2024 DOI: 10.1186/s13058-024-01901-x.
6. Kawakami S, Johmura Y, Nakanishi M. Intracellular acidification and glycolysis modulate inflammatory pathway in senescent cells. *J Biochem* 2024 176(2):97-108.
7. Suda K, Moriyama Y, Razali N, Chiu Y, Masukagami Y, Nishimura K, Barbee H, Takase H, Sugiyama S, Yamazaki Y, Sato Y, Higashiyama T, Johmura Y, Nakanishi M, Kono K. Plasma membrane damage limits replicative lifespan in yeast and induces premature senescence in human fibroblasts. *Nat Aging* 2024 4(3):319-335.
8. Sekine A, Yasunaga G, Kumamoto S, Fujibayashi S, Munirah I, Bai L, Tani T, Sugano E, Tomita H, Ozaki T, Kiyono T, Inoue-Murayama M, Fukuda T. Characterization of Common Minke Whale (*Balaenoptera Acutorostrata*) Cell Lines Immortalized with the Expression of Cell Cycle Regulators. *Adv Biol (Weinh)* 2024 DOI:10.1002/adbi.202300227.

著書・総説

1. 城村由和: 老化細胞による加齢性疾患・がんの病態進展機構 *実験医学* 2024 42(10) 1527-1532.
2. 中西真、城村由和: 老化を制御する時代へ *Nature ダイジェスト* 2024 DOI: 10.1038/ndigest.2024.240639.

<学会発表>

1. 森口裕太、中野泰博、隈本宗一郎、城村由和: 老化細胞の部分的リプログラミングによる老化関連代謝疾患の制御. 第 97 回日本生化学会大会 2024 年 11 月 6 日, 横浜
2. 城村由和: 肝障害モデルから探る生体内の老化細胞の多様性. 第 18 回日本臨床ストレス応答学会 2024 年 11 月 2 日, 宮崎
3. 城村由和: がん微小環境中の老化細胞間クロストークによるがんの悪性進展化メカニズム. 第 62 回日本癌治療学会学術集会 2024 年 10 月 25 日, 福岡
4. 城村由和: 細胞老化の統合的理解による先進的な健康寿命延伸法の創出. 第 1 回先進がん・老化研究会 2024 年 10 月 5 日, 東京
5. Johmura Y: Exploring the Diversity of Senescent Cells in Vivo through Liver Injury Models. BBSRC UKAN Researchers on Ageing: Approaches to Ageing Issues in OIST 2023 年 10 月 1 日, 沖縄
6. Johmura Y: Development of advanced healthy life extension approaches through an integrated understanding of cellular senescence. 熊本大学リエゾンラボ研究会／リーディングプログラム : HIGO 最先端研究セミナー 2024 年 7 月 24 日, 熊本
7. Baba T, Johmura Y: Transient cell cycle arrest under mitogenic signal activation accelerates AML differentiation therapy. 第 83 回日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 19 日, 福岡
8. Nakano Y, Zhang Z, Kumamoto S, Moriguchi Y, Johmura Y: Dynamics of p16-Expressing Cells during Acute Organ Injury. 第 97 回日本生化学会大会 2024 年 11 月 8 日, 横浜
9. Zhang Z, Nakano Y, Kumamoto S, Moriguchi Y, Johmura Y: In Vivo Lineage Tracing of p16-Expressing Cells in Acute Injured Liver. 第 31 回肝細胞研究会 2024 年 7 月 26 日, 東京

<外部資金>

1. 城村由和: 科学研究費補助金・挑戦的研究(萌芽)(代表)『『一過性の老化細胞』と『慢性の老化細胞』の違いを生み出すメカニズムの解明』 (直接経費 2,500 千円,

間接経費 750 千円)

2. 城村由和: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)(代表)「慢性炎症の起点となる細胞老化のリバイバル機構の解明」 (直接経費 5,700 千円, 間接経費 1,710 千円)
3. 城村由和: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)(代表)「老化時計リバイバル機構の解明 -老化研究における新たなパラダイムシフトの総括」 (直接経費 2,100 千円, 間接経費 630 千円)
4. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(B)(代表)「細胞種特異的な老化細胞制御システムを用いた個体老化・加齢性疾患病態機構の解明」 (直接経費 3,500 千円, 間接経費 1,050 千円)
5. 城村由和: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題 (基礎応用研究課題) (代表)「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」 (直接経費 15,000 千円, 間接経費 4,500 千円)
6. 城村由和: AMED・PRIME (代表)「加齢に伴うプロテオスタシス破綻のメカニズム解明に基づく老化制御法の開発」 (直接経費 10,000 千円, 間接経費 3,000 千円)
7. 城村由和: 令和 6 年度 脳神経科学統合プログラム (個別重点研究課題) 3-2「領域 3 神経疾患・精神疾患に関するヒト病態メカニズム解明」チーム型 B (分担)「内在性 DNA リガンドと細胞老化による普遍的な神経疾患発症機序の解明及びその治療法創出への適用」 (直接経費 5,000 千円, 間接経費 1,500 千円)
8. 城村由和: 令和 6 年度 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業 (分担)「肝発がんを予測、予防する新規診断治療法の開発研究」 (直接経費 3,000 千円, 間接経費 900 千円)
9. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(A)(分担)「脳老化と神経疾患に共通した脳機能低下に懸かる細胞間相互作用機序の統合的理解」 (直接経費 3,000 千円, 間接経費 900 千円)
10. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(B)(分担)「がん治療薬誘導性間質細胞老化の分子病態の解明と治療応用」 (直接経費 100 千円, 間接経費 0 千円)
11. 馬場智久: 科学研究費補助金・基盤研究(C)(代表)「ジェロコンバージョンを分子基盤とした新規白血病分化誘導療法の開発」 (直接経費 1,100 千円, 間接経費 330 千円)
12. 中野泰博: 科学研究費補助金・基盤 C (代表)「急性肝障害からの再生における p16 陽性肝細胞の動態・性状解析」 (直接経費 3,600 千円, 間接経費 1,080 千円)

13. 中野泰博: AMED・肝炎等克服実用化研究事業（代表）「非アルコール性脂肪肝炎における老化細胞の性状解析と新規治療標的分子の探索」（直接経費 5,500 千円, 間接経費 1,650 千円)
14. 中野泰博: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)（分担）「組織線維化の筋線維芽細胞におけるリバイバル機構の解明」（直接経費 2,500 千円, 間接経費 0 千円)
15. 中野泰博: 科学研究費補助金・基盤研究(C)（分担）「CRISPR とインテグラーゼを併用した長鎖 DNA 挿入法の確立とマウス作製への応用」（直接経費 100 千円, 間接経費 0 千円)
16. 中野泰博: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）（分担）「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」（直接経費 5,000 千円, 間接経費 1,500 千円)
17. 中野泰博: AMED・難治性疾患実用化研究事業（分担）「細胞老化が引き起こすレット症候群発症メカニズムの解明」（直接経費 4,000 千円, 間接経費 1,200 千円)
18. 隈本宗一郎: 科学研究費補助金・若手研究（代表）「マイクロサテライト不安定化を指標にした個体の早期老化状態の検出」（直接経費: 300 千円、間接経費: 90 千円)
19. 隈本宗一郎: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）（分担）「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」（直接経費 5,000 千円, 間接経費 1,500 千円)

がん微小環境研究プログラム

Division of Immunology and Molecular Biology

免疫炎症制御研究分野

Professor	Takashi Suda	須田 貴司
Associate Professor	Kohsuke Tsuchiya	土屋 晃介
Assistant Professor	Takeshi Kinoshita	木下 健
Assistant Staff	Shoko Hosojima	細島 祥子
Graduate Student	Shenghui Zhi	智 升暉 (融合科学共同専攻 M1)
Research Cooperator	Hiroko Kushiyama	串山 裕子

【 Abstract 】

We have been studying the molecular mechanism and biological roles of apoptosis and pyroptosis, both of which are mediated by caspases. In contrast to apoptosis which often results in non-inflammatory and/or immunosuppressive outcomes, pyroptosis is a highly inflammatory and immunogenic form of cell death. Thus, pyroptosis may be a more preferable way than apoptosis to kill tumor cells to induce anti-tumor immunity in therapy.

Pyroptosis was originally discovered as a programmed cell death of macrophages infected by pathogens. In this context, innate immunity activators derived from pathogens (pathogen-associated molecular patterns = PAMPs) induce formation of multiprotein complex called inflammasomes, which consist of pattern recognition receptors (such as NLRP3, NLRC4, and AIM2), an adaptor protein ASC and caspase-1, and cause caspase-1 activation. Some PAMPs including lipopolysaccharide induce oligomerization and activation of caspase-4 and caspase-5. These caspases cleave a cytoplasmic protein gasdermin D (GSDMD), and the N-terminal fragments of GSDMD forms pores in the plasma membrane to induce pyroptosis. GSDMD pores are also required for the secretion of inflammatory cytokines including IL-1 β .

We have found that a motor protein KIF11 interacts with NLR proteins and contributes to inflammasome responses. Endogenous KIF11 and NLRs colocalized on microtubules in cells and NLR proteins moved along microtubules in the presence of KIF11 in vitro. Furthermore, KIF11 inhibitors affected intracellular localization of Nod2. These results suggest that KIF11 plays a role in the intracellular traffic of NLRs.

We previously found that mast cells, unlike macrophages, express little GSDMD. However, NLRP3 activator nigericin induced IL-1 β secretion and cell death in LPS-primed mouse bone marrow-derived mast cells. In addition, under the same conditions, IL-16, which is activated by caspase-3, was released from mast cells. These responses were shown to be mediated by NLRP3 inflammasome, but GSDMD-independent by using chemical inhibitors and gene-knockout mice. IL-1 β secretion and cell death was caspase-1 dependent entirely or partially, respectively. On the other hand, IL-16 secretion was caspase-1-independent. In addition, lack of GSDME, a caspase-3-dependent pore-forming protein, did not affect these responses. These results indicate that inflammasome responses in mast cells are somewhat different from that in macrophages.

＜2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画＞

1. 自然免疫応答におけるモーター蛋白 KIF11 の役割の解析

我々は NLR ファミリーに属する細胞内パターン認識受容体の機能発現にモータータンパク KIF11 が関与することを見出し、KIF11 が NLR の細胞内輸送に機能する可能性を検討している。これまでに KIF11 がモータードメインを介して NLRP3 や NLRC4 などと結合すること、組換え蛋白を用いた無細胞系 1 分子イメージングにより、KIF11 と NLR を共存させると NLR が微小管に沿って移動することを示した。本年度は、マクロファージ細胞および Hela 細胞を用いた細胞免疫染色により、内在性の KIF11 と NLR が微小管上で複合体を形成していること、KIF11 の阻害剤処理により NLR の細胞内局在が変化することを示すデータを得た。以上の結果より NLR がリボソームで合成された後、それぞれのシグナルと出会う細胞辺縁部へ適切に配置される過程に KIF11 が寄与していることが示唆された。

2. カスパーゼ 12 による GSDMD 切断活性化の解析

ガスダーミンファミリーに属する蛋白 (GSDMs) はパイロトーシスの実行因子であり、プロテアーゼにより切断されることで活性化する。我々は特定の生物種 (ネコ、イヌ、マウス) 由来のカスパーゼ 12 が GSDMD を活性化すること、カスパーゼ 12 が細菌由来分子パターン (PAMPs) によって活性化されることを見出し、同分子が新しい病原体センサーである可能性が示唆された。カスパーゼ-12 による PAMPs 認識は、種間で大きく異なっていた。これにはカスパーゼ-12 の N 末端側プロドメイン内のドメイン構造の違いが関わっていることがわかった。本研究から、カスパーゼ-12 は異なる機序で複数の PAMPs を認識できることがわかり、種特異的なリガンド認識に関与することが示唆された。

3. マスト細胞におけるインフラマソーム応答の解析

インフラマソームは病原体などの刺激に応答し、カスパーゼ 1 の活性化に働く蛋白複合体である。マクロファージでは活性化したカスパーゼ 1 が GSDMD を介して細胞膜に孔を形成し、IL-1 β など炎症性サイトカインの分泌と細胞死 (パイロトーシス) を誘導する。一方、マスト細胞は GSDMD の発現が低い。そこで LPS 活性化マウス骨髄由来マスト細胞を、NLRP3 インフラマソームを活性化するニゲリシンで刺激し、その応答を解析した。本刺激でマスト細胞は細胞死、IL-1 β の分泌に加え、カスパーゼ 3 で活性化される IL-16 も分泌した。また、これらの応答は NLRP3 インフラマソームとカスパーゼ 1 に依存するが、GSDMD には依存しないことが判明した。カスパーゼ 3 で活性化される GSDME の欠損でも影響を受けなかった。以上よりマスト細胞はマクロファージとは異なるインフラマソーム応答機構を有することが判明した。

【 研 究 業 績 】

<学会発表>

1. Kinoshita T, Inoue Daisuke, Tsuchiya K, and Suda T. Kinesin molecular motor Eg5 functions during innate immune signaling. 第47回日本分子生物学会年会. 2024年11月27日、マリンメッセ福岡
2. 土屋晃介, 細島祥子, Eduardo Hernandez Cuellar, 須田貴司. カスパーゼ-12 による細菌由来 PAMPs の認識と機序解析. 第 35 回日本生体防御学会学術総会. 2024 年 9 月 12~14 日 (札幌)
3. 土屋晃介, 須田貴司. Caspase-12 is an innate immune sensor for bacteria-associated molecular patterns. 第 53 回日本免疫学会学術集会. 2024 年 12 月 3~5 日 (長崎)

<外部資金>

1. 須田貴司 (代表) 科学研究費補助金 基盤研究(C)「マスト細胞におけるインフラマソーム応答の特徴と役割」2024 年度直接経費 1,300 千円
2. 土屋晃介 (代表) 科学研究費補助金 基盤研究(B)「細菌由来分子を認識する新たなパターン認識受容体の機能解析と応用」2024 年度直接経費 4,000 千円
3. 土屋晃介 (代表) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)「ガスダーミン・ファミリー分子を成熟化させる細菌・真菌由来プロテアーゼの探索」2024 年度直接経費 1,200 千円

Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging 腫瘍細胞生物学研究分野

Professor	Eishu HIRATA 平田 英周
Assistant Professor	Kojiro ISHIBASHI 石橋 公二郎
Graduate Student	Peifu YU 于 沛夫 (医薬保健学総合研究科 D3)
Research Students	Riki KADOKAWA 角川 立樹 (医学類 5 年) Anis ZIANNE ジアン アニス (医学類 2 年)
Technical Assistant	Fuko TEZUKA 手塚 風子 Sayuri YAMAGISHI 山岸 小百合

【 Abstract 】

Cancer cells that have metastasised to the brain are immediately captured by astrocytes and microglia. However, there are still many unknowns about the role of these glial cells and their functional regulation. To elucidate the role of these glial cells and their interactions in the initiation and progression of brain metastasis, we conducted comprehensive analyses using our original mouse models of brain metastasis and a novel in vitro glial cell culture method (mixed-glial culture on/in a soft substrate: MGS). Three-dimensional time-lapse imaging demonstrated the presence of microglia with robust tumouricidal activity within the MGS. From a mechanistic perspective, our findings indicate that these microglia are capable of recognising and enclosing cancer cells, delivering specific DNA into the cancer cells and inducing active cell death. Additionally, our findings indicate that the cell death is induced by IFI16-mediated inflammasome formation, resulting in caspase-1-dependent cell death. Additionally, we have discovered that cancer cells that have been modified to enhance their ability to metastasise to the brain have acquired the capacity to evade microglial induction of cell death. Surprisingly, however, this capacity was not solely intrinsic but was mediated by astrocytes. These findings indicate the existence of a sophisticated intercellular network within the central nervous system that facilitates the eradication of brain metastatic cancer cells. Currently, our research team is employing single-cell RNA sequencing and cell type mapping techniques to identify the specific fractions of tumour cell-killing microglia and regulatory astrocytes that suppress their function.

<2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画>

1. アストロサイトによる mGluR1 の発現誘導が肺がん脳転移を促進する

当研究室にて開発した新規グリア細胞培養法（MGS 法）を用いた薬剤スクリーニングにより、肺がん脳転移の成立に重要な役割を担う分子として metabotropic glutamate receptor 1（mGluR1）を同定した。mGluR1 の発現はほぼ中枢神経系に限られており、肺がん細胞は mGluR1 をほとんど発現していない。ところが、脳に転移した肺がん細胞はグリア細胞との相互作用によって mGluR1 を発現し、細胞の生存と増殖がグルタミン酸シグナル依存性へと変化することが明らかとなった。この分子機構としてアストロサイト由来の Wnt-5a が PRICKLE1 による脱制御を介して転写抑制因子 REST を核外移行させること、これによりがん細胞に mGluR1 の発現が誘導されることが明らかとなった。また誘導された mGluR1 はグルタミン酸依存性に EGFR と直接相互作用してこれを安定化し、下流の MAPK シグナルを増強することで細胞の生存と増殖を促すことが明らかとなった。

2. 腫瘍細胞傷害性ミクログリアに関する研究

MGS 共培養法を用いた 3 次元タイムラプスイメージングにより、MGS 中にはがん細胞に積極的な細胞死を誘導するミクログリアが存在することが明らかとなった。その分子機構として、ミクログリアががん細胞を認識して特定の DNA をがん細胞に送達し、これによる IFI16 を介したインフラマソームの形成とカスパーゼ-1 の活性化が細胞死に重要な役割を担うことが明らかとなった。現在、更なる分子機構の解明に向けた研究に取り組んでいる。

3. Fibulin-1 によるがん脳転移促進の分子機構解明に関する研究

分泌糖タンパクである fibulin-1 はがん脳転移の形成を促進するが、我々の研究により、fibulin-1 の 4 つのアイソフォームのうち fibulin-1D が脳転移の形成に重要な役割を担っていることを示唆するデータを得た。現在、その分子機構解明に向けた研究を進めている。

4. 肺がん薬剤耐性における pre-persister 細胞に関する研究

FRET バイオセンサーを用いた肺がん細胞薬剤応答のリアルタイム解析により、EGFR 阻害剤に対する persister 細胞の出現には治療の超早期における ERK 再活性化が必須であることが明らかとなった。現在、ERK 活性を指標とした pre-persister 細胞の分離抽出とその本態解明に関する研究を進めている。

5. 双性イオン液体の生命科学分野への応用に関する研究

金沢大学理工研究域生命理工学系 黒田 浩介 博士との共同研究により、生体適合性の高い双性イオン液体（zwitterionic liquid：ZIL）の生命科学分野への応用に関する研究を継続して行っている。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著

(研究室主体)

1. **Ishibashi K**, Ichinose T, **Kadokawa R**, **Mizutani R**, Iwabuchi S, Togi S, Ura H, Tange S, Shinjo K, Nakayama J, Nanjo S, Niida Y, Kondo Y, Hashimoto S, Sahai E, Yano S, Nakada M, **Hirata E***. Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. *Developmental Cell*. 59(5):1-16, 2024. (*corresponding author)

(共同研究)

1. Taniguchi K, Sugihara K, Miura T, Hoshi D, Kohno S, Takahashi C, **Hirata E**, Kiyokawa E. Cholesterol synthesis is essential for the growth of liver metastasis-prone colorectal cancer cells. *Cancer Science*. 115(11):3817-3828, 2024.
2. Giangreco G, Rullan A, Naito Y, Biswas D, Liu YH, Hooper S, Nenclares P, Bhide S, Cheang M, Chakravarty P, **Hirata E**, Swanton C, Melcher A, Harrington K, Sahai E. Cancer cell-fibroblast crosstalk via HB-EGF/EGFR/MEK signaling promotes expression of macrophage chemo-attractants in squamous cell carcinoma. *iScience*. 3;27(9):110635, 2024.
3. Kondo N, Kinouchi T, Natsumeda M, Matsuzaki J, **Hirata E**, Sakurai Y, Okada M, Suzuki M. Profile of miRNAs in small extracellular vesicles released from glioblastoma cells treated by boron neutron capture therapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 168(1):91-97, 2024.
4. Ishizaki T, Tanaka D, **Ishibashi K**, Takahashi K, **Hirata E**, Kuroda K. Cell damage mechanisms during cryopreservation in a zwitterion solution and its alleviation by DMSO. *Journal of Physical Chemistry B*. 128(16):3904-3909, 2024
5. Kato Y, Uto T, Ishizaki T, Tanaka D, **Ishibashi K**, Matsuda Y, Onoda I, Kobayashi A, Hazawa M, Wong RW, Takahashi K, **Hirata E**, Kuroda K. Optimization of Zwitterionic Polymers for Cell Cryopreservation. *Macromolecular bioscience*. e2300499, 2024.

総説

(研究室主体)

1. **Mizutani R**, **Hirata E***. Intracardiac Injection Mouse Model to Study Cancer Cell Dormancy in Brain Metastasis. *Methods in Molecular Biology*. 2811:113-122, 2024. (*corresponding author)
2. **Ishibashi K**, **Hirata E***. Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis. *Cancer Science*. 115(9):2871-2878, 2024. (*corresponding author)

<学会発表>

1. 平田 英周 「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」第16回金沢脳腫瘍セミナー（招待講演）（金沢 2024年1月17日）
2. Eishu Hirata “Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis.” International Tumor Microenvironment Seminar in Sapporo（招待講演）（札幌 2024年2月13日）
3. 平田 英周 「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」学際領域展開ハブ形成プログラムキックオフシンポジウム（口頭発表）（金沢 2024年2月21日）
4. 平田 英周 「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」第32回日本乳癌学会学術総会（招待講演）（仙台 2024年7月11日）
5. 平田 英周 「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」愛知県がんセンター招聘セミナー（招待講演）（名古屋 2024年10月18日）
6. Eishu Hirata “Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis.” International Symposium on Tumor Biology and Interdisciplinary Sciences in Kanazawa 2024（口頭発表）（金沢 2024年11月6日）
7. 石橋 公二郎、平田 英周 「MGS法を用いた脳転移がんーグリアネットワークの解析」第76回日本細胞生物学会（口頭発表）（つくば 2024年7月17-19日）
8. 石橋 公二郎、平田 英周 「ミクログリアによる新たな細胞死誘導機構の解明」2024年度 文部科学省学術変革領域 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会（ポスター発表）（名古屋 2024年8月29-31日）
9. Kojiro Ishibashi, Seiji Yano, Mitsutoshi Nakada, Eishu Hirata “Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR” 第83回日本癌学会学術総会（口頭発表）（福岡 2024年9月19-21日）
10. Peifu Yu “The role of fibulin-1 in brain metastasis” 第6回がん研コロキウム（口頭発表）（金沢 2024年7月24日）
11. 于 沛夫、石橋 公二郎、平田 英周 「脳転移における fibulin-1 アイソフォームの役割」2024年度 文部科学省学術変革領域 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会（ポスター発表）（名古屋 2024年8月29-31日）

<知的財産>

1. 特願 2024-135254 細胞死誘導剤、医薬組成物、及びがん細胞検出薬（平田 英周、石橋 公二郎）

<外部資金>

1. AMED 革新的がん医療実用化研究事業 [研究代表者：平田 英周]「代謝型グルタミン酸受容体を標的としたがん脳転移治療法の開発」11,900千円（総額 74,100千円）

2. 挑戦的研究（萌芽）〔研究代表者：平田 英周〕「グリオーマ関連ミクログリア・マクローファージの機能制御」2,500 千円（総額 6,500 千円）
3. 基盤研究 B 〔研究代表者：平田 英周〕「ミクログリア制御によるがん脳転移治療・予防戦略の開発」4,300 千円（総額 18,460 千円）
4. AMED 次世代がん医療加速化研究事業 〔研究代表者：平田 英周〕「脳転移がん細胞を排除するグリアネットワークの本態解明と治療・予防への応用」10,000 千円（総額 39,000 千円）
5. JST 創発的研究支援事業 〔研究代表者：平田 英周〕「ミクログリアによるがん細胞死誘導とその制御機構の探求」3,000 千円（総額 50,000 千円）
6. 挑戦的研究（開拓）〔研究代表者：黒田 浩介、研究分担者：平田 英周〕「難溶性ペプチド群から医薬品を発掘する溶媒「双性イオン液体」の開発」50 千円（分担総額 200 千円）
7. 三谷研究開発支援財団研究助成 〔研究代表者：平田 英周〕「グリアがん免疫制御による脳腫瘍治療戦略の開発」1,000 千円（総額 3,000 千円）
8. 第 56 回 内藤記念科学奨励金・研究助成 〔研究代表者：平田 英周〕「グリアネットワーク制御によるがん脳転移治療戦略の開発」3,000 千円（総額 3,000 千円）
9. JSTACT-X 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「シグナル伝達物質として機能する DNA を介した細胞間コミュニケーション」3,250 千円（総額 7,800 千円）
10. 若手研究 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「ミクログリアを用いた脳転移細胞療法の開発基盤の構築」1,820 千円（総額 4,680 千円）
11. 国際共同研究加速基金（海外連携研究）〔研究代表者：石原 誠一郎 研究分担者：石橋 公二郎〕「がん転移におけるメカノバイオロジー」720 千円（分担総額 2,400 千円）
12. 学際領域展開ハブ形成プログラム 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「転移性脳腫瘍と個体老化をつなぐグリアメカノバイオロジー」800 千円（総額 1,600 千円）
13. 第 16 回北陸銀行若手研究者助成金 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「転移性脳腫瘍を克服するミクログリア細胞療法の開発」700 千円（総額 700 千円）
14. 北海道大学遺伝子病制御研究所 共同研究 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「転移性脳腫瘍を制御する自然免疫シグナルの役割」163 千円（総額 163 千円）
15. 日本癌学会 JCA-KFCR 若手研究助成 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「転移性脳腫瘍を克服するミクログリア細胞療法の開発」1,000 千円（総額 1,000 千円）
16. 日本フィランソロピック財団 第 1 回がん研究フロンティア基金 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「ミクログリアによる脳転移がん細胞への細胞死誘導機構の解明と治療への応用」5,000 千円（総額 10,000 千円）
17. アステラス病態代謝研究会 研究助成金 〔研究代表者：石橋 公二郎〕「細胞間 DNA 輸送による新規細胞死誘導機構の解析」2,000 千円（総額 2,000 千円）

<受賞>

1. 石橋 公二郎 第 76 回日本細胞生物学会大会 若手優秀発表賞（つくば 2024 年 7 月 17 日）
2. ジアン アニス 第 6 回 がん研コロキウム The Best Discussor Prize（金沢 2024 年 7 月 24 日）

<その他>

1. （アウトリーチ活動）未来のがん研究者を育むがん克服プロジェクト「がん研 EEP」（平田 英周、石橋 公二郎、角川 立樹）（2024 年 8 月 2-7 日）

Division of Immune Environment Dynamics 免疫環境ダイナミクス研究分野

Professor Kazuo Okamoto 岡本 一男 (2024.4～)

Technical Assistant Hisayo Inotani 猪谷 久世

【 Abstract 】

The immune system protects our body by eliminating foreign substances such as pathogens as non-self. However, the mechanism to distinguish self and non-self is not perfect. If the immune response is not properly regulated, it can lead to chronic inflammation such as autoimmune diseases and tumor progression. In tumors, mutant proteins derived from tumor cells are targets of attack by the immune system as "non-self". Nevertheless, tumors can evade the immune attacks by inducing immunosuppression in the surrounding tissues and by reducing immunogenicity. It is becoming clear that the tumor microenvironment is established by the interaction of immune cells with not only cancer cells, but also with various tissue stromal cells such as mesenchymal cells and endothelial cells. We have study on the mechanisms underlying the pathogenesis of autoimmune diseases as well as cancer, by focusing on the crosstalk between immune cell and mesenchymal cells.

Bone is one of the most preferential metastatic target sites for certain cancers. Aberrant expression of the TNF family cytokine RANKL induced by the metastatic tumor cells causes the pathological bone resorption, resulting in skeletal tumor progression as well as skeletal disorders. On the other hand, RANKL is synthesized as a membrane-bound molecule, which is cleaved into the soluble form by proteases. We have revealed that soluble RANKL does not greatly contribute to physiological bone remodeling or pathological bone loss such as postmenopausal osteoporosis, and that bone tissue-derived soluble RANKL promotes bone metastasis by exerting a chemotactic activity in tumor cells. By elucidating how the attractant activity of soluble RANKL is regulated, we aim to gain a beter understating of the key mechanisms underlying the preferential metastasis of certain tumor cells to bone. Furthermore, bone marrow is the primary lymphoid organ that provides the specialized environment for differentiation and maintenance of hematopoietic stem cells and the progeny. Elucidation of the unique tumor microenvironment established by the multicellular network of immune, bone and tumor cells would help provide a more comprehensive understanding of the pathogenesis of bone metastases and new insights to guide the development of cancer immunotherapy.

＜2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画＞

1. がん骨転移巣の誘導機構と病態形成機構に関する研究

骨は代表的ながんの転移標的臓器の一つであり、がん骨転移は骨痛、病的骨折など QOL の低下に直結する症状を引き起こす。そのため、がん骨転移の予防・治療法の開発は喫緊の課題である。骨は TGF- β や IGF など増殖因子を豊富に含み、がん細胞に対して肥沃な環境を提供する。一方、乳がんや肺がん細胞は破骨細胞分化必須サイトカイン RANKL の発現を亢進させることで、さらに骨基質中の増殖因子の放出を高め、がん細胞自身の増殖を促す。一方、RANKL は膜型として細胞膜上に発現する他、細胞外領域が切断されて可溶性タンパク質としても産生される。我々は以前、可溶性 RANKL は破骨細胞活性化や免疫組織形成に必須ではなく、腫瘍細胞の骨への走化性を促すことで骨転移を誘導する特異機能を有していることを報告した(Asano, Okamoto *et al*, *Nat Metab*, 2019)。一方、RANKL 供給源はライフステージに伴い変化し、肥大軟骨層軟骨細胞、骨芽細胞系細胞、脂肪細胞前駆細胞、骨細胞など多岐に亘る。そこで骨髄における RANKL 発現の時空間的制御機構を調査することで、可溶性 RANKL によるがん骨転移誘導機構の分子基盤の解明を目指している。また近年、免疫チェックポイント阻害剤の登場によりがん治療が大きな変革を迎えているものの、骨転移巣に対する奏効率は低くその原因も不明である。骨髄は他の臓器と違い、造血幹細胞・前駆細胞、B 細胞、単球等の多様な免疫細胞の他、破骨細胞や骨芽細胞といった骨代謝細胞、間葉系幹細胞等の造血環境を築く多くの細胞集団を抱える。そこで骨転移巣特有の腫瘍微小環境の形成機構を解析し、骨転移巣に対する抗腫瘍免疫応答の効率化及び病態改善に向けた新規がん免疫療法の開発に繋げていく。

2. 潰瘍性大腸炎の疾患感受性アレルに着目した腸管上皮バリア制御機構の研究

腸管上皮細胞は栄養素・水分の吸収のみならず、物理的・化学的バリアの構築により腸内細菌の組織侵入を防ぐことで、粘膜固有層の免疫担当細胞とともに腸管免疫系を築く。そのため腸内細菌叢の乱れや上皮バリア機能の脆弱化は、腸内細菌の腸管組織への侵入とそれに伴う過剰な免疫応答を引き起こすこととなり、慢性腸疾患の起因となる。潰瘍性大腸炎は大腸粘膜にびらん及び潰瘍が形成される慢性炎症性腸疾患であり、腹痛、下痢、血便を特徴とする症状をきたす。また炎症の長期化は大腸がんの発症リスクを高める。現在潰瘍性大腸炎の疾患感受性多型に関連し、腸管上皮に発現する細胞内分子が腸管恒常性維持に必須であることを見出している。同ファミリーに属する類似分子も腸管上皮に高発現すること、腸管特異的に両分子を欠損させたマウスは腸炎を自然発症し 3 週齢で死亡する劇的な表現型を示すことを認めている。腸管上皮バリアにおける両分子の生理的・病理学的機能を明らかにすることで、潰瘍性大腸炎の新たな病態誘因経路を提示し、新規治療法の開発基盤の構築に繋げる。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著論文

(共同研究)

1. Hoshino Y, Okamoto K, Kato H, Irie K, Watanabe S, Kimura S, Hidaka N, Kinoshita Y, Kobayashi H, Hagiwara D, Kogawa M, Takayanagi H, Fukumoto S, Tanaka S, Nangaku M, Makita N, Burbelo PD, Saito T, Ito N. Acquired Osteomalacia Associated with Autoantibodies against the PHEX. *New Engl J Med*, 2024, in press
2. Fukui T, Terashima A, Omata Y, Chijimatsu R, Okamoto K, Tsukasaki M, Fukuda Y, Hayata T, Saitoh A, Toda E, Takayanagi H, Tanaka S, Terashima Y, Saito T. Disulfiram ameliorates bone loss in ovariectomized mice by suppressing osteoclastogenesis. *J Bone Miner Metab*. 2024 Online ahead of print.
3. Muro R, Nitta T, Nitta S, Tsukasaki M, Asano T, Nakano K, Okamura T, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Transcript splicing optimizes the thymic self-antigen repertoire to suppress autoimmunity. *J Clin Invest*, 134:e179612, 2024
4. Nakamura K, Tsukasaki M, Tsunematsu T, Yan M, Ando Y, Huynh NC, Hashimoto K, Gou Q, Muro R, Itabashi A, Iguchi T, Okamoto K, Nakamura T, Nakano K, Okamura T, Ueno T, Ito K, Ishimaru N, Hoshi K, Takayanagi H. The periosteum provides a stromal defence against cancer invasion into the bone. *Nature*. 634:474-481, 2024
5. Huynh NC, Ling R, Komagamine M, Shi T, Tsukasaki M, Matsuda K, Okamoto K, Asano T, Muro R, Pluemsakunthai W, Kollias G, Kaneko Y, Takeuchi T, Tanaka S, Komatsu N, Takayanagi H. Oncostatin M-driven macrophage-fibroblast circuits as a drug target in autoimmune arthritis. *Inflamm Regen*. 44:36, 2024
6. Ando Y, Tsukasaki M, Huynh NC, Zang S, Yan M, Muro R, Nakamura K, Komagamine M, Komatsu N, Okamoto K, Nakano K, Okamura T, Yamaguchi A, Ishihara K, Takayanagi H. The neutrophil-osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. *Int J Oral Sci*. 16:18, 2024

著書・総説

1. Okamoto K. Crosstalk between bone and the immune system. *J Bone Miner Metab*. 42:470-480, 2024
2. 岡本一男、小守壽文、高柳広、林幹人、福本誠二 「骨サミット 座談会・オステオネットワーク研究の課題と展望」 骨・軟骨・筋科学 Update (日本骨代謝学会学術刊行誌)、第 7 号、2024
3. 岡本一男 「RANKL biology」 骨・軟骨・筋科学 Update (日本骨代謝学会学術刊行誌)、第 6 号、2024
4. 岡本一男、高柳広 「骨における T 細胞の役割」 リウマチ科 (科学評論社)、Vol.71 No.1、2024

<学会発表>

● 国際学会・国際シンポジウム

1. Kazuo Okamoto: Spatio-temporal Analysis of the TNF family cytokine RANKL in the immune and skeletal system. 16th World Congress on Inflammation (WCI 2024), 2024 年 7 月 22 日, カナダ・ケベックシティ (ポスター)
2. Kazuo Okamoto: The osteoimmune cytokine RANKL in bone, immunity and cancer. 16th World Congress on Inflammation (WCI 2024), 2024 年 7 月 22 日, カナダ・ケベックシティ (招待講演)
3. Kazuo Okamoto: The osteoimmune cytokine RANKL in bone metabolism and cancer, The 12th FUSCC-CRIKU Joint Symposium on Tumor Biology 2024, 2024 年 10 月 25 日, 中国・上海 (招待講演)
4. Kazuo Okamoto: Crosstalk between immune cells and mesenchymal stem cells for musculoskeletal tissue regeneration. 第 19 回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム, 2024 年 10 月 10 日, 宮城県仙台市 (招待講演)
5. Kazuo Okamoto: Unraveling tumor assault on bone-immune microenvironment, 金沢国際がん生物学シンポジウム, 2024 年 11 月 6 日, 石川県金沢市 (招待講演)

● 国内学会・研究会

1. 岡本一男: 骨を築く免疫-間葉系細胞間クロストーク〜がん、炎症、組織修復の観点から〜, がん進展制御研究所セミナー, 2024 年 5 月 9 日, 石川県金沢市
2. 板橋歩未、岡本一男、曾宮一恵、高柳広: 脾臓における髄外造血ニッチの解析, 第 9 回日本骨免疫学会, 2024 年 6 月 27 日, 沖縄県宮古島市 (口頭)
3. 橋本恭子、岡本一男、高柳広: 骨転移巣における腫瘍免疫微小環境の解析, 第 9 回日本骨免疫学会, 2024 年 6 月 27 日, 沖縄県宮古島市 (ポスター)
4. 岡本一男: 骨疾患に潜む骨と免疫システムの相互連関, 第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 2024 年 7 月 2 日, 沖縄県那覇市 (招待講演)
5. 板橋歩未、岡本一男、曾宮一恵、高柳広: 大理石骨病における脾臓の髄外造血ニッチ環境の解析, 第 42 回日本骨代謝学会, 2024 年 7 月 2 日, 沖縄県那覇市 (ポスター)
6. 橋本恭子、岡本一男、高柳広: 骨転移巣における腫瘍免疫微小環境の解析, 第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 2024 年 7 月 2 日, 沖縄県那覇市 (ポスター)
7. 板橋歩未、岡本一男、曾宮一恵、高柳広: 大理石骨病における髄外造血ニッチを築く細胞集団の解析, 第 45 回日本炎症・再生医学会, 2024 年 7 月 17 日, 福岡県福岡市 (ポスター)
8. 岡本一男: The osteoimmune cytokine RANKL in bone, immunity and cancer, 第 1 回日本サイトカイン学会, 2024 年 7 月 26 日, 北海道札幌市 (招待講演)

9. 岡本一男: 骨、免疫、がんにおける RANKL 研究の最前線, Bone & Immunology, 2024 年 7 月 31 日, Online (招待講演)
10. 岡本一男: 骨免疫から、免疫系を中心とした多細胞間クロストークの探究, 東京大学医学部 血清学教室・免疫学教室 令和 6 年度同窓会, 2024 年 10 月 12 日, 東京都文京区 (招待講演)
11. 岡本一男: Crosstalk between immune cells and mesenchymal stem cells in tissue healing, 第 14 回シグナルネットワーク研究会 2024, 2024 年 10 月 18 日, 沖縄県国頭郡
12. 板橋歩未、岡本一男、曾宮一恵、高柳広: 脾臓における髄外造血ニッチを築く細胞集団の解析, 第 11 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス, 2024 年 11 月 15 日, 東京都千代田区 (ポスター)
13. 橋本恭子、岡本一男、高柳広: 骨転移巣における腫瘍免疫微小環境の解析, 第 11 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス, 2024 年 11 月 15 日, 東京都千代田区 (ポスター)
14. 岡本一男: 骨を築く免疫-間葉系幹細胞クロストーク, 京都大学生命科学研究科 創立 25 周年記念シンポジウム, 2024 年 12 月 2 日, 京都府京都市 (招待講演)
15. 板橋歩未、岡本一男、曾宮一恵、高柳広: Exploring the splenic stromal cell populations that serves as the extramedullary hematopoietic niche, 第 53 回日本免疫学会学術集会, 2024 年 12 月 3 日, 長崎県長崎市 (ポスター)

<外部資金>

1. 岡本一男: 科学技術振興機構 創発的研究支援事業 「骨・免疫・がん関連に基づく、がん骨転移の病態理解と制御」、代表 7,400 千円
2. 岡本一男: 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 B(一般) 「RANKL 発現性間葉系支持細胞の時空間的ダイナミクスと運命経路の解明」、代表 3,500 千円
3. 岡本一男: 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 S 「骨免疫系による生命機能制御ネットワーク」、分担 (研究代表者: 高柳広) 1,400 千円
4. 岡本一男: 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 老化「幹細胞を中心とした皮膚レジリエンスの加齢性変容と臓器間フレイル関連機構の解明」、分担 (研究代表者: 西村栄美) 2,000 千円
5. 岡本一男: 公益財団法人三井住友海上福祉財団 研究助成 「筋修復に関わる新規免疫細胞集団を標的とした筋再生技術開発」、代表 1,400 千円
6. 岡本一男: 令和 6 年度 公益財団法人北國がん基金 第 38 回北國がん基金研究

助成 「空間的トランスクリプトミクスを駆使したがん骨転移の腫瘍微小環境形成機構の理解」、代表 1,000 千円

7. 岡本一男: 学際領域展開ハブ形成プログラム 令和 6 年度共同研究 「骨の健康科学に向けた、がん・炎症による骨髄環境ネットワークの破綻機構の解明」、代表 800 千円
8. 岡本一男: 日本骨代謝学会 若手フロンティア研究助成 「がん骨転移における骨微小環境の空間的ダイナミクス」、代表 1,000 千円
9. 岡本一男: アステラス病態代謝研究会 ステップアップ研究助成金 「骨転移巣における免疫-間葉系細胞クロストークの解明」、代表 4,000 千円

<その他>

日本骨代謝学会 学術賞(基礎系) 受賞

がん分子標的探索プログラム

Division of Translational and Clinical Oncology 腫瘍制御研究分野

Professor	Toshinari Minamoto 源 利成 (～2024 年 3 月)
Assistant Professor	Takahiro Domoto 堂本貴寛 (～2024 年 7 月)
Postdoctoral Fellows	Masahiro Uehara 上原将大 (～2024 年 6 月)
Assistant Staff	Atsuko Asaka 浅香敦子 (～2024 年 3 月)

【 Abstract 】

The mission of our division centers on laboratory and clinical research to develop the novel strategies and modalities for diagnosis and treatment of the gastrointestinal (GI), refractory and rare cancer types including glioblastoma, bone and soft tissue sarcomas and pancreatic neuroendocrine neoplasms. Research projects are based on biological characteristics of individual tumor types that are relevant to their invasive and metastatic potential, resistance to therapy, recurrence and outcome of patients. Our current efforts are focused on (1) research and development of the cancer therapy by targeting aberrant glycogen synthase kinase (GSK)3 β ; (2) understanding of malignant phenotypes of cancer by investigating pathological metabolic properties (eg., aerobic glycolysis, tumor-promoting autophagy); and (3) biological basis of GI and refractory cancer, all for clinical translation. We have been also establishing the tissue material resources of human stomach and colorectal cancer for our own projects described above as well as for studies collaborating with our institutional and many other research groups. During an immediate couple of years, we have obtained the preliminary results indicating the putative roles of tumor GSK3 β as a molecular node that is intersected by the pathways responsible for tumor invasion and resistance to therapy, thus enforcing its potential as an emerging cancer therapeutic target. We are extending this project toward investigation of the putative roles for GSK3 β in promoting pancreatic neuroendocrine neoplasms as well as in interconnecting malignant phenotypes in pancreatic cancer with acquired chemoresistance. Following the project on GSK3 β , we have recently identified a number of molecules including cyclin D2 potentially responsible for acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer by comparing the cDNA microarray-based gene expression between gemcitabine-sensitive BxPC-3 cells and BxPC-3-derived clones that acquired resistance to gemcitabine. In addition to these projects, we have participated in the collaborative studies on developing GSK3 β inhibitor against gemcitabine-resistant pancreatic cancer in collaboration with Actuate Therapeutics Inc.

<2024 年の研究成果, 進捗状況および今後の計画>

1. glycogen synthase kinase (GSK) 3 β 阻害によるがん治療法の研究、開発

Wnt 経路抑制因子と認識されている GSK3 β が固有の分子経路を介して、がんの悪性形質を推進することを系統的に示してきた。そして、GSK3 β 阻害のがん治療効果を細胞レベルと担がん動物で実証した。また、学内外のグループと連携し、膵がん、膠芽腫や骨軟部肉腫などの難治、希少がんで高活性を示す GSK3 β が、腫瘍浸潤性と治療(抗がん剤、放射線)不応性の悪性形質を連結することを見出した。一連の研究をもとに、GSK3 β 阻害薬品の転用と抗がん剤を併用するがん治療法を開発し、再発膠芽腫(附属病院脳神経外科)と進行膵がん(金沢医科大学病院)を対象とする医師主導臨床研究によりその安全性と抗腫瘍効果を検証した。ついで、食道扁平上皮がんと抗がん剤耐性獲得膵がんに対する GSK3 β 阻害の治療効果とメカニズムを明らかにした。2022 年以降から現在まで、GSK3 β 阻害によるがん治療の概念実証のため、膵内分泌腫瘍(PNET)の共同研究に加えて、米国で臨床試験中の GSK3 β 阻害剤 9-ING-41 を開発した Actuate 社と共同で治療耐性膵がんの前臨床研究を進めている。同所移植膵がんモデルマウスにおいては、9-ING-41 投与によって抗腫瘍効果を示す結果を得ている。

2. 膵がんの抗がん剤耐性獲得に伴う悪性形質の解析研究

膵がんで汎用されているゲムシタビン(GEM)に対する耐性獲得は、膵がん治療の未解明医療ニーズである。そこで、GEM 感受性膵がん BxPC-3 細胞から段階的に GEM 耐性を獲得させた 3 種のクローン細胞株(Anticancer Drug 2015;26:90, 北里大から供与)を対象に、GEM 耐性獲得の生物学的特性を検討した。その結果、耐性獲得に伴い腫瘍浸潤とがん幹細胞形質が増強した。また、最耐性細胞株をマウス膵内に移植すると、高度の局所浸潤と肝や腹膜転移をきたし、GEM 耐性を獲得した膵がん患者の病態を模倣する所見を呈した。さらに、GSK3 β がこれらの悪性形質のハブとして作用することを見出した(論文作成中)。ついで、耐性細胞株の遺伝子発現解析により、cyclin D2 をはじめ複数の新たな耐性獲得に関わる候補責任分子群を見出した。現在、個々の分子についての発現調節機構やゲムシタビン耐性との連関について解析を進めている。

3. ヒト消化管がん組織バンクを中心とするがんの分子病理学的研究

消化管がん研究や臨床研究の基礎資源として 2008 年から本事業を開始し、2010 年にこの事業を当研究所ヒトがん組織バンクに継承し現在に至っている。この組織資源の共同利用促進のために、日本医療研究開発機構ゲノム医療支援サイトに情報公開している。帝京大学:竹田 扇らが開発した大気圧イオン化法ー質量分析を用いて、大腸がん質量分析診断法開発の共同研究を継続している。大腸組織の質量分析パターンをもとに特有の統計解析と機械学習を組合わせて非がん/がんの判別(診断)アルゴリズムを構築し、90%以上の感度と特異度による判別を可能にした。現在、山梨大学:吉村らと島津製作所基盤技術研究所との共同で、大腸がんの質量分析ー内視鏡診断法の内視鏡デバイス開発を進めている。また、組織バンク検体を共用して、札幌医科大学(大腸鋸歯状腺腫)と共同研究を進めている。

【 研 究 業 績 】

<発表論文>

著書・総説

1. Uehara M, Domoto T, Takenaka S, Takeuchi O, Shimasaki T, Miyashita T, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 β : the nexus of chemoresistance, invasive capacity, and cancer stemness in pancreatic cancer. *Cancer Drug Resist* 7: 4, 2024. doi: 10.20517/cdr.2023.84.

<学会発表>

なし

<外部資金> ※2024 年が含まれる課題

1. 2023 年－2025 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 23K08163
宮下知治(代表), 源 利成(分担)
課題: 治療抵抗性膵癌のがん幹細胞性とがん関連性線維芽細胞老化を統御する分子経路の解明
研究経費: 4,810,000 円(直接経費 3,700,000 円, 間接経費 1,110,000 円)
2. 2023 年－2024 年度 科学研究費補助金 若手研究 課題番号 23K14644
上原将大(代表)
課題: 抗がん剤耐性獲得膵がんの分子病態解明と治療方法開発への応用
研究経費: 4,680,000 円(直接経費 3,600,000 円, 間接経費 1,080,000 円)
3. 2022 年－2024 年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 課題番号 22H03144
源 利成(代表), 宮下知治(分担)
課題: 治療耐性膵がんの悪性形質を繋ぐ分子経路の解明と耐性制御法開発への応用
研究経費: 17,420,000 円(直接経費 13,400,000 円, 間接経費 4,020,000 円)
5. 2022 年－2024 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 22K07227
堂本貴寛(代表)
課題: 抗がん剤耐性獲得膵がん細胞における悪性形質連関の解明と治療法開発
研究経費: 4,030,000 円(直接経費 3,100,000 円, 間接経費 930,000 円)

Division of Functional Genomics

機能ゲノミクス研究分野

Professor	Takeshi Suzuki 鈴木 健之
Assistant Professor	Akihiko Ishimura 石村 昭彦
Postdoctoral Fellows	Minoru Terashima 寺島 農 (～2024 年 3 月) Ryusuke Suzuki 鈴木 隆介
Graduate Students	Hanbing Lyu (D4), Risa Takatsuka 高塚 理沙 (D4), Khurelsukh Buyanbat (D2), Yuuka Kubota 窪田 悠夏 (M1), Carias Alvarado Cesar Camilo (M1)
Technical Assistant	Atsuko Odawara 小田原 敦子

【 Abstract 】

We have been studying the function of epigenetic and epi-transcriptomic regulators such as the enzymes engaged in post-translational modification of histones, long noncoding RNAs and RNA methyltransferase complex in the various steps of cancer progression. In EGFR-mutated lung cancer, acquired drug resistance to EGFR-TKIs poses a significant challenge, leading to poor clinical outcomes. We identified an epigenetic regulator HDAC5, a class IIa histone deacetylase (HDAC) rapidly induced by EGFR-TKI, is involved in the emergence of EGFR-TKI (osimertinib) resistance. Treatment with LMK235, a selective HDAC5 inhibitor, significantly increased global histone acetylation and enhanced osimertinib-induced apoptosis. These results demonstrate HDAC5 as a novel therapeutic target for overcoming EGFR-TKI resistance and highlight LMK235 as a promising candidate for combination therapy. We also found that METTL3, a key methyltransferase responsible for N6-methyladenosine (m6A) modification of RNA, contributes to the acquisition of osimertinib resistance in EGFR-mutated lung cancer cells. Mechanistically, METTL3 enzyme positively regulates the expression of its targets, CDC25A and AURKB, by maintaining the stability of their mRNAs, and these METTL3 targets are implicated in promoting osimertinib resistance. Furthermore, we found that the small molecule compound inhibitors targeting METTL3 or its downstream target, CDC25A, exhibit synergistic effects with osimertinib, mitigating the development of drug resistance. Collectively, this study not only elucidates a novel molecular mechanism underlying the acquisition of EGFR-TKI resistance but also highlights the potential of overcoming drug resistance by targeting METTL3 to suppress its expression and function.

＜2024 年の研究成果、進捗状況及び今後の計画＞

1. EGFR 変異肺がん細胞における新規オシメルチニブ応答遺伝子の探索

EGFR-TKI であるオシメルチニブは、EGFR 変異陽性の非小細胞性肺がんの一次治療薬として高い奏功性を示す一方、がん細胞の薬剤耐性化が課題となっている。エピジェネティック制御の異常は、薬剤抵抗性の獲得と密接に関わることから、オシメルチニブ初期応答性を示す新規エピジェネティック制御因子の同定を試みた。その結果、クラス IIa ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) ファミリーに属する HDAC5 が同定された。HDAC5 のノックダウンや HDAC5 の特異的阻害剤 LMK235 は、EGFR 変異肺がん細胞のオシメルチニブ抵抗性獲得能を劇的に減少させた。薬剤併用投与により sub-G1 期の細胞や cleaved PARP の有意な増加が確認され、アポトーシス亢進を引き起こすことが示された。また、LMK235 処理による細胞内のグローバルなヒストン H3 アセチル化レベルの上昇を観察しており、今後は、エピジェネティックな遺伝子発現様式のリモデリングと薬剤抵抗性獲得との関係性を明らかにする計画である。

2. 薬剤耐性化における m6A メチル化修飾酵素 METTL3 と Reader 因子の解析

薬剤耐性化へのエピトランスクリプトーム制御の関与を明らかにするため、真核生物において最もメジャーな RNA 修飾である m6A メチル化修飾に着目して解析を行っている。EGFR 変異陽性肺がん細胞株 HCC827 細胞において、m6A メチル化修飾酵素 METTL3 を発現抑制したところ、オシメルチニブへの感受性が上昇し、耐性細胞の出現が顕著に抑制されることを見出した。マイクロアレイ解析等により、METTL3 の標的 mRNA として CDC25A 及び AURKB を同定し、これら mRNA の安定性が m6A 修飾依存的に制御されること、これらの発現抑制が耐性化を阻害することを明らかにした。また、METTL3 酵素阻害剤 STM2457 や CDC25A 酵素阻害剤 NSC663284 が、オシメルチニブと相乗的に作用し、薬剤耐性化を強く抑制することを発見した。これと並行して、m6A 修飾を認識する Reader 因子 IGFBP3 が SNAI2 mRNA の安定化を介して薬剤耐性に寄与することも示した。以上の結果から、EGFR 変異陽性肺がん細胞の EGFR-TKI 耐性に、METTL3 酵素によるエピトランスクリプトーム制御が重要であり、薬剤耐性を阻止する有用な標的になりうる可能性が示された。

3. がん悪性化における新規 EMT (上皮間葉転換) 転写因子 CEBPG の多様な役割

これまでに新規 EMT 転写因子 CEBPG が、がん細胞の EMT において、EMT 抑制因子 C/EBP-beta の転写活性を抑制して、EMT 関連遺伝子の発現を促進し、EMT を誘導することを明らかにした。また、CEBPG が DNA 修復複合体である KU70/80 と相互作用し、この相互作用によって抗がん剤 etoposide が引き起こす DNA 二本鎖切断の修復が促進されることを示した。がん細胞では、DNA 二本鎖切断修復が進行している間、EMT 誘導刺激に対する EMT 関連遺伝子の発現応答が抑制され、修復完了とともに、その発現応答が活性化されることが観察された。この結果は、CEBPG が DNA 修復を活性化し、EMT を迅速に効率的に誘導する環境を整えることにより、がん細胞の悪性化を促進する可能性を示唆する。がん悪性化過程における CEBPG の役割を詳細に理解し、がん治療の新たな標的としての可能性を探求したい。

【研究業績】

<発表論文>

原著

(研究室主体)

1. Suzuki R, Kanemaki MT, Suzuki T and *Yoshioka K. Overexpression of JNK-associated leucine zipper protein induces chromosomal instability through interaction with dynein light intermediate chain 1. *Genes Cells*, 29(1):39-51, 2024.
2. Takatsuka R, Suzuki R, Terashima M, Suphakhong K, Takino T, Kawashiri S and *Suzuki T. m6A reader IGF2BP3 contributes to gefitinib resistance in lung adenocarcinoma cells by modulating SNAI2 expression. *Gene Reports*, doi: 10.1016/j.genrep.2024.102113, in press.

(共同研究)

3. Shinohara Y, Komiya Y, Morimoto K, Endo Y, Terashima M, Suzuki T, Takino T, Ninomiya I, Yamada H and Uto Y. Development of UTX-143, a selective sodium-hydrogen exchange subtype 5 inhibitor, using amiloride as a lead compound. *Bioorg. Med. Chem.*, 99: 117603, 2024.
4. Hazawa M, Ikliptikawati DK, Iwashima Y, Lin DC, Jiang Y, Qiu Y, Makiyama K, Matsumoto K, Kobayashi A, Nishide G, Keesiang L, Yoshino H, Minamoto T, Suzuki T, Kobayashi I, Meguro-Horike M, Jiang YY, Nishiuchi T, Konno H, Koeffler HP, Hosomichi K, Tajima A, Horike SI and *Wong RW. Super-enhancer trapping by the nuclear pore via intrinsically disordered regions of proteins in squamous cell carcinoma cells. *Cell Chem Biol.*, 31(4): 792-804, 2024.
5. Takatsuka R, Terashima M, Ishimura A, Suzuki T and *Takino T. Iron mediates MT1-MMP-mediated proMMP-2 activation and cancer cell invasion. *Biochem Biophys Res Commun.*, doi: 10.1016/j.bbrc.2024.151124, in press.
6. *Sakamoto S, Inoue H, Takino T, Kohda Y, Yoshida J, Ohba S, Usami I, Suzuki T, Kawada M and Hatakeyama M. Claudin-11 enhances invasive and metastatic abilities of small-cell lung cancer through MT1-MMP activation. *Cancer Sci.*, doi: 10.1111/cas.70038, in press.

<学会発表>

1. Suzuki T, Terashima M and Ishimura A. CEBPG induces epithelial-mesenchymal transition and facilitates DNA double-strand break repair in lung cancer cells. 第83回日本癌学会学術総会（福岡2024年9月）

2. Sakamoto S, Higuchi T, Tsuda M and Suzuki T. NF90-NF45 complex, a DZF protein, promotes pathogenesis of NASH-HCC. 第83回日本癌学会学術総会（福岡2024年9月）
3. Takino T, Takatsuka R and Suzuki T. Iron regulates MT1-MMP-mediated MMP-2 activation in cancer cells. 第83回日本癌学会学術総会（福岡2024年9月）
4. Ishimura A, Lyu H, Buyanbat K, Meguro-Horike M, Suzuki R, Horike SI, Yano S and Suzuki T. Screening of osimertinib-responsive epigenetic factors in *EGFR* mutant lung cancer cells. 第19回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム（仙台2024年10月）
5. Ishimura A, Lyu H, Buyanbat K, Meguro-Horike M, Suzuki R, Horike SI, Tsutsui H, Ninomiya K, Yano S and Suzuki T. COMPASS複合体コア・サブユニットASH2Lの肺がん細胞における役割. 第47回日本分子生物学会年会（福岡2024年11月）
6. Terashima M, Suzuki R, Suphakhong K, Nishiuchi T, Horike SI, Nishimura T, Tange S, Ishimura A and Suzuki T. がん細胞悪性化過程における上皮間葉転換転写因子の多面的役割 第47回日本分子生物学会年会（福岡2024年11月）
7. Higuchi T, Kishigami R, Morisawa K, Tsuda M, Suzuki T and Sakamoto S. 二本鎖RNA結合タンパク質NF90によるマイクロRNA産生抑制を介したNASH-HCC発症制御機構の検証 第47回日本分子生物学会年会（福岡2024年11月）

<外部資金>

1. 文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究 (C) , 研究代表者 鈴木健之, 900 千円
研究課題名「腫瘍細胞の上皮間葉転換におけるエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御」
2. 文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究 (C) , 研究代表者 石村昭彦, 900 千円
研究課題名「EGFR 変異肺がんの薬剤耐性に関わるエピジェネティック制御因子の探索」
3. 文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究 (C) , 研究代表者 寺島農, 1,000 千円
研究課題名「動的エピジェネティックドメインに基づいた新規がん悪性化転写因子の同定」
4. 文部科学省科学研究費補助金, 若手研究, 研究代表者 鈴木隆介, 1,800 千円
研究課題名「がん細胞の薬剤耐性獲得に寄与する mRNA の m6A 修飾制御と選択的ポリアデニル化」

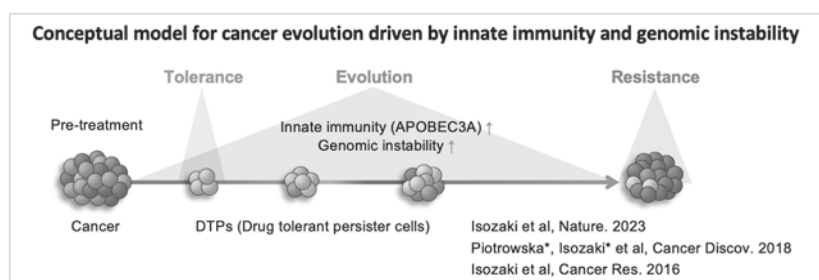
Division of Genome Biology

ゲノム生物学研究分野

Professor	Hideko Isozaki 磯崎 英子 (2024.11～)
Associate Professor	Katsuya Sakai 酒井 克也
Graduate Student	Asuka Kida 喜田 明日香
Assistant Staff	Natsuko Higashi 東 奈津子

【 Abstract 】

Innate immunity is a defense system that cells intrinsically own to protect the human body from infectious diseases. While it is a beneficial function in normal cells, its excessive functioning can help cancer development and progression. We recently revealed that APOBEC3A, one of the innate immune factors, contributes to development of acquired drug resistance in cancer cells. Targeted therapy induces cytidine deaminase APOBEC3A which causes somatic mutations in drug tolerant persister cells (DTPs). APOBEC mutations accumulate in cancer genome over the course of treatment, leading acquired drug resistance. Deletion of APOBEC3A gene reduces DTP cell survival and delays the acquired resistance. Our findings suggest that targeting APOBEC3A is potential therapeutic strategy to prevent acquired resistance (Isozaki et al. Nature 2023, Villanueva Nat Rev Drug Discov. 2023). As such therapy induced APOBEC3A, the excessive functioning of certain innate immune factors can increase the genomic instability of cancer cells, promoting the development and progression of cancer. We call this phenomenon "cancer evolution" and aim to understand the mechanisms of cancer evolution to find therapeutic targets that can prevent the development and progression of cancer. In our laboratory, we use the latest genome analysis technology to analyze cancer patient tissues and patient-derived models to explore the mechanisms of cancer evolution and therapeutic targets. In addition, we aim to open up the possibilities for cancer treatment by developing therapies using genome editing technology.



＜2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画＞

内因性免疫は、感染症から生体を守るために先天的に細胞に備わっている防御機構である。本来、生体にとって有益な機能であるが、時には過剰に働くことで、がんの発生や進展を促す。これまでに私たちは、内因性免疫因子の一つである APOBEC3A が、がん細胞の薬剤抵抗性に関与していることを明らかにしてきた。正常細胞において APOBEC3A は、主にウイルス感染時に発現し、ウイルスの遺伝子を変化させることで、その増殖を抑える役割を果たしている。一方、がん細胞においては治療薬によって誘導され、がん遺伝子や染色体に異常を引き起こすことで、治療抵抗性のがん細胞へと変化（進化）させることが明らかとなった。また、APOBEC3A 遺伝子をノックアウトすると、治療抵抗性のがん細胞を減らし、薬剤耐性の獲得を遅延することが確認された。私たちの研究成果によって、現在、APOBEC3A をターゲットにした新しい治療薬の開発が期待されている（Isozaki et al. Nature 2023, Villanueva Nat Rev Drug Discov. 2023）。このように、特定の内因性免疫因子が過剰に働くことで、がん細胞のゲノムの不安定性が高まり、がんの発生や進展を促すことがある。私たちはこの現象を「がんの進化」と呼び、これを理解することで、がんの発生や進行を防ぐ新しい治療法を開発を目指す。当研究室では、最新のゲノム解析技術を用いて、がん患者組織および患者由来の細胞株や異種移植マウスを分析し、がんの原因や新しい治療ターゲットを探索する。また、ゲノム編集技術を活用した治療法の開発に取り組むことで、がん治療の新たな可能性を切り拓くことを目指す。

今後の予定

1. がんの進化を標的とした予防治療の確立

APOBEC3A 阻害剤の開発: APOBEC3A 発現制御機構の解明およびバイオマーカーの探索

2. 患者組織を用いた病態解明

空間的オミクス解析を用いたがんの進化とそれを取り巻く微小環境の解明

3. 遺伝子編集技術を用いた新規治療法の開発

飽和ゲノム編集（Saturation genome editing; SGE）による治療標的の同定

【研究業績】

<発表論文>

原著

(研究室主体)

1. Rojas-Chaverra NM, Imamura R, Sato H, Passioura T, Mihara E, Nishimura T Takagi J, Suga H, Matsumoto K, Sakai K*. A cyclic peptide-grafted Fc with hepatocyte growth factor functionality alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice. *iScience* 2024 Jul;27(8):110426. doi: 10.1016/j.isci.2024.110426.

(共同研究)

1. Haratake N, Ozawa H, Morimoto Y, Yamashita N, Daimon T, Bhattacharya A, Wang K, Nakashoji A, Isozaki H, Shimokawa M, Kikutake C, Suyama M, Hashinokuchi A, Takada K, Takenaka T, Yoshizumi T, Mitsudomi T, Hata AN, Kufe D. MUC1-C Is a Common Driver of Acquired Osimertinib Resistance in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2024 Mar;19(3):434-450. doi: 10.1016/j.jtho.2023.10.017.

<著書・総説>

1. 磯崎 英子. ウイルス防御機構を利用したがんの進化と薬剤耐性化. *実験医学*. 2024 Jan;42(1).
2. Sakai K*, Sato H, Matsumoto K. Cytokine Mimetics with Various Modalities. *Israel J Chem*. 2024 Sep;64(8-9):e202300163. doi: 10.1002/ijch.202300163
3. 磯崎 英子. 分子標的治療薬によって誘導される肺がんの薬剤耐性獲得機構. *Bioscience & Industry*. 2024 Nov;82(6).

<学会発表>

1. Hideko Isozaki. 5th International Conference on Base Editing, Prime Editing & Related Enzymes – Deaminet, APOBEC3A drives tumor evolution through activation of ERVs in non-small cell lung cancer. Oral Presentation (San Diego, CA) Jan 18, 2024.
2. 磯崎 英子. 194th Science-ome, がんの進化とウイルス防御機構 ～治療中に生き残るがん細胞に何が起きているのか～. 招待講演 (Online) 2024 年 7 月 2 日
3. Hideko Isozaki. AACR Annual Meeting 2024, APOBEC3A drives tumor evolution through activation of ERVs in non-small cell lung cancer. Poster Presentation (San Diego, CA) Apr 8, 2024
4. 磯崎 英子. 第 83 回日本癌学会学術総会 モーニングセミナー, 肺癌薬物治療における耐性機構と戦略 ～Mechanisms of drug resistance in lung cancer, and how to combat them～. 招待講演 (福岡) 2024 年 9 月 20 日

5. Hideko Isozaki. 83th Japanese Cancer Association Annual Meeting, Tumor evolution driven by therapy-induced APOBEC3A in non-small cell lung cancer. Invited Speaker (Fukuoka, Japan) Sep 20, 2024
6. 磯崎 英子. 九州大学病院 呼吸器内科医局セミナー, Tumor evolution driven by therapy-induced APOBEC3A in non-small cell lung cancer. 招待講演 (福岡) 2024 年 9 月 20 日
7. Hideko Isozaki. International Symposium on Tumor Biology and Interdisciplinary Science in Kanazawa 2024, Therapy-induced tumor evolution in non-small cell lung cancer. Invited Speaker (Kanazawa, Japan) Nov 6, 2024
8. Hideko Isozaki. Hot Topic in Basic and Translational Science Meeting 2024. APOBEC Pathway in Tumor Evolution and Drug Tolerance. Invited Speaker (Washington D.C.) Dec 15, 2024

<外部資金>

1. 酒井克也. 産学連携共同研究費「NASH 治療を目指す Met アゴニストの医薬品特製の検証」ミラバイオロジクス株式会社（代表）（直接経費）4,025 千円

がん分子標的医療開発プログラム

Division of Innovative Cancer Control Research

先端がん治療研究分野

Professor	Seiji Yano 矢野 聖二(~2024. 7) , Hiroaki Taniguchi 谷口 博昭(2024.8~)
Lecturers	Koushiro Ohtsubo 大坪 公士郎, Shinji Takeuchi 竹内 伸司
Assistant Professors	Kaname Yamashita 山下 要, Akihiro Nishiyama 西山 明宏 Hiroshi Kotani 小谷 浩, Azusa Tanimoto 谷本 梓 Hiroyuki Sakaguchi 坂口 裕之, Koji Fukuda 福田 康二 Takahiro Domoto 堂本 貴寛(2024. 8~)
Graduate Student	Shigeki Sato 佐藤 成樹(医薬保健学総合研究科 D3)
Assistant Staff	Tomoko Kohori 小堀 朋子, Akiko Matsuhisa 松久 昭子 Sachiko Maeda 前田 幸子(2024. 10~)

【 Abstract 】

In the clinical practice, we treated the various types of cancer patients with anticancer agents, including targeted drugs and immune checkpoint inhibitors. Furthermore, as a working unit of the Outpatients Chemotherapy Center and the Cancer Genomic Medicine Center in Kanazawa University Hospital, we managed outpatient chemotherapy and practiced cancer genome medicine, including comprehensive gene panel testing.

As basic and developmental researches, we aim to develop innovative anti-cancer drugs and ultimately achieve their practical application in the real world, by conducting advanced interdisciplinary research in collaboration with researchers from different fields such as science, engineering and pharmacy, based on basic research into the molecular and biological aspects of cancer.

As an example, anti-cancer siRNA drugs can specifically suppress the expression of target molecules in cancer. Anti-cancer siRNA drugs have various problems, such as sequence design and drug delivery systems, but through joint research, we have overcome these problems and led to the First in Human clinical trial at the Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research. We have also started developing innovative anti-cancer multi-target siRNA drugs that suppress the expression of multiple target molecules simultaneously.

In addition to the above, we are conducting research that continues the research of our predecessor, Professor Seiji Yano (currently Professor of the Department of Respiratory Medicine at Kanazawa University), such as elucidating the mechanism of drug resistance in lung cancer and developing treatments for KRAS-mutated cancer. We are also developing treatments such as innovative immunotherapies such as CAR-T, and establishing screening systems for low- and medium-molecular-weight anticancer drugs based on protein-protein interactions.

At the university hospital, we are in charge of clinical oncology, outpatient chemotherapy, and cancer genome medicine. We aim to conquer cancer through both basic and clinical research, including translational research (TR) and reverse TR, and we practice comprehensive cancer treatment that covers the most up-to-date cancer treatment and diagnostic methods.

＜2024 年の研究成果、進捗状況及び今後の計画＞

1. 臨床的活動

臨床的には、臓器横断的ながん患者の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を含む薬物治療を外来および入院で行った。さらに、外来化学療法センターおよびがんゲノム医療センターの実働部隊として、それぞれ外来化学療法の運営と、がん遺伝子パネル検査を含むがんゲノム医療を実践した。

2. 研究活動

- 1) がん幹細胞形質を担う転写因子 PRDM14 を標的分子とする抗がん siRNA 医薬の開発研究（乳がん対象：Phase I 治験、卵巣がん対象：非臨床試験）

異分野融合の共同研究を東京大学、ナノ医療イノベーションセンター等と展開し、その開発研究で得られた PRDM14 siRNA 製剤と核酸ナノキャリアーである分岐型 PEG-ポリオルニチンブロックポリマーを用いた抗がん核酸医薬の開発を推進した。非臨床試験、製剤化を終えた後、がん研究会有明病院で First in human 治験が行われ 24 年 10 月に完遂された。さらに、薬効をあげる工夫を行った剤型で卵巣がん対象とした抗がん siRNA の開発に着手している。

- 2) 複数の標的分子の発現を同時に抑制する革新的抗がんマルチターゲット型 siRNA 医薬の開発研究

単一標的である siRNA に工夫を施すことで、マルチキナーゼ阻害薬のように複数の抗がん標的分子の発現を抑制する研究を展開している。すでに、一部のがん種で既存の siRNA 医薬と比較し有効性が示せた。

- 3) 肺癌の薬剤耐性機序の解明，KRAS 変異がんに対する治療法の開発研究

KRAS-G12C 阻害薬が開発されたが、耐性が重大な課題であり、より効果的な治療法の開発が急務となっている。そこで KRAS 肺がんの細胞死を誘導できる新たな治療標的を探索しがん生存に重要な DNA 修復関連分子 WEE1 を特定した。WEE1 を阻害すると、KRAS 肺がん細胞は DNA の損傷を回復できず細胞死に至ると考えられ、WEE1 阻害薬を KRAS-G12C 阻害薬と併用することにより、KRAS-G12C 肺がん細胞の増殖が抑制され、相乗的に細胞死の誘導が促進されることを示した。

- 4) CAR-T による革新的な免疫細胞療法の治療開発

キメラ抗原受容体 T 細胞療法（CAR-T）が、造血器悪性腫瘍を中心に現実的に根治を目指せる次世代がん治療としてブレイクスルーを起こしている。しかし、固形腫瘍への応用やコスト面での障壁が課題となっており、様々な方法によりそれらの障壁を打破する研究に着手している。

- 5) 分子間相互作用を基盤とする抗がん低・中分子スクリーニング系の樹立

蛋白質相互作用(PPI) を物理化学的に解明するとともに、生細胞内で PPI をモニタリングする系を構築し、低分子化合物ライブラリーと組み合わせることにより、新規の抗がん低分子を探索する試みに挑戦している。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著

(研究室主体)

1. Koushiro Ohtsubo, Kunio Miyake, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Koji Fukuda, Hiroshi Kotani, Akihiro Nishiyama, Shigeki Nanjo, Kaname Yamashita, Shinji Takeuchi, Seiji Yano, Sawako Kuruma, Jun Nakahodo, Masataka Kikuyama, Hiroaki Taniguchi. Analysis of Methylation of Tumor-suppressive miRNAs and *KRAS/TP53* Mutations in Pancreatic Juice. **Anticancer Res.** 2024 Dec;44(12):5253-5261. doi: 10.21873/anticancer.17353.
2. Hiroshi Kotani*, Hiroko Oshima, Justin C Boucher, Tomoyoshi Yamano, Hiroyuki Sakaguchi, Shigeki Sato, Koji Fukuda, Akihiro Nishiyama, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Shinji Takeuchi, Takumi Nishiuchi, Masanobu Oshima, Marco L Davila, Seiji Yano*. Dual inhibition of SUMOylation and MEK conquers MYC-expressing KRAS-mutant cancers by accumulating DNA damage. **Journal of Biomedical Science.** 2024 Jul 11;31(1):68. doi: 10.1186/s12929-024-01060-3. (*Corresponding author)
3. Hiroshi Kotani*, Tomoyoshi Yamano, Justin C Boucher, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Koji Fukuda, Akihiro Nishiyama, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Shinji Takeuchi, Takumi Nishiuchi, Hiroko Oshima, Masanobu Oshima, Marco L Davila, Seiji Yano*. Comprehensive antitumor immune response boosted by dual inhibition of SUMOylation and MEK in MYC-expressing KRAS-mutant cancers. **Experimental Hematology & Oncology.** 2024 Sep 27;13(1):94. doi: 10.1186/s40164-024-00563-x. (*Corresponding author)
4. Akihiro Nishiyama*, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Hiroshi Kotani, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Keishi Mizuguchi, Hiroko Ikeda, Kenji Iino, Hirofumi Takemura, Shinji Takeuchi*. Case report: Navigating treatment pathways for cardiac intimal sarcoma with PDGFR β N666K mutation. **Frontiers in Oncology.** 2024Apr5:14:1362347. doi: 10.3389/fonc.2024.1362347. (*Corresponding author)
5. Akihiro Nishiyama*, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Hiroshi Kotani, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Shigeki Nanjo, Seiji Yano, Keishi Mizuguchi, Hiroko Ikeda, Shinji Takeuchi*. Challenges in the treatment of BRAF K601E-mutated lung carcinoma: a case report of rapid response and resistance to dabrafenib and trametinib. **Frontiers in Oncology.** 2024 Jul 8:14:1374594. doi: 10.3389/fonc.2024.1374594. (*Corresponding author)

6. Akihiro Nishiyama*, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Hiroshi Kotani, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Tomoko Sekiya, Atsushi Watanabe, Atsushi Tajima, Chie Shimaguchi, Keishi Mizuguchi, Hiroko Ikeda, Masashi Kinoshita, Mitsutoshi Nakada, Shinji Takeuchi*. Pembrolizumab efficacy in a tumor mutation burden-high glioblastoma patient: A case study and implications for precision oncology. **Cancer Science**. 2024 Oct 25. doi: 10.1111/cas.16370. Online ahead of print. (*Corresponding author)
7. Koji Fukuda*, Shinji Takeuchi*, Sachiko Arai, Shigeki Nanjo, Shigeki Sato, Hiroshi Kotani, Kenji Kita, Akihiro Nishiyama, Hiroyuki Sakaguchi, Koushiro Ohtsubo, Seiji Yano. Targeting WEE1 enhances the antitumor effect of KRAS-mutated non-small cell lung cancer harboring TP53 mutations. **Cell Reports Medicine**. 2024 Jun 18;5(6):101578. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101578. Epub 2024 May 21. (*Corresponding author)
8. Hiroyuki Sakaguchi, Shigeki Nanjo, Shigeki Sato, Hiroshi Kotani, Akihiro Nishiyama, Kaname Yamashita, Koushiro Ohtsubo, Chiaki Suzuki, Masaya Shimojima, Seiji Yano, Shinji Takeuchi. Effectiveness of Additional Immunosuppressive Drugs for Corticosteroid-refractory Immune Checkpoint Inhibitor-induced Myocarditis: Two Case Reports. **Internal Medicine**. 2024 Sep 4. doi: 10.2169/internalmedicine.4162-24. Online ahead of print.

(共同研究)

1. Kojiro Ishibashi, Toshiya Ichinose, Riki Kadokawa, Ryo Mizutani, Sadahiro Iwabuchi, Sumihito Togi, Hiroki Ura, Shoichiro Tange, Keiko Shinjo, Jun Nakayama, Shigeki Nanjo, Yo Niida, Yutaka Kondo, Shinichi Hashimoto, Erik Sahai, Seiji Yano, Mitsutoshi Nakada, Eishu Hirata. Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. **Dev Cell**. 2024 Mar 11;59(5):579-594.e6. doi: 10.1016/j.devcel.2024.01.010. Epub 2024 Feb 2.
2. Hayato Koba, Taro Yoneda, Hiroko Morita, Hideharu Kimura, Yuya Murase, Nanao Terada, Yuichi Tambo, Masafumi Horie, Kazuo Kasahara, Isao Matsumoto, Seiji Yano. Genomic evolutionary analysis of surgical resected specimen to assess osimertinib as a first-line therapy in two patients with lung cancer harboring EGFR mutation: Case series. **Thorac Cancer**. 2024 Mar;15(8):661-666. doi: 10.1111/1759-7714.15241. Epub 2024 Feb 7.
3. Miki Abo, Kousuke Imamura, Shigekuni Hosogi, Takafumi Kobayashi, Yoshihiro Takeda, Kazumasa Kase, Hayato Koba, Satoshi Watanabe, Noriyuki Ohkura, Johsuke Hara, Seiji Yano. Comparing region of interest selection and whole-field analysis for measurement of ciliary beat frequency in high-speed video analysis. **Respir Investig**. 2024 May;62(3):419-425. doi: 10.1016/j.resinv.2024.02.016. Epub 2024 Mar 14.

4. Hikaru Fujita, Sachiko Arai, Hiroshi Arakawa, Kana Hamamoto, Toshiyuki Kato, Tsubasa Arai 3, Nanaka Nitta, Kazuki Hotta, Natsuko Hosokawa, Takako Ohbayashi, Chiaki Takahashi, Yasuhide Inokuma, Ikumi Tamai, Seiji Yano, Munetaka Kunishima, Yoshihiro Watanabe. Drug-drug conjugates of MEK and Akt inhibitors for RAS-mutant cancers. **Bioorg Med Chem**. 2024 Mar 15;102:117674. doi: 10.1016/j.bmc.2024.117674. Epub 2024 Mar 2.

5. Kenta Yamamura, Johsuke Hara, Satoshi Watanabe, Takafumi Kobayashi, Kazumasa Kase, Yoshihiro Takeda, Nanao Terada, Hayato Koba, Yuichi Tambo, Noriyuki Ohkura, Miki Abo, Seiji Yano. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis and refractory cough have traction bronchiectasis and distorted airway architecture: a retrospective case review study. **J Thorac Dis**. 2024 Mar 29;16(3):2159-2166. doi: 10.21037/jtd-23-1443. Epub 2024 Mar 11.

6. Kenji Morimoto, Tadaaki Yamada, Soichi Hirai, Yuki Katayama, Sarina Fukui, Ryo Sawada, Yusuke Tachibana, Yohei Matsui, Ryota Nakamura, Masaki Ishida, Hayato Kawachi, Kei Kunimasa, Takaaki Sasaki, Makoto Nishida, Naoki Furuya, Satoshi Watanabe, Shinsuke Shiotsu, Naoya Nishioka, Mano Horinaka, Toshiyuki Sakai, Hisanori Uehara, Seiji Yano, Bo-Kyung Son, Shinsaku Tokuda, Koichi Takayama. AXL signal mediates adaptive resistance to KRAS G12C inhibitors in KRAS G12C-mutant tumor cells. **Cancer Lett**. 2024 Apr 10;587:216692. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216692. Epub 2024 Feb 9.

7. Kaname Nosaki, Kiyotaka Yoh, Ryo Toyozawa, Hidehito Horinouchi, Masahiro Morise, Kadoaki Ohashi, Haruyasu Murakami, Miyako Satouchi, Jun Sakakibara-Konishi, Seiji Yano, Fumihiko Okumura, Shingo Matsumoto, Mototsugu Shimokawa, Takashi Seto, Koichi Goto. Phase 2 trial of crizotinib in Japanese patients with advanced NSCLC harboring a MET gene alteration: a Co-MET study. **Int J Clin Oncol**. 2024 Aug;29(8):1142-1151. doi: 10.1007/s10147-024-02543-x. Epub 2024 May 17.

8. Tej D Azad, Shigeki Nanjo, Michael C Jin, Jacob J Chabon, David M Kurtz, Aadel A Chaudhuri, Ian D Connolly, Angela Bik-Yu Hui, Chih Long Liu, David Merriott, Ryan Ko, Christopher Yoo, Justin Carter, Emily Chen, Rene Bonilla, Akito Hata, Nobuyuki Katakami, Kei Irie, Seiji Yano, Ross Okimoto, Trever G Bivona, Aaron M Newman, Michael Iv, Seema Nagpal, Melanie Hayden Gephart, Ash A Alizadeh, Maximilian Diehn. Quantification of cerebrospinal fluid tumor DNA in lung cancer patients with suspected leptomeningeal carcinomatosis. **NPJ Precis Oncol**. 2024 May 28;8(1):121. doi: 10.1038/s41698-024-00582-1.

9. Yohei Asano, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Satoshi Kato, Shinji Miwa, Yuta Taniguchi, Miho Okuda, Isao Matsumoto, Seiji Yano, Satoru Demura. Combining dynamics of serum inflammatory and nutritional indicators as novel biomarkers in immune checkpoint inhibitor treatment of non-small-cell lung cancer with bone metastases. **Int Immunopharmacol**. 2024 Jul 30;136:112276. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112276.

10. Ryo Hara, Satoshi Watanabe, Nanao Terada, Kazumasa Kase, Atsushi Muto, Yasuhito Hamaguchi, Takashi Matsushita, Hiroko Ikeda, Tomonori Tanaka, Seiji Yano. The lung as a site for the generation of anti-MDA5 antibody in clinically amyopathic dermatomyositis. **Rheumatology** (Oxford). 2024 Jun 4;keae314. doi: 10.1093/rheumatology/keae314.

11. Fumie Nakasuka, Akiyoshi Hirayama, Hideki Makinoshima, Seiji Yano, Tomoyoshi Soga, Sho Tabata. The role of cytidine 5'-triphosphate synthetase 1 in metabolic rewiring during epithelial-to-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer. **FEBS Open Bio**. 2024 Sep;14(9):1570-1583doi: 10.1002/2211-5463.13860. Epub 2024 Jul 19.

12. Tadayoshi Hashimoto, Yoshiaki Nakamura, Yoshito Komatsu, Satoshi Yuki, Naoki Takahashi, Naohiro Okano, Hidekazu Hirano, Koushiro Ohtsubo, Takashi Ohta, Eiji Oki, Tomohiro Nishina, Hisateru Yasui, Hisato Kawakami, Taito Esaki, Nozomu Machida, Ayako Doi, Shogen Boku, Toshihiro Kudo, Yoshiyuki Yamamoto, Akiyoshi Kanazawa, Tadamichi Denda, Masahiro Goto, Naoko Iida, Hiroshi Ozaki, Taro Shibuki, Mitsuho Imai, Takao Fujisawa, Hideaki Bando, Yoichi Naito, Takayuki Yoshino. Different efficacy of tyrosine kinase inhibitors by KIT and PGFRA mutations identified in circulating tumor DNA for the treatment of refractory gastrointestinal stromal tumors. **BJC Rep**. 2024 Jul 25;2(1):54. doi: 10.1038/s44276-024-00073-7.

13. Yoshiaki Nakamura, Hiroshi Ozaki, Makoto Ueno, Yoshito Komatsu, Satoshi Yuki, Taito Esaki, Hiroya Taniguchi, Yu Sunakawa, Kensei Yamaguchi, Ken Kato, Tadamichi Denda, Tomohiro Nishina, Naoki Takahashi, Taroh Satoh, Hisateru Yasui, Hironaga Satake, Eiji Oki, Takeshi Kato, Takashi Ohta, Nobuhisa Matsuhashi, Masahiro Goto, Naohiro Okano, Koushiro Ohtsubo, Kentaro Yamazaki, Riu Yamashita, Naoko Iida, Mihoko Yuasa, Hideaki Bando, Takayuki Yoshino. Targeted therapy guided by circulating tumor DNA analysis in advanced gastrointestinal tumors. **Nat Med**. 2024 Sep 16. doi: 10.1038/s41591-024-03244-8.

14. Kentaro Sudo, Yoshiaki Nakamura, Makoto Ueno, Masayuki Furukawa, Nobumasa Mizuno, Yasuyuki Kawamoto, Naohiro Okano, Kumiko Umemoto, Akinori Asagi, Masato Ozaka, Koushiro Ohtsubo, Satoshi Shimizu, Nobuhisa Matsuhashi, Shinji Itoh, Toshihiko Matsumoto, Taroh Satoh, Hiroyuki Okuyama, Masahiro Goto, Hiroko

- Hasegawa, Yoshiyuki Yamamoto, Justin I Odegaard, Hideaki Bando, Takayuki Yoshino, Masafumi Ikeda, Chigusa Morizane. Clinical utility of BRCA and ATM mutation status in circulating tumour DNA for treatment selection in advanced pancreatic cancer. **Br J Cancer**. 2024 Oct;131(7):1237-1245. doi: 10.1038/s41416-024-02834-0. Epub 2024 Aug 28.
15. Daisuke Kotani, Atsuo Takashima, Takeshi Kato, Taroh Satoh, Toshiki Masuishi, Yoshito Komatsu, Manabu Shiozawa, Taito Esaki, Naoki Izawa, Shinji Takeuchi, Hideaki Bando, Satoru Iwasa, Hiroko Hasegawa, Toshifumi Yamaguchi, Hiroya Taniguchi, Yasunori Ushida, Toshiya Oizaki, Chiaki Inoue, Takayuki Yoshino. Safety and Efficacy of Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab for BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Japanese Expanded Access Program. **Clinical Colorectal Cancer**. 2024 Jun;23(2):174-182.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2024.02.002. Epub 2024 Mar 9.
 16. Makoto Yamamoto, Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Akihiro Seki, Hidetoshi Nakagawa, Kouki Nio, Tetsuro Shimakami, Hajime Takatori, Kuniaki Arai, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shinji Takeuchi, Taro Yamashita. Successful second-line treatment with cabozantinib for hepatocellular carcinoma harboring cytoplasmic mesenchymal–epithelial transition factor amplification. **Hepatology Research**. 2024 Mar;54(3):315-319. doi: 10.1111/hepr.13975.
 17. Masaya Ueno, Hiroki Sugiyama, Feng Li, Tatsuya Nishimura, Hiroshi Arakawa, Xi Chen, Xiaoxiao Cheng, Shinji Takeuchi, Yumie Takeshita, Toshinari Takamura, Sakae Miyagi, Tadashi Toyama, Tomoyoshi Soga, Yusuke Masuo, Yukio Kato, Hiroyuki Nakamura, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Atsushi Tajima, Moeko Noguchi-Shinohara, Kenjiro Ono, Kenta Kurayoshi, Masahiko Kobayashi, Yuko Tadokoro, Atsuko Kasahara, Mahmoud I Shoukamy, Katsuhiko Maeda, Tomoki Ogoshi, Atsushi Hirao. A Supramolecular Biosensor for Rapid and High-Throughput Quantification of a Disease-Associated Niacin Metabolite. **Analytical Chemistry**. 2024 Sep 10;96(36):14499-14507. doi: 10.1021/acs.analchem.4c02653.
 18. Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai, Noboru Takata, Tomoyuki Hayashi, Akihiro Seki, Hidetoshi Nakagawa, Kouki Nio, Noriho Iida, Shinya Yamada, Tetsuro Shimakami, Hajime Takatori, Kunihiro Tsuji, Hajime Sunagozaka, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shinji Takeuchi, Taro Yamashita. Comprehensive genomic profiling for advanced hepatocellular carcinoma in clinical practice. **Hepatology International**. 2024 Nov 14. doi: 10.1007/s12072-024-10741-y. Online ahead of print.

19. Satoshi Yuki, Kentaro Yamazaki, Yu Sunakawa, Hiroya Taniguchi, Hideaki Bando, Manabu Shiozawa, Tomohiro Nishina, Hisateru Yasui, Akiyoshi Kanazawa, Koji Ando, Yosuke Horita, Masahiro Goto, Naohiro Okano, Toshikazu Moriwaki, Taroh Satoh, Akihito Tsuji, Kaname Yamashita, Chiharu Asano, Yukiko Abe, Shogo Nomura, Takayuki Yoshino. Plasma Angiogenic Factors as Predictors of the Efficacy of Second-line Chemotherapy Combined with Angiogenesis Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the GI-SCREEN CRC-Ukit Study. **Clin Colorectal Cancer**. 2024 Jun;23(2):147-159.e7. doi: 10.1016/j.clcc.2024.01.003. Epub 2024 Jan 18.

20. Simon Heeke, Carl M Gay, Marcos R Estecio, Hai Tran, Benjamin B Morris, Bingnan Zhang, Ximing Tang, Maria Gabriela Raso, Pedro Rocha, Siqi Lai, Edurne Arriola, Paul Hofman, Veronique Hofman, Prasad Kopparapu, Christine M Lovly, Kyle Concannon, Luana Guimaraes De Sousa, Whitney Elisabeth Lewis, Kimie Kondo, Xin Hu, Azusa Tanimoto, Natalie I Vokes, Monique B Nilsson, Allison Stewart, Maarten Jansen, Ildikó Horváth, Mina Gaga, Vasileios Panagoulas, Yael Raviv, Danny Frumkin, Adam Wasserstrom, Aharona Shuali, Catherine A Schnabel, Yuanxin Xi, Lixia Diao, Qi Wang, Jianjun Zhang, Peter Van Loo, Jing Wang, Ignacio I Wistuba, Lauren A Byers, John V Heymach. Tumor- and circulating-free DNA methylation identifies clinically relevant small cell lung cancer subtypes. **Cancer Cell**. 2024 Feb 12;42(2):225-237.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2024.01.001. Epub 2024 Jan 25.

21. C Allison Stewart, Lixia Diao, Yuanxin Xi, Runsheng Wang, Kavya Ramkumar, Alejandra G Serrano, Azusa Tanimoto, B Leticia Rodriguez, Benjamin B Morris, Li Shen, Bingnan Zhang, Yan Yang, Samera H Hamad, Robert J Cardnell, Alberto Duarte Jr, Moushumi Sahu, Veronica Y Novegil, Bernard E Weissman, Michael Frumovitz, Neda Kalhor, Luisa Solis Soto, Pedro da Rocha, Natalie Vokes, Don L Gibbons, Jing Wang, John V Heymach, Bonnie Glisson, Lauren Averett Byers, Carl M Gay. YAP1 Status Defines Two Intrinsic Subtypes of LCNEC with Distinct Molecular Features and Therapeutic Vulnerabilities. **Clin Cancer Res**. 2024 Oct 15;30(20):4743-4754. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0361.

著書・総説

1. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Osamu Takeuchi, Takeo Shimasaki, Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase 3 β : the nexus of chemoresistance, invasive capacity, and cancer stemness in pancreatic cancer. **Cancer Drug Resist**. Jan 31;7:4, 2024. doi: 10.20517/cdr.2023.84. eCollection 2024.

<学会発表>

1. SANTO プロジェクト・次世代北信がんプロ・WPI 国際セミナー 福田康二.
Overcoming ARID1A mutation induced osimertinib resistance in EGFR-mutant NSCLC
leptomeningeal carcinomatosis 2024 年 3 月 金沢
2. 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会 西山明宏. 患者検体より樹立した KIF5B-RET
融合遺伝子陽性肺がん細胞株の有用性・優位性について 2024 年 4 月 横浜
3. 第 110 回日本消化器病学会総会 ワークショップ 大坪公士郎, 三宅邦夫, 来間佐
和子, 仲程 純, 菊山正隆, 山下 要, 矢野聖二. 脾液を用いた各種脾病変におけ
る癌抑制型 miRNA のメチル化とゲノム異常の検討 2024 年 5 月 徳島
4. 第 33 回日本がん転移学会学術集会・総会 谷口博昭, 今井浩三, 西原広史. 乳が
んを対象とした PRDM14 siRNA 医薬のコンパニオンマーカ開発 2024 年 6 月
奈良.
5. 第137回消化器病学会北陸支部例会 大坪公士郎, 佐藤成樹, 坂口裕之, 小谷
浩, 西山明宏, 山下 要, 矢野聖二, 池田博子, 渡邊 淳, 能登原憲司, 吉野孝
之, 三宅邦夫, 三輪一博, 竹内伸司. *MLH1*メチル化によるミスマッチ修復機能
欠損を認め、Pembrolizumabが奏効した脾髄様癌の1例 2024年6月 福井
6. 第 28 回日本がん分子標的治療学会学術集会 福田康二, 竹内伸司, 南條成輝, 矢
野聖二. EGFR 変異髄膜癌モデルにおける ARID1A 変異による Osimertinib 耐性獲
得とその克服治療の確立 2024 年 6 月 東京
7. 第 55 回日本脾臓学会大会 パネルディスカッション 大坪公士郎, 三宅邦夫, 来
間佐和子, 仲程 純, 菊山正隆, 山下 要, 矢野聖二. 各種リキッドバイオプシー
を用いた脾胆道疾患における miRNA のメチル化異常の網羅的解析 2024 年 7 月
宇都宮
8. 第 55 回日本脾臓学会大会 大坪公士郎, 佐藤成樹, 山下 要, 池田博子, 渡邊 淳,
能登原憲司, 三宅邦夫, 三輪一博, 竹内伸司. *MLH1*メチル化によるミスマッチ
修復機能欠損を認めた脾 medullary carcinoma の 1 例 2024 年 7 月 宇都宮
9. 第 83 回日本癌学会学術総会 谷口博昭, 今井浩三, 西原広史. 悪性腫瘍における
PRDM14-EZH2 相互作用と悪性形質の関係性 2024 年 9 月 福岡

10. 第 83 回日本癌学会学術総会 小谷 浩, 矢野聖二. KRAS 変異癌における SUMO 化と MEK の二重阻害が引き起こす包括的抗腫瘍効果 2024 年 9 月 福岡
11. 第 83 回日本癌学会学術総会 福田康二, 竹内伸司, 新井祥子, 南條成輝, 小谷 浩, 矢野聖二. TP53 変異型 KRAS 陽性非小細胞肺癌における WEE1 を標的とした新規治療法の開発 2024 年 9 月 福岡
12. 第 83 回日本癌学会学術総会 堂本貴寛, 竹中 哲, 上原将大, Ludimila Cavalcante, Francis Giles, 宮下知治, 源 利成. ゲムシタビン耐性獲得膀胱がんに対する GSK3β 阻害剤 Elraglusib(9-ING-41)の効果 2024 年 9 月 福岡
13. 第 65 回日本肺癌学会学術集会 坂口裕之, 西山明宏, 松本 桂, 田嶋 敦, 宮城栄重, 遠山直志, 古垣 耕, 松本満里恵, 片山量平, 竹内伸司. J-ALEX 試験の血漿 cfDNA を用いたアレクチニブ耐性関連遺伝子異常の探索 2024 年 10 月 横浜
14. 第 65 回日本肺癌学会学術集会 福田康二, 竹内伸司, 南條成輝, 矢野聖二. KRAS-G12C 阻害薬耐性肺癌に対する WEE1 を標的とした克服治療法の確立 2024 年 11 月 横浜

<学会発表・国際>

1. AACR Annual Meeting 2024. Azusa Tanimoto, Kavya Ramkumar, C. Allison Stewart, Bingnan Zhang, Robert J. Cardnell, Shen Li, Qi Wang, Jing Wang, Carl M. Gay, Lauren Avere Byers. The impact of targeting TRAF2 and NCK-interacting protein kinase on anti-tumor effect and tumor immune environment in cMYC-high small cell lung cancer. 2024 年 4 月 USA サンディエゴ
2. 20th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society. Ui-Tei K, Kobayashi Y, Asano Y, Taniguchi H. A new type of siRNA that can knockdown the gene with single nucleotide mutation discriminating the wild-type gene for clinical application. 2024 年 10 月 カナダ モントリオール
3. APA/JPS/CPA/IAP 2024. Koushiro Ohtsubo, Kunio Miyake, Shigeki Sato, Hiroyuki Sakaguchi, Koji Fukuda, Hiroshi Kotani, Akihiro Nishiyama, Shigeki Nanjo, Kaname Yamashita, Shinji Takeuchi, Sawako Kuruma, Jun Nakahodo, Masataka Kikuyama, Seiji Yano. Methylation of Tumor Suppressive miRNAs and Mutation of KRAS/TP53 Analyses in Pancreatic Juice from Patients with Pancreatic Diseases. 2024 年 12 月 USA ハワイ

＜外部資金＞

1. 日本医療研究開発機構 次世代治療診断実現のための創薬基盤技術開発事業
谷口博昭 研究代表者
RNA標的創薬技術開発／新規RNA標的医薬品の研究開発
（新規修飾siRNAと核酸デリバリーの最適化による難治性卵巣がん治療に関する研究開発） 1,480千円
2. 日本医療研究開発機構 次世代治療診断実現のための創薬基盤技術開発事業
谷口博昭 研究分担者
RNA標的創薬技術開発／新規RNA標的医薬品の研究開発
（疾患の原因となる変異遺伝子のみを正常遺伝子と区別して抑制する
SNPD-siRNA核酸医薬品実用化のための非臨床試験基盤の確立） 2,000千円
3. 日本医療研究開発機構 次世代治療診断実現のための創薬基盤技術開発事業
谷口博昭 研究分担者
国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／次世代抗体医薬品の製造基盤技術開発（次世代抗体医薬品の開発を加速するRI標識に関する基盤技術開発とRI標識抗体医薬の実用化研究－1） 4,500千円
4. 日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
谷口博昭 研究分担者
次世代送達技術を用いた医薬品研究開発 2.開発候補品のリード最適化研究
（革新的リガンド化マルチターゲット siRNA とナノマシン複合体を用いた効果的な腫瘍ターゲティングによる世界初がん根治技術開発） 7,000 千円
5. 日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
谷口博昭 研究分担者
次世代送達技術を用いた医薬品研究開発 3.開発候補品の非臨床試験および製造方法の確立（革新的次世代核酸送達技術） 7,500 千円
6. 高松宮妃癌研究基金
谷口博昭 研究代表者
変異KRASのタンパク質相互作用をターゲティングする
新規抗悪性腫瘍薬スクリーニング系の構築 1,000千円
7. 基盤研究（A）日本学術振興会
谷口博昭 研究分担者
多分子標的型核酸と高性能化DDSによって転移性癌をリセットする
ムーンショット計画 5,000千円
8. 基盤研究（C）日本学術振興会

- 大坪公士郎 研究代表者
膵癌高危険群における膵液中マイクロRNAとエピゲノム解析による
早期診断法の確立 800千円
9. 基盤研究 (C) 日本学術振興会
山下 要 研究分担者
膵癌高危険群における膵液中マイクロRNAとエピゲノム解析による
早期診断法の確立 100千円
10. 若手研究 日本学術振興会
小谷 浩 研究代表者
SUMO化阻害を基軸としたMYC関連悪性腫瘍に対する新規治療法開発 800千円
11. 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化) 日本学術振興会
谷本 梓 研究代表者
小細胞肺癌におけるケモカインネットワークを標的とした
新規併用免疫療法の開発 12,000千円
12. 基盤研究 (C) 日本学術振興会
福田康二 研究代表者
KRAS変異肺癌におけるDNA損傷応答経路を標的とした新規治療法の開発 1,600千円
13. 基盤研究 (C) 日本学術振興会
堂本貴寛 研究代表者
抗がん剤耐性獲得膵がん細胞における悪性形質連関の解明と治療法開発 800千円
14. 2024 年度金沢大学附属病院臨床研究等に係る公募研究
竹内伸司 研究代表者
KRAS 変異陽性固形がんに対する WEE1 を標的とした新規治療の開発 800 千円
15. 中外製薬株式会社研究助成金
竹内伸司
希少癌を対象としたがん遺伝子パネル検査による新規治療標的の探索 300 千円
16. 中外製薬株式会社研究助成金
谷口博昭 小谷 浩

トリプルネガティブ乳癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の
効果増強機序の解明

300千円

＜その他＞

1. 2024 年度 治験実績（6 件）

- 1) BRAF V600E 遺伝子変異を有する転移性結腸・直腸癌患者を対象に、安全性導入期として化学療法、エンコラフェニブおよびセツキシマブの併用療法を評価し、その後、一次治療として化学療法の併用または非併用下で、エンコラフェニブおよびセツキシマブ併用療法と標準治療を比較する非盲検、多施設共同、無作為化第 III 相試験（治験責任医師：竹内伸司）
- 2) 前治療歴を有する RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした Pralsetinib の第 II 相臨床試験（治験責任医師：竹内伸司）
- 3) KRAS G12C 変異を有する進行性の固形がん患者を対象とした LY3537982 の第 Ia/Ib 相試験（治験責任医師：竹内伸司）
- 4) KRAS p.G12C 変異陽性かつ PD-L1 陰性の臨床病期 IIIB/C 又は IV の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に一次治療としてのソトラシブとプラチナダブレット併用療法の有効性をペムブロリズマブとプラチナダブレット併用療法と比較評価する第 III 相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験（治験責任医師：竹内伸司）
- 5) KRAS G12C 変異を有する進行非小細胞肺癌治験参加者を対象に、一次治療として LY3537982 とペムブロリズマブの併用療法及び LY3537982 とペムブロリズマブ、ペメトレキセド、プラチナ製剤の併用療法を検討する、国際共同プラセボ対照ピボタル試験（治験責任医師：竹内伸司）
- 6) 18 歳以上の未治療又は 1 レジメンの全身治療歴を有する IDH1 変異陽性の局所進行又は転移性の通常型軟骨肉腫患者を対象としたイボシデニブの第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（治験責任医師：西山明宏）

2. 教育プログラムの運営

- 1) 文部科学省 平成 29 年度大学教育再生戦略推進費：多様なニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン「超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」（北信がんプロ）を事業責任者として推進
- 2) 石川県がん診療連携協議会研修会開催（3 月 28 日，7 月 25 日，10 月 24 日）

3. がんゲノム医療の提供

金沢大学附属病院がんゲノム医療センターで、保険診療による遺伝子パネル検査を実施（148 件）

4. 外来化学療法を提供

金沢大学附属病院で外来化学療法センターを運営

5. 金沢大学ナノ生命科学研究所

生命科学領域の研究室として参画

6. 金沢大学卓越大学院

ナノ先制医学コース教員として参画

人材育成プログラム

Inflammation and Epithelial Plasticity

上皮可塑性・炎症ユニット

Associate Professor	Dominic Chih-Cheng VOON
Visiting Fellow	Moustafa A. Sakr
Graduate students	Sarah Montazkari (D3) (Co-supervisor: Chiaki Takahashi) Thanh Dong Le (D3) (Co-supervisor: Kenichi Harada)

【 Abstract 】

Classically, a proinflammatory tumor microenvironment is thought to promote carcinogenesis and tumor growth. Although great advances have been made in terms of the cellular composition and immune interaction within a tumor niche, how cell-intrinsic mutations within the epithelium drive this process, through the aberrant secretion of growth factors and cytokines, is poorly understood. Moreover, with the advent of cancer immunotherapy, it is now well appreciated that recruitment of certain subtypes of immune cells hold the key to turning a “cold” tumor “hot”. In this context, we are interested in the role of epithelial-derived IL23A (eIL23A) in modulating immunity during gastrointestinal infection and carcinogenesis, and its potential impact on tumor immunity.

< 2024 research achievement and future plan >

During the year, we completed and published a study that describes the differential effects of IL-2 and IL-23 on a human T-CLL cell model, Kit225, that we utilized to elucidate the molecular mechanism through which epithelial IL23A functions. In this study, we observed that Kit225 cells can undergo differentiation into a Th17/ILC3-like phenotype through the attenuation of IL-2 signaling. Moreover, we confirmed earlier reports in primary mouse and human cells that IL-23 is not necessary for the differentiation of Th17-like phenotype. Our primary focus remains the elucidation of the functional consequences of epithelial-derived IL23A and the Kit225 cell model have provided important new insights. Based on these observations, we aim to elucidate the interactome of IL-23/IL23A in Kit225 cells using a proximity biotinylation approach, which is now at an advanced stage of preparation (collaborators: Hirotaka Takahashi, Tatsuya Sawasaki; Ehime University). In a further study that also utilizes the Kit225, we are investigating interesting preliminary phenomena that could potentially enhance T cell resilience and survival, an important topic in the context of enhancing cancer immunotherapy (collaborator: Yota Tsuge, Kanazawa University).

【 Achievements 】

<Publications (Primary)>

1. Momtazkari S*, Dev Choudhury A*, Yong ZWE, Le TD, Nguyen Canh H, Harada K, Hori T, Osato M, Takahashi C, Koh CP†, **Voon DC**†. (2024) *Differential requirement for IL-2 and IL-23 in the differentiation and effector functions of Th17/ILC3-like cells in a human T cell line. J. Leukoc. Biol.*, 115(6):1108-1117. doi: 10.1093/jleuko/qiae034.
(† Joint corresponding authors)

<Publications (Collaboration)>

1. Yu H, Kohno S, **Voon DC**, Nada H, Zhang Y, Nakayama J, Takegami Y, Takahashi C. (2024) *RECK-GPR124-driven WNT signaling in pancreatic and gastric cancer cells. Cancer Sci.* doi: 10.1111/cas.16258.
2. Matsumoto K, Ikliptikawati DK, Makiyama K, Mochizuki K, Tobita M, Kobayashi I, **Voon DC**, Lim KS, Ogawa K, Kashiwakura I, Suzuki HI, Yoshino H, Wong RW, Hazawa M (2024) *Phase-separated super-enhancers confer an innate radioresistance to genomic DNA. J. Radiation Res.* <https://doi.org/10.1093/jrr/rrae044>.
3. Gong L, **Voon DC**, Nakayama J, Takahashi C, Kohno S. (2024) *RB1 loss induces quiescent state through downregulation of RAS signaling in mammary epithelial cells. Cancer Sci.*, 115(5):1576-1586. doi: 10.1111/cas.16122.

<Conference Presentation>

1. **Voon DC**. Deconvoluting the epithelial-immune interaction in the tissue microenvironment and its implication in gastric carcinogenesis. 12th FUSCC-KUCRI Joint Symposium on Tumor Biology. 25th October 2024, Shanghai, China.

<External Research Funds>

Not applicable

Cancer–Immune System Interactions

がん-免疫系相互作用ユニット

Associate Professor

Kohsuke Tsuchiya 土屋 晃介

Graduate Student

Shenghui Zhi 智 升暉（融合科学共同専攻 M1）

【 Abstract 】

Pyroptosis, a necrotic form of regulated cell death, induces inflammation by releasing inflammatory substances and contributes to host defense and cancer immunity. Gasdermin family molecules (GSDMs) act as executors of pyroptosis, which are activated through cleavage by specific proteases. In this study, we aim to identify proteases that activate GSDMs and elucidate the pathways involved in pyroptosis induction.

Our research revealed that caspase-12, derived from specific species (cats, dogs, and mice), cleaves and activates GSDMD. Furthermore, we found that caspase-12 is activated by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) of bacterial origin, suggesting that it may function as a novel pathogen sensor. Cat-derived caspase-12 recognized Pam3CSK4, Pam2CSK4, lipoteichoic acid (LTA), and lysyl-phosphatidylglycerol (Lysyl-PG), while mouse-derived caspase-12 recognized Pam3CSK4, Pam2CSK4, and LTA, and dog-derived caspase-12 recognized Pam2CSK4 and LTA. The structural differences in the N-terminal prodomain among caspase-12 from cats, dogs, and mice appear to influence ligand recognition. Specifically, the CARD domain, common to caspase-12 in all three species, was found to be critical for LTA recognition. Meanwhile, the unique acidic amino acid-rich region in cat caspase-12 was crucial for recognizing Lysyl-PG and Pam3CSK4. These findings demonstrate that caspase-12 recognizes multiple PAMPs through different mechanisms and plays a role in species-specific ligand recognition. It is speculated that differences in the living environments and pathogens encountered by each mammalian species may have contributed to the diversity of ligand recognition by caspase-12.

<2024 年の研究成果、進捗状況及び今後の計画>

パイロトーシスと呼ばれるネクローシス様のプログラム細胞死は、炎症生物質を放出することで炎症を惹起し、生体防御やがん免疫の活性化などに寄与する。ガスダーミンファミリー分子（GSDM）は、パイロトーシスの実行因子であり、特定のプロテ

アーゼによって切断されることで活性化する。本研究では GSDM を活性化するプロテアーゼの同定やパイロトーシス誘導経路の解明を進めている。

本研究において、特定の生物種由来(ネコ、イヌ、マウス)のカスパーゼ-12が GSDMD を切断して活性化することがわかった。さらに、カスパーゼ-12 が細菌由来分子パターン (PAMPs) によって活性化されることが明らかになり、同分子が新しい病原体センサーである可能性が示唆された。ネコのカスパーゼ-12 は Pam3CSK4, Pam2CSK4, リポタイコ酸 (LTA) , リジルホスファチジルグリセロール (Lysyl-PG)を認識したが、マウスのカスパーゼ-12 は Pam3CSK4、Pam2CSK4、LTA を認識し、イヌのカスパーゼ-12 は Pam2CSK4 と LTA を認識できることがわかった。ネコ、イヌおよびマウスのカスパーゼ-12 は、N 末端側のプロドメイン内のドメイン構造が大きく異なっており、それがリガンド認識に影響を与えていると考えられた。実際に、これらの種のカスパーゼ-12 に共通して存在する CARD ドメインは LTA の認識に重要であり、一方、ネコで顕著な酸性アミノ酸の連続領域は Lysyl-PG や Pam3CSK4 の認識に重要であった。これらの結果から、カスパーゼ-12 は異なる機序で複数の PAMPs を認識できることがわかり、種特異的なリガンド認識に関与することが示唆された。各哺乳種の生活環境や病原体などの違いがカスパーゼ-12 のリガンド認識における多様性に寄与したと推察できる。

【 研 究 業 績 】

<学会発表>

土屋晃介, 細島祥子, Eduardo Hernandez Cuellar, 須田貴司. カスパーゼ-12による細菌由来PAMPsの認識と機序解析. 第35回日本生体防御学会学術総会. 2024年9月12~14日(札幌).

土屋晃介, 須田貴司. Caspase-12 is an innate immune sensor for bacteria-associated molecular patterns. 第 53 回日本免疫学会学術集会. 2024 年 12 月 3~5 日(長崎).

<外部資金>

1. 科学研究費補助金 基盤研究(B)「細菌由来分子を認識する新たなパターン認識受容体の機能解析と応用」(土屋晃介)(代表)全体期間: 2023 ~ 2026 年度 配分額(2024 年度): 400 千円
2. 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「ガスダーミン・ファミリー分子を成熟化させる細菌・真菌由来プロテアーゼの探索」(土屋晃介)(代表)全体期間: 2022 ~ 2024 年度 配分額(2024 年度): 1,200 千円

Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells Unit

がん幹細胞環境制御ユニット

Assistant Professor

Yasuto Takeuchi 竹内 康人

【 Abstract 】

Breast cancer tissue is composed of diverse and heterogeneous cancer cells, and the existence of cancer stem-like populations has been reported. Cancer stem-like cells have high tumor-initiating ability, metastatic potential, and drug resistance. So, these cells are known to be involved in cancer recurrence and metastasis. It was found that when breast cancer stem-like populations were cultured in sphere conditions, very few cells were proliferated. Furthermore, we discovered a population of FXYD^{high} cells as a new breast cancer stem-like cells with drug resistance and showed that these population is a quiescent stem cell with low proliferative potential (M Li. et al., Journal of Clinical Investigation. 2023.). These results suggested that breast cancer stem-like cells required factors from tumor microenvironment.

Breast cancer tissue is known to contain abundant stromal tissue, which is mainly composed of fibroblasts (Cancer-associated fibroblasts: CAFs). We have previously reported that CAFs are recruited when an inflammatory cytokine-rich environment, which is essential for the development of breast cancer, is formed. (Y. Takeuchi. et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2021.)

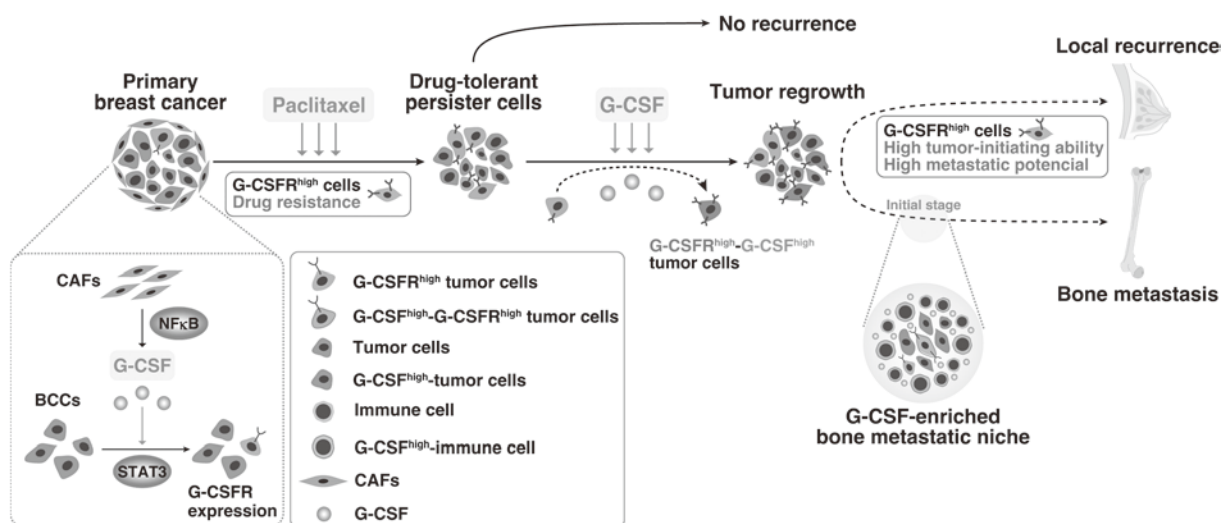
Based on the background described above, we have been investigated how CAFs is involved in the breast cancer stem-like cells. We identified granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as a regulatory factor derived from CAFs that promoted the proliferation of breast cancer stem-like cells in sphere conditions. We also found that breast cancer cells that highly express G-CSF receptor (G-CSFR) are a novel population of breast cancer stem cells with high tumor-initiating ability, metastatic potential, and drug resistance. Moreover, we demonstrated that G-CSFR^{high} cells were interacted with myeloid cell vis G-CSF-G-CSFR in the early stage of bone metastasis of breast cancer.

<2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画>

がん組織が多様で不均一ながん細胞集団で構成されており、がん幹細胞集団の存在が明らかになってきた。がん幹細胞は、高い腫瘍形成能と治療抵抗性の性質を持っており、がんの再発や転移に関与することが知られている。乳がん幹細胞集団の単独スフェア培養では、ほとんど細胞分裂が生じないことが明らかになり、乳がん幹細胞の増殖には、がん微小環境における非がん細胞からの因子の必要性が示唆された。さらに近年、薬剤耐性をもつ新たな乳がん幹細胞集団として、FXRD3 陽性の細胞集団を発見し、この細胞集団は増殖能が低い *quiescent stem cell* であることを報告しました。

乳がん組織は豊富な間質組織を含むことが知られている。この間質組織は主に線維芽細胞から構成されており、がん関連線維芽細胞 (CAF: Cancer-associated fibroblasts) と呼ばれている。これまでに、乳がんの発症に必須である炎症性サイトカインリッチ環境が形成されると、CAF がリクルートされることを報告した (Y. Takeuchi. et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2021.)。

こうした研究背景から現在は、乳がん幹細胞集団の細胞分裂・増殖に CAF がどのように関与するのかを明らかにすることを目的とした研究を行ってきた。そして、乳がん幹細胞集団の増殖に関与する CAF 由来の新たな制御因子として顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor) を同定した。G-CSF の受容体である G-CSFR を発現する乳がん細胞は、浸潤・転移能を持つ新たな乳がん幹細胞集団であることを見出した。さらに、G-CSFR 高発現乳がん幹細胞は、骨転移の超初期において、骨髄系細胞 (myeloid cell) と G-CSF-G-CSFR を介した相互作用を示唆する知見が得られている。



【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

著書・総説

1. M Inubushi, **Y. Takeuchi**, Y. Kitagawa. Radionuclide reporter imaging to visualize tumor hypoxia ex vivo and in vivo. *Methods Mol Biol.*, 2024: 2755: 107-123.
2. M Inubushi, **Y. Takeuchi**, Y. Kitagawa. A luciferase reporter assay to detect cellular hypoxia in vitro. *Methods Mol Biol.*, 2024: 2755: 77-89.

< 学会発表 >

1. **Yasuto Takeuchi**, Huazi Zhang, Takahiko Murayama, Kazuhiro Ikeda, Kuniko Horie, Satoshi Inoue, Masao Yano, Masahiko Tanabe, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Kei-ichiro Tada, Etsuo A. Susaki, Eishu Hirata¹, Makafumi Horie, Daichi Maeda, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh : Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-mediated interaction between CAFs and breast cancer stem cells is crucial for primary tumorigenesis and bone metastasis in triple negative breast cancer.第 83 回日本癌学会, 2024.9.19-9.21. 福岡, 査読有
2. **竹内康人**、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、矢野正雄、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡、岡本康司、東條有伸、後藤典子：CAF 由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移に関与する．第28回日本がん分子標的治療学会, 2024.6.19-6.21. 東京, 査読有
3. **Yasuto Takeuchi**, Huazi Zhang, Takahiko Murayama, Kazuhiro Ikeda, Satoshi Inoue, Kuniko Horie, Masao Yano, Masahiko Tanabe, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Kei-ichiro Tada, Etsuo Susaki, Eishu Hirata, Takafumi Horie, Daichi Maeda, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-mediated interaction between CAFs and breast cancer stem cells is crucial for primary tumorigenesis and bone metastasis in triple negative breast cancer. The 42nd Sapporo International Cancer Symposium, 2024. 6.6-6.8. Sapporo, 査読有

< 外部資金 >

1. 「令和 6 年度 科学研究費助成事業 若手研究」, 「がん幹細胞分裂様式の制御メカニズムの解明」, 竹内康人, 代表, 令和 3 年度-令和 7 年度, 4,550,000 円

2. 「令和 6 年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費」,「乳がん再発タイミングの制御メカニズムの解明悪性転化機構の解明」竹内康人, 代表, 令和 5 年度, 1,400,000 円
3. 「令和 6 年度 戦略的研究推進プログラム 先魁プロジェクト」,「双性イオン液体によるライフサイエンス基盤の革新と社会実装」分担, 令和 5 年度, 500,000 円
4. 「令和 6 年度 科学研究費助成事業 基盤 B」,「低酸素評価に基づく新しい口腔がん治療戦略の構築」, 北川善政, 分担, 令和 4 年度-令和 7 年度, 100,000 円

Senescent Cell Dynamics Unit

老化細胞動態解析ユニット

Assistant Professor Yasuhiro Nakano 中野 泰博

【 Abstract 】

Senescent cells permanently cease proliferation and exhibit a senescence-associated secretory phenotype (SASP), characterized by the secretion of inflammatory cytokines and chemokines. While p16-positive senescent cells accumulate and exacerbate pathologies during cancer and chronic inflammatory diseases, their physiological role has not been fully elucidated. Recent studies suggest that SASP factors are involved in tissue repair after acute injury, but the dynamics of senescent cells during this process remain unclear.

To investigate this, we used p16^{CreERT2}/R26^{LSL-tdTomato} mice, which allow labeling of p16-positive cells with tdTomato, and induced acute liver injury. Shortly after injury, tdTomato-expressing hepatocytes were detected near the injury site. These cells proliferated significantly during tissue repair, contributing to liver regeneration. Single-cell RNA-sequencing analysis revealed that these tdTomato-positive hepatocytes initially exhibited senescence-like traits, including SASP, but transitioned toward a proliferative state.

The elimination of p16-positive hepatocytes delayed liver tissue repair, confirming their importance in regeneration. Furthermore, p16-deficient mice also exhibited delayed tissue repair compared to wild-type mice. RNA-sequencing analysis during injury, combined with single-cell RNA-sequencing of tdTomato-positive hepatocytes, identified candidate SASP factors that promote liver regeneration. Inducing acute liver injury in mice with hepatocyte-specific deletion of one of these SASP factors resulted in impaired tissue repair, further supporting their role.

These results demonstrate that a subset of hepatocytes activates a transient senescence program via p16 expression, promoting tissue repair after acute liver injury by stimulating their own and neighboring hepatocytes' proliferation through the SASP factor expression.

<2024 年の研究成果, 進捗状況及び今後の計画>

老化細胞は、恒久的に増殖を停止するだけでなく、抗細胞死活性や炎症性サイトカイン・ケモカインなどを過剰に分泌する表現型 (SASP) を示すことが知られている。当ユニットではこれまでに、がんや慢性炎症疾患において p16 陽性老化細胞が臓器・組織内に蓄積し、これが病態の悪性化に作用することを明らかにしてきた。しかしながら、なぜ老化細胞が生体内で生じるのか、必要なのかは不明な点が多い。最近になって、急性組織障害からの組織修復に SASP 因子が重要であることが示唆されるようになったが、老化細胞の動態は明らかになっていない。そこで本年は、p16 陽性老化細胞を tdTomato でラベル可能な p16^{CreERT2}/R26^{LSL-tdTomato} マウスに対して急性肝障害を

誘発させ、肝組織修復過程における老化細胞の動態を検討した。

障害直後の肝臓を組織解析した結果、少数ではあるものの障害領域に隣接する肝細胞において tdTomato の発現が認められ、組織修復過程では tdTomato 陽性肝細胞は顕著に増殖し、組織修復に寄与することが明らかになった。障害直後の tdTomato 陽性細胞を一細胞遺伝子発現解析したところ、tdTomato 陽性肝細胞は SASP など老化細胞の形質を示す一方で、増殖性細胞へと連続的に形質を変化させることが示唆された。このことから、急性肝障害時に出現する p16 発現肝細胞は一過的な老化形質を示すこと、組織修復過程では除去されず増殖し再生に寄与することが明らかになった。

次に、この p16 発現肝細胞の生理学的意義を明らかにするため、p16 発現肝細胞を遺伝学的に除去したところ、肝組織修復が遅延することが分かった。さらに、p16 欠損マウスに急性肝障害を誘発させたところ、野生型マウスと比較して、組織修復が遅延していた。そこで、p16 欠損マウスと野生型マウスの障害時における RNA-seq による遺伝子発現解析を行い、先の一細胞遺伝子発現解析と統合的に解析することにより、肝再生を促進する SASP 因子候補を抽出した。同 SASP 因子候補のひとつを肝細胞特異的に欠損させたマウスに急性肝障害を誘発させた結果、組織修復が遅延した。

以上のことから、一部の肝細胞が p16 の発現による一過的な細胞老化プログラムを活性化し、SASP 因子の発現を介して自身と隣接する肝細胞の増殖を促進することで、急性肝障害からの組織修復に寄与することが明らかになった。

【 研 究 業 績 】

<発表論文>

原著

(研究室主体)

1. Nakano Y, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Kido T. Development of a high throughput system to screen compounds that revert the activated hepatic stellate cells to a quiescent-like state. *Scientific Reports* 2024 14, 8536.

<学会発表>

1. Nakano Y, Zhang Z, Kumamoto S, Moriguchi Y, Johmura Y: Dynamics of p16-Expressing Cells during Acute Organ Injury. 第 97 回日本生化学会大会・シンポジウム 2024 年 11 月 8 日, 横浜
2. 森口 裕太, 中野 泰博, 隈本 宗一郎, 城村 由和: 老化細胞の部分的リプログラミングによる老化関連代謝疾患の制御 第 97 回日本生化学会大会・シンポジウム 2024 年 11 月 6 日, 横浜
3. 張 子雪, 中野 泰博, 隈本 宗一郎, 森口 裕太, 城村 由和: In Vivo Lineage Tracing of p16-Expressing Cells in Acute Injured Liver. 第 31 回肝細胞研究会・一般口頭発表 2024 年 7 月 26 日, 東京

<外部資金>

1. 中野泰博: 科学研究費補助金・基盤 C (代表)「急性肝障害からの再生における p16 陽性肝細胞の動態・性状解析」 (直接経費 3,600 千円, 間接経費 1,080 千円)

2. 中野泰博: AMED・肝炎等克服実用化研究事業（代表）「非アルコール性脂肪肝炎における老化細胞の性状解析と新規治療標的分子の探索」（直接経費 5,500 千円, 間接経費 1,650 千円)
3. 中野泰博: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)（分担）「組織線維化の筋線維芽細胞におけるリバイバル機構の解明」（直接経費 2,500 千円, 間接経費 0 千円)
4. 中野泰博: 科学研究費補助金・基盤研究(C)（分担）「CRISPR とインテグラーゼを併用した長鎖 DNA 挿入法の確立とマウス作製への応用」（直接経費 100 千円, 間接経費 0 千円)
5. 中野泰博: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）（分担）「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」（直接経費 5,000 千円, 間接経費 1,500 千円)
6. 中野泰博: AMED・難治性疾患実用化研究事業（分担）「細胞老化が引き起こすレット症候群発症メカニズムの解明」（直接経費 4,000 千円, 間接経費 1,200 千円)

中央実験施設

Central Research Resource Branch

中央実験施設

Professors

Atsushi Hirao 平尾 敦

Associate Professors

Yoshio Endo 遠藤 良夫, Kouji Kuno 久野 耕嗣

【 Abstract 】

Enhancing effect of novel Schiff base derivative combined with tyrosine kinase inhibitor on ALA-PDT (Endo)

Photodynamic diagnosis and therapy using 5-aminolevulinic acid (ALA) is a widely accepted noninvasive therapeutic strategy for patients with various cancers. Our previous study demonstrated that the Schiff base derivative TX-816 markedly enhances the effect of ALA-based photodynamic therapy (ALA-PDT) by promoting intracellular protoporphyrin IX (PpIX) accumulation. However, TX-816's instability in aqueous solution leads to its rapid hydrolysis to 3,5-dichlorosalicylaldehyde and 2-chloro-4-nitroaniline (CNA). Recently, we found that a TX-816 derivative (YS3-35) in which CNA was substituted with dasatinib has a strong enhancing effect on ALA-PDT. Cancer cells expressing high levels of PEPT1 (ALA influx transporter) and low levels of ABCG2 (porphyrin efflux transporter) can accumulate high levels of PpIX after ALA treatment. Tyrosine kinase inhibitors such as imatinib mesylate and dasatinib enhance ALA-PDT efficacy by inhibiting ABCG2. In this study, we synthesized a novel derivative, YS6-107, in which the CNA of TX-816 is replaced with gefitinib, and evaluated its enhancing effect on ALA-PDT. As a result, YS6-107 exhibited superior ALA-PDT-enhancing activity and higher intracellular PpIX accumulation in cancer cells relative to gefitinib. These results suggest that Schiff base derivatives combined with tyrosine kinase inhibitors are effective lead compounds for the development of novel ALA-PDT photosensitizers.

Analysis of the functional roles of ADAMTS-1 in female genital organs (Kuno)

ADAMTS-1 is an extracellular matrix (ECM)-anchored metalloproteinase that degrades ECM molecules such as proteoglycans and regulates ECM remodeling. Our previous studies have shown that ADAMTS-1 is involved in ovulation and in ovarian follicular development. Recently, we found that ADAMTS-1 null mice on a BALB/c background exhibited impaired parturition. Uterine strips prepared from ADAMTS-1 null mice during the prepartum period showed reduced contractile responses to uterotonins. ADAMTS-1 null mice also showed significantly reduced expression of uterine genes encoding for contraction-associated proteins (CAPs) on gestation day 19, suggesting that ADAMTS-1 is involved in the induction of CAP genes prior to the onset of labor in mouse uteri. Decidual activation is an important process in parturition, and decidual macrophages are generally thought to play a role in this process. Immunohistochemical staining using F4/80 antibodies revealed that the number of decidual macrophages was reduced in ADAMTS-1 null uteri. We are further investigating the role of ADAMTS-1 in the activation processes of both decidual and myometrial layers during the prepartum period as well as the cervical ripening process.

＜2024 年の研究成果，進捗状況及び今後の計画＞

チロシンキナーゼ阻害剤を導入した新規シッフ塩基による5-アミノレブリン酸を用いるがん光線力学的療法の効果増強効果の検討（遠藤）

5-アミノレブリン酸（ALA）は、がん細胞内に取り込まれた後にヘム合成系の酵素群により光感受性物質である PpIX に代謝活性化される新世代の光線力学診断薬として、本邦でもがんの術中診断に使用されている。我々は、ALA を用いる光線力学療法の有用性を高めることを目的に、ALA との同時処理により細胞内 PpIX 量を増加させて PDT 効果を促進する増強剤の開発研究を実施し、シッフ塩基化合物 TX-816 を見出した。しかし、この TX-816 は水溶液中で加水分解を受け活性本体である 3,5-ジクロロサリチルアルデヒド（DCSA）と 2-クロロ-4-ニトロアニリン（CNA）に分解される。そこで、我々は、がん細胞に取り込まれた後に DCSA を遊離する、安定かつ、多機能性の効果増強剤の開発を進め、TX-816 の CNA 部位をチロシンキナーゼ阻害剤のダサチニブに置換した誘導体 YS3-35 が ABCG2 を阻害することでダサチニブよりも強い ALA-PDT 効果増強活性を示すことを見出した。本年度は、非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬であるゲフィチニブを CNA 部位に導入した新規シッフ塩基化合物 YS6-107 を合成し、ALA-PDT 効果増強活性の評価を行った。その結果、YS6-107 はゲフィチニブよりも強い効果増強活性および細胞内 PpIX 蓄積の促進作用を示すことを明らかにし、ABCG2 阻害性のチロシンキナーゼ阻害剤と DCSA を融合させたシッフ塩基は光線力学的治療の多機能型効果増強剤の有用なリード化合物となることが示唆された。

ADAMTS-1 の雌生殖機能における役割の解析（久野）

ADAMTS-1^{-/-}マウス（129/B6 遺伝子背景）は、卵胞生育過程における異常や排卵障害を示すが、一方 BALB/c 遺伝子背景の ADAMTS-1^{-/-}マウスは分娩時の異常を示す。分娩前の ADAMTS-1^{-/-}マウスから調製した子宮条片を用いた子宮筋収縮実験では、Oxytocin、プロスタグランジンへの収縮応答性が低下し、また自発収縮力の低下していることをこれまでに見いだしている。また妊娠 19 日目、分娩前の ADAMTS-1^{-/-}マウスの子宮では、Oxytocin receptor, Connexin43 などの収縮調節タンパク(CAP)遺伝子群の発現の低下が認められることから、ADAMTS-1 は分娩前の子宮において、これら CAP 遺伝子群の発現が誘導される過程に必要であることが示唆された。分娩過程では、脱落膜層で炎症が誘導される脱落膜の活性化が重要なプロセスとなっているが、脱落膜マクロファージがそのプロセスに関与する可能性が考えられている。今回 F4/80 抗体を用いた免疫組織染色を行った結果、ADAMTS-1^{-/-}マウス子宮では脱落膜マクロファージの数が有意に減少していることがわかった。現在さらに、分娩前マウス子宮での脱落膜層および平滑筋層の活性化過程や組織構築における ADAMTS-1 の役割、また子宮頸管熟化過程における役割について詳しい解析を行っている。また ADAMTS-1 によるがん微小環境の制御についても解析を行う。

【 研 究 業 績 】

< 発表論文 >

原著（共同研究）

1. Sugimoto Y, Okamoto K, Saito H, Yamaguchi T, Kinoshita J, Nakamura K, Takino T, Endo Y, Ninomiya I, Ohta T, Inaki N: Metformin suppresses esophageal cancer progression through the radiation-induced cellular senescence of cancer-associated fibroblasts. *Oncol Rep*. 2024 Oct;52(4):129. doi: 10.3892/or.2024.8788. Epub 2024 Aug 2.
2. Shinohara Y, Komiya Y, Morimoto K, Endo Y, Terashima M, Suzuki T, Takino T, Ninomiya I, Yamada H, Uto Y: Development of UTX-143, a selective sodium-hydrogen exchange subtype 5 inhibitor, using amiloride as a lead compound. *Bioorg Med Chem*. 2024 Jan 14;99:117603. doi: 10.1016/j.bmc.2024.117603. Epub 2024 Jan 14.

著書、総説

1. Kuno K: ADAMTS-1 (Chapter 193). in *Handbook of Proteolytic Enzymes*. 4th Edition: (Vol.1) Metallopeptidases, eds. Neil D Rawlings and David S Auld, Elsevier, 2025.

< 学会発表 >

1. Yoshio Endo, Yoshihiro Uto, Yusei Shinohara, Chiaki Abe, Tohru Obata, Yutaka Yonemura, Shun-ichiro Ogura: Enhancing effect of novel Schiff base derivative combined with tyrosine kinase inhibitor on ALA-PDT. The 83th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Fukuoka International Conference Center and Marine Messe Fukuoka Hall B (Fukuoka).

基 礎 統 計

決算額（運営費交付金）

（単位：千円）

区 分		令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度
運営費交付金		513,654	506,529	521,557	432,111	482,022
内 訳	人件費	385,923	373,320	401,064	352,460	374,547
	物件費等	127,730	133,209	120,493	79,651	107,475

科学研究費補助金（間接経費を含む）

（単位：千円）

研究種目	年度		令和 2 年度		令和 3 年度		令和 4 年度		令和 5 年度		令和 6 年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
学術変革領域研究（A）	0	0	0	0	1	5,460	1	5,590	0	0		
学術変革領域研究（B）	0	0	0	0	0	0	2	12,870	2	12,740		
新学術領域研究	1	3,120	1	3,120	-	-	-	-	-	-		
基盤研究（A）	2	22,230	2	20,540	2	22,230	1	10,270	1	10,270		
基盤研究（B）	8	43,290	8	43,030	7	35,750	9	43,054	7	36,270		
基盤研究（C）	20	30,420	18	23,660	17	23,660	21	30,420	14	20,930		
挑戦的研究（開拓）	0	0	1	10,400	1	5,200	1	6,500	0	0		
挑戦的研究（萌芽）	3	9,100	1	3,250	3	9,490	6	18,590	6	16,250		
若手研究	9	17,550	9	14,820	7	12,090	9	12,480	7	8,410		
研究活動スタート支援	2	2,860	1	1,430	1	1,430	2	1,430	0	0		
特別研究員奨励費	0	0	1	800	2	1,100	2	1,800	2	2,070		
国際共同研究強化	0	0	0	0	0	0	1	15,600	1	0		
海外連携研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
合 計	45	128,570	42	121,050	41	116,410	55	158,604	40	106,940		

外部資金（間接経費を含む）

（単位：千円）

研究種目	年度		令和 2 年度		令和 3 年度		令和 4 年度		令和 5 年度		令和 6 年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
受託研究	9	136,214	9	169,937	14	355,398	17	262,989	15	280,564		
受託事業経費	0	0	0	0	1	52	0	0	0	0		
補助金	0	0	0	0	0	0	1	45,000	1	45,000		
民間等との共同研究	3	23,847	6	16,475	4	6,840	3	14,680	2	4,950		
寄附金	16	15,040	17	16,400	21	56,200	25	45,400	40	107,326		
合 計	28	175,101	32	202,812	40	418,490	46	368,069	58	437,880		

土地・建物

区 分		研究所
建築面積		894 m ²
建物延床面積	鉄骨コンクリート造	(6F) 5,072 m ²

教育活動

大学院生・研究生数

令和7年5月1日現在

				先進がん モデル 共同研究 センター	がん幹細胞 研究 プログラム	がん微小 環境研究 プログラム	がん分子 標的探索 プログラム	がん分子標的 医療開発 プログラム	人材育成 プログラム	合計 (人)	
大学院生	医薬保健学総合研究科	修士課程	I			2	1			35	
			II	3	1						
		博士課程	I	1	2	1					
			II	1	2						
			III	1	5		1				
			IV	3	6	1	1	2	1		
	先進予防医学研究科	博士課程	I							0	
			II								
			III								
			IV								
	新学術創成研究科	前期課程	I			1				2	
			II				1				
		後期課程	I								
			II								
			III								
	自然科学研究科	前期課程	I	1	2					5	
			II	1							
		後期課程	I	1							
			II								
			III								
研究生（特別研究学生含む）					1	1				2	

交流協定校

令和7年5月1日現在

交流協定校	協定大学・部局等名	国（都市名）
大学間交流協定 Partner Universities	蘇州大学	中国（蘇州）
	四川大学	中国（成都）
	ハルビン医科大学	中国（ハルビン）
	釜山国立大学校	韓国（釜山）
	バルナ医科大学	ブルガリア（バルナ）
	モンゴル国立大学	モンゴル（ウランバートル）
	モンゴル科学アカデミー	モンゴル（ウランバートル）
	モンゴル国立医科大学	モンゴル（ウランバートル）
	モンゴル国立がんセンター	モンゴル（ウランバートル）
	モンゴル国立第二病院	モンゴル（ウランバートル）
	ナレースワン大学	タイ（ピサヌローク）
	台北医学大学	台湾（タイペイ）
	シャルジャ大学	アラブ首長国連邦（シャルジャ）
	サンクトペテルブルク医科大学	ロシア（サンクトペテルブルク）
部局間交流協定 Partner Faculties	韓国科学技術研究院遺伝工学研究所	韓国（大田）
	復旦大学上海がん病院	中国（上海）
	ソウル大学校がん研究所	韓国（ソウル）
	ソウル大学がん微小環境研究センター	韓国（ソウル）
	タタメモリアルセンターがん先進治療研究教育センター	インド共和国（ムンバイ）

各種シンポジウム開催状況

1. 金沢国際がん生物学及び学際科学シンポジウム2024

International Symposium on Tumor Biology and Interdisciplinary Sciences in Kanazawa 2024

目 的：世界的に著名な研究者との交流と最新のがん研究の動向についてディスカッションを行うことを目的とする。

日 時：2024年11月6日(水)

場 所：ナノ生命科学研究所4階会議室

参加者数：95 名

プログラム：

【Session 1】

座長 谷口 博昭 (金沢大学がん進展制御研究所)

平田 英周 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis.」

Fernando Calvo (Tumor Microenvironment Team, Institute of Biomedicine and Biotechnology of Cantabria (Universidad de Cantabria/CSIC), Spain)

「Dissecting the mechanisms controlling the generation of tumor-promoting microenvironments by cancer-associated fibroblasts」

北嶋 俊輔 (公益財団法人がん研究会)

「Targeting loss of cGAS/STING signaling in lung cancer」

【Session 2】

座長 Dominic Voon (金沢大学がん進展制御研究所)

岡本 一男 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Unraveling tumor assault on bone-immune microenvironment」

Sophie Acton (Laboratory for Molecular Cell Biology, Faculty of Life Sciences, University College London)

「Harnessing The Lymphoid Tissue Niche To Boost Anti-Tumor Immune Responses」

大熊 敦史 (株式会社日立製作所 研究開発グループ)

「Design chimeric antigen receptors, design cell functions」

【Session 3】

座長 矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域医学系)

鈴木 絢子 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)

「Elucidation of molecular changes associated with lung cancer progression by spatial omics analyses」

衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター)

「Mechanisms of resistance to KRAS inhibitors」

磯崎 英子 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Therapy-induced tumor evolution in non-small cell lung cancer.」



開会挨拶 鈴木 健之 所長



司会進行 石橋 公二郎 助教



Session1 座長 谷口 博昭 教授



平田 英周 教授



Fernando Calvo 博士



北嶋 俊輔 博士



Session2 座長 Dominic Voon 准教授



岡本 一男 教授



Sophie Acton 博士



大熊 敦史 博士



Session3 座長 矢野 聖二 教授



鈴木 絢子 博士



衣斐 寛倫 博士



磯崎 英子 教授



閉会挨拶 大島 正伸 教授



当日集合写真

2. 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会

目 的：共同利用・共同研究拠点としての機能強化および共同研究活動活性化のため、当該年度に採択された共同研究課題の研究代表者を招聘し、研究成果報告会を開催するもの。

日 時：2025 年 2 月 17 日(月)

場 所：ナノ生命科学研究所4階会議室

参加者数：79 名

プログラム：

伊藤 貴浩（京都大学）

「がんの悪性化における代謝酵素のムーンライティング機能」

三浦 浩美（東海大学）

「細胞老化研究のための遺伝子改変マウスの作製」

東 恭平（東京理科大学）

「がん細胞の増殖に関するポリアミン制御遺伝子の同定とその阻害剤の探索」

石原誠一郎（北海道大学）

「メカニカルな刺激によるがん進展メカニズム」

柳井 秀元（東京大学）

「がん微小環境における抗腫瘍免疫抑制機構の解明」

内田雄太郎（東京科学大学）

「RNA結合タンパク質による癌幹細胞性の制御」

片山 勇輝（京都府立医科大学）

「低酸素応答に起因した肺がん分子標的薬の治療抵抗性機構解明とその克服」

土肥 寿文（立命館大学）

「医薬分子の迅速合成を可能とするメタルフリー反応の開発」



開会挨拶 中村 慎一 理事



司会進行 後藤 典子 教授



Session1 座長 酒井 克也 准教授



伊藤 貴浩 先生



三浦 浩美 先生



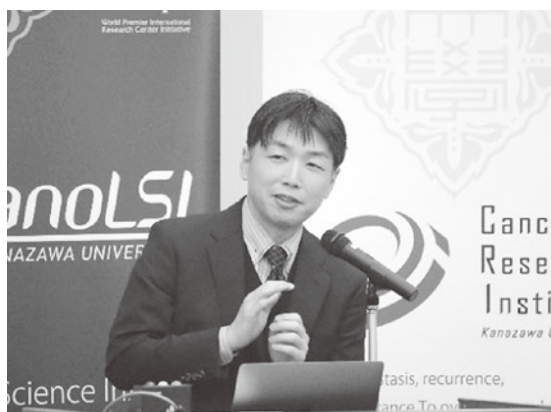
東 恭平 先生



石原 誠一郎 先生



Session2 座長 馬場 智久 准教



柳井 秀元 先生



内田雄太郎 先生



片山 勇輝 先生



土肥 寿文 先生



開会挨拶 鈴木 健之 所長



集合写真



金沢大学がん進展制御研究所年報2024年

[発行] 金沢大学がん進展制御研究所

〒920-1192 石川県金沢市角間町 TEL : 076-264-6700(代) FAX : 076-234-4527

URL <https://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/>