

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06676

研究課題名(和文) 乳がん悪性化をもたらす亜鉛トランスポーターの分子機能解明と亜鉛シグナルの解析

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of zinc transporters and zinc signaling in breast cancer malignant progression

研究代表者

中瀬 朋夏(高谷朋夏)(Takatani-Nakase, Tomoka)

武庫川女子大学・薬学部・教授

研究者番号：40434807

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)：乳がん幹細胞様細胞は、乳がん組織の中にごくわずかに潜み、長い年月を経て、転移や再発、薬剤耐性を頻繁に引き起こす乳がんの脅威の根源である。本研究では、乳がん幹細胞様細胞の維持には亜鉛を必要とし、その機序として、亜鉛トランスポーターZIP6とZIP7の発現バランスによる亜鉛輸送活性を起点とした亜鉛依存的なPR domain zinc finger protein 14 (PRDM14)の機能制御が関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで謎に包まれていた乳がん幹細胞様細胞の維持機構において、亜鉛および亜鉛トランスポーターの関与を初めて明らかにし、本研究結果は、乳がん悪性化機構の本態解明に重要な方向性を示すものである。さらに、亜鉛ネットワークを利用した乳がん診断マーカーの開発や新たな乳がん治療方法の確立への道を切り開く突破口として、実用化に向けての貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Breast cancer stem cell-like cells (BCSCs) lurk in very few populations within breast cancer tissues and can give rise to metastasis, recurrence, and drug resistance after a long period of time, contributing to poor clinical outcomes. We demonstrated that zinc is required to maintain BCSCs. Moreover, the mechanisms underlying the maintenance of BCSCs are regulated by zinc dependent PR domain zinc finger protein 14 (PRDM14) function through zinc transporters ZIP6 and ZIP7.

研究分野：医療薬科学

キーワード：乳がん 亜鉛 亜鉛トランスポーター がん幹細胞様細胞 PRDM14

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、日本人女性にとって、乳がんはがんの中で罹患率が最も高く、乳がん患者数は世界に類を見ない速さで急激に増加している。乳がんは、初期治療が成功しても、長い年月を経て、転移や再発、薬剤耐性を頻繁に引き起こし、生命予後を脅かす。これは、現在確立されている治療法に限界があることを意味するが、乳がん悪性化機構の大部分が未だに解明されていない。

近年、盛んに行われている乳がん研究の中で、亜鉛イオン( $Zn^{2+}$ )および亜鉛トランスポーターは、これまで説明できなかった乳がん悪性化プロセスと密接に関連しているとの報告が相次ぎ、乳がん新戦略のターゲットとして注目を集めている。亜鉛は、生命活動に必要な不可欠な必須微量元素であり、細胞内  $Zn^{2+}$ 濃度は、細胞膜や細胞内小器官に発現する亜鉛トランスポーターによって厳密に制御されている。さらに、亜鉛トランスポーターが輸送する  $Zn^{2+}$ は、シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして働く亜鉛シグナルが標的とする分子を介して、乳がん細胞の機能を調節し、乳がんの病態を制御していることが明らかになってきた。

本研究課題では、乳がんの悪性化において、亜鉛トランスポーターを起点とする亜鉛ネットワークが、乳がんの悪性化をどのように支配するか、亜鉛の役割とその分子機構を解明し、亜鉛機能を利用した乳がん新治療戦略の開発に新視点から迫る。

### 2. 研究の目的

近年、亜鉛トランスポーターによって輸送される  $Zn^{2+}$ を介した亜鉛シグナルの理解によって、これまで説明できなかった乳がん悪性化機構を明らかにできる可能性がある。特に、乳がんの生命予後の鍵を握る治療耐性や再発には、乳がん幹細胞様細胞(Breast cancer stem-like cell; BCSC)の存在が温床となることが解明されつつあるものの、未だ BCSC の性質や維持機構は不明な点が多く、 $Zn^{2+}$ との関連についてもこれまでに報告がない。 $Zn^{2+}$ による新たな切り口から、BCSC の維持機構を明らかにできれば、根治治療に繋がる有効な乳がん治療法開発の劇的な進展に貢献できる。

本研究では、BCSC の維持機構を解明するために、BCSC の性状に影響を与える亜鉛および亜鉛トランスポーターについて検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) スフェア培養とその特性の評価

ヒト乳がん細胞 Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7)は、5%CO<sub>2</sub>-95% air 条件下、10%非働化ウシ胎児血清を含む Minimum essential medium (MEM)培地で培養した(通常培養)。BCSC を調製するため、MCF-7 を非接着条件下、サプリメントを含む無血清 MEM 培地でスフェア培養した。スフェアの形態は顕微鏡で観察し、細胞生存率の評価には、MTT アッセイにより評価した。BCSC 関連分子の遺伝子発現量の解析には Reverse transcription-Polymerase chain reaction (RT-PCR)法を、タンパク発現量の解析には Western blot 法を用いた。

#### (2) $Zn^{2+}$ と亜鉛トランスポーターの機能解析

細胞内での  $Zn^{2+}$ の役割を解析するため、細胞透過性亜鉛イオノフォア Zinc pyrithione (ZnP)、細胞透過性  $Zn^{2+}$ 特異的キレート剤 *N,N,N,N*-tetrakis (2-pyridylmethyl) ethylenediamine (TPEN)を用いた。細胞内遊離  $Zn^{2+}$ 濃度は、細胞透過性  $Zn^{2+}$ 特異的蛍光プローブ FluoZin™-3 を細胞に導入し、蛍光顕微鏡を用いて観察後、蛍光強度を測定した。亜鉛トランスポーターの機能

評価には、遺伝子ノックダウン法あるいは ZIP7 選択的阻害剤 NVS-ZP7-4 を用いた。

### (3) BCSC の *in vivo* における解析

BCSC の腫瘍形成能の評価には、MCF-7 を雌性 BALB/c nu/nu の皮内あるいは同所移植するモデルを用いて評価した。全ての動物実験は、武庫川女子大学および文部科学省が定める動物実験ガイドラインに従って関連規則および法令を遵守し、生命倫理・安全対策に配慮して実施した。

## 4 . 研究成果

MCF-7 を非接着条件下無血清培地でスフェア培養すると、球状集塊を形成し、BCSC の特徴である幹細胞マーカーの発現、自己複製能および *in vivo* における高い腫瘍形成能力を示したことから、スフェアには BCSC を多く含むことを明らかにした。このスフェアの形成は、細胞内  $Zn^{2+}$  量に依存し、 $Zn^{2+}$  の標的分子として、BCSC の維持に必須の転写因子 PR domain zinc finger protein 14 (PRDM14) を同定した。さらに、悪性度の高い乳がんを模倣した亜鉛トランスポーター ZIP6 をノックダウンした乳がん細胞は、コントロール細胞に比べてスフェアの形成効率が著しく高く、小胞体から細胞質への  $Zn^{2+}$  を輸送する亜鉛トランスポーター ZIP7 を特異的に阻害することで、 $Zn^{2+}$  依存的な PRDM14 の活性を介したスフェアの形成は消失した。BCSC を乳腺内に同所移植した担がんモデルマウスに対する ZIP7 選択的な阻害剤の投与は、副作用を生じることなく、原発巣の腫瘍の体積を著しく減少させ、腫瘍周辺の血管新生をも抑制し、転移を抑制する傾向があった。以上より、BCSC の維持には  $Zn^{2+}$  を必要とし、その機序として、ZIP6 と ZIP7 の発現バランスを起点とした  $Zn^{2+}$  依存的な PRDM14 の活性制御が関与することを明らかにした。これまで、PRDM14 は様々な正常組織に見られる成体幹細胞では発現が認められず、がん幹細胞でのみ高発現し、BCSC の維持に必須の転写因子であることが報告されている。さらに、PRDM14 の発現が高いステージ 2 あるいは 3 の乳がん患者は、PRDM14 の発現が低いあるいは検出限界以下の乳がん患者に比べて、5 年生存率は有意に低い。そのため、PRDM14 を標的とする治療法の開発が強く求められている。しかし、PRDM14 は細胞核内で機能するため、抗体や低分子による標的治療薬の開発が難しい。本研究では、BCSC 移植マウスに対する ZIP7 選択的な阻害剤の投与は、ZIP7 を介した細胞質への  $Zn^{2+}$  の輸送を阻害することで、BCSC の機能を抑制できることが示唆された。BCSC は腫瘍周辺の血管内皮細胞の成長を促し、腫瘍内の血管を構成する細胞をも生み出すことが報告されており、ZIP7 の阻害は、BCSC が関わる腫瘍血管形成を抑制しているかもしれない。これらのことから、ZIP7 を標的とすることで、PRDM14 の機能を制御し、BCSC の機能を抑制できる可能性がある。今後、さらなる  $Zn^{2+}$  と BCSC の関連機序解明およびそれを利用した治療戦略が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Shinga Kenta, Iwata Takahiro, Murata Kazuya, Daitoku Yoko, Michibata Junya, Arafles Jan Vincent V., Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Takatani-Nakase Tomoka, Mizuno Seiya, Sugiyama Fumihiko, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 61
2. 論文標題 L17ER4: A cell-permeable attenuated cationic amphiphilic lytic peptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116728 ~ 116728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116728	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 該当する
1. 著者名 Hirase Shiori, Aoki Ayako, Hattori Yoshihide, Morimoto Kenta, Noguchi Kosuke, Fujii Ikuo, Takatani-Nakase Tomoka, Futaki Shiroh, Kirihata Mitsunori, Nakase Ikuhiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Dodecaborate-Encapsulated Extracellular Vesicles with Modification of Cell-Penetrating Peptides for Enhancing Macropinocytotic Cellular Uptake and Biological Activity in Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00882	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 Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Manami Sakitani and Ikuhiko Nakase	4. 巻 2
2. 論文標題 ZIP6-centered zinc regulatory and malignant characteristics of breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metallomics Research	6. 最初と最後の頁 29-39
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takatani-Nakase Tomoka, Matsui Chihiro, Hosotani Maiko, Omura Mika, Takahashi Koichi, Nakase Ikuhiko	4. 巻 412
2. 論文標題 Hypoxia enhances motility and EMT through the Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger NHE-1 in MDA-MB-231 breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113006 ~ 113006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.113006	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 Kentaro Sakamoto, Junya Michibata, Yusuke Hirai, Akiko Ide, Asuka Ikitoh, Tomoka Takatani-Nakase and Shiroh Futaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Potentiating the membrane interaction of an attenuated cationic amphiphilic lytic peptide for intracellular protein delivery by anchoring with pyrene moiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00101	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 Ikuhiko Nakase, Natsumi Ueno, Mie Matsuzawa, Kosuke Noguchi, Mami Hirano, Mika Omura, Tomoya Takenaka, Ayaka Sugiyama, Nahoko Bailey Kobayashi, Takuya Hashimoto, Tomoka Takatani-Nakase, Eiji Yuba, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Tetsuhiko Yoshida	4. 巻 11
2. 論文標題 Environmental pH stress influences cellular secretion and uptake of extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 753-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13107	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 Ikuhiko Nakase, Ayako Aoki, Yuri Sakai, Shiori Hirase, Miki Ishimura, Tomoka Takatani-Nakase, Yoshihide Hattori and Mitsunori Kirihata	4. 巻 5
2. 論文標題 Antibody-based receptor targeting using an Fc-binding peptide-dodecaborate conjugate and macropinocytosis induction for boron neutron capture therapy (BNCT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 22731-22738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c01377	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 中瀬朋夏	4. 巻 11
2. 論文標題 Technical Review 亜鉛トランスポーターと乳がんの悪性化進展	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 亜鉛栄養治療	6. 最初と最後の頁 176-183
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 中瀬朋夏、松井千紘	4. 巻 3
2. 論文標題 乳がん細胞の悪性化進展を制御する亜鉛トランスポーターZIP6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1268-1270
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 NOGUCHI KOSUKE, HIRANO MAMI, HASHIMOTO TAKUYA, YUBA EIJI, TAKATANI-NAKASE TOMOKA, NAKASE IKUHIKO	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of Lyophilization of Arginine-rich Cell-penetrating Peptide-modified Extracellular Vesicles on Intracellular Delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6701 ~ 6709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13885	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 Takenaka Tomoya, Nakai Shinya, Katayama Miku, Hirano Mami, Ueno Natsumi, Noguchi Kosuke, Takatani-Nakase Tomoka, Fujii Ikuo, Kobayashi Susumu S., Nakase Ikuhiko	4. 巻 572
2. 論文標題 Effects of gefitinib treatment on cellular uptake of extracellular vesicles in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 118762 ~ 118762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118762	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 Nakase Ikuhiko, Katayama Miku, Hattori Yoshihide, Ishimura Miki, Inaura Shunsuke, Fujiwara Daisuke, Takatani-Nakase Tomoka, Fujii Ikuo, Futaki Shiroh, Kirihata Mitsunori	4. 巻 55
2. 論文標題 Intracellular target delivery of cell-penetrating peptide-conjugated dodecaborate for boron neutron capture therapy (BNCT)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13955 ~ 13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc03924d	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 Masuda Toshihiro, Baba Kentarou, Nomura Takeshi, Tsujita Kazuya, Murayama Tomo, Itoh Toshiki, Takatani-Nakase Tomoka, Sokabe Masahiro, Inagaki Naoyuki, Futaki Shiroh	4. 巻 2
2. 論文標題 An influenza-derived membrane tension-modulating peptide regulates cell movement and morphology via actin remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0486-3	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 中瀬朋夏、松井千紘、生鷹千菜美、鳥井栄貴	4. 巻 3
2. 論文標題 乳がん細胞の悪性化進展を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 73-75
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 中瀬朋夏、松井千紘、生鷹千菜美、鳥井栄貴	4. 巻 4
2. 論文標題 乳がん細胞の悪性形質獲得に重要な亜鉛と亜鉛トランスポーター	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 69-72
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 中瀬朋夏、鳥井栄貴、松井千紘	4. 巻 52
2. 論文標題 乳がん細胞の悪性形質獲得における亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 33-35
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 中瀬朋夏、松井千紘	4. 巻 45
2. 論文標題 乳がん細胞の悪性化進展における亜鉛と亜鉛トランスポーターの重要性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 メディカルサイエンスダイジェスト	6. 最初と最後の頁 514-515
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 Chihiro Matsui, Tomoka Takatani-Nakase*, Sachie Maeda and Koichi Takahashi	4. 巻 41
2. 論文標題 High-glucose conditions promote anchorage-independent colony growth in human breast cancer MCF-7 cell	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1379-1383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00174.	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 Tomoka Takatani-Nakase	4. 巻 41
2. 論文標題 Zinc transporters and the progression of breast cancers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1517-1522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00086.	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 中瀬朋夏、松井千紘、高橋幸一	4. 巻 54
2. 論文標題 乳がんにおける亜鉛と亜鉛トランスポーターの重要性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 670-674
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 -



〔学会発表〕 計59件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 中瀬朋夏
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターから紐解く乳がん悪性化機構と新治療戦略
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会関西西部会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井千紘、崎谷愛未、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP6の発現減少を起点とする乳がん悪性化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井千紘、生鷹千菜美、稲垣寧音、緒方魅優、後藤栞利、赤沢真夢、伊吹綾香、大西杏奈、野中愛子、湯谷玲子、崎谷愛未、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 優秀発表賞受賞 シスチントランスポーターを利用した抗がん剤活性の制御とトリプルネガティブ乳がん治療の新戦略
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会関西西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiori Hirase, Ayako Aoki, Kenta Morimoto, Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Shiroh Futaki, Yoshihide Hattori, Mitsunori Kirihata, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Bifunctional peptide-modified exosomes with encapsulation of boron compounds for boron neutron capture therapy (BNCT)
3. 学会等名 第58回ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平瀬詩織, 青木絢子, 野口公輔, 森本健太, 中瀬朋夏, 二木史朗, 服部能英, 切畑光統, 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを利用したハウ素中性子捕捉療法技術の開発
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平瀬詩織, 青木絢子, 野口公輔, 森本健太, 中瀬朋夏, 二木史朗, 服部能英, 切畑光統, 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤としたハウ素中性子捕捉療法技術の開発
3. 学会等名 第71回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平瀬詩織, 青木絢子, 野口公輔, 森本健太, 中瀬朋夏, 二木史朗, 服部能英, 切畑光統, 中瀬生彦
2. 発表標題 ハウ素中性子捕捉療法を指向した膜透過性ペプチド修飾型エクソソームの効果的利用
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中瀬朋夏, 鳥井栄貴, 松井千紘, 湯谷玲子, 中瀬生彦
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持制御における亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬剤学会年会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井千紘、生島千菜美、湯谷玲子、鳥井栄貴、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 既存医薬品による難治性トリプルネガティブ乳がんを標的とした酸化ストレス耐性の減弱と抗がん効果
3. 学会等名 日本薬剤学会年会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎谷愛未、松井千紘、湯谷玲子、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がんの低酸素環境適応応答に重要な亜鉛と亜鉛トランスポーター
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平瀬詩織、青木絢子、堺有里子、石村美紀、野口公輔、森本健太、中瀬朋夏、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向した機能性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、Stefania Zuppone、山名真由、中瀬朋夏、上田真史、Riccardo Vago、二木史朗、Arwyn T. Jones、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞膜透過機序の解明と薬物導入への応用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井千紘、生島千菜美、稲垣寧音、緒方魅優、後藤菜利、大塚晴香、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 低酸素環境適応性乳がん細胞の生存能力に対する亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生島千菜美、稲垣寧音、緒方魅優、後藤菜利、松井千紘、湯谷玲子、大塚晴香、鳥井栄貴、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 難治性乳がんの酸化ストレス防御機構を標的としたドラッグリポジショニングによる治療戦略の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生島千菜美、大塚晴香、松井千紘、稲垣寧音、緒方魅優、後藤菜利、湯谷玲子、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 亜鉛と亜鉛トランスポーターによる乳がん幹細胞様細胞の維持機構
3. 学会等名 第21回日本亜鉛栄養治療研究会（第21回日本亜鉛栄養治療研究会奨励賞受賞）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、Stefania Zuppone、山名真由、中瀬朋夏、上田真史、Riccardo Vago、二木史朗、Arwyn T. Jones、中瀬生彦
2. 発表標題 タンパク質毒素サポリンの細胞内移行機序の解明と薬物導入への応用
3. 学会等名 日本膜学会 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平瀬詩織、青木絢子、堺有里子、石村美紀、野口公輔、中瀬朋夏、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向した細胞内導入技術の開発と機能性ペプチドの利用
3. 学会等名 日本膜学会 膜シンポジウム2020 (日本膜学会膜シンポジウム2020学生賞受賞)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生鷹千菜美、松井千紘、大塚晴香、鳥井栄貴、湯谷玲子、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによるシスチントランスポーターを標的とした難治性乳がん治療戦略の開発
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生鷹千菜美、大塚晴香、湯谷玲子、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持に必要な亜鉛と亜鉛トランスポータ
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生鷹千菜美、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 亜鉛と亜鉛トランスポーターによる乳がん幹細胞様細胞維持機構の制御
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生鷹千菜美、鳥井栄貴、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる酸化ストレス分子機構を標的とした難治性乳がん治療の新戦略
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Haruka Sumi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Cell-penetrating sC18 peptide modified extracellular vesicles for intracellular delivery
3. 学会等名 ISEV2020 Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公輔、角春佳、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 細胞膜透過性sC18ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達技術の開発
3. 学会等名 日本膜学会第42年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生鷹千菜美、酒井佑佳、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持機構を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター
3. 学会等名 日本薬学会年会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生島千菜美、鳥井栄貴、酒井佑佳、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる酸化ストレス分子機構を標的とした難治性乳がん治療戦略の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会年会第35年会（日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受賞）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井千紘、鳥井栄貴、酒井佑佳、生島千菜美、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持機構における亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬学会140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生島千菜美、酒井佑佳、松井千紘、鳥井栄貴、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 シスチントランスポーターを標的とする難治性トリプルネガティブ乳がんの治療戦略
3. 学会等名 日本薬学会140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinya Nakai, Tomoya Takenaka, Miku Katayama, Mami Hirano, Natsumi Ueno, Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ikuo Fujii, Susumu S. Kobayashi, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Effects of gefitinib treatment on internalization of exosomes in EGFR mutant non-small cell lung cancer
3. 学会等名 The 8th TKU-ECUST-OPU-KIST-UH-IHU-KMITL-TNU Joint Symposium on Advanced Materials and Applications (JSAMA-8) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Enhanced cellular uptake of extracellular vesicles via macropinocytosis induction by modification of cell-penetrating sC18 peptides on the vesicle membranes
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Macropinocytosis induction and enhanced cellular uptake efficacy of extracellular vesicles by modification of cell-penetrating sC18 peptides on the vesicle membranes
3. 学会等名 The 9th Annual Meeting of American Society for Exosomes & Microvesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Chinami Ikushima, Haruki Torii, Ikuhiko Nakase and Koichi Takahashi
2. 発表標題 The beneficial effect of zinc through ZIP6 on chemotherapeutic sensitivity in breast cancer cells
3. 学会等名 The 6th meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Chinami Ikushima, Haruki Torii, Ikuhiko Nakase and Koichi Takahashi
2. 発表標題 Zinc and ZIP6 are critical mediators of breast cancer cell survival under high glucose conditions
3. 学会等名 The 6th meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 中瀬生彦、片山未来、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 細胞内局在制御可能な膜透過性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発とBNCT活性への影響
3. 学会等名 第16回中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦、片山未来、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオルガネラ集積性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性ペプチドsC18結合型エクソソームの細胞内移行促進
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性sC18ペプチド修飾によるエクソソームの細胞内移行促進とマクロピノサイトーシス誘導
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 中瀬生彦、片山未来、服部能英、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) における膜透過性ペプチドを用いたホウ素薬剤の細胞内局在制御と細胞死誘導促進
3. 学会等名 第35回DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井千紘、生鷹千菜美、中瀬生彦、高橋幸一、中瀬朋夏
2. 発表標題 高濃度グルコース環境におけるヒト乳がん細胞MCF-7の低酸素適応性の獲得と亜鉛および亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬剤学会年会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 生鷹千菜美、松井千紘、中瀬生彦、高橋幸一、中瀬朋夏
2. 発表標題 シスチントランスポーター阻害剤スルファサラジンによるフェロトーシス誘導を介したトリプルネガティブ乳がんの治療戦略
3. 学会等名 日本薬剤学会年会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植野菜摘、松沢美恵、野口公輔、竹中智哉、杉山綾香、ベイリー小林菜穂子、橋本拓弥、中瀬朋夏、弓場英司、藤井郁雄、二木史朗、吉田徹彦、中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソーム形成分泌及び細胞内移行におけるpH培養環境変化の影響
3. 学会等名 日本膜学会 第41回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoka Takatani-Nakase
2. 発表標題 Role of zinc and zinc transporters in the progression of breast cancers
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植野菜摘、片山未来、野口公輔、中瀬朋夏、ベイリー小林菜穂子、吉田徹彦、藤井郁雄、二木史朗、中瀬生彦
2. 発表標題 ヘリックス相互作用認識を利用したエクソソームの受容体標的と細胞内導入
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018、第26回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 細胞膜透過性ペプチドsC18修飾によるエクソソームの効率的な細胞内移行とマクロピノサイトーシス誘導
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中智哉、中井慎也、片山未来、平野まみ、植野菜摘、野口公輔、中瀬朋夏、藤井郁雄、小林進、中瀬生彦
2. 発表標題 抗がん剤gefitinibによるEGFR変異非小細胞肺癌におけるエクソソームの細胞内移行促進
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山未来、中瀬朋夏、松井千紘、服部能英、高橋幸一、切畑光統、藤井郁雄、二木史朗、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性RLAペプチドを用いたミトコンドリア薬物送達における疎水性アニオンの効果的な利用
3. 学会等名 Bio Medical Forum 2019 優秀ポスター賞受賞
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植野菜摘、松沢美恵、野口公輔、竹中智哉、杉山綾香、ベイリー小林菜穂子、橋本拓弥、中瀬朋夏、弓場英司、藤井郁雄、二木史朗、吉田徹彦、中瀬生彦
2. 発表標題 酸性環境分泌エクソソームの細胞内移行促進と薬物送達への応用
3. 学会等名 Bio Medical Forum 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miku Katayama, Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Yoshihide Hattori, Koichi Takahashi, Mitsunori Kirihata, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Effective combinatorial treatment of arginine-rich cell-penetrating peptide and pyrenebutyrate for mitochondria-targeted delivery
3. 学会等名 5.The 24th Peptide Forum in Kyoto, 2018: International Mini-Symposium on Peptide-Membrane Interaction and Intracellular Delivery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsumi Ueno, Mie Matsuzawa, Kosuke Noguchi, Tomoya Takenaka, Ayaka Sugiyama, Nahoko Bailey Kobayashi, Takuya Hashimoto, Tomoka Takatani-Nakase, Eiji Yuba, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, Tetsuhiko Yoshida, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Development of intracellular delivery system based on exosomes derived from cells in low pH cell culture condition
3. 学会等名 The 24th Peptide Forum in Kyoto, 2018: International Mini-Symposium on Peptide-Membrane Interaction and Intracellular Delivery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片山未来、中瀬朋夏、松井千紘、服部能英、高橋幸一、切畑光統、藤井郁雄、二木史朗、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性RLAペプチドを用いたミトコンドリアへの薬物送達とピレンブチレートの効果的な利用
3. 学会等名 膜シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植野菜摘、松沢美恵、野口公輔、竹中智哉、中瀬朋夏、吉田徹彦、藤井郁雄、中瀬生彦
2. 発表標題 pH環境変化によるエクソソームの細胞分泌と細胞内移行への影響
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 優秀ポスター賞受賞
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中智哉、中井慎也、片山未来、平野まみ、植野菜摘、野口公輔、中瀬朋夏、藤井郁雄、小林進、中瀬生彦
2. 発表標題 EGFR変異非小細胞肺がんでの抗がん剤gefitinibによるエクソソーム細胞内移行への影響
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生鷹千菜美、中瀬朋夏、松井千紘、高橋幸一
2. 発表標題 難治性乳がん細胞に対するマラリア特効薬アルテミシニン誘導体の抗がん活性 難治性乳がんの新たな標的としての鉄依存性細胞死
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中智哉、中井慎也、片山未来、平野まみ、植野菜摘、野口公輔、中瀬朋夏、藤井郁雄、小林進、中瀬生彦
2. 発表標題 EGFR変異非小細胞肺がんでの抗がん剤gefitinibによるエクソソーム細胞内移行の影響
3. 学会等名 第12回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中智哉、中井慎也、片山未来、平野まみ、植野菜摘、野口公輔、中瀬朋夏、藤井郁雄、小林進、中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソームを基盤とした細胞内導入技術の開発と薬剤併用による影響
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植野菜摘、松沢美恵、野口公輔、竹中智哉、中瀬朋夏、吉田徹彦、藤井郁雄、中瀬生彦
2. 発表標題 酸性培養由来エクソソームの細胞内移行評価と薬物送達への応用
3. 学会等名 第10回日本RNAi研究会、第5回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Ayako Aoki, Nahoko Bailey Kobayashi, Tomoka Takatani-Nakase, Tetsuhiko Yoshida, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Arginine-rich cell-penetrating peptide-modified exosomes for macropinocytosis induction and effective cellular uptake
3. 学会等名 35EPS European Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井千紘、中瀬朋夏、高橋幸一
2. 発表標題 フェロトーチス細胞死の制御を利用した難治性トリプルネガティブ乳がんの新戦略
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsumi Ueno, Mie Matsuzawa, Kosuke Noguchi, Tomoya Takenaka, Tomoka Takatani-Nakase, Tetsuhiko Yoshida, Ikuo Fujii, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Development of intracellular delivery system based on extracellular vesicles derived from cells in acidic environments
3. 学会等名 International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urara Hasegawa, Andre J. van der Vlies, Ikuhiko Nakase, Tomoka Takatani-Nakase
2. 発表標題 Polymeric Micelles for Controlled Delivery of Hydrogen Sulfide
3. 学会等名 Society for Biomaterials 2018 Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>薬剤学講座の鳥井栄貴助手が、第21回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会奨励賞を受賞しました。  <a href="https://www.mukogawa-u.info/topics/post-1146/">https://www.mukogawa-u.info/topics/post-1146/</a>          薬学研究科修士課程の生鳥干菜美さんが、日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップを受賞しました。  <a href="https://www.mukogawa-u.info/topics/post-988/">https://www.mukogawa-u.info/topics/post-988/</a>          薬学部の松井千紘助教が、第1回トランスポーター研究会関西西部会で優秀発表賞を受賞しました。  <a href="https://www.mukogawa-u.info/topics/post-1570/">https://www.mukogawa-u.info/topics/post-1570/</a></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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------