

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11643

研究課題名(和文) 癌遺伝子プロモーター活性を指標とした新規スクリーニング系による既存薬再開発

研究課題名(英文) Drug repositioning using the gene promoter activity-based anticancer drug screening system

研究代表者

十川 千春 (Sogawa, Chiharu)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：10253022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、癌の転移および治療抵抗性を統合的に評価できる薬剤スクリーニングシステムの開発とそれを応用した既存薬再開発を目的とした。癌の浸潤・転移過程において高発現するMMP9遺伝子プロモーター活性を指標とし、転移性マウス大腸癌細胞を用いて、MMP9のプロモーター誘導性蛍光レポート細胞を構築した。さらに生体内の腫瘍特性により近づけるために、三次元腫瘍オルガノイド(tumoroid)モデルを応用し、癌幹細胞性とMMP9レポート活性とが同時に評価可能な薬物評価系を確立した。既存薬スクリーニングの結果、パーキンソン病治療薬であるベンツトロピンの抗腫瘍効果を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の半数が一生に一度はがん罹患し、三分の一はがんで死亡しているという。癌の悪性化、転移および治療抵抗性を制御することが可能となれば、癌患者のQOLおよび生存率は飛躍的に向上する。癌の悪性化、転移および再発を制御するには、有効な抗腫瘍薬の開発が不可欠である。本研究は癌の転移や治療抵抗性を統合的にかつ同時に評価可能な薬物評価系を確立した。さらには、創薬事業における莫大な経費を削減することができる既存薬再配置を目指した。本研究では、癌浸潤転移能および癌幹細胞性を同時評価可能な独自の多元薬物評価系を確立し、パーキンソン病治療薬であるベンツトロピンの新たな作用である抗腫瘍作用を見出した。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we aimed to develop a novel reporter system evaluating tumorigenesis, invasiveness, metastasis, and druggability. High expression and genetic amplification of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) were found in rapid metastatic colon cancer cases. Furthermore, the properties of three-dimensional (3D) tumor-like organoids (tumoroids) more closely resemble in vivo tumors. We screened the pharmacologically active compounds using an original tumoroid-based multiplex phenotypic screening system with an MMP9 promoter-driven fluorescence reporter to evaluate tumoroid formation and progression. The anti-Parkinson drug benztropine was the most effective compound uncovered by the screen. Benztropine significantly inhibited in vitro tumoroid formation, cancer cell survival, and MMP9 promoter activity. Benztropine also inhibited the tumor growth, circulating tumor cell number, and rate of metastasis in a tumor allograft model in mice.

研究分野：薬理学、腫瘍学

キーワード：既存薬再配置 遺伝子プロモーター マトリックスメタプロテアーゼ 三次元培養 腫瘍オルガノイド

## 1. 研究開始当初の背景

近年、癌の Hallmarks (1,2)に關与する標的分子が次々と明らかにされ、チロシキナーゼ阻害薬などの分子標的薬が臨床で優れた効果を示し、新薬として承認されてきている。しかしながら、現状の分子標的薬で狙いきれていない問題は依然として残されている。癌は様々なゲノム・エピゲノム異常の蓄積等によって進化し、多様性を獲得し続ける性質を持つために、単一分子の阻害のみでは十分な臨床効果を発揮できず、既存の抗がん薬や分子標的薬同士の組み合わせ(併用)での治療を考えていくことが必要となっている。さらには、腫瘍の多様性を踏まえた薬剤スクリーニングシステムの構築が必要に迫られている。癌治療上問題となるのは、癌細胞が原発巣から周囲器官へ広がっていく浸潤と、原発巣から移動して、遠隔部位に再び腫瘍を形成する転移である。癌患者の生存率の向上のためには癌浸潤・転移の抑制が必須である。小崎らは、癌病態を横断的に解析可能なモデルを確立すべく、目的とする細胞で特異的に発現する遺伝子のプロモーター活性に着目し、そのプロモーター配列を蛍光レポーター遺伝子の upstream に組み込むことによってプロモーター活性を定量することができる **Gene Promoter Activity Detection (gPAD)** システムを開発してきた(3, 4)。癌細胞の転移性と関連性が高い遺伝子プロモーターを gPAD システムへ導入することによって遺伝子プロモーター活性を指標とした転移抑制薬スクリーニングシステムの開発が出来ないかと考えた。一方、通常の細胞培養で用いられる二次元単層培養系では、生体内の癌細胞の性質を十分に再現できていないという問題があるが、低吸着性プレートや底面に特殊なグリッドをプリントしたナノカルチャープレート(NCP)を用いることで、癌細胞は遊走しながらコロニーを形成し、大きく成長した癌細胞コロニーは二次元単層培養時よりも生体内の腫瘍環境を再現できる。gPAD システムを応用した癌転移と関連性の高い遺伝子プロモーター活性の定量化と三次元(3D)培養を組み合わせることにより、薬剤の癌細胞への効果を多元的に評価可能な薬剤スクリーニングシステムの構築が可能であると考えた。

## 2. 研究の目的

先に述べたように、癌患者の生存率向上のためには癌の浸潤・転移を抑制することが重要である。本研究では、癌の浸潤・転移過程における腫瘍微小環境変化、すなわち上皮間葉転換、基底膜細胞外マトリックス分解、腫瘍血管形成を統合的に評価できる新規薬剤スクリーニングシステムを開発することを目的とした。特に、癌の浸潤・転移過程において高発現するマトリックスメタロプロテアーゼ 9(MMP9)遺伝子のプロモーター活性を指標とし、さらに生体内の腫瘍特性により近づけるために、3D 培養を取り入れた腫瘍機能評価系を構築し、新規薬剤スクリーニングシステムの開発を行った。また、化合物ライブラリーから有効な癌治療薬を再開発することにより、既存薬再配置を目指した。

## 3. 研究の方法

マウス大腸癌細胞株 Colon 26 とその亜株である LuM1 (迅速転移性) NM11 (低転移性) を網羅的に比較し、転移に關連する遺伝子として Mmp9 が抽出された。Mmp9 プロモーター領域(約 600bp)を ZsGreen 遺伝子プロモーター領域に接続し、LuM1 に安定的に導入して蛍光レポーター細胞(LuM1/m9)を作成した。

さらに、LuM1/m9 をプレートの底面にハニカム構造のグリッドがプリントされたナノカルチャープレート(NCP)を用いて 3D 培養し、形成された腫瘍塊の面積と MMP9 プロモーター活性を反映する ZsGreen 蛍光強度とをアレイスキャンハイコンテンツスクリーニングで同時に定量した。

LuM1/m9 を用いた 3D アッセイシステムによって細胞塊形成抑制と MMP9 プロモーター活性を同時に抑制した薬剤について、*in vivo* における効果を検証した。LuM1 細胞を BALB/c 系統マウスに移植し、一次腫瘍形成、肺転移を測定する癌細胞同種移植モデルにて検討した。マウス 1 個体あたり 50 万個の LuM1 を腹部皮下投与し、薬剤は LuM1 投与直後から腹腔内投与し、週 3 回、3 週間合計 10 回投与した。一次腫瘍の重量、肺転移したノジュールの数を計測した。対照群には PBS を投与した。さらに、薬剤が循環腫瘍細胞数に及ぼす効果を評価した。LuM1/m9 細胞は蛍光レポーター細胞であるため、血中の蛍光細胞をカウントすることで循環腫瘍細胞数が定量可能である。LuM1/m9 細胞を BALB/c 系統マウスにマウス 1 個体あたり 50 万個腹部皮下投与し、薬剤は LuM1/m9 投与直後から腹腔内投与し、週 3 回、4 週間、合計 13 回投与した。週 1 回採血し、血液 40  $\mu$ l あたりの循環腫瘍細胞数を定量した。

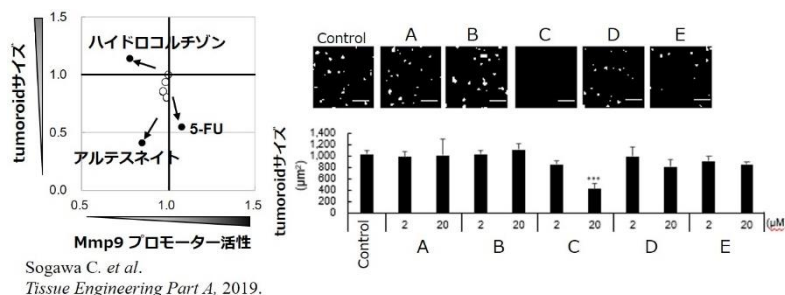
## 4. 研究成果

LuM1 細胞は、NCP 上で緩やかに増殖しながらコロニーを形成し、幹細胞増殖・維持培地を用いるとコロニー同士が融合しながら、顕著に大きな細胞コロニーを形成した。コロニーが大きくなると内部は低酸素状態となり、生体内の腫瘍内低酸素状態を再現できていた。さらに内部に腺管構造が確認されたことから、巨大コロニーは腫瘍オルガノイド tumor organoid 略して tumoroid と呼ぶこととした(図 1)。

マウス Mmp9 プロモーター領域には腫瘍形成性幹細胞シグナルとして知られている  $\beta$ -

catenin/TCF/LEF 結合部位が複数存在していたため、Wnt/ $\beta$ -catenin 経路を刺激する LiCl を LuM1/m9 に作用させたところ、MMP9 プロモーター活性と tumoroid 形成を促進することがわかった。

LuM1/m9-3D アッセイシステムが薬剤スクリーニングに応用可能であるかどうかを検証した。大腸癌治療薬の第一選択薬である 5-フルオロウラシルは tumoroid 形成を阻害したが、MMP9 発現を阻害しなかった。一方、抗マラリア薬で、近年 Wnt/ $\beta$ -catenin 経路を阻害することにより抗腫瘍効果を示すとの報告があるアルテスネイトについて検討したところ、tumoroid 形成、MMP9 プロモーター活性ともに阻害することがわかった。これらの結果から、LuM1/m9-3D アッセイシステムは薬剤スクリーニングに応用可能であると評価した (図 2)。



Sogawa C. et al. Tissue Engineering Part A, 2019.

図2. 多元薬物評価系による既存薬スクリーニング

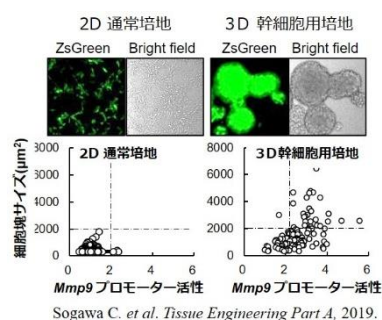
創薬にかかる膨大な費用、時間、リスクを回避するため、承認済み薬剤に新規薬効を見出す既存薬再配置が注目されている。江口らは先の報告で、肺扁平上皮癌細胞(A549)tumoroid に対する 1330 種類の既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングにより、CDK2 阻害薬に新たに上皮間葉転換活性阻害作用を報告している(5)。そのスクリーニングの過程において、A549 細胞に対して毒性の高かった 6 種の化合物を抽出し、LuM1/m9-tumoroid に対する効果を検証したところ、パーキンソン病治療薬の 1 つであるベンツトロピン(Benz)に MMP9 プロモーター活性と tumoroid 形成抑制効果を見出した (図 2)。さらに、LuM1 の遊走と浸潤を抑制し、MMP9 の遺伝子発現と産生の抑制を確認した。また、マウスへの癌細胞同種移植モデルにおいても腫瘍形成、肺転移、循環腫瘍細胞数を抑制した (図 3)。

MMP9 コアプロモーター領域を再解析したところ、先述の  $\beta$ -catenin/TCF/LEF 結合部位に加え、STAT 結合配列、NF- $\kappa$ B 結合配列が検出された。これらの転写因子は、いずれも癌促進性シグナル伝達物質でもあり、癌幹細胞特性にも寄与するとされている。Benz は LuM1-tumoroid における STAT3、リン酸化 STAT3、NF- $\kappa$ B p 65、 $\beta$ -catenin を著しく減少させ、特に、STAT3 と NF- $\kappa$ B については mRNA も減少していた。したがって、Benz の抗腫瘍作用は癌促進性転写因子を網羅的に発現低下させることによると考えられた。

Benz の薬理作用には M1 型ムスカリン様アセチルコリン受容体(M1AChR)拮抗作用と同時に、ドパミントランスポーター阻害によるドパミン取り込み阻害作用がある。選択的ムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピンおよびトリヘキシフェニジル、非選択的モノアミントランスポーター阻害薬アミトリプチリン、選択的ドパミントランスポーター(DAT)阻害薬 GBR12935、選択的ノルアドレナリントランスポーター阻害薬ニソキセチンについて、LuM1/m9 3D アッセイを実施した。その結果、アトロピン、トリヘキシフェニジル、ニソキセチンは tumoroid 形成を抑制せず、GBR12935、アミトリプチリンには抑制効果があった。このことから、抗ムスカリン作用ではなく、DAT 阻害作用が抗腫瘍効果に関わっている可能性が考えられた。そこで DAT 阻害によるドパミン濃度の上昇が関わっている可能性を視野に入れ、ドパミンおよびドパミン受容体阻害薬の併用を検討したところ、それらは効果を示さなかったため、Benz の抗腫瘍効果はドパミンやドパミン受容体を介するものではなく、DAT を介した細胞内シグナルへの作用か、あるいは直接細胞内シグナル分子へ作用した可能性が考えられた。DAT は Solute carrier (SLC) トランスポーターファミリーの一つで SLC6A3 としてドパミンへの特異性が特に高い膜輸送体として知られている。最近 DAT が腎細胞癌で高発現しているあるいは活性化しているという報告がある(6,7)。そこで、ヒトの様々ながん種における SLC6A3 遺伝子の異常を、cBioPortal を用いて検索したところ、いくつかの癌種で SLC6A3 の遺伝子増幅が見つかった。さらに、SLC6A3 遺伝子異常と患者予後との相関を調べたところ、SLC6A3 遺伝子変化群は患者生存率が低下していた。DAT の癌細胞悪性化関与のメカニズムに関しては不明であるが、Benz の作用機序を解明することによって明らかとなっていく可能性がある。

<引用文献>

- 1) Hanahan D and Weinberg RA, Hallmarks of cancer. Cell 100, 57-70, 2000.
- 2) Hanahan D and Weinberg RA, Hallmarks of cancer, the next generation. Cell 144, 646-674, 2011.



Sogawa C. et al. Tissue Engineering Part A, 2019.

図1. 腫瘍サイズとMMP9プロモーター活性同時モニタリング

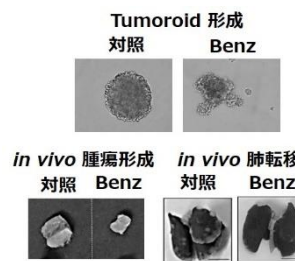


図3. Benzの効果

- 3) Harazono Y, ...Kozaki K *et al.*, miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. PLOS ONE 8(5), e6257, 2013.
- 4) Yanaka Y, ...Kozaki K *et al.*, miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer. Carcinogenesis 36(11), 1363-1374, 2015.
- 5) Arai K, Eguchi T *et al.*, A novel high-throughput 3D screening system for EMT inhibitors: a pilot screening discovered the EMT inhibitory activity of CDK2 inhibitor SU9516. PLOS ONE 11(9), e0162394, 2016.
- 6) Schrödter S, Braum M *et al.*, Identification of the dopamine transporter SLC6A3 as a biomarker for patients with renal cell carcinoma. Molecular Cancer 15, 10, 2016.
- 7) Hansson J, Lidgren D *et al.*, Overexpression of functional SLC6A3 in clear cell renal cell carcinoma. Clin Cancer Res, 23(8), 2106-2115, 2017.

## 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 6件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sogawa C, Eguchi T, Tran MT, Ishige M, Trin K, Okusha Y, Taha EA, Lu Y, Kawai H, Sogawa N, Takigawa M, Calderwood SK, Okamoto K, Kozaki KI.	4. 巻 12(2).
2. 論文標題 Antiparkinson Drug Benzotropine Suppresses Tumor Growth, Circulating Tumor Cells, and Metastasis by Acting on SLC6A3/DAT and Reducing STAT3.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E523.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020523.	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 Ono K, Sogawa C, Kawai H, Tran MT, Taha EA, Lu Y, Oo MW, Okusha Y, Okamura H, Ibaragi S, Takigawa M, Kozaki K, Nagatsuka H, Sasaki A, Okamoto K, Calderwood SK, Eguchi T	4. 巻 9
2. 論文標題 Triple knockdown of CDC37, HSP90-alpha, and HSP90-beta diminishes extracellular vesicles-driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Extracell Vesicles	6. 最初と最後の頁 1769373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20013078.2020.1769373.	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 Okusha Y, Eguchi T, Tran MT, Sogawa C, Yoshida K, Itagaki M, Taha EA, Ono K, Aoyama E, Okamura H, Kozaki KI, Calderwood SK, Takigawa M, Okamoto K.	4. 巻 12(4).
2. 論文標題 Extracellular Vesicles Enriched with Moonlighting Metalloproteinase Are Highly Transmissible, Pro-Tumorigenic, and Trans-Activates Cellular Communication Network Factor (CCN2/CTGF): CRISPR against Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E881.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12040881.	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 Eguchi T, Sogawa C, Ono K, Matsumoto M, Tran MT, Okusha Y, Lang BJ, Okamoto K, Calderwood SK.	4. 巻 9(3).
2. 論文標題 Cell Stress Induced Stressome Release Including Damaged Membrane Vesicles and Extracellular HSP90 by Prostate Cancer Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 pii: E755.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9030755.	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 Sogawa C, Eguchi T, Okusha Y, Ono K, Ohyama K, Iizuka M, Kawasaki R, Hamada Y, Takigawa M, Sogawa N, Okamoto K, Kozaki KI.	4. 巻 25(19-20)
2. 論文標題 A Reporter System Evaluates Tumorigenesis, Metastasis, ̢-catenin/MMP Regulation, and Druggability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue Eng Part A.	6. 最初と最後の頁 1413-1425.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2018.0348.	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 Namba Y, Sogawa C, Okusha Y, Kawai H, Itagaki M, Ono K, Murakami J, Aoyama E, Ohyama K, Asaumi J, Takigawa M, Okamoto K, Calderwood SK, Kozaki K, Eguchi T.	4. 巻 8 (376)
2. 論文標題 Depletion of lipid efflux pump ABCG1 triggers the intracellular accumulation of extracellular vesicles and reduces aggregation and tumorigenesis of metastatic cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology.	6. 最初と最後の頁 1-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2018.00376T.	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 Eguchi T, Sogawa C, Okusha Y, Uchibe K, Iinuma R, Ono K, Nakano K, Murakami J, Itoh M, Arai K, Fujiwara T, Namba Y, Murata Y, Ohyama K, Shimomura M, Okamura H, Takigawa M, Nakatsura T, Kozaki KI, Okamoto K, Calderwood SK.	4. 巻 7;13(2)
2. 論文標題 Organoids with cancer stem cell-like properties secrete exosomes and HSP90 in a 3D nanoenvironment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0191109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191109	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 Yuka Okusha, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Tatsuo Okui, Keisuke Nakano, Kuniaki Okamoto, and Ken-ichi Kozaki	4. 巻 119(9)
2. 論文標題 The intranuclear PEX domain of MMP involves proliferation, migration, and metastasis of aggressive adenocarcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 7350-7362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.27040	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 Yuka Okusha, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Tatsuo Okui, Keisuke Nakano, Kuniaki Okamoto, and Ken-ichi Kozaki	4. 巻 119
2. 論文標題 The intranuclear PEX domain of MMP involves proliferation, migration, and metastasis of aggressive adenocarcinoma cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 7363-7376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.27040	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28件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Eman A. Taha, Yuka Okusha, Chiharu Sogawa, Abdellatif El-Seoudi, Satoshi Kubota, Ayano Satoh, Kuniaki Okamoto, Takanori Eguchi
2. 発表標題 Roles of MMP3-containing extracellular vesicles in tumorigenesis, CD9-exosome release, and cell-cell communication in cancer
3. 学会等名 The First International Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yanyin Lu, Toshiki Nara, Chiharu Sogawa, Eman A Taha, Noa Matsuda, Kuniaki Okamoto, Takanori Eguchi
2. 発表標題 Monitoring of exosome using multiplexing fluorescent and bioluminescent reporter systems
3. 学会等名 The First International Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiharu Sogawa, Takanori Eguchi, Masayuki Ishige, Hotaka Kawai, Keisuke Nakano, Yuka Okusha, Norio Sogawa, Ken-ichi Kozaki, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 Drug repositioning using the three-dimensional tumor organoid monitoring system for anti-cancer drug screening
3. 学会等名 The First International Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eman A. Taha, Takaori Eguchi, Chiharu Sogawa, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 Roles of MMP3 in Cargo Signature and Transmissive Activity of Cancer Extracellular Vesicles
3. 学会等名 The 4th Internation Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, 奥含有加, 大山和美, 小野喜章, 十川紀夫, 岡元邦彰
2. 発表標題 MMP9 プロモーター活性を指標とした三次元培養システムを用いた抗がん剤スクリーニングによる薬剤再開発
3. 学会等名 第 92 回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口傑徳, 十川千春, 難波友里, 奥含有加, 河合穂高, 小野喜章, 板垣まみ, 村上純, 大山和美, 浅海淳一, 岡元邦彰
2. 発表標題 脂質・コレステロール排出ポンプ ABCG1 標的による腫瘍内エクソソーム蓄積および腫瘍縮小
3. 学会等名 第 92 回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 エマン・タハ, 江口傑徳, 奥含有加, 十川千春, アブレラティブ・エルソウディ, 久保田聡, 佐藤あやの, 岡元邦彰
2. 発表標題 細胞外小胞の積荷・伝達機能および腫瘍形成におけるMMP3の役割 (Roles of MMP3 in cargo signature and transmissive activity of cancer extracellular vesicles and in tumorigenesis)
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 奥舎有加, 江口傑徳, エマン・タハ, 十川千春, 岡元邦彰
2. 発表標題 高転移性癌細胞で高発現するMMP3が有するCtgf/Ccn2発現調節機能と細胞外小胞との関連
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 エマン・タハ、江口傑徳、奥舎有加、十川千春、アブ・デ・ラティフ・エルソケイ、久保田聡、佐藤あやの、岡元邦彰
2. 発表標題 細胞外小胞の積荷・伝達機能および腫瘍形成におけるMMP3の役割
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, 大山和美, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 岡元邦彰
2. 発表標題 新しい腫瘍オルガノイド多元評価システムの開発
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, Tran Tien Manh, 石毛真行, 河合穂高, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 小崎健一, 岡元邦彰
2. 発表標題 オルガノイドを応用したドラッグリポジショニング開発
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, Tran Tien Manh, 石毛真行, 河合穂高, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 小崎健一, 岡元邦彰
2. 発表標題 パーキンソン病治療薬の抗癌作用 (ドラッグリポジショニングの提案)
3. 学会等名 第45回岡山脳研究セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sogawa C, Eguchi T, Okusha Y, Nakano K, Namba Y, Ohyama K, Sogawa N, Kozaki K, Okamoto K
2. 発表標題 Establishment of high metastatic evolved clone of adenocarcinoma cells with Mmp9 promoter-driven fluorescence reporter.
3. 学会等名 WCP2018 KYOTO (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sogawa C, Eguchi T, Yuka Okusha Y, Ohyama K, Ono K, Sogawa N, Okamoto K
2. 発表標題 Drug repositioning using three-dimensional, MMP9 promoter activity-based anticancer drug screening (MMP9プロモーター活性を指標とした三次元培養システムを用いた抗がん剤スクリーニングによる薬剤再開発)
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川 千春, 江口傑徳, 小野 喜章, 奥舎 有加, 他
2. 発表標題 がん幹細胞特性をもつオルガノイドによるEPCAMエクソソームおよびHSP90の分泌 (Organoids with Cancer Stem Cell-like Properties Secrete EpCAM-Exosomes and H SP90 in a 3D NanoEnvironment)
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 Itagaki M, Sogawa C, Okusha Y, Eguchi T, Ono K, Okamoto K
2. 発表標題 A role of RANKL-contained exosomes secreted by metastatic colon cancer cells.
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eguchi T, Sogawa C, Namba Y, Okusha Y et al.
2. 発表標題 Depletion of cholesterol lipid efflux pump ABCG1 triggers accumulation of exosomes and regression of tumors (コレステロール排出ポンプABCG1標的による腫瘍内エクソソーム蓄積および腫瘍縮小)
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 難波友里, 江口傑徳, 村上純, 十川千春, 浅海淳一, 小崎健一
2. 発表標題 転移性癌細胞クローンの薬剤耐性
3. 学会等名 第71回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuka Okusha, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Ken-ichi Kozaki
2. 発表標題 Targeting Mmp genes inhibit progression and metastasis of highly evolving tumor cells
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 奥舎 有加, 江口 傑徳, 十川 千春, 中野 敬介, 岡元 邦彰, 小崎 健一
2. 発表標題 Mmp 遺伝子を標的とし, 高転移性癌細胞の生存と転移を抑制する
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 難波友里, 江口傑徳, 十川千春, 奥舎有加, 村上純, 浅海純一, 岡元邦彰, 小崎健一
2. 発表標題 薬剤耐性遺伝子を標的としたがん幹細胞制御
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (日本分子生物学会年会・日本生化学会大会) ConBio 2017 (国際学会)
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	江口 傑徳  (Eguchi Takanori)  (20457229)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教   (15301)	
研究分担者	岡元 邦彰  (Okamoto Kuniaki)  (10311846)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授   (15301)	
研究分担者	中野 敬介  (Nakano Keisuke)  (10325095)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授   (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	十川 紀夫  (Sogawa Norio)  (30236153)	松本歯科大学・歯学部・教授    (33602)	
研究分担者	奥舎 有加  (Okusha Yuka)  (50762027)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教    (15301)	
研究分担者	大山 和美  (Ohyama Kazumi)  (00253021)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教    (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	Harvard Medical School		