

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07239

研究課題名(和文) 腫瘍環境の鉄およびROS代謝のリプログラミングにおけるABCB10の役割

研究課題名(英文) Construction of tumor-development mice model using Abcb10 knock out mice exhibiting PPIX accumulation

研究代表者

山本 雅達 (Yamamoto, Masatatsu)

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号：40404537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍において鉄およびROSの代謝のリプログラミングは細胞のがん化とその後の生存に重要である。しかしながらリプログラミングそのものを制御する因子は明らかにされていない。我々はミトコンドリア内膜に局在するATPトランスポーターAbcb10の機能解析から、Abcb10はヘムの合成に必須であり、またAbcb10を欠損する血球細胞はヘムの前駆体であるPPIXと鉄が著明に蓄積し、ROS障害性の細胞死を呈することを示した。本研究ではABCB10の欠損や発現変化により生じた過剰鉄によって腫瘍細胞内の鉄代謝のリプログラミングが誘導され、腫瘍細胞の発生や悪性化または薬剤感受性にどのような影響を与えるか検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ABCB10の発現変化はThe Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いた解析において肺がん、乳がん、膀胱がん患者の生存期間に有意差を認めるが発現比は微細であり、ABCB10が予後因子であることを判断することは難しい。一方、in vitroにおいてTICから分化した通常細胞との間における遺伝子発現変化を比較・解析する方法は、その表現形質を明確に分けて解析することを可能としており、腫瘍環境に依存したROSの代謝経路のリプログラミングにABCB10が関与すること、およびリプログラミングを受ける因子を明らかにすることで、腫瘍に対する特異的かつ効果的な治療薬の創薬が期待できると考えた。

研究成果の概要(英文)：The reprogramming of iron and ROS(reactive oxygen species) metabolism is important matter for canceration and survival in tumor cells. However, the major factor for regulating the reprogramming is unproved. The functional analysis of Abcb10 (ATP binding cassette sub-family B10) that localized in mitochondrial inner membrane showed that Abcb10 is essential for Heme-biosynthesis and the myeloid cells lacking Abcb10 accumulate the Heme precursors both of PPIX and iron and undergo ROS mediated cell death. The purpose of research is to examine that the abundance iron-accumulation by the loss and change in Abcb10 expression whether induce the reprogramming of iron metabolism and influence on development, malignancy and drug-sensitive of tumor-cells.

研究分野：分子生物学

キーワード：ROS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

鉄はイオン価数 ( $Fe^{2+}$  と  $Fe^{3+}$ ) が変化する遷移金属であり、生体内の電子の移動を伴う呼吸や電子伝達系、その他多くの酸化還元反応を担う酵素類の補因子として利用されており、その生理作用は多岐にわたることから、細胞内の鉄の挙動と代謝は厳密に制御されている。鉄の過剰摂取や代謝異常による鉄の蓄積は、鉄が触媒するフェントン反応 ( $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$  による  $HO\cdot$  と  $HO^-$  の産生) によって ROS の産生が亢進し、ROS による DNA ダメージの蓄積は腫瘍化を促進する。一方で、フェントン反応による ROS の過剰な産生は、脂質を過酸化脂質へと変換し、Ferroptosis を誘導することで腫瘍化した細胞の除去応答としても機能している (Cell. 2017:273-285)。すなわち細胞内における鉄の挙動や代謝の異常による ROS の産生はがんの発生と抑制という相反する作用を持つことから、ROS を制御する治療戦略も ROS の除去と増強という二つの方向性が検討されているが、その治療効果は腫瘍環境における ROS の挙動について理解されていないことと同様に限定的である。

転移性のヒトメラノーマ細胞の血流への流入は高レベルの酸化ストレスを受けるため、生き残って腫瘍を形成する転移細胞は減少するが、転移に成功したごく少数の細胞は、酸化ストレス耐性を高める NADPH 産生を亢進する代謝リプログラミングを生じ、実際に抗酸化剤を投与することで転移が増加することが示された (Nature. 2015:186-191)。また腫瘍細胞における鉄代謝のリプログラミングによって低酸素誘導因子 (HIF) および WNT を介したシグナル経路が変化することで、腫瘍化した細胞が異なった表現形質を獲得することが示された (Nat Rev Cancer. 2013:342-55)。このように、ROS によるがん化の促進と、がん細胞が ROS 誘導性の細胞死に感受性が高くなることも事実として捉えられており、がん発生と進行過程において ROS の応答変化をもたらすリプログラミングの存在が示されているが、そのリプログラミングを引き起こす責任分子とメカニズムは明らかにされていない (Nat Rev Cancer. 2013:342-355)。

## 2. 研究の目的

細胞内の ROS の産生と消化にはその活性にヘムを必要とする多くのヘムタンパクが関与する。ヘムの合成は7段階に及び、ミトコンドリアと細胞質間を移動しながら進行する。我々はミトコンドリア内膜に局在する ATP 駆動性のトランスポーター Abcb10 に注目し、その機能解析を行なった結果、Abcb10 をホモに欠損するマウスは自己造血不全とヘムの減少によって胎生致死 (11.5 日胚) であり、また Abcb10 を欠損する血球細胞はヘムの前駆体である PPIX と補欠分子である鉄が著明に蓄積し、ROS 障害性の細胞死を呈することを示した。このことから Abcb10 はヘムの合成経路最終段階における PPIX と鉄の結合に必須の分子であることを明らかにした (Mol Cell Biol. 2014:1077-84)。ABCB10 は鉄のトランスポーターである Mfrn1 や Heme 合成経路最終段階の PPIX と鉄の結合を触媒する FECH と複合体を形成することで安定性と機能を協調する (PNAS 2009:16263-8)。FECH は乳がん患者に変異が認められ (Nat Commun. 2015:8554) また Mfn1 は膀胱がんにおける PPIX の蓄積に関与する (PLoS One. 2015:e0122351)。このことから同じヘムの合成経路に位置する ABCB10 の発現変化ががん患者の生存期間にどのように影響するかを The Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いて解析を行なった。その結果 ABCB10 の発現変化は肺がん、乳がん、膀胱がん患者の生存期間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を認め

るが、生存期間に対する各患者の発現比は微細であり、ABCB10 の発現が明確な予後因子であることを TCGA の解析から判断することは困難であった(未発表データ)。一方、近年開発された in vitro において Tumor initiation cells(TIC)から分化した通常細胞との間における遺伝子発現変化を比較・解析する方法は、その表現形質を明確に分けて解析することを可能としており (Nature, 2013:328-337) 同様の方法で腫瘍環境に依存した ROS の代謝経路のリプログラミングに ABCB10 が関与すること、およびリプログラミングを受ける因子を明らかにすることで、そのカスケードを操作する薬剤開発は腫瘍に対する特異的かつ効果的な治療薬としての創薬が期待できると考えた。本研究では ABCB10 の欠損や発現変化により生じた過剰鉄によって腫瘍細胞内の鉄代謝のリプログラミングが誘導され、腫瘍細胞の発生や悪性化または薬剤感受性にどのような影響を与えるか検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) マウスメラノーマ細胞 (B16) および Lewis 肺がん細胞株 (LLC) のドキシサイクリン (DOX) 誘導性 Abcb10 発現抑制株 (B10KD および LB10KD) を作製した。

(2) デキサメタゾン (DEX) カンプト テシン (CPT) パクリタキセル (PTX) などに加えて腫瘍細胞内の Ros を直接増加させる鉄剤(ホロトランスフェリン)やアルテミシミン(抗マラリア薬)などを用いて、Abcb10 発現変化による薬剤感受性を MTT アッセイから細胞生存率を算出して比較した。

(3) B10KD 株とそのコントロール株について RNAseq を行い、Abcb10 発現抑制時における遺伝子発現変動について網羅的解析を行った。

(4) Abcb10 の発現の発現を抑制した B10KD 及び LB10KD について、接着培養時とスフェア形成時における Heme の合成や鉄や ROS の代謝に関連する遺伝子の発現変化を検討した。

### 4. 研究成果

(1) B16 および LLC 細胞に Tet0 promotor 制御される sh 配列 (5' - gatccccGCCAACTTTGTTGCTGTCCacgtgtgctgtccgtGGACAGCAACAAAGTTGGCtttttgaaa-3') を導入されたクローンは、DOX 誘導後 48 時間において内在性 Abcb10 の発現が 1/10 程度に抑制されていた。

(2) Abcb10 の発現変化による抗がん剤感受性がどのように変化するかを検討することを目的として B16 と B10KD、および LLC と LB10KD 株についてデキサメタゾン (DEX) カンプトテシン (CPT) やパクリタキセル (PTX) に 48 および 72 時間暴露した際の細胞生存率を比較した。

DEX は Smac/Diablo を介して XIAP を抑制することでアポトーシスを亢進する。またミトコンドリア膜電位の上昇をきたし Ros を産生する。B10KD では Abcb10 発現抑制することで細胞内 Ros の蓄積を誘導し、DEX 誘導性の Ros の産生をさらに亢進することで細胞毒性が増感することを期待したが、野生型と B10KD 間で細胞毒性の感受性に変化は認められなかった。また、CPT はトポイソメラーゼ I を阻害することで DNA 複製を阻害し、P53 依存性にアポトーシスを誘導する。P53 は Heme 依存性に分解されることが知られており、B10KD では Heme の合成不全から P53 の安定性が増加し、アポトーシスが亢進することを予想したが、野生型と B10KD 間で細胞死に変化はなかった。一方 PTX は微小管の脱重合阻害により JNK 依存性 (P53 非依存性) にアポトーシスを誘導する。

JNK 活性化によるアポトーシスは Ros によっても活性化することが知られており、B10KD において Ros が産生されることで PTX の細胞毒性が亢進することを期待したが、野生型と B10KD 間で細胞の生存率に変化はなかった。

またホロトランスフェリンやアルテミシミンを用いた薬剤感受性を比較したが、野生型と B10KD 間で細胞の生存率に変化はなかった。これらの薬剤について Heme を含む血清の存在下・非存在下に加えて Heme と PPIX の前駆体である 5-Aminolevulinic acid (5A1a)を添加することで B16 では Heme の産生による Ros の消化と B10KD では PPIX の産生による Ros の蓄積を促すことで薬剤感受性が増感することを期待したが、これについても Abcb10 の発現に依存した薬剤感受性の変化は見られなかった。

( 3 ) B10KD 株とそのコントロール株について RNAseq を行い GSEA を行った結果、FATTY\_ACID\_CATABOLIC\_PROCESS 、 CELLULAR\_LIPID\_CATABOLIC\_PROCESS 、 FATTY\_ACID\_BETA\_OXIDATION、 LIPID\_OXIDATION などにかかわる遺伝子の発現が Abcb10KD 株において亢進していた( 図 1 )。これらは Abcb10 が欠損することでフェロトキシ初期応答に見られる、脂質酸化に応答性の遺伝子群の発現が亢進していることを示しており、細胞内鉄の検出とキレートによる中和化などでこれらの遺伝子発現に影響を与えるかどうかの精査が必要である。

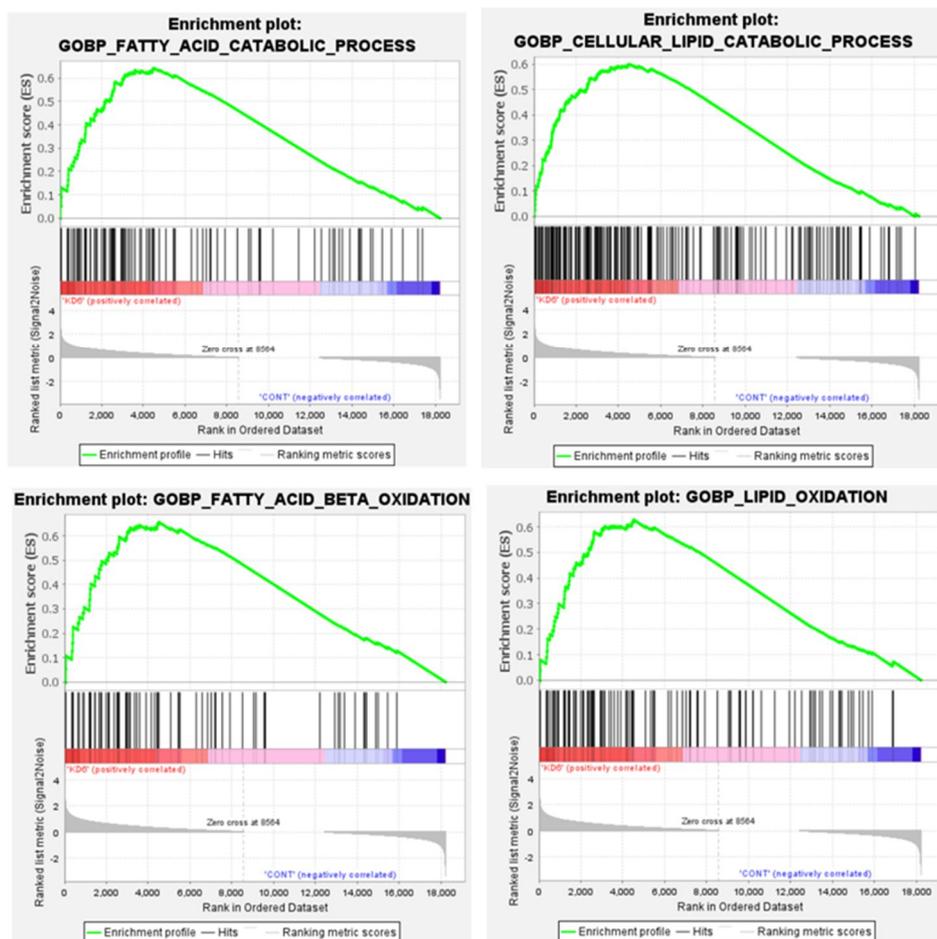


図1. Abcb10の発現抑制時に見られる遺伝子発現変動

( 4 ) B16 と B10KD、および LLC と LB10KD 株について、接着培養時とスフェア形成時における Heme の合成や鉄や ROS の代謝に関連する遺伝子の発現変化を検討した。通常培養時には Abcb10 が発現低下する B10KD および LB10KD では野生型 B16 や LLC に比較してポルフィリン誘導体をミトコンドリア膜間スペースに能動輸送する Abcb6 の発現が補

完的に上昇していたが、スフェア形成時においては Abcb10 が発現低下する B10KD および LB10KD において著名な Abcb6 の発現減少が観察された。同様に、その変動に程度の差は認められるものの、ミトコンドリアに鉄を輸送する Mfrn1 や Fe-S クラスターを形成し細胞内 Ros の消化に働く Epas1、Ireb1、Aco1 の発現も減少していた。このことから、通常培養時においては Abcb10 が発現低下することで Heme 合成系に關与する遺伝子群の発現が補完的に上昇し、また Ros 消化に機能する遺伝子群も発現が上昇するが、スフェア形成時においてはそれらの遺伝子の発現はいずれも減少傾向を示した(図 2, 3)。このことから通常培養とスフェアを形成する細胞では、鉄および Ros 代謝に關する遺伝子発現のリモデリングが存在し、それは Abcb10 の発現変化によって変動することが示唆された。スフェア形成時の Ros や鉄の蓄積を定量化する必要がある事から、引き続きこれらの解析系を構築し研究を進めていく。

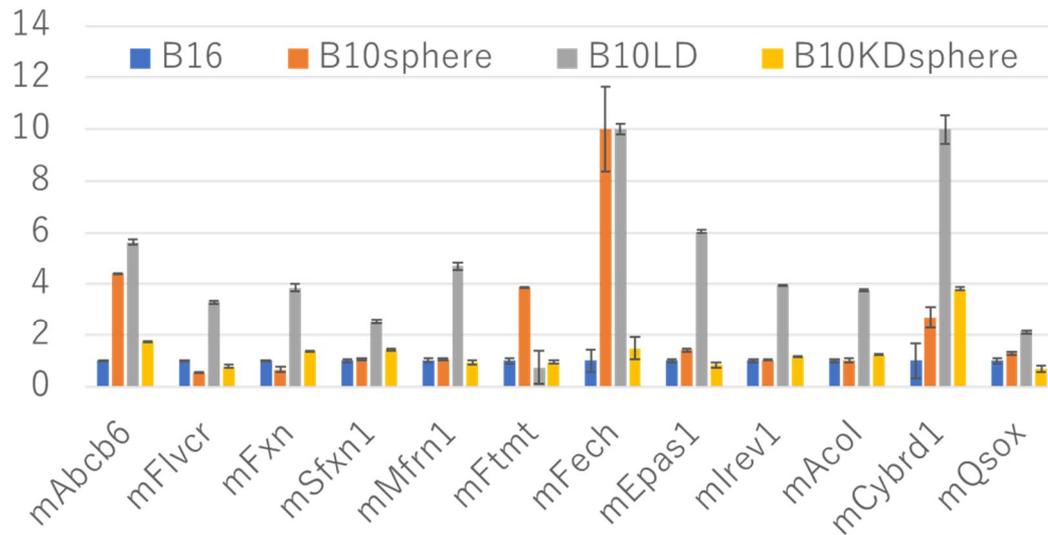


図2. B16細胞系でSphere形成時に見られる遺伝子発現変動

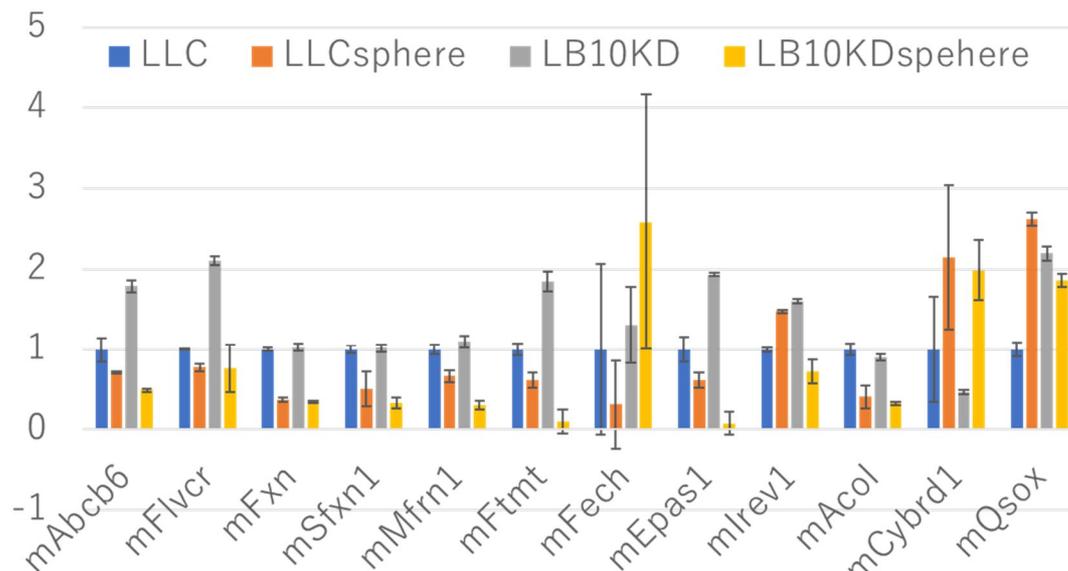


図3. LLC細胞系でSphere形成時に見られる遺伝子発現変動

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nagata Toshiyuki, Minami Kentaro, Yamamoto Masatatsu, Hiraki Tsubasa, Idogawa Masashi, Fujimoto Katsumi, Kageyama Shun, Tabata Kazuhiro, Kawahara Kohichi, Ueda Kazuhiro, Ikeda Ryuji, Kato Yukio, Komatsu Masaaki, Tanimoto Akihide, Furukawa Tatsuhiko, Sato Masami	4. 巻 22
2. 論文標題 BHLHE41/DEC2 Expression Induces Autophagic Cell Death in Lung Cancer Cells and Is Associated with Favorable Prognosis for Patients with Lung Adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11509 ~ 11509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111509	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 Jingushi Kentaro, Aoki Masaya, Ueda Kazuhiro, Kogaki Takahiro, Tanimoto Masaya, Monoe Yuya, Ando Masayuki, Matsumoto Takuya, Minami Kentaro, Ueda Yuko, Kitae Kaori, Hase Hiroaki, Nagata Toshiyuki, Harada-Takeda Aya, Yamamoto Masatatsu, Kawahara Kohichi, Tabata Kazuhiro, Furukawa Tatsuhiko, Sato Masami, Tsujikawa Kazutake	4. 巻 11
2. 論文標題 ALKBH4 promotes tumourigenesis with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87763-1	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 K Takahiro, O Ikumi, U Hasumi, I Souta, K Kaori, M Toshiya, F Shintarou, S Shohei, N Toshiyuki, T Aya, Harada, A Masaya, U Kazuhiro, M Kentaro, Yamamoto Masatatsu, K Kohichi, F Tatsuhiko, S Masami, U Yuko, J Kentaro, T Zenzaburo, S Daisuke, H Hiroaki, Tsujikawa Kazutake	4. 巻 197
2. 論文標題 Development of a highly sensitive method for the quantitative analysis of modified nucleosides using UHPLC-UniSpray-MS/MS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 113943 ~ 113943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2021.113943	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 Shinagawa Noriho, Minami Kentaro, Ishida Takayuki, Hijioka Hiroshi, Yamamoto Masatatsu, Kawahara Kohichi, Furukawa Tatsuhiko, Nakamura Norifumi	4. 巻 18
2. 論文標題 Combination of hydroxyurea and tranilast suppresses gemcitabine resistance induced by ribonucleotide reductase M1 in gemcitabine resistant cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 169 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1096	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 Hase Hiroaki, Aoki Masaya, Matsumoto Kentaro, Nakai Shuichi, Nagata Toshiyuki, Takeda Aya, Ueda Kazuhiro, Minami Kentaro, Kitae Kaori, Jingushi Kentaro, Ueda Yuko, Yamamoto Masatatsu, Furukawa Tatsuhiko, Sato Masami, Tsujikawa Kazutake	4. 巻 45
2. 論文標題 Cancer type-SLC01B3 promotes epithelial-mesenchymal transition resulting in the tumour progression of non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 309 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2020.7839	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 Hirano Takuro, Shinsato Yoshinari, Tanabe Kan, Higa Nayuta, Kamil Muhammad, Kawahara Kohichi, Yamamoto Masatatsu, Minami Kentaro, Shimokawa Michiko, Arigami Takaaki, Yanagita Shigehiro, Matushita Daisuke, Uenosono Yoshikazu, Ishigami Sumiya, Kijima Yuko, Maemura Kosei, Kitazono Ikumi, Tanimoto Akihideo, Furukawa Tatsuhiko, Natsugoe Shoji	4. 巻 9
2. 論文標題 FARP1 boosts CDC42 activity from integrin $\alpha$ 5 signaling and correlates with poor prognosis of advanced gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-020-0190-7	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 Kawahata Takuto, Kawahara Kohichi, Shimokawa Michiko, Sakiyama Akie, Shiraishi Takehiro, Minami Kentaro, Yamamoto Masatatsu, Shinsato Yoshinari, Arima Kazunari, Hamada Toshiyuki, Furukawa Tatsuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of ribosomal protein L11 expression in sensitivity of gastric cancer against 5-FU	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11352	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 Higa Nayuta, Shinsato Yoshinari, Kamil Muhammad, Hirano Takuro, Takajo Tomoko, Shimokawa Michiko, Minami Kentaro, Yamamoto Masatatsu, Kawahara Kohichi, Yonezawa Hajime, Hirano Hirofumi, Furukawa Tatsuhiko, Yoshimoto Koji, Arita Kazunori	4. 巻 20
2. 論文標題 Formin-like 1 (FMNL1) Is Associated with Glioblastoma Multiforme Mesenchymal Subtype and Independently Predicts Poor Prognosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6355 ~ 6355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246355	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 NISHIZAWA YUKIHIKO, IKEDA RYUJI, YAMAMOTO MASATATSU, KAWAHARA KOHICHI, SHINSATO YOSHINARI, MINAMI KENTARO, NITTA MINA, TERAZONO HIDEYUKI, AKIYAMA SHIN-ICHI, FURUKAWA TATSUHIKO, TAKEDA YASUO	4. 巻 39
2. 論文標題 5-Aza-2-deoxycytidine Enhances the Sensitivity of 5-Fluorouracil by Demethylation of the Thymidine Phosphorylase Promoter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4129 ~ 4136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13571	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 Hirono Takayuki, Jingushi Kentaro, Nagata Toshiyuki, Sato Masami, Minami Kentaro, Aoki Masaya, Takeda Aya Harada, Umehara Tadashi, Egawa Hiroshi, Nakatsuji Yoshino, Kitae Kaori, Ueda Yuko, Hase Hiroaki, Yamamoto Masatatsu, Shinsato Yoshinari, Kawahara Kohichi, Furukawa Tatsuhiko, Tsujikawa Kazutake	4. 巻 9
2. 論文標題 MicroRNA-130b functions as an oncomiRNA in non-small cell lung cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase-2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43355-8	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 Kamil Muhammad, Shinsato Yoshinari, Higa Nayuta, Hirano Takuro, Idogawa Masashi, Takajo Tomoko, Minami Kentaro, Shimokawa Michiko, Yamamoto Masatatsu, Kawahara Kohichi, Yonezawa Hajime, Hirano Hirofumi, Furukawa Tatsuhiko, Yoshimoto Koji, Arita Kazunori	4. 巻 120
2. 論文標題 High filamin-C expression predicts enhanced invasiveness and poor outcome in glioblastoma multiforme	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 819 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0413-x	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 Tabata Sho, Yamamoto Masatatsu, Goto Hisatsugu, Nishioka Yasuhiko, Tomita Masaru, Soga Tomoyoshi, Furukawa Tatsuhiko, Akiyama Shin-ichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Abstract 1442: Novel linkage of thymidine catabolism and the glycolytic pathway in human cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1538-7445.AM2018-1442	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 T Sho, Yamamoto Masatatsu, G Hisatsugu, H Akiyoshi, O Maki, K Takuya, M Atsushi, I Ryuji, H Misako, K Kohichi, S Yoshinari, M Kentaro, S Atsuro, T Yuko, H Masaki, N Yasuhiko, S Saburo, E Hiroyasu, T Masaru, S Tomoyoshi, F Tatsuhiko, A Shin-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25189-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 該当する

1. 著者名 Furukawa Tatsuhiko, Tabata Sho, Yamamoto Masatatsu, Kawahara Kohichi, Shinsato Yoshinari, Minami Kentaro, Shimokawa Michiko, Akiyama Shin-ichi	4. 巻 132
2. 論文標題 Thymidine phosphorylase in cancer aggressiveness and chemoresistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 15~20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2018.03.019	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

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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