

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10455

研究課題名(和文) Translational applications of broad spectrum natural compounds and phytochemicals or their derivatives to the novel treatment strategy against sarcomas

研究課題名(英文) Translational applications of broad spectrum natural compounds and phytochemicals or their derivatives to the novel treatment strategy against sarcomas

研究代表者

朴木 寛弥 (Honoki, Kanya)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40336863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：植物由来ポリフェノールのPterostilbene (PTE)は、骨肉腫細胞株の増殖能を濃度依存性に抑制し、Oct, CD44, NS等の幹細胞マーカーの発現やsphere形成能などその幹細胞特性も抑制し、そのメカニズムがミトコンドリアにおけるOXPHOS抑制によるATP産生量の減少とROS産生の増加によることを見出した。またこの過程にはPDZD8を介したミトコンドリアと粗面小胞体のtetheringが関与していることを見出した。PTEはhonokiol, JQ1, OTX018などのcMyc阻害剤と相乗効果を示し、ミトコンドリア代謝を標的とした癌幹細胞に対する新規薬剤になり得る可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨肉腫患者の予後は、過去四半世紀にわたってブレイクスルーがなく、患者の30%近くははまだ非常に重度の予後、特に転移性疾患に直面している。したがって、新しい治療法が長い間渴望されてきた。本研究の結果は、c-Mycの関与するglycolysisおよびOXPHOSの特徴的な代謝フラックスの調節による「二重代謝阻害」が大きな相乗効果を示し、骨肉腫における幹細胞様細胞集団と一般的な腫瘍細胞集団の両方を標的とする新しい治療戦略となる可能性があることを示唆しており、この難治疾患治療に一筋の光明を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Previous research has indicated that pterostilbene (PTE), one of the plant-derived polyphenols, suppressed the proliferative ability of osteosarcoma (OS) cell lines in a dose dependent manner, and the stem cell characteristics such as stem cell markers of Oct, CD44 and NS expression as well as sphere-forming ability. The current research revealed that the mechanism was found to be due to OXPHOS suppression and consequently reduction of ATP production by suppressing complex V activity as a result of an increase in ROS production in mitochondria. In addition, it was shown that tethering of mitochondria and endoplasmic reticulum via PDZD8 is involved in this process. Furthermore, PTE shows a synergistic effect with cMyc inhibitors such as honokiol, JQ1, OTX018, these results suggest that might be novel therapeutic agents against cancer stem cells in OS targeting mitochondrial metabolism.

研究分野：医歯薬学

キーワード：sarcoma metabolism mitochondria glycolysis phytochemicals c-myc cancer stem cells

1 . Initial Background of the Project (研究開始当初の背景)

Sarcomas, malignant neoplasms of mesenchymal origin such as osteosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma (formally known as malignant fibrous histiocytoma), are relatively rare and still remain as ones of the tumors that are difficult to be cured. Complete surgical removal with the wide marginal fashion is the first priority for the treatment with or without chemotherapy, but 30 - 40% of the patients are suffering from either local or distant relapses, and die of the disease eventually. Conventional chemotherapy has improved the prognosis of sarcoma patients, but certain types of sarcomas are resistant to chemotherapy and few treatment options are left. Limited efficacy of the chemotherapeutic agents or radiotherapy is mainly due to the presence of heterogeneity in the tumor.

This research aims to develop a conceptual framework for a broad-spectrum approach to therapeutics that can impact many pathways of sarcoma growth, and this can be achieved by combining the principles of rational-drug design with a combination of low-toxicity agents, predominantly from natural sources. The approach has also the potential to be both efficacious and cost effective. This research is conducted as a part of the international collaboration study for the Getting-To-Know-Cancer project in Halifax, Canada (Leroy Lowe, President & Co-founder).

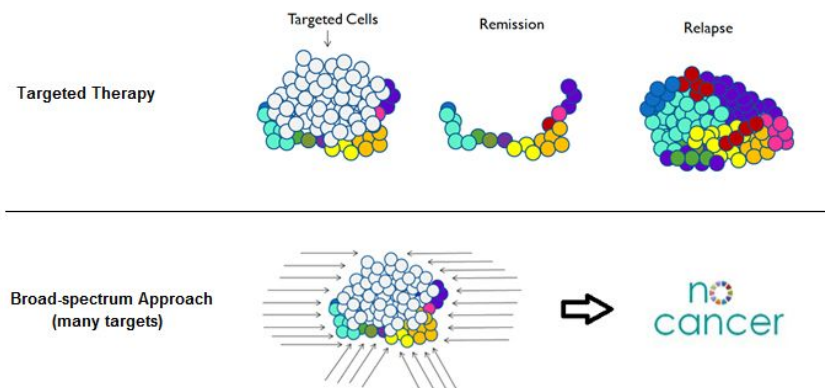
2 . Aims of the Project (研究の目的)

Primary motivations of this translational research for development of a broad-spectrum, limited-cost approach are the recent success yet limitations of current targeted therapies and the personalized medicine paradigm they represent. Molecular target therapies have revolutionized the treatment of cancer, and pazopanib is the one that we can use for the treatment of advanced sarcomas. However, because of genetic diversity and instability among sarcoma cells, as well as the multiple compensatory growth pathways, malignant cells persist and eventually multiply, resulting almost inevitably in relapses. Actually, pazopanib can only prolong the progression free survival for 3 - 4 months in sarcoma patients even though it costs very high (van der Graaf WT et al. Lancet 2012, 379:1879-86).

Cancers routinely evolve resistance to treatment through switching from one growth pathway to another, based on this genetic heterogeneity and sarcomas are not exceptional. Our broad-spectrum strategy aims to stem tumor growth by targeting of many disease-specific pathways simultaneously, in contrast to the limited number of actionable targets that have recently become the norm (Figure 1). This broad-spectrum approach, including chemotherapeutics such as natural products with low toxicity that would target many cancer growth pathways, is not proposed as a remedy to all of the shortcomings of conventional cancer therapy.

Rather, we see this approach as one that is complementary to existing therapies, preferably within the context of a genuinely integrative clinical system. Clinical situations in which such an approach could be useful include as a follow-up to conventional adjuvant treatment; in situations of the disease stages for which no accepted treatments exist; for patients who experience relapse or progression after targeted treatment; in hospice or palliative care

patients where low- or non-invasive strategies are a legitimate and humane option; and in situations in which high-cost agents cannot be obtained. The design of such approaches and agents poses a substantial challenge, and it requires a theoretical basis. To accomplish this task, we use the hallmarks of cancer as a broad organizing framework.



(Figure 1, quoted from The Getting-To-Know-Cancer)

In this research, we will develop the novel treatment strategy against sarcomas identifying the effects of combinational natural compounds such as resveratrol and its derivative pterostilbene, curcumin, genestein, epigallocatechin-3-gallate etc. that are targeting multiple pathways involved in sarcomagenesis, which is based on the results of our previous work (Honoki K, ISRN Oncology, 2012) and the results of the cross-validation study in the Getting-To-Know-Cancer project (that started in 2012 in Halifax, Canada, and articles from the project will appear in the special issue of ‘Seminars in Cancer Biology’ as listed in the Research Achievement section below). The research will focus on the effects, bioavailability (via oral or intravenous/intraperitoneal injection), safety (highest effectiveness with low toxicity), as well as cancer cell specificity.

Principal applicant has been participated in the Getting-To-Know-Cancer project as a team leader of cross-validation (<http://www.gettingtoknowcancer.org/>). This research will be conducted in a part of the international collaboration study for the project. Other collaborators in overseas will perform researches on other types of cancer including lymphoma and carcinomas.

3 . Materials & Methods (研究の方法)

In the first study, we have focused on the cellular metabolism as one of the targets of broad spectrum approach to combat against sarcoma. Mitochondria are the places for the energy production of the cells, while reactive oxygen species (ROS) are also produced alongside of the ATP production. In recent years, it has been reported that cancer stem cells metabolize predominantly through oxidative phosphorylation (OXPHOS) rather than glycolysis in certain cancer cells. Targeting OXPHOS achieved by suppression of ATP synthesis through mitochondrial ATP synthase could be a potential therapeutic option against cancer stem cells.

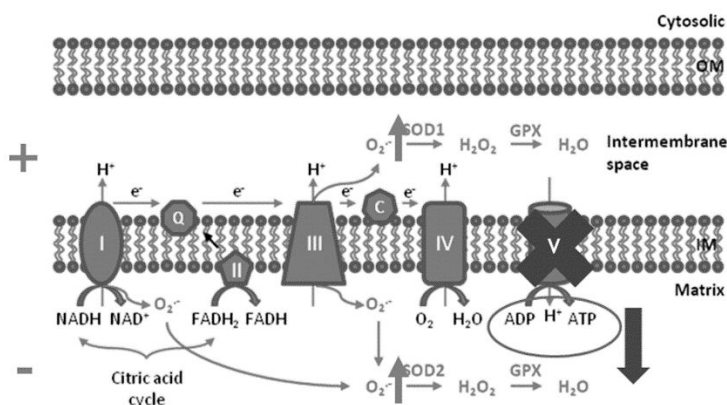
Using human OS cell lines of SaOS2, U2OS and MG63 cells, cell survival and the ability of sphere formation was assessed with or without PTE by MTS assay, and the expression of stem cell markers mRNA such as Oct3, NS, CD44 was examined by RT-PCR. Next, the activity of

mitochondrial ATP synthase, mitochondrial respiration capacity of oxygen consumption rate using metabolic flux analyzer, and the amount of ATP as well as ROS production were measured under the treatment of PTE. Furthermore, we examined the synergistic effect of PTE with cMyc inhibitors of JQ1 or Honokiol (HNK). We then evaluated the role of PDZD8, which is associated with the tethering of endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria, assessing cell viability, oxygen consumption rates and ROS generation by PTE treatment in combination with the knock-down of PDZD8 (PDZD8KD).

In another study, we have focused on another target which is involved in tumor cell - stromal interaction. Endosialin/CD248/TEM1 is classified as a C-type lectin-like transmembrane receptors, found on the plasma membrane of activated mesenchymal cells and binds to fibronectin. Although endosialin is expressed at high levels in stem-like cells of sarcomas, its role has not been fully uncovered. We investigated whether endosialin has the potential to be a novel therapeutic target in osteosarcoma (OS) using MORAb-004/Ontuxizumab, a humanized monoclonal antibody, which targets type C lectin domain of endosialin. Firstly, we examined the expression of endosialin/CD248 in clinical specimens from surgical materials by immunohistochemistry. Then, we conducted the *in vitro* experiments using human osteosarcoma cell lines as described above. We evaluated the effect of MORAb-004/Ontuxizumab, assessing cell viability with MTS assay and stem cell properties such as stem cell markers expression and sphere forming ability as well as invasion/migration ability in the presence of fibronectin.

4 . Results & Outcomes (研究成果)

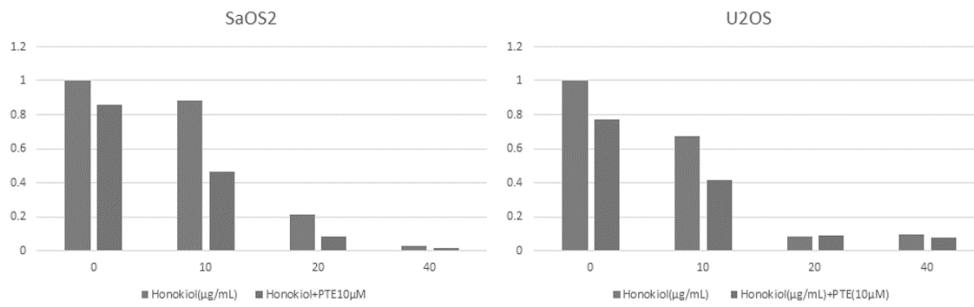
In the first study, we have found that PTE treatment on human OS cell lines reduced the viabilities of all cell lines in dose-dependent manner and expression of stem cell marker and the ability of sphere formation were also decrease in terms of sphere number and size. PTE reduced the activity of F₀F₁-ATP synthase; Complex V predominantly, and the mitochondrial oxygen consumption rates and synthetic amount of ATP were also decreased in spheroid condition. These results suggest that PTE possibly targets stem cell population which preferably relies on OXPHOS, suppressing ATP synthesis via F₀F₁-ATP synthase inhibition as well as increased ROS production in OS cells and changes metabolic flux to glycolysis dependent feature (Fig.2).



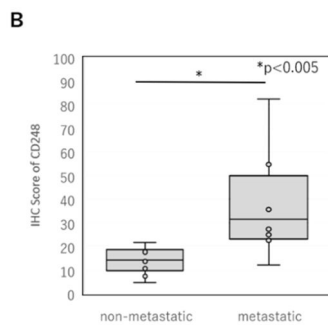
(Fig.2)

The dual inhibition of OXPHOS by PTE and c-Myc inhibition by HNK or JQ1 showed the synergistical inhibition of OS cell growth in a dose-dependent manner (Fig.3). PDZD8KD regenerated the decreased mitochondrial oxygen consumption rates by PTE and decreased cell viability through the increased ROS production suggesting that ER-mitochondria tethering by PDZD8 controls function of mitochondria and ROS homeostasis.

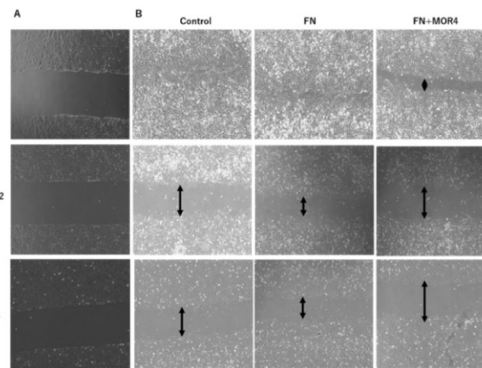
In the second study, we have found that endosialin was significantly highly expressed in OS cases with metastasis (Fig. 4). MORAb-004 had no cytostatic effect on OS cells *in vitro*, and did not change the expression of stem cell and differentiation markers, however, inhibited invasion and migration of OS cells (Fig 5).



(Fig.3)



(Fig.4)



(Fig.5)

5. Discussion & Conclusions

Current study suggests that modulation of metabolic flux by c-Myc and OXPHOS inhibitors showed a greater synergistic effect with 'two metabolic hit' or 'dual metabolic inhibition' of distinct metabolic features and it could be a novel therapeutic strategy against osteosarcoma in conjunction with conventional chemotherapy, possibly targeting both stem-like cell population and general tumor cell population. In addition, the results indicating that endosialin could play a role in invasion and migration and could be involved in metastatic process in OS suggest that targeting endosialin could be the possible candidate to reduce the cell motility and suppress invasion and a development of metastatic lesions in osteosarcoma patients.

These results could lead further insights for the treatment strategy against sarcomas which would contribute to the improvement of the prognosis of the patients.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 16件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Tanzi P, Leone G, Righi A, Akahane M, Kido A, Honoki K, Tanaka Y,	4. 巻 119
2. 論文標題 Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 864-872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25391.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii H, Honoki K, Ishihara T, Shinomiya T, Tsukamoto S, Kido A, Kondoh Y, Kishi S, Shima M, Tanaka Y	4. 巻 41
2. 論文標題 Miscorrelation of Functional Outcome and Sociooccupational Status of Childhood, Adolescent, and Young Adult Generation With Bone and Soft Tissue Sarcoma Patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pediatr Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 112-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H, Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, Kawai A, Ichikawa H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Frequent mutations of genes encoding vacuolar H ⁺ -ATPase components in granular cell tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 373-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Tanaka K, Minami K, Ishimoto K, Otagaki S, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T	4. 巻 369
2. 論文標題 Involvement of LPA signaling via LPA receptor-2 in the promotion of malignant properties in osteosarcoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Cell Res.	6. 最初と最後の頁 316-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.05.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honoki K and Weiss KR	4. 巻 1
2. 論文標題 From Chaos to Cosmos: Toward Precision Medicine in Osteosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 In 'Osteosarcoma: Biology, Behavior and Mechanisms'	6. 最初と最後の頁 3-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.5772/67265	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Otagaki S, Ishimoto K, Minami K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Effects of LPA1 and LPA6 on the regulation of colony formation activity in colon cancer cells treated with anticancer drugs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Recept Signal Transduct Res.	6. 最初と最後の頁 71-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10799893.2018.1426608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima K, Takahashi K, Kurokawa A, Ishimoto K, Otagaki S, Minami K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 496
2. 論文標題 Involvement of LPA receptor-5 in the enhancement of cell motile activity by phorbol ester and anticancer drug treatments in melanoma A375 cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 225-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto S, Righi A, Vanel D, Honoki K, Donati DM, Errani C	4. 巻 47
2. 論文標題 Development of high-grade osteosarcoma in a patient with recurrent giant cell tumor of the ischium while receiving treatment with denosumab.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1090-1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Akahane M, Cevolani L, Tanzi P, Kido A, Honoki K, Tanaka Y, Donati DM.	4. 巻 27
2. 論文標題 Higher local recurrence rates after intralesional surgery for giant cell tumor of the proximal femur compared to other sites.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Orthop Surg Traumatol	6. 最初と最後の頁 813-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-017-1983-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Errani C, Tsukamoto S, Ciani G, Akahane M, Cevolani L, Tanzi P, Kido A, Honoki K, Tanaka Y, Donati DM.	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors for local recurrence from atypical cartilaginous tumour and enchondroma of the long bones.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Orthop Surg Traumatol	6. 最初と最後の頁 805-811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-017-1970-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T	4. 巻 431
2. 論文標題 Enhanced cellular functions through induction of LPA2 by cisplatin in fibrosarcoma HT1080 cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 29-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11010-017-2971-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima K, Takahashi K, Yamasaki E, Onishi Y, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T	4. 巻 352
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid signaling via LPA1 and LPA3 regulates cellular functions during tumor progression in pancreatic cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 139-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2017.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Onishi Y, Node Y, Inui K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T	4. 巻 484
2. 論文標題 Different effects of G-protein-coupled receptor 120 (GPR120) and GPR40 on cell motile activity of highly migratory osteosarcoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 675-680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.01.175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Onishi Y, Inui K, Node Y, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 483
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid (LPA) signaling via LPA4 and LPA6 negatively regulates cell motile activities of colon cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 652-657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.12.088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honoki K	4. 巻 9
2. 論文標題 Preventing aging with stem cell rejuvenation: Feasible or infeasible?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.4252/wjsc.v9.i1.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honoki K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Preventing aging with stem cell rejuvenation: Feasible or infeasible?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v9.i1.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Fukushima K, Onishi Y, Inui K, Node Y, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 483
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid (LPA) signaling via LPA4 and LPA6 negatively regulates cell motile activities of colon cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 652-657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.12.088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima K, Takahashi K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 475
2. 論文標題 Different effects of GPR120 and GPR40 on cellular functions stimulated by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in melanoma cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.05.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, Araki N, Goto T, Yonemoto T, Sugiura H, Nishida Y, Hiraga H, Honoki K, Yasuda T, Boku S, Sudo A, Ueda T.	4. 巻 122
2. 論文標題 The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer	6. 最初と最後の頁 1408-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncr.29961.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishii S, Kitamura Y, Hirane M, Tomimatsu A, Fukushima K, Takahashi K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T.	4. 巻 55
2. 論文標題 Negative effects of G-protein-coupled free fatty acid receptor GPR40 on cell migration and invasion in fibrosarcoma HT1080 cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Carcinog	6. 最初と最後の頁 1553-1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mc.22408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honoki K, Weiss KR	4. 巻 1
2. 論文標題 Introductory Chapter: From Chaos to Cosmos: Toward Precision Medicine in Osteosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Osteosarcoma-Biology, Behavior and Mechanisms	6. 最初と最後の頁 3-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.5772/67265	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Honoki K, Fujii H, Tsukamoto S, Kishi S, Tsujiuchi T, Tanaka Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Crossroads of Hallmarks in Aging and Cancer: Anti-aging and anti-cancer target pathways can be shared?	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Trends in Cancer Research	6. 最初と最後の頁 39 - 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Block KI, . . . Honoki K, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S276-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.09.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Samadi AK, . . . Honoki K, . . . Helderich WG, Yang X, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S151-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.03.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mohammad RM, . . . Honoki K, . . . , Azmi AS, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S78-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Feitelson MA, . . . Honoki K, . . . Nowsheen S, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S25-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1016/j.semcancer.2015.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ferguson LR, . . . Honoki K, . . . Maxwell CA, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S5-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1016/j.semcancer.2015.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Z, . . . Honoki K, . . . Jensen LD, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S224-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Amin AR, . . . Honoki K, . . . Shin DM, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Evasion of anti-growth signaling: a key step in tumorigenesis and potential target for treatment and prophylaxis by natural compounds.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S55-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yaswen P, . . . Honoki K, Fujii H, . . . Yang X, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Therapeutic targeting of replicative immortality.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S104-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Casey SC, . . . Honoki K, . . . Felsner DW, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S199-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jiang WG, . . . Honoki K, . . . Santini D, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S244-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Vinay DS, . . . Honoki K, . . . Kwon BS, et al.	4. 巻 Suppl
2. 論文標題 Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Semin Cancer Biol.	6. 最初と最後の頁 S185-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2015.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsukamoto S, Shimada K, Honoki K, Kido A, Akahane M, Tanaka Y, Konishi N.	4. 巻 33
2. 論文標題 biquilin 2 enhances osteosarcoma progression through resistance to hypoxic stress.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 1799-806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsukamoto S, Hiromasa Fujii H, Kondoh Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Kuniyasu H, et al.
2. 発表標題 Pterostilbene sensitizes osteosarcoma cells to killing by cMYC inhibitors
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ShKishi S, Honoki K, Mori S, Kuniyasu H, Tanaka Y
2. 発表標題 Mitochondria を標的とした肉腫治療の探索
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸 真五、朴木寛弥、国安弘基 他
2. 発表標題 ミトコンドリア代謝を標的とした肉腫治療の探索
3. 学会等名 第51回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kishi, S, Honoki K, et al
2. 発表標題 Pterostilbene (3',5'-dimethoxyresveratrol) inhibits cell growth and augments the efficacy of doxorubicin through stem cell phenotype suppression in osteosarcoma cells in vitro.
3. 学会等名 AACR Special Conference on Advances in Sarcomas: From Basic Science to Clinical Translation (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Honoki K, et al.
2. 発表標題 Functional outcome and socio-psychological problems for bone & soft tissue sarcoma patients in childhood & AYA generation.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kishi S, Kuniyasu H, Honoki K, et al
2. 発表標題 Pterostilbene inhibits cell growth through suppression of stemness in osteosarcoma cell.
3. 学会等名 76th Annual Meeting of JCA
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岸 真五 朴木寛弥 国安弘基 他
2. 発表標題 骨肉腫細胞に対する低グルコース環境下におけるクレアチニンキナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 朴木寛弥、他
2. 発表標題 小児・AYA世代骨軟部肉腫患者における身体的機能予後と社会的問題に ついて
3. 学会等名 第49回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 朴木寛弥、他
2. 発表標題 進行期軟部肉腫患者ケアにおける緩和的的化学療法とpazopanibの意義
3. 学会等名 第49回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Honoki K, et al
2. 発表標題 Functional outcome and socio-psychological problems for bone & soft tissue sarcoma patients in childhood & AYA generation
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsujiuchi T, Kuniyasu H, et al.
2. 発表標題 Pterostilbene (3',5'-dimethoxyresveratrol) inhibits cell growth and augments the efficacy of doxorubicin through stem cell phenotype suppression in osteosarcoma cells in vitro
3. 学会等名 AACR Special Conference on Advances in Sarcomas: From Basic Science to Clinical Translation (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Honoki K, Fujii H, Kido A, Tsukamoto S, Mori T, Tanaka Y, Tsujiuchi T
2. 発表標題 Possible involvement of senescence bypass in mesenchymal stem cells for sarcomagenesis identified through a comparative gene expression profiling in rat sarcoma model
3. 学会等名 AACR annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 朴木寛弥・・・田中康仁 他
2. 発表標題 骨・軟部悪性腫瘍患者のtotal care management : 緩和ケア, 地域連携 and beyond
3. 学会等名 日本整形外科学会骨軟部腫瘍学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 朴木寛弥
2. 発表標題 進行期骨軟部悪性腫瘍患者の治療～緩和的化學療法・分子標的治療～
3. 学会等名 KANSAI Sarcoma Conference (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Honoki K, Takeshita Y, Ishihara T, et al.
2. 発表標題 OC10-PHYSIOLOGICAL PROBLEMS FOR BONE AND SOFT TISSUE SARCOMA PATIENTS IN CHILDHOOD AND AYA GENERATION
3. 学会等名 CTOS meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 A Novel Strategy of Dual Inhibition of Distinct Metabolic Features in Osteosarcoma	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Intech	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Osteosarcoma - Biology, Behavior and Mechanisms	

1. 著者名 Kanya Honoki and Kurt Richard Weiss	4. 発行年 2017年
2. 出版社 InTech	5. 総ページ数 244
3. 書名 Osteosarcoma: Biology, Behavior and Mechanisms.	

1. 著者名 Honoki K, Weiss KR, ed.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 InTech	5. 総ページ数 256
3. 書名 Osteosarcoma-Biology, Behavior and Mechanisms	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 宏真 (Fujii Hiromasa) (00625791)	奈良県立医科大学・医学部・学内講師 (24601)	
研究分担者	辻内 俊文 (Tsujiuchi Toshifumi) (10254492)	近畿大学・理工学部・教授 (34419)	
研究分担者	藤間 保晶 (Tohma Yasuaki) (60448777)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	