様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月 １６ 日現在

機関番号：１５４０１
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｈ０３５７８

研究課題名（和文）幹細胞制御分子Lgr4によるCML幹細胞の抗がん剤抵抗性機構の解明

研究課題名（英文）Role of Stemness Factor Lgr4 for Therapeutic Resistance in CML Stem Cells

研究代表者
仲　一仁（Naka, Kazuhito）

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：７０３７２６８８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では，Lgr4/Gpr48遺伝子トラップ(gt)マウスを用いてCML幹細胞の維持におけるLgr4の役割を解析した．その結果，Lgr4 gtマウス由来のCML幹細胞は自己複製能，並びに白血病細胞産生能が低下しており，Lgr4は生体内でのCML幹細胞の維持に重要な役割を担うことが判明した．さらに，Lgr4 gtマウス由来の長期CML幹細胞ではFoxo3aとβ-cateninとの相互作用が低下していることが明らかとなった．以上より，Lgr4/Gpr48はTGFβ-FOXO経路とWnt/β-catenin経路の協調的な転写制御を介してCML幹細胞の未分化性維持に関わる可能性が示された．

研究成果の学術的意義や社会的意義
がん細胞中には，非常に少数ながら多くのがん細胞を生み出すがん幹細胞が存在する．このがん幹細胞は抗がん剤に対して抵抗性を示し，残存したがん幹細胞は再発の原因となる．そのため，がんの再発を克服するには，がん幹細胞の制御メカニズムの解明が重要である．本研究では，新たにLgr4/Gpr48がCML幹細胞の未分化性の維持に重要な役割を担うことを解明した．本研究成果は，Lgr4/Gpr48によるFoxo3aと活性化β-cateninの相互作用を制御する分子機構の解明，並びに副作用の少ない新しいCML幹細胞の治療法を開発するための分子基盤となる．

研究成果の概要（英文）：Recently, we found elevated expression of Lgr4/Gpr48, which encodes a leucine-rich repeat (LRR)-containing GPCR, in the most primitive long-term CML stem cells by RNA-Seq. Although the Lgr5/Gpr49 gene is reportedly responsible for the maintenance of intestinal and cancer stem cells, the biological function of Lgr4/Gpr48 is not yet fully understood. Here we investigated the role of Lgr4 in CML stem cells. To evaluate the self-renewal capacity of the CML-initiating cells in vivo, we performed bone marrow transplantation of CML LSK cells from Lgr4 gene trap (Gt) or wild type mice into irradiated recipients. To our surprise, Lgr4 Gt CML LSK cells displayed attenuated disease-initiating capacity in transplanted recipients. Importantly, the frequency and absolute number of CML LSK cells were significantly decreased in Lgr4 Gt CML mice compared with wild type CML mice. Thus, these results indicated that Lgr4 plays an important role for the long-term maintenance of CML stem cells in vivo.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：がん幹細胞　CML幹細胞　抗がん剤抵抗性　Lgr4　Wnt/beta-catenin　Foxo3a

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## １．研究開始当初の背景

がん細胞中には，非常に少数ながら多くのがん細胞を生み出すがん幹細胞が存在する．多くのがん細胞は高い増殖能を有するが，がん幹細胞は増殖能が低く，ストレス環境下でも生存を維持できる特殊な代謝制御を獲得している．そのため，がん幹細胞は抗がん剤抵抗性を示し，残存したがん幹細胞は再発の原因となる．慢性骨髄性白血病 Chronic myelogenous leukemia (CML)は造血幹細胞を起源とする幹細胞疾患であり，原因遺伝子としてフィラデルフィア染色体転座 t(9;22)(q34;q22)によって産生される BCR-ABL1 が知られている．CML 患者の治療はチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine kinase inhibitor; TKI) メシル酸イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ，ボスチニブ，並びにポナチニブの開発によって劇的に改善した．しかし, TKI 単剤で CML を根治することはできず，治療後の再発が臨床上の重大な課題となっている．CML のがん幹細胞 (CML 幹細胞)はこのような TKI 抵抗性の再発を引き起す原因となることが知られている．従って，CML の再発を克服するためには生体内での CML 幹細胞の制御メカニズムを解明し，このメカニズムを標的とする新しい治療法の開発が必要とされている．

## ２．研究の目的

研究代表者はこれまでに CML のマウスモデルを用いて，代謝制御転写因子 **Foxo3a** が CML 幹細胞の維持に重要な役割を担うことを報告した（Naka *et al.,* **Nature** 2010），さらに，CML 幹細胞内の栄養素や代謝産物のメタボローム解析を行った結果，CML 幹細胞は生存維持に必要な栄養素としてジペプチドを吸収していることを発見した（Naka *et al.,* **Nat Commun** 2015）．最近，CML 幹細胞に特異的な遺伝子発現を RNA-Sequence によって解析した結果, **Lgr4/Gpr48** が高発現していることを発見した．Lgr4/Gpr48 は 7 回膜貫通構造をもつ G タンパク共役受容体 (GPCR)に属しており，Lgr5/Gpr49 とともにロイシンリッチリピート(LRR) GPCR に位置づけられている．Lgr5/Gpr49 は小腸・大腸幹細胞，および大腸がん幹細胞の維持に関わることが知られているが, Lgr4/Gpr48 の機能は明らかでない．重要なことに, Lgr4/Gpr48 は Lgr5/Gpr49 と同様に, R-Spondin の受容体としての機能を有しており，**Wnt/β-catenin** シグナルの制御に重要な役割を担うことが知られている．本研究では，CML のマウスモデルを用いて，生体内での CML 幹細胞の維持における Lgr4/Gpr48 の役割を明らかにすることを目的とする研究を行なった．

## ３．研究の方法

*Lgr4/Gpr48* 遺伝子トラップマウス由来 CML モデルの樹立

これまでに，*Lgr4/Gpr48* 遺伝子のノックアウトマウスは胎生期致死であることが報告されている．一方，熊本大学の星居らは遺伝子トラップ(gt)技術によって Lgr4/Gpr48 mRNA の発現レベルが 10%に低下している $Lgr4^{gt/gt}$ マウスの樹立に成功した．本研究では，熊本大学の荒木喜美博士，荒木正健博士より $Lgr4^{gt/gt}$ マウスの供与を受け，$Lgr4^{gt/gt}$ マウス由来の CML マウスモデルを構築して，CML 幹細胞の制御における Lgr4/Gpr48 の機能解析を実施した．

まず, $Lgr4^{gt/gt}$ マウスより骨髄単核細胞を取得し，抗 CD4 (L3T4), 抗 CD8 (53-6.7), 抗 B220 (RA3-6B2), 抗 TER119 (Ly-76), 抗 Gr-1 (RB6-8C5), 抗 Mac1 (M1/70), 抗 Sca-1 (E13-161.7), 並びに抗 c-Kit（2B8）抗体を用いて染色を行なった．これらの骨髄単核細

胞から，セルソーター (FACS Aria III BD 社製)を用いて，マウス造血幹細胞 (cKit$^+$Sca1$^+$Linage$^-$細胞; KSL 細胞)を含む細胞集団を純化した．この KSL 細胞にレトロウイルスベクターを用いて *BCR-ABL1-EGFP* 遺伝子を導入した．1 日間，サイトカイン含有無血清培地（S-Clone, エーディア社製）で培養後，別途取得したマウス (C57BL/6) の骨髄単核細胞（マウス 1 匹当たり 5x10$^5$ 細胞）と共に，放射線 (9.5Gy) 照射を行なったレシピエントマウス (C57BL/6) に尾静脈注射により移植して，CML のマウスモデルを構築した.

さらに，*Lgr4$^{gt/g}$* マウスを用いてテトラサイクリン制御型 CML マウス(tet-CML)モデルを樹立した．tet-CML マウスモデルは，幹細胞特異的にテトラサイクリン制御性転写活性化因子 (tTA) を発現する *Scl-tTA* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6209)と，tTA によって *BCR-ABL1* 遺伝子の発現をコントロール出来る *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所：#6202) の 2 系統のトランスジェニックマウスからなる CML マウスモデルである．この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスはテトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリン (Dox) (20mg/l; Sigma 社製) の投与により *BCR-ABL1* の発現を抑制し，Dox 投与を中止することで *BCR-ABL1* を発現させて CML の発症を誘導することができる制御型 CML マウスモデルとして広く用いられている.

上記の *Lgr4$^{gt/gt}$* マウスと *Scl-tTA*，および *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスの交配を行ない，*Lgr4$^{gt/gt}$*・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* マウスを樹立した．野生型，並びに *Lgr4$^{gt/gt}$*・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスの Dox 投与を中止し，5 週間後，CML マウスモデルを得た．次いで，CML の発症誘導を行なった野生型，並びに *Lgr4$^{gt/gt}$*・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスから骨髄単核球を取得し，未分化な長期 CML 幹細胞を得るため，抗 CD4 (L3T4), 抗 CD8 (53-6.7), 抗 B220 (RA3-6B2), 抗 TER119 (Ly-76), 抗 Gr-1 (RB6-8C5), 抗 Mac1 (M1/70), 抗 Sca-1 (E13-161.7),抗 c-Kit（2B8），抗 CD150/SLAM (TC15-12F12.2)，抗 CD48 (HM48-1), 並びに抗 CD135/Flk2 (A2F10) 抗体を用いて染色を行った. これらの染色を行った細胞から，セルソーターを用いて, CD150$^+$CD48$^-$CD135$^-$KSL 細胞を単離した.

*Lgr4/Gpr48 siRNA による* CML 幹細胞のコロニー形成能の抑制効果の解析

Lgr4 siRNA による *in vitro* での CML 幹細胞のコロニー形成能の抑制効果を解析した．Cy3 で蛍光標識した Lgr4/Gpr48 mRNA を標的とする二種類の配列の siRNA (mouse *Lgr4 #3:* 5'-Cy3-GAA CAU AGC CAA AUA AUC AUU-3'/5'-UGA UUA UUU GGC UAU GUU CUU-3'，並びに mouse *Lgr4 #3*: 5'-Cy3-AAA GAA GAC CCG UCA GAA AUU-3'/5'-UUU CUG ACG GGU CUU CUU UUU-3') (Dharmacon 社製)を購入した．Lipofectamine® RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific 社製)を用い，低酸素条件下(3%酸素濃度) *in vitro* でこれらの siRNA を CML 幹細胞に 3 時間処理し，その後，3 日間培養して，siRNA の導入を行なった．この Cy3 陽性細胞をセルソーターを用いて純化し，メチルセルロース半固形培地（GFM3434; Stem cell technology 社製）中，3%酸素濃度条件下，37℃で 1 週間培養して，コロニー形成能を解析した.

*In vitro* での CML 幹細胞のコロニー形成能の解析

OP-9 ストローマ細胞 (ATCC®, CRL-2749) 上，CML 幹細胞を共培養したのちに，メチルセルロース半固形培地を用いて *in vitro* で維持された CML 幹細胞のコロニー形成能の解析を行なった．まず，OP-9 ストローマ細胞 100,000 細胞を 24 ウェルプレートで１日間単層培養した．この細胞培養液にマウス CML 幹細胞 1,500 細胞を加えた．さらに，この培養液に LGK974 (Selleck biotech 社製，最終濃度 2, 5 10μM)を添加し，3%酸素濃度条件下，3 日間，37℃で培養を行った．この後に OP-9 ストローマ細胞上で維持された CML 幹細胞を回収し，リン酸緩衝液を用いて残存する化合物を洗浄後，メチルセルロース半固形培地（GFM3434; Stem cell technology 社製）中，3%酸素濃度条件下，37℃で 1 週間培養して，コロニー形成能を評価した．

さらに，イマチニブ存在条件下，OP-9 ストローマ細胞上 CML 幹細胞の培養を行なって，*in vitro* での CML 幹細胞のイマチニブ抵抗性の解析を行なった．上記と同様に，OP-9 ストローマ細胞 100,000 細胞を 24 ウェルプレートで１日間単層培養した．この細胞培養液にマウス CML 幹細胞 3,000 細胞を加えた．この培養液に LGK974 (Selleck biotech 社製，最終濃度 5μM)を添加し，さらにイマチニブ (最終濃度，1μM)を加えて，3%酸素濃度条件下，3 日間，37℃で培養を行った．この後，OP-9 ストローマ細胞上で維持されたイマチニブ抵抗性の CML 幹細胞を回収し，リン酸緩衝液を用いて残存する化合物を洗浄後，メチルセルロース半固形培地（GFM3434; Stem cell technology 社製）中，3%酸素濃度条件下，37℃で 1 週間培養して，コロニー形成能を評価した．

## ４．研究成果

CML 幹細胞の維持における Lgr4/Grp48 の役割を解析するため，野生型 tet-CML マウスモデルから長期 CML 幹細胞を純化し，Lgr4/Gpr48 mRNA を標的とする siRNA を導入して，*in vitro* でのコロニー形成能の解析を行なった．その結果，Lgr4/Gpr48 siRNA を導入した長期 CML 幹細胞ではコロニー形成能が低下することが明らかとなった．そこで，$Lgr4^{gt/gt}$ マウス由来の造血幹細胞に対して， *BCR-ABL1-ires-EGFP* をレトロウイルスを用いて導入し，CML マウスモデルを樹立した．この $Lgr4^{gt/gt}$ CML マウスの白血病の発症能力を解析した結果，野生型 CML マウスでは移植後 60 日で全てのマウスが白血病を発症して死亡したのに対し，$Lgr4^{gt/gt}$ CML マウスでは 60%のマウスが白血病を発症せず生存した．また，CML 発症マウスの骨髄中の $EGFP^+$KSL CML 幹細胞の評価を行なった．その結果，$Lgr4^{gt/gt}$ CML 幹細胞は，野生型マウス由来 CML 幹細胞と比較して，$EGFP^+$CML 幹細胞の頻度，並びに細胞数が減少していることが明らかとなった．さらに，末梢血中の白血病細胞の解析を行なった結果，$Lgr4^{gt/gt}$ CML マウスでは，$EGFP^+$CML 細胞の頻度が低下していることが明らかとなった．以上の結果から，$Lgr4^{gt/gt}$ マウス由来の CML 幹細胞は自己複製能，並びに白血病細胞産生能が低下しており，Lgr4/Gpr48 は CML 幹細胞の維持に重要な役割を担うことが判明した．

そこで，Lgr4/Gpr48 による CML 幹細胞の制御メカニズムを明らかにするため，$Lgr4^{gt/gt}$ 長期 CML 幹細胞における Foxo3a と Lgr4 の下流のβ-catenin の相互作用を高感度な Duolink® *in situ* PLA 法により解析した．野生型マウス由来の長期 CML 幹細胞では細胞核内において Foxo3a と核移行した活性化β-catenin との相互作用が検出された．

しかし，*Lgr4*$^{gt/gt}$ 長期 CML 幹細胞では細胞核内における Foxo3a と活性化β-catenin の相互作用が検出されなかった．上記のごとく，Foxo3a は CML 幹細胞の自己複製能の維持に関わっており，同様にβ-catenin も CML 幹細胞の制御に重要な役割を担うことが知られている．しかし，CML 幹細胞の制御における Foxo3a と活性化β-catenin との相互作用の意義や制御メカニズムは明らかでない．本研究の成果により，Lgr4/Gpr48 を介したシグナルが Foxo3a とβ-catenin との相互作用の制御に必須な役割を担うことが判明した．

さらに，*in vitro* でのコロニー形成能により，Lgr4/Gpr48 の機能を抑制する CML 幹細胞の阻害剤の解析を行なった．その結果，Wnt のパルミトイル化を標的とする Porcupine 阻害剤 LGK974 を処理すると CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できることが明らかとなった．さらに，TKI イマチニブ存在下，CML 幹細胞を培養するとイマチニブ抵抗性の CML 幹細胞が存在した．しかし，イマチニブと LGK974 との共処理を行なうと，イマチニブ抵抗性の CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できることが明らかとなった．

以上より，Lgr4/Gpr48 は CML 幹細胞の未分化性の維持，並びにイマチニブ抵抗性に重要な役割を担う可能性が示された．さらに，この Lgr4/Gpr48 による CML 幹細胞の維持には，TGF-β-FOXO 経路と Wnt/β-catenin 経路の協調的転写制御が関与している可能性が示唆された．本研究成果を基盤として，今後，Foxo3a と活性化β-catenin との間での結合ドメイン，Foxo3a と活性化β-catenin の共通のターゲット遺伝子のプロモーター領域への結合能や転写活性，タンパク-タンパク間相互作用に関わるリン酸化サイトや翻訳後修飾，CML 幹細胞特異的な未分化性維持に関わる標的遺伝子の発現制御，及びこれらを標的とする副作用の少ない CML 幹細胞に特異的 CML 治療法の開発へと発展させる計画である．

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　5件／うち国際共著　2件／うちオープンアクセス　1件）

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>仲　一仁 | ４．巻<br>80 |
| ２．論文標題<br>CML幹細胞の維持におけるSirt1の役割 | ５．発行年<br>2020年 |
| ３．雑誌名<br>血液内科 | ６．最初と最後の頁<br>455-460 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Yahata T., Ibrahim A.A., Hirano K., Muguruma Y., Naka K., Hozimi K., Vaughan D.E., Miyata T., Ando K | ４．巻<br>epub ahead of print |
| ２．論文標題<br>Targeting of plasminogen activator inhibitor-1 promotes elimination of chronic myeloid leukemia stem cells. | ５．発行年<br>2020年 |
| ３．雑誌名<br>Haematologica | ６．最初と最後の頁<br>epub |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3324/haematol.2019.230227 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>仲　一仁 | ４．巻<br>28 |
| ２．論文標題<br>慢性骨髄性白血病幹細胞 | ５．発行年<br>2018年 |
| ３．雑誌名<br>血液フロンティア | ６．最初と最後の頁<br>869-877 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Morita K., Suzuki K., Maeda S., Matsuo A., Mitsuda Y., Tokushige C., Kashiwazaki G., Taniguchi J., Maeda R., Noura M., Hirata M., Kataoka T., Yano A., Yamada Y., Kiyose H., Tokumasu M., Matsuo H., Tanaka S., Okuno Y., Muto M., Naka K., Kamikubo Y. et al. | ４．巻<br>127 |
| ２．論文標題<br>Genetic regulation of the RUNX transcription factor family has antitumor effects. | ５．発行年<br>2017年 |
| ３．雑誌名<br>J Clin Invest. | ６．最初と最後の頁<br>2815-2828 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1172/JCI91788. | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>Park J.-H., Woo Y.-M., Youm E., Hamad N., Won H.-H., Naka K., Park E.-J., Park J.-H., Kim H.J., Kim S.-H., Kim H., Ahn J.-S., Sohn S.-K., Moon J.-H., Jung C.-W., Park S., Lipton J., Kimura S., Jong-Won Kim J.-W., Kim D. | 4．巻<br>33 |
| 2．論文標題<br>HMGCLL1 is a predictive biomarker for deep molecular response to imatinib therapy in chronic myeloid leukemia. | 5．発行年<br>2019年 |
| 3．雑誌名<br>Leukemia | 6．最初と最後の頁<br>1439-1450 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41375-018-0321-8. | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>仲　一仁 | 4．巻<br>58 |
| 2．論文標題<br>代謝を標的とした白血病幹細胞制御 | 5．発行年<br>2017年 |
| 3．雑誌名<br>臨床血液 | 6．最初と最後の頁<br>1818-1827 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>doi: 10.11406/rinketsu.58.1818 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>Naka K., and Hirao A. | 4．巻<br>9(9) |
| 2．論文標題<br>Regulation of hematopoiesis and hematological disease by TGF-β family signaling molecules | 5．発行年<br>2017年 |
| 3．雑誌名<br>Regulation of the Bioavailability of TGF-β and TGF-β-Related Proteins | 6．最初と最後の頁<br>839-863 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>doi: 10.1101/cshperspect.a027987 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

〔学会発表〕　計17件（うち招待講演　11件／うち国際学会　6件）

| |
|---|
| 1．発表者名<br>Kazuhito Naka, Tomonobu Watanabe |
| 2．発表標題<br>Effects of a Metabolic Inhibitor Targeting S-Adenosyl Methione (SAM) to a Mouse Model of Acute Radiation Syndrome |
| 3．学会等名<br>The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science（国際学会） |
| 4．発表年<br>2020年 |

１．発表者名
Kazuhito Naka

２．発表標題
Nutrient Supply Specific to CML Stem Cells

３．学会等名
29th Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Naoya Sakamoto, Kazuhito Naka, Shoichi Ukai, Ririno Honma, Daiki Taniyama, Tsuyoshi Takashima, Kazuhiro Sentani, Naohide Oue, Wataru Yasui

２．発表標題
Metabolome analysis using 5-FU resistant gastric cancer organoids

３．学会等名
第78回日本癌学会学術総会

４．発表年
2019年

１．発表者名
折井直子，溝口出，長谷川英哲，義本隆之，仲一仁

２．発表標題
マウスモデルを用いた慢性骨髄性白血病発症におけるIL-27の抗腫瘍効果

３．学会等名
第77回日本癌学会学術総会

４．発表年
2018年

１．発表者名
八幡崇，Abd Aziz Ibrahim，仲　一仁，宮田敏男，安藤潔

２．発表標題
PAI-1活性の阻害による慢性骨髄性白血病幹細胞の治療高感受性化

３．学会等名
第80回日本血液学会学術集会

４．発表年
2018年

１．発表者名
Kazuhito Naka, and Seong-Jin Kim

２．発表標題
Novel therapeutic strategy targeting nutrient supply specific to chronic myelogenous leukemia stem cells

３．学会等名
The 9th Japanese Society of Hematology International Symposium 2018（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Kazuhito Naka, and Wataru Yasui

２．発表標題
Novel therapeutic strategy targeting nutrient supply of chronic myelogenous leukemia stem cells

３．学会等名
Special Session TMP (Translational Molecular Pathology) Division of Pathology Meeting Series（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Kazuhito Naka, Yoshihiro Takihara, Ichinohe Tatsuo, Eisuke Hida, Yukio Kato, Wataru Yasui, and Seong-Jin Kim

２．発表標題
Novel therapeutic strategy targeting nutrient supply of chronic myelogenous leukemia stem cells

３．学会等名
Global Academic Programs 2017 Conference（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
CML幹細胞の新しい治療戦略

３．学会等名
Hematology Seminar in KAGOSHIMA（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
幹細胞における新しいシグナル伝達研究　（ランチョンセミナー）

３．学会等名
第40回日本神経科学大会（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
CML幹細胞の新しい治療戦略

３．学会等名
第40回八幡平血液セミナー（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
Discovery of novel therapeutics targeting CML stem cells by Duolink technology

３．学会等名
Scientist Round Table（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
Duolink PLA技術を用いたCML幹細胞のシグナル伝達研究と前臨床試験への応用　（ランチョンセミナー）

３．学会等名
第76回日本癌学会学術総会（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
Novel therapeutic strategy targeting nutrition specific to CML stem cells

３．学会等名
Metabolon Seminar ～メタボロミクス・リピドミクスの最前線～（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
特別教育講演「代謝を標的とした白血病幹細胞制御」

３．学会等名
第79回日本血液学会学術集会（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
CML幹細胞の新しい治療戦略 ～Novel therapeutic strategy for eliminating CML stem cells～

３．学会等名
BMS CML Symposium 2017 in Hiroshima（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
仲　一仁

２．発表標題
幹細胞の栄養・代謝システムを標的とするがん再発治療法の開発

３．学会等名
大阪府商工労働部平成29年度 創薬シーズ事業化コンペティション（招待講演）

４．発表年
2018年

〔図書〕　計0件

〔出願〕　計2件

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 |
|---|---|---|
| 新規アミノピラゾール誘導体 | 澤　匡明，森山　英樹，大本　弘志，仲　一仁 | カルナバイオサイエンス株式会社，広島大学 |
| 産業財産権の種類、番号 | 出願年 | 国内・外国の別 |
| 特許、PCT/JP2019/050811 | 2019年 | 外国 |

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 |
|---|---|---|
| ５ＦＵ耐性癌治療用医薬組成物 | 安井　弥，坂本直也，鵜飼翔一，本間　りりの，仲　一仁 | 広島大学 |
| 産業財産権の種類、番号 | 出願年 | 国内・外国の別 |
| 特許、特願2019-167410 | 2019年 | 国内 |

〔取得〕　計0件

〔その他〕

―

６．研究組織

| | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---|---|---|---|
| 研究分担者 | 坂本　直也<br>(Sakamoto Naoya)<br>(20571798) | 広島大学・医歯薬保健学研究科（医）・助教<br>(15401) | |