

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02698

研究課題名（和文）肺がん転移を制御するセラミドホメオスタシス解明とその応用

研究課題名（英文）Targeting ceramide synthase 6&#8211;dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells

研究代表者

鈴木 元（Suzuki, Motoshi）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：80236017

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：がん転移の主要プロセス細胞遊走にはCERS6が必要である。本研究では、CERS6結合たんぱく質群を同定し、その内一つが、CERS6酵素活性をラメリポディアにリクルートし、セラミド合成を介してaPKCたんぱく質を活性化、細胞遊走を促進する機能があることを示した。一方、CEBPとYBX1がCERS6発現誘導を行い、セラミド依存性のラメリポディア形成とがん細胞遊走活性を介して肺がん遊走に關与していることを示した。さらに、肺がん転移予防薬開発を目指した低分子化合物スクリーニング及び化学合成による構造最適化研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、がん生存シグナル経路、免疫チェックポイント等を標的とした治療が可能となり、ステージの進んだ患者においても、一部で良好な治療結果が期待できるようになっている。しかし、残念ながらすべての患者がその恩恵を受けられるわけではない。これに対して各種解決努力が続けられる一方で、根本的に新たな発想と作用機序に基づく治療法開発が期待されている。申請者らは、近年がん特異的発現し、がん転移亢進をするCERS6を同定した。しかし、CERS6を介するがん転移経路の詳細は多くが未解明である。また、この経路を標的とする分子標的薬もない。本研究はこれら背景の下、がん転移機序解明と眼底抑制剤開発を目的としたものである。

研究成果の概要（英文）：CERS6 is required for cell migration, which is a major process of cancer metastasis. In this study, we identified CERS6-binding proteins, and showed that one of them has the CERS6 recruiting function to lamellipodia. We also showed that CEBP and YBX1 induced CERS6 expression and promoted cancer cell migration through ceramide-dependent lamellipodia formation. Furthermore, we conducted structural optimization research to develop a metastasis-preventive drug by screening small molecule compounds and chemical synthesis.

研究分野：肺癌

キーワード：肺癌 CERS6 転移 セラミド 細胞遊走

1. 研究開始当初の背景

近年、がん生存シグナル経路、免疫チェックポイント等を標的とした治療が可能となり、ステージの進んだ患者においても、一部で良好な治療結果が期待できるようになっている。しかし、残念ながらすべての患者がその恩恵を受けられるわけではない。また、耐性獲得など、新たに出現する問題も存在する。これらに対して集学的治療法開発などの解決努力が続けられる一方で、根本的に新たな発想と作用機序に基づく治療法開発が期待されている。

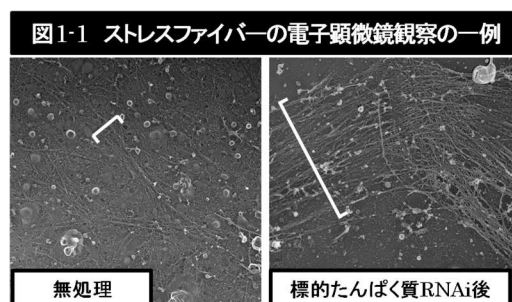
申請者らは、これまで、肺がん発生と悪性化、転移に関係する遺伝子や経路を単離してきた。近年、肺がん検体 149 例を用いた代謝制御遺伝子発現解析で、新規肺がん転移促進遺伝子として、miR101 制御下にかん特異的発現するセラミド合成酵素遺伝子 **CERS6** を同定した。すなわち、**CERS6** は高発現患者群で高頻度にかん浸潤と予後不良を伴うなど、発現量と臨床病態に高い関連性が見出される。実験的 **CERS6** ノックダウンは、**C16** セラミド低下とマウスでの腫瘍転移能の消失をきたす。各種解析より **CERS6** は、**C16** セラミド変化を通じて、細胞遊走に必須なラメリポディアと呼ばれる局所構造体活性化を促し、がん転移亢進をする機序を明らかにした。しかし、この新規がん転移経路の詳細は多くが未解明である。また、この経路を標的とする分子標的薬もない。

2. 研究の目的

- (1) **CERS6** 制御下にある肺がん転移機構を解明する。
- (2) 上記機構を標的とする肺がん転移阻害剤を開発する。

3. 研究の方法

(1-1) α PKC ζ , ι 特異的 siRNA で細胞を処理後、5 時間後に無血清培地に置換、48 時間後に細胞をファロイジンで染色してストレスファイバーの状態を蛍光顕微鏡あるいは電子顕微鏡で観察した（図 1-1）。一部の実験では無血清培地に **C16** セラミド添加を行った。



(1-2) 細胞抽出液を準備後、抗 **CERS6** 抗体及び 2 次抗体を用いて免疫沈降を行った。これを SDS PAGE にて展開、切りだし、ゲル内消化、抽出、On line-nanoLC、MSMS によるたんぱく質同定に用いた。共局在とラメリポディア形成能は、細胞を培養・固定後、たんぱく質特異的抗体と蛍光標識 2 次抗体を用いて染色し、蛍光顕微鏡にて観察した。遊走能は直径 8 マイクロメートルのトランスウエルチャンバーを一定時間内に通過する細胞数にて比較した。

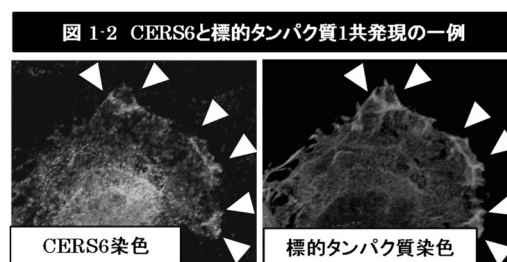
(1-3) プロモーター活性はルシフェラーゼ発現ベクター内にプロモーター断片を挿入すること、活性に関係あることが推測されたモチーフに変異を導入したのち、ルシフェラーゼ活性をクランプすることで決定したさらに、転写因子に対する免疫沈降反応にてプロモーター配列との結合を確認したほか、転写因子の siRNA 処理により **CERS6** 発現量の変化、細胞遊走能の変化等を検討した。

(2) CERS6 阻害活性は蛍光標識スフィンガニンを基質とした生化学的反応阻害により決定した。細胞毒性は MTT 法、細胞遊走能阻害はトランスウェルチャンバー（上述）を用いて決定した。血中動態はマウスに化合物を腹腔投与後、時間経過を追って血清を採取し、質量分析を行うことにより調べた。

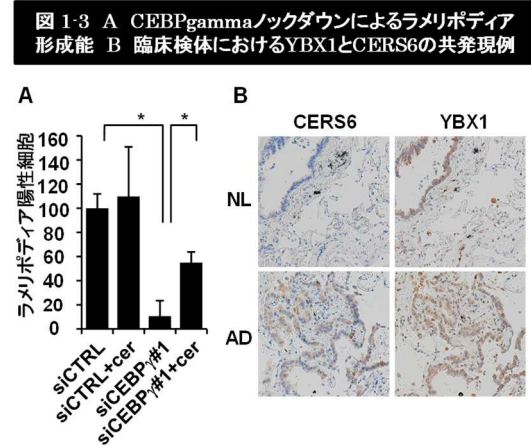
4. 研究成果

(1-1) 細胞遊走はがん転移の主要プロセスであり、細胞骨格を構成するたんぱく質アクチンのダイナミックな解離と重合プロセスによって推進される。このプロセスにおける CERS6/C16 セラミドの関与を明らかにするため、CERS6 下流エフェクターたんぱく質として同定した aPKC (atypical Protein Kinase C)ファミリーの分子種を特定することを目的として、aPKC ζ , ι の特異的ノックダウンと、その際、CERS6 代謝産物セラミドを用いたレスキュー実験を行った。ストレスファイバーに対する影響は、両分子種とも関与が観察され、とくに aPKC ζ については明らかであった。一方、aPKC ノックダウン効果は CERS6 ノックダウンと比べて弱く、セラミドは siRNA の効果を部分的に相補した。このことより、CERS6 の下流経路には aPKC に加えて、それ以外のたんぱく質もかかわっている可能性が示唆された。

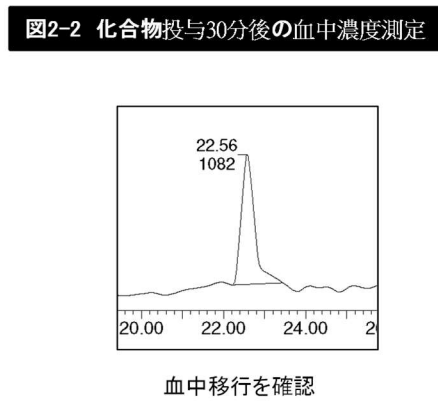
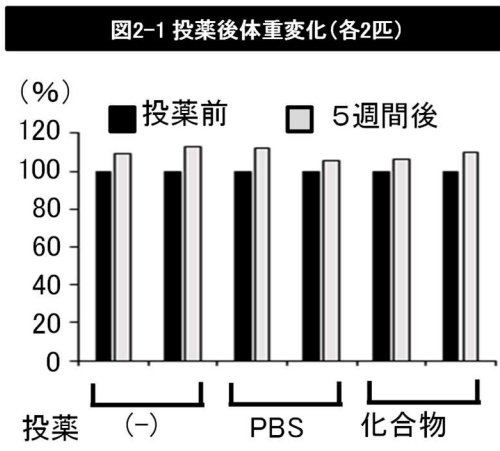
(1-2) 上記結果を受け、新規 CERS6 結合たんぱく質同定を試みた。肺癌細胞株 A549 細胞より細胞抽出液を調整し、抗 CERS6 抗体を用いて免疫沈降を行った。沈降物中に CERS6 たんぱく質が含まれていることを確認したのち、結合たんぱく質同定を行なった。この作業を 3 回行ったところ、主として 3 種類のたんぱく質(群)が繰り返し同定された。第 1 群は CERS6 たんぱく質を含む各種 CERS ファミリーたんぱく質であり、この結果は沈降物中に CERS6 たんぱく質を含むことを確認した予備実験結果、および、CERS ファミリーたんぱく質がヘテロ複合体を作っているという既存の報告とよく一致していた。第 2 群はアクチンとの結合が報告されているたんぱく質であり、本研究の目的である CERS6 制御下にある細胞骨格制御解明の糸口となる候補たんぱく質である可能性が考えられた。第 3 群は細胞内シグナル伝達にかかわる主要たんぱく質群であり、本解析を始めるにあたって予期していなかったたんぱく質群であった。第 2 群たんぱく質、第 3 群たんぱく質群共に WB 法にても CERS6 との結合を確認した。また、相互作用確認用の CERS6 部分欠損たんぱく質発現ベクターの一部を作成した。さらに、第 2 群たんぱく質においてはラメリポディアでの共局在の確認(図 1-2)、ノックダウンによる遊走能およびラメリポディア形成能低下を観察した。この効果は 2 種類の異なる配列を用いた RNAi で同様の結果であった。ノックダウン効果は C16 セラミド添加により回復することより、このたんぱく質は CERS6 上流にあることが推測された。すなわち、CERS6 との結合によりこのたんぱく質が活性化されるのではなく、このたんぱく質が CERS6 酵素活性をラメリポディアにリクルートし、最終的にセラミド合成を介して細胞遊走を促進する機序が推測された。



(1-3) CERS6 発現制御に関するプロモーター解析を実施した。CERS6 プロモーター領域のルシフェラーゼ分析を行い、Y ボックスをシス作用エレメントとして同定した。一方で、149 人の NSCLC がん患者のデータベース解析を行い、CERS6 発現との相関を示すトランス作用因子をスクリーニングした。候補の中で、CCAAT エンハンサー結合たんぱく質 γ (CEBP γ) および、Y ボックス結合たんぱく質 1 (YBX1) のいずれかのサイレンシングが、CERS6 発現レベルを低下させた。ノックダウン実験によって、CEBP γ と YBX1 は、セラミド依存性のラメリポディア形成とがん細胞遊走活性の低下を誘導した。CEBP γ は Y ボックスへの特異的結合を通じて CERS6 発現を誘導していた。CERS6、CEBP γ 、および YBX1 の mRNA 発現レベルは、肺癌の浸潤性と正の相関があった。YBX1 の発現は、検査した 20 の臨床肺癌検体すべてで観察されたが、そのうち 6 つは CERS6 と同様の染色パターンを示した(図 1-3)。以上の発見は、転写因子 CEBP γ と YBX1 が CERS6 を介して肺がん遊走に関与していることを示唆した。



(2) 2万7000化合物化合物を用いた CERS6 阻害効果検討結果を精査し、CERS6 阻害活性を有した化合物クラスターの類縁体 100 化合物を抽出した。これらを持ちいて CERS6 阻害活性を評価し、阻害活性のコア骨格を決定した。さらに、39 類縁体を購入し、活性評価を行ったところ、12 化合物で生化学的 CERS6 阻害活性を検出した。それらに対して細胞毒性と細胞遊走能阻害を確認したところ、3 化合物についてはがん細胞及び正常線維芽細胞に対して 100 μ M の濃度にて毒性を認めず、また、0.4~2.4 μ M (EC50) の濃度で細胞遊走阻害を観察した。このうち 1 化合物をマウスに投与し、体重変化観察を行ったところ、PBS 群と同様の体重推移を認めた。この結果、化合物はマウスに対する毒性がないか、あっても体重変化をもたらすほどのものではないことが明らかとなった(図 2-1)。



化合物の血中移行も確認(図 2-2)されたものの、血中で速やかに分解される可能性が示唆されたため、脆弱性が推測される部位を他構造に置換した化合物を含む 36 種類の低分子化合物の新規合成を行った。生化学、細胞評価を実施したところ、このうち、3 種類の化合物につきこれまで同定してきた化合物と同等の阻害活性が観察された。引き続き化学合成を実施してより効果の高い化合物を検索するとともに、これら化合物のマウスにおける血中動態検討等を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shi Hanxiao, Niimi Atsuko, Takeuchi Toshiyuki, Shiogama Kazuya, Mizutani Yasuyoshi, Kajino Taisuke, Inada Kenichi, Hase Tetsunari, Hatta Takahiro, Shibata Hirofumi, Fukui Takayuki, Chen Yoshikawa Toyofumi Fengshi, Nagano Kazuki, Murate Takashi, Kawamoto Yoshiyuki, Tomida Shuta, Takahashi Takashi, Suzuki Motoshi	4. 巻 112
2. 論文標題 CEBP facilitates lamellipodia formation and cancer cell migration through CERS6 upregulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2770 ~ 2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14928	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 Tamiya-Koizumi Keiko, Otoki Yurika, Nakagawa Kiyotaka, Kannagi Reiji, Mizutani Naoki, Suzuki Motoshi, Kyogashima Mamoru, Iwaki Soichiro, Aoyama Mineyoshi, Murate Takashi, Kitatani Kazuyuki, Kuga Takahisa, Mizutani Yasuyoshi, Tokumura Akira	4. 巻 611
2. 論文標題 Cellular concentrations of plasmalogen species containing a polyunsaturated fatty acid significantly increase under hypoxia in human colorectal cancer, Caco2 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.061	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 Mizuno Masahiro, Khaledian Behnoush, Maeda Masao, Hayashi Takanori, Mizuno Seiya, Munetsuna Eiji, Watanabe Takashi, Kono Seishi, Okada Seiji, Suzuki Motoshi, Takao Shintaro, Minami Hironobu, Asai Naoya, Sugiyama Fumihiro, Takahashi Satoru, Shimono Yohei	4. 巻 13
2. 論文標題 Adipsin-Dependent Secretion of Hepatocyte Growth Factor Regulates the Adipocyte-Cancer Stem Cell Interaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4238 ~ 4238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13164238	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 Gondo Naomi, Sakai Yasuhiro, Zhang Zhenhuan, Hato Yukari, Kuzushima Kiyotaka, Phimsen Suchada, Kawashima Yoshiaki, Kuroda Makoto, Suzuki Motoshi, Okada Seiji, Iwata Hiroji, Toyama Tatsuya, Rezano Andri, Kuwahara Kazuhiko	4. 巻 101
2. 論文標題 Increased chemosensitivity via BRCA2-independent DNA damage in DSS1- and PCID2-depleted breast carcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-021-00613-6	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 Isomura Hisanori, Taguchi Ayumu, Kajino Taisuke, Asai Naoya, Nakatochi Masahiro, Kato Seiichi, Suzuki Keiko, Yanagisawa Kiyoshi, Suzuki Motoshi, Fujishita Teruaki, Yamaguchi Tomoya, Takahashi Masahide, Takahashi Takashi	4. 巻 112
2. 論文標題 Conditional <i>Ror1</i> knockout reveals crucial involvement in lung adenocarcinoma development and identifies novel HIF-1 α regulator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1614 ~ 1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14825	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 Khaledian Behnoush, Taguchi Ayumu, Shin ya Kazuo, Kondo Ida Lisa, Kagaya Noritaka, Suzuki Motoshi, Kajino Taisuke, Yamaguchi Tomoya, Shimada Yukako, Takahashi Takashi	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of heat shock protein 90 destabilizes receptor tyrosine kinase ROR1 in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1225 ~ 1234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14786	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 Yoshizawa Atsuhiko, Takahara Kiyoshi, Saruta Masanobu, Zennami Kenji, Nukaya Takuhisa, Fukaya Kosuke, Ichino Manabu, Fukami Naohiko, Niimi Atsuko, Sasaki Hitomi, Kusaka Mamoru, Suzuki Motoshi, Sumitomo Makoto, Shiroki Ryoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Combined α -methylacyl-CoA racemase inhibition and docetaxel treatment reduce cell proliferation and decrease expression of heat shock protein 27 in androgen receptor-variant-7-positive prostate cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostate International	6. 最初と最後の頁 18 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnrl.2020.07.001	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 -

1. 著者名 Yanagi Hisano, Watanabe Takashi, Nishimura Tatsunori, Hayashi Takanori, Kono Seishi, Tsuchida Hitomi, Hirata Munetsugu, Kijima Yuko, Takao Shintaro, Okada Seiji, Suzuki Motoshi, Imaizumi Kazuyoshi, Kawada Kenji, Minami Hironobu, Gotoh Noriko, Shimono Yohei	4. 巻 111
2. 論文標題 Upregulation of S100A10 in metastasized breast cancer stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4359 ~ 4370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14659	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 Suzuki M, Cao K, Kato S, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Tai M C, Nakatani Norie, Yanagisawa K, Takeuchi T, Shi H, Mizutani Y, Niimi A, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Tamiya Koizumi K, Murate T, Kyogashima M, Tomida S, Takahashi T	4. 巻 24
2. 論文標題 CERS6 required for cell migration and metastasis in lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 11949 ~ 11959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.15817	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 Sakai, Rezano, Okada, Ohtsuki, Kawashima, Tsukamoto, Suzuki, Kohara, Takeya, Sakaguchi, Kuwahara	4. 巻 12
2. 論文標題 A Novel Cytological Model of B-Cell/Macrophage Biphenotypic Cell Hodgkin Lymphoma in Ganp-Transgenic Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 204 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12010204	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 Inoue Chisato, Sobue Sayaka, Kawamoto Yoshiyuki, Nishizawa Yuji, Ichihara Masatoshi, Abe Akihiro, Hayakawa Fumihiko, Suzuki Motoshi, Nozawa Yoshinori, Murate Takahsi	4. 巻 525
2. 論文標題 Involvement of MCL1, c-myc, and cyclin D2 protein degradation in ponatinib-induced cytotoxicity against T3151(+) Ph+leukemia cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1074 ~ 1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.165	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 Inoue Chisato, Ito Tetsuro, Nozawa Yoshinori, Murate Takashi, Sobue Sayaka, Mizutani Naoki, Kawamoto Yoshiyuki, Nishizawa Yuji, Ichihara Masatoshi, Takeuchi Toshiyuki, Hayakawa Fumihiko, Suzuki Motoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Vaticanol C, a phytoalexin, induces apoptosis of leukemia and cancer cells by modulating expression of multiple sphingolipid metabolic enzymes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 261 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.2.261	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 Tsuji T, Yoshitomi H, Ishikawa Y, Koshizaki N, Suzuki M, Usukura J.	4. 巻 15
2. 論文標題 A method to selectively internalise submicrometer boron carbide particles into cancer cells using surface transferrin conjugation for developing a new boron neutron capture therapy agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Exp Nanosci	6. 最初と最後の頁 1-11
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 -

1. 著者名 Kajino Taisuke, Shimamura Teppei, Gong Shuyi, Yanagisawa Kiyoshi, Ida Lisa, Nakatochi Masahiro, Griesing Sebastian, Shimada Yukako, Kano Keiko, Suzuki Motoshi, Miyano Satoru, Takahashi Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter enhancer interaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e98441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201798441	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 Yamaguchi Tomoya, Hayashi Miyu, Ida Lisa, Yamamoto Masatoshi, Lu Can, Kajino Taisuke, Cheng Jinglei, Nakatochi Masahiro, Isomura Hisanori, Yamazaki Masaya, Suzuki Motoshi, Fujimoto Toyoshi, Takahashi Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5142 ~ 5157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0785-7	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 Mizutani N, Sobue S, Ichihara M, Aoyama Y, Hayakawa F, Nozawa Y, Suzuki M, Inoue C, Abe A, Nishizawa Y, Kawamoto Y, Murate T	4. 巻 15
2. 論文標題 BCL2 inhibitor ABT-199 and JNK inhibitor SP600125 exhibit synergistic cytotoxicity against imatinib-resistant Ph+ ALL cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 69-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.07.001	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 Yamaguchi Tomoya, Hayashi Miyu, Ida Lisa, Yamamoto Masatoshi, Lu Can, Kajino Taisuke, Cheng Jinglei, Nakatochi Masahiro, Isomura Hisanori, Yamazaki Masaya, Suzuki Motoshi, Fujimoto Toyoshi, Takahashi Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5142 ~ 5157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0785-7	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 Inoue Chisato, Sobue Sayaka, Aoyama Yuka, Mizutani Naoki, Kawamoto Yoshiyuki, Nishizawa Yuji, Ichihara Masatoshi, Abe Akihiro, Hayakawa Fumihiko, Suzuki Motoshi, Nozawa Yoshinori, Murate Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 BCL2 inhibitor ABT-199 and JNK inhibitor SP600125 exhibit synergistic cytotoxicity against imatinib-resistant Ph+ ALL cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 69 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.07.001	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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yohei Shimono, Tatsunori Nishimura, Seishi Kono, Naoki Shibuya, Takanori Hayashi, Hisano Yanagi, Takashi Watanabe, Masao Maeda, Yoshihiro Kakeji, Kenji Kawada, Naoya Asai, Shintaro Takao, Hironobu Minami, Yuko Kijima, Motoshi Suzuki, Noriko Gotoh.
2. 発表標題 Application of organoids to breast cancer research
3. 学会等名 日本癌学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hanxiao Shi, Toshiyuki Takeuchi, Atsuko Niimi, Yasuyoshi Mizutani, Taisuke Kajino, Shuta Tomida, Takashi Takahashi, Motoshi Suzuki
2. 発表標題 CERS6 and CEBPgamma required for cell migration and metastasis through an alteration in the ceramide metabolic profile
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takanori Hayashi, Masao Maeda, Motoshi Suzuki, Naoya Asai, Yohei Shimono
2. 発表標題 Roles of gamma-glutamylcyclotransferase in the regulation of CSC properties and metastatic abilities in breast cancer
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsuko Niimi, Yasuyoshi Mizutani, Toshiyuki Takeuchi, Motoshi Suzuki
2. 発表標題 POLD4 pathway is required for repair of CDDP-induced DNA damage
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manaka Yano, Masao Maeda, Eiji Nishio, Shiori Takusagawa, Takanori Hayashi, Motoshi Suzuki, Naoya Asai, Takuma Fujii, Hideyuki Saya, Yohei Shimono
2. 発表標題 54. Adipocytes enhance cancer stem cell-like properties in ovarian cancers through MCP1
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hisano Yanagi, Takashi Watanabe, Tatsunori Nishimura, Takanori Hayashi, Seiji Okada, Motoshi Suzuki, Hironobu Minami, Akira Suzuki, Kenji Kawada, Noriko Gotoh, Yohei Shimono
2. 発表標題 Upregulation of S100A10 in metastasized breast cancer stem cells
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Hayashi, Masao Maeda, Seiji Okada, Motoshi Suzuki, Yohei Shimono
2. 発表標題 Gamma-glutamylcyclotransferase as a novel regulator of cancer stem cell properties in breast cancers
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsuko Niimi, Yasuyoshi Mizutani, Toshiyuki Takeuchi, Motoshi Suzuki
2. 発表標題 A suppressor role of POLD4, the smallest subunit of DNA polymerase d complex, in lung cancer
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 47.CEBPg and YBX1 regulate lung cancer metastasis via CERS6 expression and lamellipodia formation
2. 発表標題 CEBPg and YBX1 regulate lung cancer metastasis via CERS6 expression and lamellipodia formation
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新美敦子、岩瀬咲良、竹内俊幸、水谷泰嘉、鈴木元
2. 発表標題 DNAポリメラーゼ 複合体サブユニットPOLD4の肺がん発生における役割解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷泰嘉、塩竈和也、竹内俊幸、新美敦子、石含笑、稲田健一、鈴木元
2. 発表標題 病変組織内の特異的抗体産生細胞を可視化する「酵素抗原法」の技術開発
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納圭子,新美敦子, 鈴木元, 小林宏資, 和田啓男, 桑田啓子
2. 発表標題 nanoLC-MS を用いたインタクトタンパク質の翻訳後修飾解析
3. 学会等名 第70回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki M
2. 発表標題 DNA polymerase delta and cancer.
3. 学会等名 Fidelity, Mutations in Cancer Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hanxiao Shi, Toshiyuki Takeuchi, Atsuko Niimi, Yasuyoshi Mizutani, Takashi Murate, Takashi Suzuki, Motoshi Suzuki
2. 発表標題 A metastasis protein CERS6 is transcriptionally regulated by miR-101 and YB-1.
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渋谷 正史:湯浅 保仁 (分担執筆: 水谷泰嘉、鈴木元)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 504
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド 第2版 (p185-192)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん転移抑制剤	発明者 鈴木元、竹内俊幸、 高橋隆、磯村久徳、 小泉恵子、安藤隆幸	権利者 学校法人藤田学 園
産業財産権の種類、番号 特許、2019-059018	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>ようこそ 分子腫瘍学講座のHPへ http://info.fujita-hu.ac.jp/~motosuzu/index.html</p>
--

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	水谷 泰嘉 (Mizutani Yasuyoshi) (10546229)	藤田医科大学・医学部・助教 (33916)	
研究分担者	竹内 俊幸 (Takeuchi Toshiyuki) (20538483)	藤田医科大学・医学部・助教 (33916)	
研究分担者	安藤 隆幸 (Ando Takayuki) (40402226)	静岡県環境衛生科学研究所・医薬食品部・主査 (83805)	
研究分担者	新美 敦子 (Niimi Atsuko) (50508984)	藤田医科大学・医学部・准教授 (33916)	
研究分担者	村手 隆 (Murate Takashi) (30239537)	中部大学・生命健康科学部・教授 (33910)	

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