

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04054

研究課題名（和文）肺がんの成因及び再発に関わるがん幹細胞の発生とがん微小環境での維持機構の解析

研究課題名（英文）Generation and maintenance mechanism of cancer stem cells in tumor microenvironment, involved in lung cancer development and recurrence.

研究代表者

田中 信之（Tanaka, Nobuyuki）

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：80222115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：がん幹細胞は腫瘍細胞のサブセットであり、従来の化学療法に抵抗性を示す。このため、がん幹細胞をいかに除去するかが、がんの治療を考える上で重要である。我々はIL-8が肺がん幹細胞で過剰発現し、タンパク質のO-GlcNAcylationを増強することが肺のがん幹細胞の生成と維持に重要であることを発見した。さらに、O-GlcNAcylation阻害剤が、がん幹細胞数と腫瘍発生を減少させることを見出した。同時に、我々は、肺がん細胞でメチロソームMEP50 / PRMT5複合体による、幹細胞の重要な調節因子GLI1の新しい活性化メカニズムを見出し、この機構ががんの治療の有効な標的となることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究から、炎症性ケモカインIL-8によるタンパクのO-GlcNAc修飾の増加が肺がんのがん幹細胞の発生と維持に重要であること、この機構ががん幹細胞の治療の有用な標的となることを見出した。また、がん幹細胞の発生と維持に重要な転写因子GLI1のMEP50/PRMT5を介した新しい活性化機構を発見し、この機構が肺がんでも働いていることを見出した。この機構もがんの治療の標的として有効であると考えられ、現在GLI1とMEP50との結合を阻害する薬剤のスクリーニングを試みている。これらのことは、がん幹細胞の発生機構の解明と新たな肺がんの治療法の開発につながり、学術的・社会的意義が高いと考えている。

研究成果の概要（英文）：Cancer stem cells (CSCs) are a subset of tumor cells that exhibit self-renewal ability and generate the diverse cells that comprise the tumor. CSCs show increased quiescence and poor responses to conventional chemotherapy. We found that IL-8 is overexpressed in lung cancer stem cells and is required for CSC properties, including tumor-initiating abilities. IL-8 stimulation of lung cancer cells induced glucose uptake, resulting in enhancement of protein O-GlcNAcylation, and these events were required for the generation and maintenance lung CSCs. Moreover, an O-GlcNAcylation inhibitor, OSMI1, reduced CSC number and tumor development in vivo. Together, these results reveal that IL-8-induced O-GlcNAcylation is required for generation and maintenance of CSCs of lung cancer cells. Moreover, we also found novel activation mechanism of transcription factor GLI1, critical regulator of stem cells, by the methylosome MEP50/PRMT5 complex in lung cancer cells.

研究分野：分子生物学

キーワード：がん幹細胞 がん治療 IL-8 O-GlcNAcylation GLI1 MEP50 PRMT5 薬剤スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌は、癌死亡率が男性で1位、女性で2位の重要な疾患である。なかでも、上皮成長因子受容体(EGFR)に変異のある肺癌は、Gefitinib等のEGFRに対する分子標的薬を用いることで、一定の治療効果があがっているものの、再発により長期予後はあまり改善していない。がん組織中には少数の幹細胞の性質を持つがん幹細胞が存在し、この細胞が分化してがん細胞となり腫瘍を形成する。がん幹細胞はゆっくりと自己複製を行い、多くの抗癌剤に抵抗性を示す。これによって、化学療法で腫瘍が消失しても残存するがん幹細胞によってがんが再発する。従って、がん幹細胞を効率よく除去することが、がん治療の重要な課題である。申請代表者は、がん抑制遺伝子産物 p53 の解析を1990年頃から続けており、p53欠損細胞は癌遺伝子 ras 単独で腫瘍を形成する能力を獲得することを報告した (Tanaka et al., 1994)。更に p53 誘導性の新規 Bcl-2 ファミリー分子 Noxa を同定し、p53 のアポトーシス誘導に重要であることを報告した (Oda et al., 2000; Shibue et al., 2003)。その後、上記の p53 欠損細胞が ras 遺伝子単独でトランスフォームする現象には、転写因子 NF- κ B による解糖系の亢進が必須であること、p53 欠損細胞では NF- κ B-グルコース代謝経路の活性化がポジティブフィードバック経路を介して増幅し、このことで癌細胞が膨大なエネルギーを産生していることを見出した (Kawauchi et al., 2008, 2009)。これらの研究と平行して、肺癌や胃癌等の多くの癌で恒常的に活性化している Hedgehog シグナルが、転写因子 Gli1 を介して p53 の分解を促進することで癌化の誘導に働くことを見出している (Abe et al., 2008)。

Abe, Y., Oda-Sato, E., Tobiume, K., Kawauchi, K., Taya, Y., Okamoto, K., Oren, M., and Tanaka, N. (2008). Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 4838-4843.

Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., and Tanaka, N. (2008). p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol* 10, 611-618.

Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., and Tanaka, N. (2009). Loss of p53 enhances catalytic activity of IKKbeta through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 3431-3436.

Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., Tokino, T., Taniguchi, T., and Tanaka, N. (2000). Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 288, 1053-1058.

Shibue, T., Takeda, K., Oda, E., Tanaka, H., Murasawa, H., Takaoka, A., Morishita, Y., Akira, S., Taniguchi, T., and Tanaka, N. (2003). Integral role of Noxa in p53-mediated apoptotic response. *Genes Dev* 17, 2233-2238.

Tanaka, N., Ishihara, M., Kitagawa, M., Harada, H., Kimura, T., Matsuyama, T., Lamphier, M.S., Aizawa, S., Mak, T.W., and Taniguchi, T. (1994). Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1. *Cell* 77, 829-839.

2. 研究の目的

我々は、Gli1 の制御機構を解析する過程で、Gli1 がアダプター分子 MEP50 を介してアルギニンアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作り、Gli1 の Arg990 と Arg1018 がメチル化されること、このことでユビキチンリガーゼ Itch/Numb との結合が阻害され、Gli1 が安定化して活性化することを見出した。そこで、この機構ががん幹細胞の発生と維持に関わっているのかを明らかにすることを目的とした。これに加えて、ヒトがん幹細胞

更に p53 欠損マウス胎児線維芽細胞 (MEF) に活性型 H-ras を発現させると、極めて早い時期にスフェア形成 = がん幹細胞が出現することを見出した。iPS 細胞の作成には4種類の遺伝子が必要だが、驚くことにがん幹細胞の発生には2つの遺伝子 (p53 欠損及び活性化 H-ras) のみで十分であった。そこで、活性型 H-ras 導入による山中因子: Oct3/4, Sox2, Klf4 の発現を調べたところ、これらの因子、特に Sox2 mRNA が 300~400 倍と極めて高く誘導された。更に、がん幹細胞では Sox2 mRNA の発現が更に増加 (Ras 導入前からは約 1600 倍) すること、Oct3/4 の発現誘導はがん幹細胞 (sphere) のみで見られた。CRISPR/Cas9 で Sox2 を欠損した p53 欠損細胞では、H-ras によるがん幹細胞の出現も、造腫瘍性も見られなくなった。同様に活性型 PI3 キナーゼもこの細胞で Sox2 の発現を誘導してがん幹細胞を発生させた。更には、まだ予備的な解析だが、CRISPR/Cas9 で Oct3/4 を欠損させてもがん幹細胞の出現は見られなかった。これらの結果から、がん化 = がん幹細胞の発生には、ドライバー変異の下流で Sox2 Oct3/4 の活性化が必須であることが推測された。同時に正常細胞では Sox2 の下流で p53 が誘導されて細胞老化を引き起こすことも観察している。これらの結果から、EGFR 陽性 NSCLC では変異 EGFR STAT3 Gli1 Sox2 Oct3/4 の経路と p53 の機能抑制ないしそれに相当する機能変化によってがん化 = がん幹細胞の形成がなされていることが推測できる。

また、我々はヒト培養がん細胞でのがん幹細胞を解析し、シングルセル化した細胞を培養すると、比較的早い段階でがん幹細胞が発生すること、発生したがん幹細胞はどれも同じ割合でしか存在しないことを見出した。このことからがん組織では常に分化したがん細胞はがん幹細胞に脱分化する能力を有していること。すなわち、iPS 細胞の発生と同じように常にリプログラミング因子によるクロマチン構造の変化を起こす可能性を持っていることが想像される。同時に、がん幹細胞が産生する何らかの分子が、組織内での幹細胞数を一定に保っていることが

想像される。そこでこれらの機構を解明すること、特にがん幹細胞が産生するサイトカインやケモカインを同定して、これらが幹細胞の発生・維持にどのように関わっているのかを明らかにすることを目的とした。

本研究は、期間内に細胞レベル、動物レベル、臨床検体を用いた3つの方法からこの経路を検証して肺がんの発生機序を明らかにする、更にはその他の多くのがんに共通して見られるものかを検討し、がん発症の全体像に迫ることを目的としている。がんは色々な組織の未分化幹細胞から発生するという研究が多くあり、このような系ではがん幹細胞が存在することは当然であるが、我々の発見した分化した線維芽細胞である p53 欠損 MEF にがん遺伝子を導入するという単純な系でがん幹細胞が発生する現象は、これまでに報告がなく、がん幹細胞が分化した細胞からも発生しうることを示しているものである。更に、Ras や PI3 キナーゼのシグナルから Sox2 の発現に至る経路と Sox2 から Oct3/4 に至る経路を明らかにすること、p53 によるこれらの過程の抑制機構を明らかにすることで、がん幹細胞の発生のメカニズムを解明することが可能である。我々が開発した実験系はがん化 = がん幹細胞の形成の分子機構を明らかにする上で、極めて単純かつ有利な実験系であると考えている。また、本研究は独自に発見したがん微小環境下での Gli1 活性化経路によるがん幹細胞の維持機構と薬剤耐性細胞の発生の機構の研究を進展させるものである。これらの研究は極めて独創的であり、その機構を解明することはがんの再発の無い効果的な治療法を開発する上でも重要な意義があると考えている。

3. 研究の方法

EGFR 陽性 NSCLC では変異体 EGFR STAT3 Gli1 Sox2 Oct3/4 の経路と p53 の機能抑制ないしそれに相当する機能変化によってがん化 = がん幹細胞の形成に重要であるかを明らかにするために以下の研究を行う。活性化 H-ras ないし PI3 キナーゼから Sox2 発現誘導に至るシグナルと転写因子の解明、Sox2 の下流で Oct3/4 の発現誘導機構の解明、Gli1 経路からがん幹細胞発生の経路の解明、転写因子 HIF-1 の役割、細胞内代謝経路のリプログラミングの関与、なぜがん幹細胞は常に同じ割合で存在しているのかの解明によってがん幹細胞の発生機構を明らかにする。同時に、p53 によるがん幹細胞発生の抑制機構を明らかにすることで、p53 のがん化の抑制機構を解明する。

4. 研究成果

Gli1 の制御機構を解析する過程で、Gli1 がアダプター分子 MEP50 を介してアルギニンアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作り、Gli1 の Arg990 と Arg1018 がメチル化されること、このことでユビキチンリガーゼ Itch/Numb との結合が阻害され、Gli1 が安定化して活性化することを見出した。興味あることに MEP50 と PRMT5 の両者は STAT3 によって転写誘導されること、EGF や HGF 等の細胞増殖因子や IL-6 等の炎症性サイトカイン刺激が STAT3 を介して Gli1 を活性化させることを見出した。Gli1 が幹細胞の維持に働くという報告もあることから、EGFR に変異のある非小細胞肺がんの培養細胞を解析した結果、がん幹細胞の指標である CD44 や ALDH1 陽性細胞数、スフェア（細胞塊）形成細胞の数は MEP50, PRMT5, Gli1 のいずれかの発現を抑制すると低下した。更に、IL-6 や HGF 刺激、ヌードマウスに移植した腫瘍を TPA で刺激すると、この経路依存的にがん幹細胞数が増加した。「癌は治らない傷である」と表現されるように、がんの微小環境では創傷治癒過程と同等の炎症と組織構築が行われており、がん幹細胞が腫瘍内に浸潤するマクロファージ等の免疫系細胞やがん間質線維芽細胞が産生する炎症性サイトカインや細胞増殖因子にさらされているが、この環境下では、MEP50/PRMT5/Gli1 の活性化が起きて、がん幹細胞が維持されていると考えられた。更に、非小細胞肺がん（NSCLC）培養細胞をヌードマウスに移植して腫瘍を作らせた後、Gefitinib 治療によって腫瘍は退縮するが、一定の期間が過ぎると腫瘍は再び増大する。しかし、MEP50, PRMT5, Gli1 のいずれかの発現を抑制すると、腫瘍の再発は見られなかった(図. 1)。更に、EGFR 陽性肺がん組織で MEP50/PRMT5/Gli1 の高発現症例は、手術後の Gefitinib 治療での tumor-free の期間が短く、予後が悪い傾向であることを明らかにした(図. 2)。これらの解析から、肺がんのがん幹細胞の維持、がんの化学療法での耐性細胞出現の新たな機構を明らかにした。次に Gli1 の機能をより明らかにするために

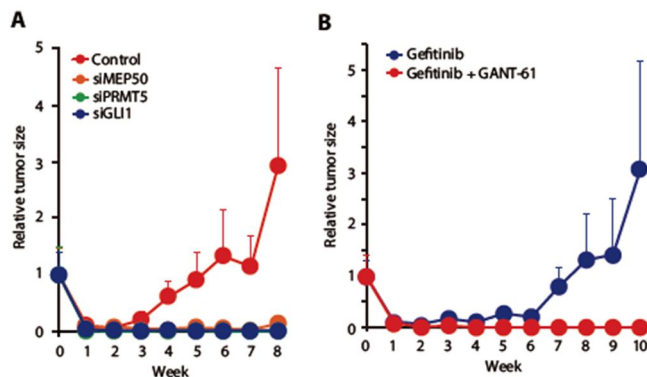


図1. EGFR 陽性肺がん細胞 HCC827 をヌードマウスに移植した腫瘍は Gefitinib 投与により退縮するが、腫瘍は再発する。しかし MEP50, PRMT5, GLI1 いずれかの発現を抑制すると再発は見られない(A)。また、GLI1 抑制剤である GANT-61 を併用すると再発は見られなくなる。

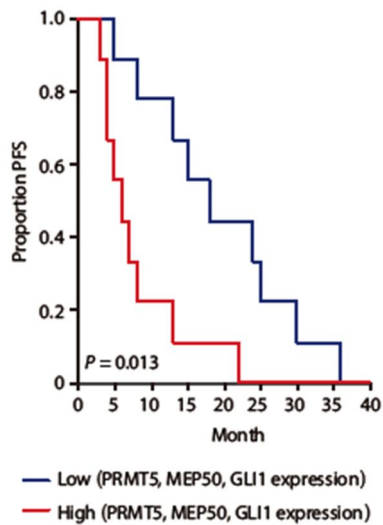


図 2. EGFR 陽性肺がんの手術後に EGFR-チロシンキナーゼ抑制剤を投与した患者の tumor free survival.

2 種類の NSCLC 細胞株で CRISPR/Cas9 システムで Gli1 遺伝子を欠損させたところ、細胞増殖は非常に遅くなり、がん幹細胞の出現やヌードマウスでの造腫瘍性も失われていた。従って、いくつかの NSCLC 細胞株では EGFR-Gli1 の経路でがん化及びがん幹細胞の維持がなされていることが推測された。

申請代表者は、p53 の解析を続けており、p53 欠損細胞はがん遺伝子 ras 単独で腫瘍開始能力を獲得することを報告した。その後、この腫瘍開始の能力の獲得には、転写因子 NF- κ B による解糖系の亢進が必須であること、p53 欠損細胞ではグルコース代謝経路の亢進が更に NF- κ B を活性化するというポジティブフィードバック経路を介して増幅し、このことで癌細胞が膨大なエネルギーを産生していることを見出した。これらのことから、p53 の遺伝子変異や機能抑制とがん化のシグナルが合わさって、細胞内のグルコースの代謝経路を変化させることでがん幹細胞を作り出していることが考えられる。そこで、実際のがん幹細胞を維持するために必要なシグナルの解析を行なったが、ヒト肺がんや大腸がんの培養細胞株のがん幹細胞で特異的に発現しているサイトカインやケモカインを解析した結果、IL-8 が共通して特異的に発現していることを見出した。

更に、IL-8 が細胞のグルコースの取り込みとヘキソサミン生合成経路の活性化を介してタンパクの O-GlcNAc 修飾を亢進させること、これのがん幹細胞の生存・維持に重要であることを見出した。実際に、O-GlcNAc 修飾阻害剤である OSMI1 が腫瘍開始能力を有するがん幹細胞を枯渇させること（図 3）を示して報告した。

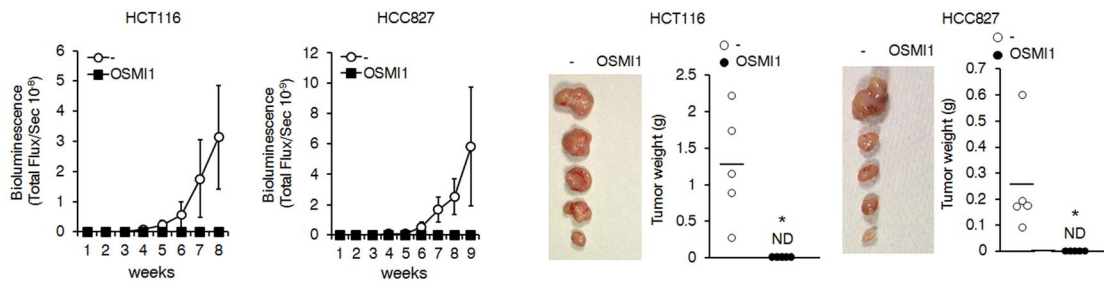


図 3. OSMI1 で処理した 大腸がん細胞 (HCT116) や肺がん細胞 (HCC827) をヌードマウスに移植しても腫瘍は形成されない。

同時に我々は O-GlcNAc 修飾によるヒストン修飾の変化を解析した結果、ヒストン H3 の K27 のトリメチル化 (me3) が更新することを見出した。この部位は Polycomb 抑制複合体 2 (PRC2) でメチル化される部位であり、PRC2 は各胚葉に分化する遺伝子群を抑制することで、幹細胞を維持するという報告もあることから、PRC2 に含まれるメチル化酵素 Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) がクロマチンの修飾を介して細胞のリプログラミングに働くことで、がん幹細胞が形成される経路が存在することが推測された。同時に我々は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者の発がんリスク高く、腸腫瘍検体で p53 の変異が高頻度で見られること、次世代シーケンシング技術の発達によって、IBD 患者検体の 89% に (潰瘍性大腸炎 83%、クローン病 94%) p53 変異が入っていることが報告された。また、大腸がんの発生には腸内細菌の感染及び Toll 様受容体シグナルが重要であることが示されている。そこで Toll 様受容体のシグナル伝達分子 MYD88 の活性化型変異体のがん化に及ぼす影響を調べた。その結果、MYD88 は p53 が機能していない状態で、NF- κ B HIF-1 の活性化を介して SOX2 の誘導を介さずに OCT3/4 を誘導してがん幹細胞を産生することを見出した。更に、MYD88 が転写因子 HIF-1 を介して H3K27me3 を誘導することを見出した。これらの結果から、前期の RAS SOX2 経路とは別に、H3K27me3 の誘導を介したがん幹細胞の産生経路が存在することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hayashi Yushi, Suzuki Hidenori, Nakajima Wataru, Uehara Ikuno, Tanimura Atsuko, Himeda Toshiki, Koike Satoshi, Katsuno Tatsuya, Kitajiri Shin-ichiro, Koyanagi Naoto, Kawaguchi Yasushi, Onomoto Koji, Kato Hiroki, Yoneyama Mitsutoshi, Fujita Takashi, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6740-6740
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63654-9	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 Itoh Katsuhiko, Ebata Takahiro, Hirata Hiroaki, Torii Takeru, Sugimoto Wataru, Onodera Keigo, Nakajima Wataru, Uehara Ikuno, Okuzaki Daisuke, Yamauchi Shota, Budirahardja Yemima, Nishikata Takahito, Tanaka Nobuyuki, Kawauchi Keiko	4. 巻 24
2. 論文標題 DMPK is a New Candidate Mediator of Tumor Suppressor p53-Dependent Cell Death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3175 ~ 3175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24173175	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 Sugimoto Wataru, Itoh Katsuhiko, Hirata Hiroaki, Abe Yoshinori, Torii Takeru, Mitsui Yasumasa, Budirahardja Yemima, Tanaka Nobuyuki, Kawauchi Keiko	4. 巻 7
2. 論文標題 MMP24 as a Target of YAP Is a Potential Prognostic Factor in Cancer Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioengineering	6. 最初と最後の頁 18 ~ 18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/bioengineering7010018	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 Sugimoto Wataru, Itoh Katsuhiko, Hirata Hiroaki, Abe Yoshinori, Torii Takeru, Mitsui Yasumasa, Budirahardja Yemima, Tanaka Nobuyuki, Kawauchi Keiko	4. 巻 7
2. 論文標題 MMP24 as a Target of YAP Is a Potential Prognostic Factor in Cancer Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioengineering	6. 最初と最後の頁 18 ~ 18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/bioengineering7010018	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 Itoh Katsuhiko, Ebata Takahiro, Hirata Hiroaki, Torii Takeru, Sugimoto Wataru, Onodera Keigo, Nakajima Wataru, Uehara Ikuno, Okuzaki Daisuke, Yamauchi Shota, Budirahardja Yemima, Nishikata Takahito, Tanaka Nobuyuki, Kawauchi Keiko	4. 巻 24
2. 論文標題 DMPK is a New Candidate Mediator of Tumor Suppressor p53-Dependent Cell Death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3175 ~ 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24173175	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 Yushi Hayashi, Hidenori Suzuki, Wataru Nakajima, Ikuno Uehara, Atsuko Tanimura, Toshiki Himeda, Satoshi Koike, Tatsuya Katsuno, Shin-ichiro Kitajiri, Naoto Koyanagi, Yasushi Kawaguchi, Koji Onomoto, Hiroki Kato, Mitsutoshi Yoneyama, Takashi Fujita, Nobuyuki Tanaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63654-9	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 Shimizu Masahiro, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 38
2. 論文標題 IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1520 ~ 1533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0533-4	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 -

1. 著者名 Abe Yoshinori, Suzuki Yosuke, Kawamura Kenji, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 2
2. 論文標題 MEP50/PRMT5-mediated methylation activates GLI1 in Hedgehog signalling through inhibition of ubiquitination by the ITCH/NUMB complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0275-4	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 -

1. 著者名 Uehara Ikuno, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of p53 in the Regulation of the Inflammatory Tumor Microenvironment and Tumor Suppression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 219 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10070219	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 Suzuki Junya, Nakajima Wataru, Suzuki Hidenori, Asano Yumi, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 482
2. 論文標題 Chaperone-mediated autophagy promotes lung cancer cell survival through selective stabilization of the pro-survival protein, MCL1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 1334 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.12.037	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 Abe Yoshinori, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Roles of the Hedgehog Signaling Pathway in Epidermal and Hair Follicle Development, Homeostasis, and Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jdb5040012	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 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yoshinori Abe, Susumu Takeuchi, Masahiko Seike, Akihiko Gemma, Nobuyuki Tanaka
2. 発表標題 PRMT5 Mediated Gli1 Activation Pathway Maintains Cancer Stem Cells in Non-Small Cell Lung Cancer.
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中嶋 亘、栗田 智子、浅野 由三、武井 寛幸、田中 信之
2. 発表標題 Analysis of Paclitaxel-induced apoptosis in triple-negative breast cancer.
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 谷村篤子、田中信之
2. 発表標題 MyD88-activated form induces oncogenesis via NF B - HIF1
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 上原郁野、田中信之
2. 発表標題 Effect of Type I interferon in cancer stem cell maintenance and tumorigenesis.
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 阿部芳憲、田中信之
2. 発表標題 CRISPR/CAS9システムによるGLI1ノックアウト肺腺癌細胞の解析
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 中嶋 亘、栗田 智子、武井 寛幸、田中 信之
2. 発表標題 Analysis of the involvement of BRCA1 and Mcl-1 in Paclitaxel-induced apoptosis of triple-negative breast cancer cells.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部芳憲、枝川聖子、谷村篤子、上原郁野、田中信之
2. 発表標題 アルギニンメチル基転移酵素PRMT5の大腸癌における役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷村篤子、中里茜、田中信之
2. 発表標題 MyD88-activated form induces oncogenesis via NF B-HIF1
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩淵千里、田中信之
2. 発表標題 Analysis of molecular mechanism by HIF-1 in gefitinib-resistance acquisition in lung cancer
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部芳憲、田中信之
2. 発表標題 The molecular mechanism of PRMT5-mediated colon cancer development.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部芳憲、田中信之
2. 発表標題 The analysis of CRISPR/Cas9-mediated GLI1 knockout lung adenocarcinoma cells.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋 亘、浅野由三、武井寛幸、田中信之
2. 発表標題 Analysis of Paclitaxel-induced apoptosis in triple-negative breast cancer.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上原郁野、田中信之
2. 発表標題 Effect of type I interferon in cancer stem cell and tumorigenesis.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷村篤子、中里茜、田中信之
2. 発表標題 MyD88-activated form induces oncogenesis via NF B-HIF1
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 幹容、田中 信之
2. 発表標題 IL-8 supports development of cancer stem cells via glucose metabolism.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中道真仁、中嶋 亘、田中信之
2. 発表標題 Cisplatin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	清水 幹容 (Shimizu Masahiro) (00774358)	日本医科大学・大学院医学研究科・ポストドクター (32666)	

