

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08771

研究課題名(和文)細胞内タンパク質分解機構の包括的制御による多発性骨髄腫の新規治療法

研究課題名(英文)A novel therapeutic method for multiple myeloma by comprehensive control of intracellular protein degradation mechanism

研究代表者

宮澤 啓介 (Miyazawa, Keisuke)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：50209897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：FGビーズを用いたアフィニティー精製により、アジスロマイシンのオートファジー阻害活性における標的分子Protein-Xの同定に成功した。マクロライドによるオートファジー阻害とプロテアソーム阻害剤に加えて、HDAC6阻害作用を有するSAHAの3剤を組み合わせることで、ERストレス負荷が最大レベルに達し、かつ、強力な骨髄腫細胞株な殺細胞効果が誘導された。以上より、オートファジー、プロテアソームとアグリソーム形成の三者間の細胞内ネットワークの存在が示唆され、既存薬を用いて、このネットワーク間の連携を計画的に遮断することで、ERストレス負荷を介した効率的な骨髄腫細胞死が誘導されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内の二大タンパク質分解機構であるユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系に加えてアグリソーム形成が、不良タンパク質処理に協同して機能していることを明らかにした。また、この相互作用を既存薬を用いて計画的に阻害することで、小胞体ストレス負荷を介した強力なアポトーシス誘導を腫瘍細胞に惹起できることを明らかにした。

これより難治性骨髄腫に対する「小胞体ストレス療法」という、新規治療概念を提唱することができた。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in identifying the target molecule Protein-X in the autophagy inhibitory activity of azithromycin by affinity purification using FG beads. In addition to autophagy inhibition by macrolide and proteasome inhibitor, a combination of SAHA having the HDAC6 inhibitory effect resulted in the maximum level of ER stress loading as well as the induction of the most potent cell-killing effect in myeloma cell lines. These results strongly suggest the existence of an intracellular network between autophagy, proteasome, and aggresome formation. Our results indicate that systematically block the linkage between this network by using the existing drugs can achieve efficient myeloma cell death via ER stress loading, which we describe “ER-stress loading therapy”.

研究分野：腫瘍学

キーワード：多発性骨髄腫 オートファジー プロテアソーム アグリソーム 小胞体ストレス マクロライド系抗生剤

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始時当初の背景

多発性骨髄腫(MM)は単クローン性 γ -グロブリンの産生・分泌を特徴とする難治性造血器腫瘍である。近年、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブやサリドマイド誘導体のレナリドミドが認可され、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法を上回る治療成績が実証されたが、生存期間の中央値は56ヵ月と未だ“不治”の造血器腫瘍である。

ER ストレスとは、正常な立体構造として折り畳みが行われない不良タンパク質 (unfolded protein) が小胞体内に過度に蓄積した状態のことである。これに適応するため不良タンパク質を小胞体外に搬出し、ユビキチン(Ub)化してプロテアソームあるいはオートファジーで分解する機構が作動する。しかし、この細胞処理能力を超えるストレスが過度に蓄積すると、転写因子CHOP等の誘導により一気にアポトーシスが惹起される。

研究代表者はこの ER ストレス応答を MM や乳癌等のがん治療に応用し、細胞内の二大タンパク質分解系である Ub-プロテアソーム系とオートファジー-リソソーム系を同時に阻害することで、過度な ER ストレス負荷からがん細胞のアポトーシスが強力に誘導されることを報告した

(Kawaguchi T, Miyazawa K, et al.

Int J Oncol. 2011., Komatsu S,

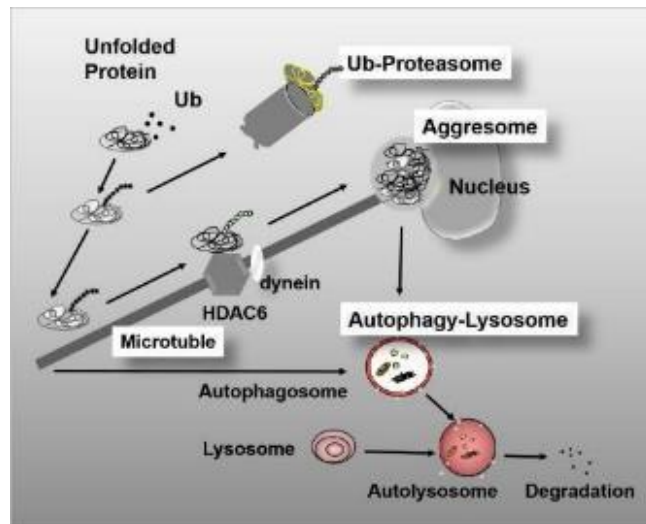
Miyazawa K, et al. Int J Oncol.

2012.)。さらに、MM 細胞や乳癌細胞では、行き場を失った不良タンパク質の凝集体 (aggregate) を、ダイニンモータータンパク質と HDAC6 とが共同して、微小管上を逆行輸送して、核近傍の微小管形成中心 (MTOC) へアグリソームとして“封入”する。このアグリソーム形成が ER ストレスの緩和、すなわち不良タンパク質の蓄積という細胞ストレスに対して細胞保護的に機能していることも明らかにした

(Moriya S, Miyazawa K et al. Int J Oncol. 2013., Komatsu S, Miyazawa K, et al. BBRC. 2013.)。

これら一連の報告は国内外より注目され、論文発表後、日が浅いにもかかわらず数多く引用された。

研究代表者は、日常臨床で使用されているクラリスロマイシン (CAM), アジスロマイシン (AZM) を含むマクロライド系抗生剤にオートファジー阻害活性があり、単独では細胞毒性を認めないが、プロテアソーム阻害剤と併用することで ER ストレス負荷を介した細胞死を強力に誘導することを報告した (Moriya S, Miyazawa K, et al. Int J Oncol. 2015., Hirasawa K, Miyazawa K, et al. PLoS One 2016.)。これよりマクロライド系抗生剤の「オートファジー阻害剤」としての実臨床応用への高い可能性を示した。



(Moriya S, Miyazawa K et al. Int J Oncol. 2013., Komatsu S, Miyazawa K, et al. BBRC. 2013.)。

これら一連の報告は国内外より注目され、論文発表後、日が浅いにもかかわらず数多く引用された。

研究代表者は、日常臨床で使用されているクラリスロマイシン (CAM), アジスロマイシン (AZM) を含むマクロライド系抗生剤にオートファジー阻害活性があり、単独では細胞毒性を認めないが、プロテアソーム阻害剤と併用することで ER ストレス負荷を介した細胞死を強力に誘導することを報告した (Moriya S, Miyazawa K, et al. Int J Oncol. 2015., Hirasawa K, Miyazawa K, et al. PLoS One 2016.)。これよりマクロライド系抗生剤の「オートファジー阻害剤」としての実臨床応用への高い可能性を示した。

2. 研究の目的

2-1. FG ビーズ (機能性磁性ナノ粒子) を用いたハイスループット・アフィニティー精製技術と質量分析とを組み合わせることで、マクロライドのオートファジー阻害活性における「標的分子」の同定およびパスウェイ解析を行う。

2-2. オートファジー、プロテアソーム、アグリソーム間の細胞内ネットワークを包括的に遮断することで、MM 細胞の ER ストレス負荷の増大ならびに殺細胞効果の増強を検証する。

3. 研究方法

アジスロマイシン (AZM) のオートファジー阻害活性における標的分子の同定は、FG ビーズに AZM を固相化し、結合タンパク質を LC-MS/MS で同定。結合能の特異性を検証し、shRNA で標的候補のタンパク質をノックダウンすることでオートファジー阻害活性を確認した。

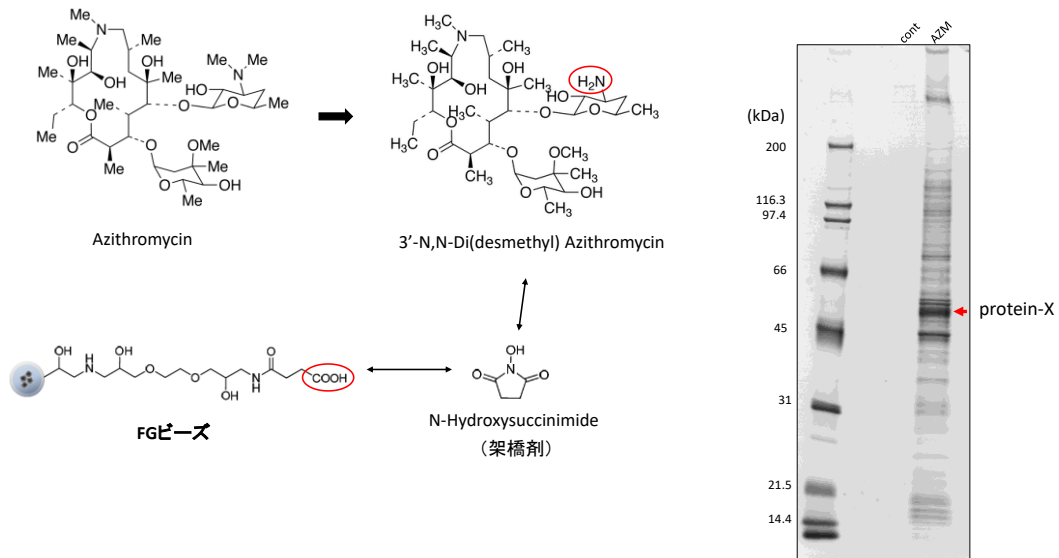
4. 研究成果

4-1. AZM 固相化 FG ビーズの作成

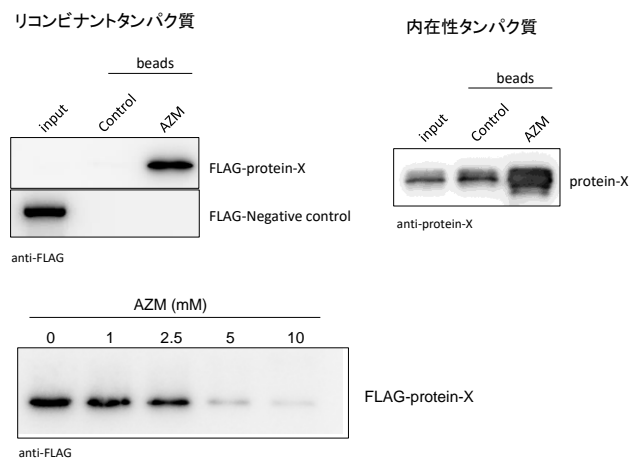
AZM に官能基 NH_2 を付加した 3' -N, N-di (desmethyl)AZM を架橋剤 N-hydroxysuccinimide を用いて FG-ビーズに固相化した。

4-2. AZM 結合タンパク質の同定

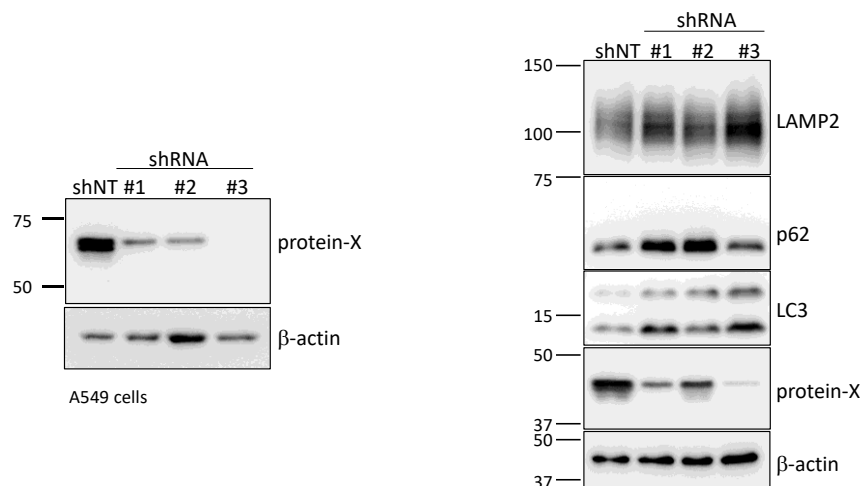
A549 細胞可溶液と AZM 固相化 FG ビーズを混和して、AZM 結合タンパク質を濃縮し、SDS-PAGE で分離。銀染色後にゲルから切り出して、LC-MS/MS を用いてタンパク質の同定を行ったところ protein-X が同定された。(次項図)



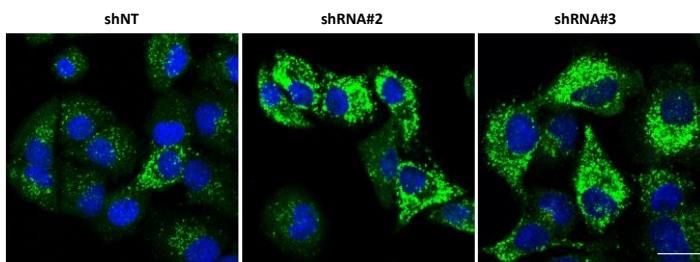
4-3. リコンビナント FLAG-protein X ならびに内因性 protein-X との AZM-ビーズとの結合が確認された。さらに、細胞可溶液と AZM-ビーズの混和液に AZM を添加すると、濃度依存的に AZM-ビーズへの protein-X との結合能が抑制された。これより protein-X の AZM-ビーズへの結合能の「特異性」が確認された



4-4. shRNA で protein X をノックダウンすることで、オートファジー抑制能が確認された。Protein-X をノックダウンした 3 つのクローン (# 1 ~ # 3) において、p 62 が蓄積し、LC3B-II の発現量が増強した。また、リソソームタンパク質 LAMP2 の増加が認められた



LC3B抗体を用いたA549細胞の免疫染色でも、protein-Xのノックダウンにより、オートファゴソームの蓄積が観察され、オートファジーのフラックスが停止していることが確認された。(下図)



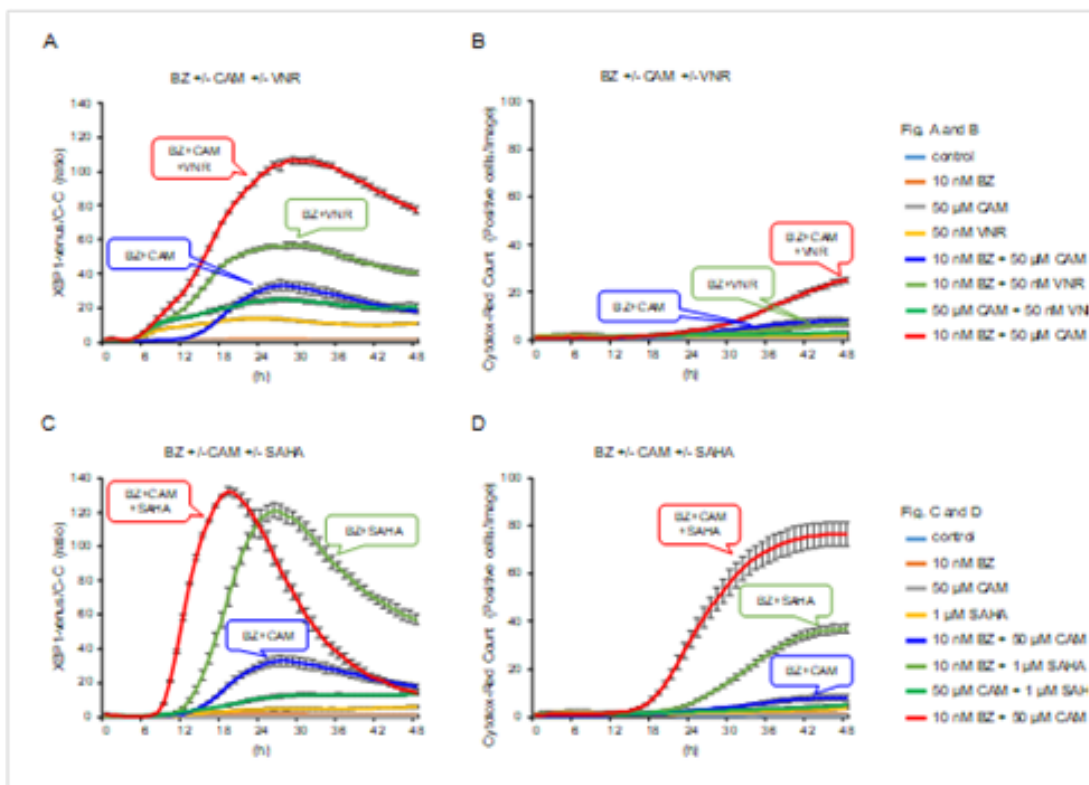
4-5. ER ストレス定量解析法の確立

ER ストレスの定量的モニタリング法の確立を試みた。MM細胞株への pCAX-F-XBP1 ΔDBD-venus 導入効率が悪かったため、転移性乳癌細胞株 MDA-MB231 細胞に切り替えて ERAI-Venus ベクターを導入した。ER ストレスセンサー IRE1 に呼応して XBP1 のスプライシングを受けて十分な Venus 蛍光強度を発現する安定導入株を樹立できた。これにライブセル イメージングシステム IncuCyte を連動させ、経時的に測定した Venus 蛍光高度を各時点の細胞密度で補正することで、ER ストレスの「定量化」が可能となった。

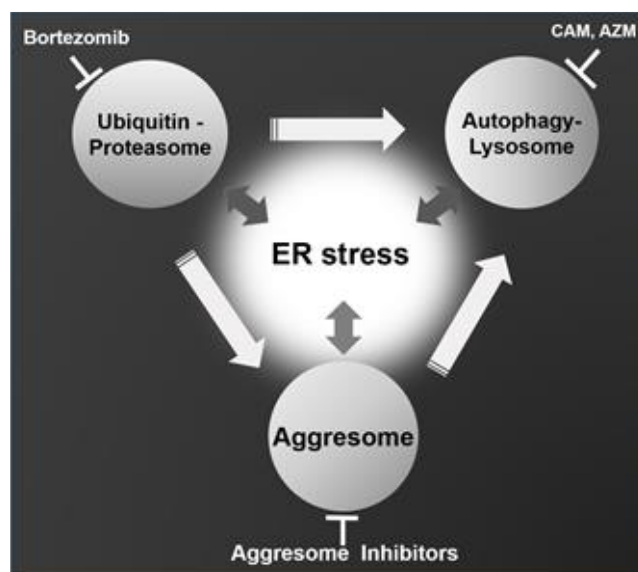
4-6. プロテアソーム、オートファジー、アグリソームの3者間の細胞内ネットワークを計画的に遮断することでERストレス負荷が増強し、強力な殺細胞効果が誘導された。

HDAC6 阻害活性を有するボリノスタット (SAHA)、微小管形成を抑制するビノレルビン (VNR) を用いて、以下の3剤のコンビネーションによる ER ストレス負荷の定量を行った。ボルテゾミブ (BZ) ± クラリスロマイシン (CAM) ± VNR あるいは BZ ± CAM ± SAHA において、3剤同時併用は2剤のいかなる組み合わせの場合に比べても ER ストレス負荷が著増し、かつ、強力な細胞効果が得られた。

MDA-MB231-XBP1-Venus 細胞株を用いて BZ ± CAM ± VNR の ER ストレス負荷 (A) ならびに殺細胞効果 (B) を検討した。また、BZ ± CAM ± SAHA (1・M) の ER ストレス負荷 (C) ならびに殺細胞効果 (D) を検討した。(下図)



4-7. MM 細胞株においても BZ+CAM+SAHA の 3 剤併用により強力な殺細胞効果が再現できた。MM 細胞株である RPMI-8226, IM-9, KMS-12-EP において BZ+CAM+SAHA の 3 剤を組み合わせることで、いかなる 2 剤との組合せと比べても、最も強力な殺細胞効果が得られた。



結語

FG ビーズ（機能的磁性ナノビーズ）を用いたハイスループット・アフィニティー精製技術と質量分析を組み合わせることにより、AZM のオートファジー阻害活性における標的分子の同定に成功した（論文作成中）。マクロライドによるオートファジー阻害とプロテアソーム阻害剤に加えて HDAC6 阻害作用を有する SAHA の 3 剤を組み合わせることにより、ER ストレス負荷が最大レベルに達し、かつ、MM 細胞、乳癌細胞株においてアポトーシスが強力に誘導された。以上より、オートファジーとプロテアソームの二大タンパク質分解機構とアグリソーム形成との細胞内ネットワークの存在が示された。また、既存薬を用いてこのネットワーク間の連携を計画的に遮断することで、ER ストレス負荷を介し効率的な MM、乳癌を含めたがん細胞死が誘導されることが明らかとなった。これらは筆者の提唱する「がんの ER ストレス誘導療法」を支持するものである。

謝辞： pCAX-F-XBP1ΔDBD-venus をご提供いただいた三浦正幸先生（東京大学・大学院薬学系研究科・遺伝学教室）に深謝いたします。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hino H, Iriyama N, Kokuba H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Aizawa S, Miyazawa K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2132-2145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14419.	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 Tanaka H, Hino H, Moriya S, Kazama H, Miyazaki M, Takano N, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparison of autophagy inducibility in various tyrosine kinase inhibitors and their enhanced cytotoxicity via inhibition of autophagy in cancer cells in combined treatment with azithromycin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100750-100756
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100750.	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 Miyazawa S, Moriya S, Kokuba H, Hino H, Takano N, Miyazawa K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Vitamin K2 induces non-apoptotic cell death along with autophagosome formation in breast cancer cell lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer.	6. 最初と最後の頁 225-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-019-01012-y.	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 Teraoka S, Muguruma M, Takano N, Miyahara K, Kawate T, Kaise H, Yamada K, Miyazawa K, Ishikawa T.	4. 巻 250
2. 論文標題 Association of BRCA mutations and BRCAness status with anticancer drug sensitivities in triple-negative breast cancer cell lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Surg Res.	6. 最初と最後の頁 200-208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jss.2019.12.040.	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 Ohta K, Ohkuma T, Lorenzo AD, Yokota A, Hino H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Fingolimod/FTY720 sensitizes EGFR wild-type non-small cell lung cancer cells to lapatinib or sorafenib and induces cell cycle arrest.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 231-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7140.	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 Hiramoto M, Udagawa H, Ishibashi N, Takahashi E, Kaburagi Y, Miyazawa K, Funahashi N, Nammo T, Yasuda K.	4. 巻 41
2. 論文標題 A type 2 diabetes-associated SNP in KCNQ1(rs163184) modulates the binding activity of the locus for Sp3 and Lsd1/Kdm1a, potentially affecting CDKN1C expression. Int J Mol Med.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Med.	6. 最初と最後の頁 717-728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.3273.	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 Iriyama N, Hino H, Moriya S, Hiramoto M, Hatta Y, Takei M, Miyazawa K.	4. 巻 59
2. 論文標題 The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, abemaciclib, exerts dose-dependent cytostatic and cytotoxic effects and induces autophagy in multiple myeloma cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leuk Lymphoma.	6. 最初と最後の頁 1439-1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2017.1376741.	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 Saito Y, Moriya S, Kazama H, Hirasawa K, Miyahara K, Kokuba H, Hino H, Kikuchi H, Takano N, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K.	4. 巻 52
2. 論文標題 Amino acid starvation culture condition sensitizes EGFR-expressing cancer cell lines to gefitinib-mediated cytotoxicity by inducing atypical necroptosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 1165-1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3892/ijo.2018.4282.	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 Kazama H, Hiramoto M, Miyahara K, Takano N, Miyazawa K.	4. 巻 501
2. 論文標題 Designing an effective drug combination for ER stress loading in cancer therapy using a real-time monitoring system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 285-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.001.	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 -

[学会発表] 計38件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 日野 浩嗣, 入山 規良, 國場 寛子, 風間 宏美, 森谷 昇太, 高野 直治, 平本 正樹, 相澤 信, 宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソームの酸性化、膨化による空胞形成を伴った新規細胞死を誘導する
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 英基, 日野 浩嗣, 森谷 昇太, 風間 宏美, 高野 直治, 阿部 晃久, 平本 正樹, 宮澤 啓介, 塚原 清彰
2. 発表標題 Comparison of autophagy inducing effect in various tyrosine kinase inhibitors in cancer cells by quantitative autophagy flux monitoring system
3. 学会等名 第183回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野 浩嗣, 入山 規良, 國場 寛子, 風間 宏美, 森谷 昇太, 高野 直治, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibによるリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死誘導
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野 直治, 宮原 か奈, 山田裕美子, 風間 宏美, 徳久 真弓, 日野 浩嗣, 藤田 浩司, Barroga E, 平本 正樹, 半田 宏, 黒田 雅彦, 石川 孝, 宮澤 啓介
2. 発表標題 乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージによって誘導されるBRCA1の新規分解機構
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiramoto M, Takano N, Kazama H, Hino H, Miyazawa K
2. 発表標題 Actin cytoskeleton reorganization mediated by a cellular target of gefitinib
3. 学会等名 第78回 日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hino H., Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K
2. 発表標題 Lysosome-targeted atypical cell-death with vacuolar formation by CD4/6 inhibitor abemaciclib
3. 学会等名 第78回 日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takano N, Miyahara K, Kazama H, Hino H, Hiramoto M, Kuroda M, Ishikawa T, Miyazawa K
2. 発表標題 Mitochondrial damage induces BRCA1 degradation in breast cancer cells
3. 学会等名 第78回 日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、平本 正樹、宮澤 啓介
2. 発表標題 Combined treatment with bortezomib plus clarithromycin overcomes stromal cell-mediated drug resistance in myeloma cells via ER-stress and NOXA induction
3. 学会等名 第184回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野 直治、宮原 か奈、山田 裕美子、風間 宏美、徳久 真弓、日野 浩嗣、藤田 浩司、Barroga Edward、平本 正樹、半田 宏、黒田 雅彦、石川 孝、宮澤 啓介
2. 発表標題 乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージにより誘導されるBRCA1の新規分解機構の解析
3. 学会等名 第184回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 雅人、鈴木 董、宮崎 誠也、風間 宏美、平本 正樹、宮澤 啓介
2. 発表標題 抗寄生虫薬の抗がん剤としてのリポジショニングの可能性について
3. 学会等名 第184回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hino H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 Lysosome-targeted cytotoxic effect of CDK4/6 inhibitor abemaciclib.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 Identification of intracellular target of azithromycin as an autophagy inhibitor
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮原か奈、風間宏美、宮澤啓介、石川 孝
2. 発表標題 再発乳癌に対する「小胞体ストレス負荷療法」の確立を目的としたMDA-MB-231-ERAI-venusシステムの応用
3. 学会等名 第26回 日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブによるオートファジー調節作用に関わる分子標的探索
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本 正樹, 日野 浩嗣, 徳久 真弓, 風間 宏美, 高野 直治, 宮澤 啓介
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブによるオートファジー調節作用に関わる分子標的探索
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日野浩嗣、入山規良、國場 寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソーム由来の空胞形成を伴った細胞死を誘導する
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横田歩香、平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 HER2陽性乳癌細胞株における多機能アダプタータンパク質p62/SQSTM1の解析
3. 学会等名 第182回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田淳雄、高野直治、森谷昇太、風間宏美、日野浩嗣、山田裕美子、阿部晃久、平本正樹、宮澤啓介、塚原清彰
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害薬とマクロライド系抗生剤との併用による殺細胞効果の増強
3. 学会等名 第182回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日野浩嗣、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬アベマシクリブはリソソーム機能阻害に起因する空胞形成を伴った細胞死を誘導する
3. 学会等名 第182回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 チロシキナーゼ阻害薬の分子標的によるオートファジー調節作用
3. 学会等名 第182回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本 正樹, 日野 浩嗣, 徳久 真弓, 風間 宏美, 高野 直治, 宮澤 啓介
2. 発表標題 Searching for molecular targets of gefitinib for autophagy regulation.
3. 学会等名 第7回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野 直治, 山田裕美子, 徳久 真弓, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 アジスロマイシンによるオートファジー抑制機構の探索
3. 学会等名 第7回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森谷 昇太, 風間 宏美, 山田裕美子, 徳久 真弓, 廣田 綾子, 日野 浩嗣, 高野 直治, 阿部 晃久, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 Macrolides enhance bortezomib-induced cytotoxicity and overcome stromal cell-mediated drug resistance in myeloma cell.
3. 学会等名 第181回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野 直治, 山田裕美子, 徳久 真弓, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 マクロライド系抗生物質にオートファジー阻害活性における標的タンパク質の探索
3. 学会等名 第181回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日野浩嗣, 入山規良, 國場寛子, 風間宏美, 森谷昇太, 高野直治, 平本正樹, 宮澤啓介.
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはmethuosis様の細胞死を誘導する.
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森谷昇太, 風間宏美, 平本正樹, 宮澤啓介
2. 発表標題 Macrolides overcome cell adhesion-mediated bortezomib resistance and enhance the cytotoxic effect in myeloma cells.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 風間宏美, 平本正樹, 宮原か奈, 高野直治, 宮澤啓介
2. 発表標題 乳癌細胞における小胞体ストレス負荷誘導療法の確立に向けたERAI-venusシステムを用いた効率的な薬剤併用投与法の検討
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	齊藤雄, 森谷昇太, 風間宏美, 平澤一浩, 宮原か奈, 高野直治, 平本正樹, 塚原清彰, 宮澤啓介
2. 発表標題	アミノ酸飢餓条件下におけるEGFR発現癌細胞に対するゲフィチニブのネクロプトーシス様細胞死を介した殺細胞増強効果.
3. 学会等名	第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	太田 行紀、大熊 堯、平本正樹、日野浩嗣、風間宏美、森谷昇太、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題	多発性硬化症治療薬FTY720の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名	第180回東京医科大学医学会総会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	齊藤 雄, 森谷 昇太, 風間 宏美, 平澤 一浩, 宮原 か奈, 國場 寛子, 日野 浩嗣, 高野 直治, 平本 正樹, 塚原 清彰, 宮澤 啓介
2. 発表標題	Amino acid-starving culture condition enhances gefitinib-induced cytotoxicity via necroptosis-like cell death in EGFR-expressing cancer cells.
3. 学会等名	第180回東京医科大学医学会総会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	風間 宏美, 平本 正樹, 宮原 か奈, 高野 直治, 宮澤 啓介
2. 発表標題	MB231-ERAI-venusシステムを用いた難治性乳癌に対する「ERストレス負荷療法」の確立
3. 学会等名	第180回東京医科大学医学会総会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 阿部 晃久, 森谷 昇太, 平本 正樹, 風間 宏美, 宮澤 啓介
2. 発表標題 ハルミンはヒトメラノーマ細胞G361 において抗アポトーシスタンパク質であるサバイピンとMcl-1のコピキチン-プロテアソーム系による分解を促進しアポトーシスを誘導する
3. 学会等名 第180回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日野 浩嗣, 國場 寛子, 風間 宏美, 森谷 昇太, 高野 直治, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬アバマシクリブによる非アポトーシス/非ネクロプトーシス細胞死を介した抗腫瘍効果
3. 学会等名 第180回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮原 か奈, 風間 宏美, 宮澤 啓介, 石川 孝
2. 発表標題 転移性乳癌に対するアグリソームを標的とする新規治療薬の可能性
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齊藤 雄, 平澤 一浩, 塚原 清彰, 宮原 か奈, 國場 寛子, 森谷 昇太, 風間 宏美, 日野 浩嗣, 高野 直治, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 Amino acid starving culture condition enhances gefitinib induced cytotoxicity via necroptosis like cell death in EGFR expressing cancer cells.
3. 学会等名 第 179 回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森谷 昇太, 風間 宏美, 平本 正樹, 宮澤 啓介, 半田 宏
2. 発表標題 Macrolides overcome cell adhesion-mediated bortezomib resistance and enhance the cytotoxic effect in myeloma cells.
3. 学会等名 第 179 回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日野 浩嗣, 入山 規良, 國場 寛子, 風間 宏美, 森谷 昇太, 高野 直治, 平本 正樹, 宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはmethuosis様の細胞死を誘導する
3. 学会等名 第 179 回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮原 か奈, 風間 宏美, 宮澤 啓介, 石川 孝
2. 発表標題 乳癌細胞株におけるアグリソーム形成を標的としたボルテゾミブとビノレルピンの併用療法の有効性
3. 学会等名 第 179 回 東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科大学 分子標的探索センター http://www.tokyo-med.ac.jp/target/
--

