

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07302

研究課題名(和文)がん分子標的治療薬に対する治療抵抗性獲得の分子機構

研究課題名(英文)Analysis of the resistance mechanisms to molecular-targeting anticancer agents

研究代表者

杉本 芳一 (Sugimoto, Yoshikazu)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：10179161

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)：PLK阻害薬耐性細胞およびAURK阻害薬耐性細胞に高発現しているAKTが、染色体の以上な分配を抑制する方向に働いていることを明らかにした。BET阻害薬耐性細胞に高発現しているTNIKが、細胞周期の制御および阻害薬抵抗性に関与していることを明らかにした。BET阻害薬は、上皮間葉転換を誘導した116/slug細胞のSP(+)細胞形質を阻害した。116/slug細胞は、GPX4阻害薬に高感受性を示した。MINPP1が多剤耐性を担うトランスポーターであるP-糖タンパク質の発現を制御してい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

近年、がん細胞の生存と増殖を制御する種々の分子に対する阻害薬が開発され、がん治療への応用が試みられている。本研究では、PLK阻害薬、AURK阻害薬、BET阻害薬およびその耐性細胞を用いて、これらの阻害薬の作用機構およびがん細胞の阻害薬耐性・感受性を決定する因子を明らかにした。また、上皮間葉転換、がん幹細胞、薬物排出トランスポーターの関与する阻害薬耐性・感受性についても新しい知見を得た。こうした研究を積み重ねることにより、がんに対してより有効な薬物療法が構築できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Upregulation of AKT3 was found in PLK inhibitor-resistant cells and AURK inhibitor-resistant cells. AKT3 lowered the frequency of multipolar spindle formation in mitotic cells. Upregulation of TNIK was found in BET inhibitor-resistant cells. TNIK was found to be involved in cell cycle control and drug resistance. 116/slug cells are SLUG-induced EMT cells with mesenchymal morphology and contain side population (SP) cells. BET inhibitors diminished the SP cells of 116/slug. 116/slug cells showed high sensitivity to GPX4 inhibitors. MINPP1 was shown to regulate the expression of multidrug efflux transporter P-glycoprotein.

研究分野：がん化学療法

キーワード：がん分子標的治療 薬剤耐性 がん幹細胞 トランスポーター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、BCR-ABL 阻害薬 imatinib、変異型 EGFR 阻害薬 gefitinib、EML4-ALK 阻害薬 crizotinib などの、がん細胞特異的に発現する driver oncogene 産物のキナーゼ活性を阻害する分子標的治療薬が臨床に導入されて高い効果を上げている。また近年は、がん細胞で活性化している増殖シグナルなどを阻害する分子標的治療薬も数多く開発されてきている。

こうした分子標的治療薬は、主に酵素活性を阻害するため、がん細胞の増殖を阻害するが、一般にアポトーシス誘導能/殺細胞性は高くない。このため長期間の治療が必要であり、薬の投与の中止はがんの再増悪を招く。こうした状況下、治療中に出現する耐性がんが大きな問題となってきた。

近年、がん細胞で活性化している増殖シグナルなどの標的に対する新しい分子標的治療薬が数多く開発され、一部は欧米で臨床に導入されている。研究代表者らは、polo-like kinase (PLK) の阻害薬 volasertib (BI 6727) の耐性細胞、aurora kinase (AURK) の阻害薬 tozasertib (VX-680) の耐性細胞、poly ADP-ribose polymerase 1 (PARP1) の阻害薬 olaparib の耐性細胞、Bromodomain and extra-terminal (BET) protein の阻害薬 JQ1 の耐性細胞などを作成して、その効果規定因子の研究を行っている。

がん細胞が分子標的治療薬に治療抵抗性を獲得する機構の解明は、耐性の克服、新しい薬の開発、より有効な併用療法の開発などにつながると考えている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、がん細胞が分子標的治療薬に治療抵抗性を獲得する機構の解明である。がん細胞が治療抵抗性を獲得する過程における変化の代表的なものとしては、(1)がん細胞における遺伝子変異の蓄積による、標的分子などの遺伝子の変異や欠失、(2)がん細胞の分化状態の変化や細胞転換による新しい機能の獲得、が考えられる。本研究では、研究代表者らのこれまでの研究成果に基づいて、(A) 生存シグナルの活性化による治療抵抗性の獲得、(B) 細胞転換およびがん幹細胞による治療抵抗性の獲得、に焦点を当てて研究を行う。

< A : 生存シグナルの活性化による治療抵抗性の獲得 >

研究代表者らは、独立に作成した PLK 阻害薬耐性細胞および AURK 阻害薬耐性細胞において、ともに AKT3 の発現の亢進と活性化が起こっていることを示してきた。がん細胞は AKT3 の活性化によって分子標的治療薬存在下で生存を維持していると考えられる。これは、遺伝子変異などを伴った耐性がんが出現する初期段階での、複数の分子標的治療薬に共通の治療抵抗性メカニズムである可能性がある。本研究では、がん細胞における AKT の活性化の機構と、AKT の下流シグナルががん分子標的治療薬に対する治療抵抗性を与える機構について解析する。

< B : 細胞転換およびがん幹細胞による治療抵抗性の獲得 >

研究代表者らは、BET 阻害薬耐性細胞において上皮間葉転換 (EMT) が起こっていること、および *SLUG* 導入により EMT を誘導したがん細胞株が、幹細胞性を有し抗がん剤に治療抵抗性を示す SP(+)細胞を高率に含むことを明らかにしてきた。EMT を起こした細胞やがん幹細胞における抗がん剤治療抵抗性は、細胞転換により生じたと考えられる。本研究では、この SP(+)細胞の形質を制御する機構の解明と、これを標的とした新しいがん分子標的治療の戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

分子標的治療薬に対する耐性細胞は、がん細胞をそれぞれの分子標的治療薬で処理・選択することにより樹立した。細胞の薬剤感受性は、coulter counter を用いた細胞数測定または cell counting kit-8 を用いた生細胞数測定により評価した。細胞の染色体分離の状況は、細胞の α -tubulin を免疫蛍光染色して共焦点レーザー顕微鏡で写真撮影することにより、細胞集団の中から M 期の細胞を選びだして観察した。染色体分離異常の中で、3 つ以上の紡錘体極が存在する multipolar spindle の形成に着目して検討した。Traf2 and NCK-interacting kinase (TNIK) が遺伝子の promoter に与える効果については、TNIK 発現 plasmid の pIRES-puro-TNIK-FH と *CCNE1* promoter reporter plasmid の pGL4.10-*CCNE1* を用いた luciferase assay により評価した。116/sluc 細胞における SP(+)細胞の割合は、細胞を Hoechst 33342 染色した後の FACS で評価した。P-gp の発現に対する MINPP1 の効果については、*MINPP1* の siRNA、shRNA の導入後の、FACS および western blot により評価した。

4. 研究成果

AKT は細胞の生存と増殖に重要な働きをする kinase である。当研究室で樹立したヒト大腸がん細胞 HCT116 由来の PLK 阻害薬耐性細胞および AURK 阻害薬耐性細胞では、AKT3 の活性化が起こっていた。HCT116 細胞、および HCT116 細胞に活性型の AKT である myr-AKT3 を安定発現させた HCT116/myr-AKT3-14 細胞、HCT116/myr-AKT3-18 細胞を用い、3 つ以上の紡錘体極が存在する multipolar spindle の割合を検討した。薬剤非存在下では、HCT116 細胞、HCT116/myr-AKT3-14 細胞、HCT116/myr-AKT3-18 細胞の multipolar spindle の割合は、

それぞれ 2%、3%、3%であり、ほぼ同様であった。これらの細胞を 50 nM の VX-680 で 5 時間処理したところ、multipolar spindle の割合は、HCT116 細胞では 2%から 8%に増加した。しかし HCT116/myr-AKT3-14 細胞、HCT116/myr-AKT3-18 細胞では、それぞれ 3%から 4%へと、わずかな増大にとどまった。この結果は、VX-680 が誘導する multipolar spindle の形成を myr-AKT3 が抑制したということを示している。次に、ヒト卵巣がん A2780 細胞、および A2780 細胞に活性型の AKT である AKT3(E17K)を安定発現させた A2780/AKT3(E17K)-26 細胞、A2780/AKT3(E17K)-27 細胞を用い、multipolar spindle の割合を検討した。薬剤非存在下では、A2780 細胞の multipolar spindle の割合は 12%であったのに対し、A2780/AKT3(E17K)-26 細胞、A2780/AKT3(E17K)-27 細胞の multipolar spindle の割合はそれぞれ 2%、3%で、A2780 細胞に比べて低かった。この結果は、A2780 細胞においては、薬剤非存在下で自発的に出現する multipolar spindle の形成を AKT3(E17K)が抑制したということを示している。また、これらの細胞を 50 nM の VX-680 で 5 時間処理したところ、multipolar spindle の割合は、A2780 細胞では 12%から 16%に増加した。また A2780/AKT3(E17K)-26 細胞の multipolar spindle の割合は 2%から 9%に、A2780/AKT3(E17K)-27 細胞の multipolar spindle の割合は 3%から 7%に、それぞれ増大した。この結果は、VX-680 が誘導する multipolar spindle の形成が、A2780 細胞に比べて A2780/AKT3(E17K)-26 細胞、A2780/AKT3(E17K)-27 細胞で低かったということを示している。以上より、活性型 AKT3 が multipolar spindle の形成に対して抑制的に働くということが考えられた。

PARP1 は、DNA の 1 本鎖切断の修復に関与する。olaparib は PARP 阻害薬である。当研究室で樹立したヒト卵巣がん細胞 A2780 由来の olaparib 耐性細胞では、PARP1 の発現が低下していた。PARP2 の発現に変化はなかった。また、olaparib 耐性細胞では、poly ADP-ribosyl 化の活性が低下していた。PARP1 を強制発現させた olaparib 耐性細胞は、olaparib に高感受性を示した。olaparib 耐性細胞は、PARP 阻害薬の talazoparib、niraparib に対して耐性を示したが、同じ PARP 阻害薬である rucaparib、veliparib に対しては耐性を示さなかった。A2780 細胞を olaparib で処理すると、DNA 傷害の指標である -H2AX foci が増加したが、olaparib 耐性細胞ではその増加は少なかった。一方、rucaparib 処理では、A2780 細胞、olaparib 耐性細胞共に、-H2AX foci 数の増加は少なかった。以上より、rucaparib は olaparib と異なる機構で細胞増殖阻害作用を示すことが示唆された。

BET 阻害薬は、BET family タンパク質の bromodomain とアセチル化ヒストンとの結合を競合的に阻害し、細胞周期を G1 期で停止させてがん細胞の増殖を抑制する。当研究室で樹立したヒト大腸がん細胞 HCT116 由来の BET 阻害薬耐性細胞では、TNIK、cyclin D1、cyclin E1 のタンパク質および mRNA の発現が上昇していた。HCT116 細胞に TNIK 発現 plasmid である pIRES-puro-TNIK-FH を導入すると、TNIK、cyclin D1、cyclin E1 のタンパク質発現および mRNA 発現が上昇した。BET 阻害薬耐性細胞に、luciferase 遺伝子の upstream に *CCNE1* promoter を組み込んだ reporter plasmid である pGL4.10-*CCNE1* を導入すると、親株の HCT116 細胞よりも高い luciferase 活性が示された。HCT116 細胞に TNIK 発現 plasmid の pIRES-puro-TNIK-FH と *CCNE1* promoter reporter plasmid の pGL4.10-*CCNE1* を共導入した実験では、細胞の luciferase 活性は TNIK 発現 plasmid の量に依存して上昇した。以上より TNIK は、BET 阻害薬耐性細胞において、*CCNE1* mRNA の転写を活性化させて cyclin E1 の発現を増大させた」と結論した。HEK293 細胞に pIRES-puro-TNIK-FH を導入して puromycin で選択することにより、3 株の TNIK 安定発現細胞を樹立した。このうち最も TNIK 発現量の高かった HEK293/TNIK-6 細胞は、HEK293 細胞と比較して JQ1 に対して 2.3 倍の耐性を示した。HEK293 細胞を JQ1 で処理すると、JQ1 の標的である BET family タンパク質 BRD4 の発現が低下し、p21 の発現が増大したが、HEK293/TNIK-6 細胞では BRD4、p21 の発現変動は認められなかった。これらの結果は、JQ1 耐性における TNIK、BRD4、p21 の関与を示唆している。また、BET 阻害薬耐性細胞は olaparib などの PARP 阻害薬に耐性を示した。この耐性に BRCA1、Rad51 の関与が示唆された。

当研究室で樹立した 116/slug 細胞は、間葉系細胞の性質を持ち、また Hoechst 33342 で染色されない SP(+)細胞を含んでいる。BET 阻害薬は、116/slug 細胞の SP(+)細胞を SP(-)細胞に転換させた。また、116/slug 細胞は、glutathione peroxidase 4 (GPX4) の阻害薬に抵抗性を示した。

抗がん剤・がん分子標的治療薬の耐性の原因となるトランスポーターである P-gp を発現するヒト大腸がん細胞 SW620-14-4 に、inositol polyphosphate の脱リン酸化酵素である MINPP1 の siRNA、shRNA を導入すると、細胞膜上の P-gp の発現が増大した。また、MINPP1 をノックダウンした細胞では、JNK1 cascade の target 遺伝子の発現が低下した。JNK1 阻害薬は、SW620-14-4 細胞の P-gp の発現を上昇させた。以上より、MINPP1 が JNK cascade を介して P-gp の発現を制御していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Morita Tokio, Akiyoshi Takeshi, Sato Ryo, Uekusa Yoshinori, Katayama Kazuhiro, Yajima Kodai, Imaoka Ayuko, Sugimoto Yoshikazu, Kiuchi Fumiyuki, Ohtani Hisakazu	4. 巻 68
2. 論文標題 Citrus Fruit-Derived Flavanone Glycoside Narirutin is a Novel Potent Inhibitor of Organic Anion-Transporting Polypeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 14182 ~ 14191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.0c06132	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 Morita Tokio, Akiyoshi Takeshi, Sato Ryo, Katayama Kazuhiro, Yajima Kodai, Kataoka Hiroki, Imaoka Ayuko, Sugimoto Yoshikazu, Ohtani Hisakazu	4. 巻 35
2. 論文標題 pH-dependent transport kinetics of the human organic anion-transporting polypeptide 1A2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 220 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.12.002	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 Kato Yu, Kunimasa Kazuhiro, Takahashi Mizuki, Harada Ayaka, Nagasawa Ikuko, Osawa Masanori, Sugimoto Yoshikazu, Tomida Akihiro	4. 巻 98
2. 論文標題 GZD824 Inhibits GCN2 and Sensitizes Cancer Cells to Amino Acid Starvation Stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 669 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/molpharm.120.000070	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 Mahmoud Nuha, Saeed Mohamed E.M., Sugimoto Yoshikazu, Klinger Anette, Fleischer Edmond, Efferth Thomas	4. 巻 77
2. 論文標題 Putative molecular determinants mediating sensitivity or resistance towards carnosic acid tumor cell responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 153271 ~ 153271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phymed.2020.153271	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 Takahashi Chihiro, Kondo Shingo, Sadaoka Kensuke, Ishizuka Shuhei, Noguchi Kohji, Kato Yu, Sugimoto Yoshikazu	4. 巻 530
2. 論文標題 Effect of TNIK upregulation on JQ1-resistant human colorectal cancer HCT116 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 230 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.136	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 Kondo S, Kato Y, Minagawa S, Sugimoto Y.	4. 巻 523
2. 論文標題 STAT1 upregulates glutaminase and modulates amino acids and glutathione metabolism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 672-677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.006	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 Xu SW, Law BYK, Qu SLQ, Hamdoun S, Chen J, Zhang W, Guo JR, Wu AG, Mok SWF, Zhang DW, Xia C, Sugimoto Y, Efferth T, Liu L, Wong VKW.	4. 巻 153
2. 論文標題 SERCA and P-glycoprotein inhibition and ATP depletion are necessary for celastrol-induced autophagic cell death and collateral sensitivity in multidrug-resistant tumor cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 104660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2020.104660	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 Kato Y, Kondo S, Itakura T, Tokunaga M, Hatayama S, Katayama K, Sugimoto Y.	4. 巻 521
2. 論文標題 SNAIL- and SLUG-induced side population phenotype of HCT116 human colorectal cancer cells and its regulation by BET inhibitors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 152-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.094	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 Saeed MEM, Boulos JC, Elhaboub G, Rigano D, Saab A, Loizzo MR, Hassan LEA, Sugimoto Y, Piacente S, Tundis R, Yagi S, Khalid H, Efferth T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Cytotoxicity of cucurbitacin E from Citrullus colocynthis against multidrug-resistant cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 152945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phymed.2019.152945	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 Hegazy MF, Abdelfatah S, Hamed AR, Mohamed TA, Elshamy AA, Saleh IA, Reda EH, Abdel-Azim NS, Shams KA, Sakr M, Sugimoto Y, Pare PW, Efferth T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Cytotoxicity of 40 Egyptian plant extracts targeting mechanisms of drug-resistant cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 152771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phymed.2018.11.031	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 Saeed MEM, Rahama M, Kuete V, Dawood M, Elbadawi M, Sugimoto Y, Efferth T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Collateral sensitivity of drug-resistant ABCB5- and mutation-activated EGFR overexpressing cells towards resveratrol due to modulation of SIRT1 expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 152890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phymed.2019.152890	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 Nonomiya Y, Yokokawa T, Kawakami K, Kobayashi K, Aoyama T, Takiguchi T, Sugisaki T, Suzuki K, Suenaga M, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Sugimoto Y, Hama T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Regorafenib-Induced Hand-Foot Skin Reaction is More Severe on the Feet than on the Hands.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research	6. 最初と最後の頁 551-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15291727589740	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 Nonomiya Y, Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y.	4. 巻 510
2. 論文標題 Novel pharmacological effects of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib on the lactate dehydrogenase pathway.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 501 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.133	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 Tsunekawa R, Katayama K, Hanaya K, Higashibayashi S, Sugimoto Y, Sugai T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Synthesis of 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone (HTMF) and related compounds and elucidation of their reversal effects on BCRP/ABCG2-mediated anticancer drug resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 210 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800431	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 Fukaya M, Nakamura S, Hegazy MEF, Sugimoto Y, Hayashi N, Nakashima S, Yoshikawa M, Efferth T, Matsuda H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Cytotoxicity of sesquiterpene alkaloids from Nuphar plants toward sensitive and drug-resistant cell lines.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 6279 ~ 6286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8fo01804a	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 Mahmoud N, Saeed MEM, Sugimoto Y, Klauck SM, Greten HJ, Efferth T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Cytotoxicity of nimbolide towards multidrug-resistant tumor cells and hypersensitivity via cellular metabolic modulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 35762 ~ 35779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26299	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 Kato Y, Kunimasa K, Sugimoto Y, Tomida A.	4. 巻 504
2. 論文標題 BCR-ABL tyrosine kinase inhibition induces metabolic vulnerability by preventing the integrated stress response in K562 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 721 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.032	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 Seo EJ, Sugimoto Y, Greten HJ, Efferth T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Repurposing of Bromocriptine for Cancer Therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.01030	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 Fujiwara C, Muramatsu M, Nishii M, Tokunaka K, Tahara H, Ueno M, Yamori T, Sugimoto Y, Seimiya H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cell-based chemical fingerprinting identifies telomeres and lamin A as modifiers of DNA damage response in cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33139-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 -

1. 著者名 Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Heat shock protein 90 inhibitors overcome the resistance to Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 34240 ~ 34258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26045	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 Takami M, Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y.	4. 巻 503
2. 論文標題 Protein kinase C alpha-mediated phosphorylation of PIM-1L promotes the survival and proliferation of acute myeloid leukemia cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.049	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 Saeed MEM, Mahmoud N, Sugimoto Y, Efferth T, Abdel-Aziz H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Betulinic Acid Exerts Cytotoxic Activity Against Multidrug-Resistant Tumor Cells via Targeting Autocrine Motility Factor Receptor (AMFR).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.00481	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40件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 SLUG導入HCT116細胞におけるフェロトーン感受性規定因子の解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤慎吾, 加藤優, 杉本芳一.
2. 発表標題 STAT 1 が関与する薬剤耐性とその克服
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋瑞希, 加藤優, 國政和弘, 杉本芳一, 富田章弘.
2. 発表標題 GZD824のGCN2-ATF4ストレス応答経路に対する阻害効果
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 SLUG導入HCT116細胞におけるxCT発現上昇とフェロトーシス抵抗性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木大河, 加藤優, 片山和浩, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 FLT3-ITDによるintegrated stress response の誘導
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 深澤ゆかり, 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 SLUG導入HCT116細胞に対するGPX4阻害剤の効果
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 森本かおり, 石井敬, 杉本芳一, 荻原琢男, 富田幹雄.
2. 発表標題 Dextranによる多剤耐性関連輸送体の阻害効果
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 Yamatani K, Ai T, Saitoh K, Yang H, Suzuki K, Hori A, Murakami-Tonami, Y, Zhang W, Carter B, Kinjo S, Ikeo K, Katayama K, Sugimoto Y, Harada H, Miida T, Shah NP, Konopleva M, Hayashizaki Y, Andreeff M, Yoko Y.
2. 発表標題 CAGE transcriptome analysis reveals BCL2A1 upregulation in FLT3-ITD/D835 dual mutated AML cells harboring complex co-mutations.
3. 学会等名 61st ASH Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato R, Akiyoshi T, Imaoka A, Katayama K, Sugimoto Y, Ohtani H.
2. 発表標題 High and low affinity kinetics of OATP2B1 - Inhibitory potency and pH-dependency of inhibitors -.
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noguchi K, Miyazawa M, Katayama K, Sugimoto Y.
2. 発表標題 Transactivation of CD274/PD-L1 Gene Promoter by KSHV RTA/ORF50 and Cellular SP1 Proteins.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田時生, 秋好健志, 矢島広大, 今岡鮎子, 植草義徳, 木内文之, 片山和浩, 杉本芳一, 大谷壽一.
2. 発表標題 かんきつ果汁中の新規 OATP2B1 阻害成分の探索とその阻害活性の定量的評価.
3. 学会等名 第13回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 上皮間葉転換に伴って誘導されるside population細胞の制御.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤慎吾, 加藤優, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 ABCB5発現細胞におけるGLS発現の増大.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木大河, 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一.
2. 発表標題 FLT3-ITDによるIntegrated Stress Response の制御.
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 在津虎次郎, 近藤慎吾, 加藤優, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 P-glycoproteinの発現を制御するタンパク質の探索.
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤優圭, 定岡健介, 近藤慎吾, 加藤優, 野口耕司, 杉本芳一.
2. 発表標題 JQ1耐性細胞の解析.
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口耕司, 宮澤雅典, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 ウイルス転写因子K-RTAによるヒトCD274/PD-L1プロモーター活性化.
3. 学会等名 第31回微生物シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤優, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.
2. 発表標題 上皮間葉転換によるside population細胞の誘導解析.
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤慎吾, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.
2. 発表標題 ABCB5発現細胞のBSO耐性機構.
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤優, 杉本芳一, 富田章弘.
2. 発表標題 癌遺伝子BCR-ABLによる統合的ストレス応答制御機構
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 高橋ちひろ, 野口耕司, 石塚周平, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 JQ1耐性細胞におけるcyclin E1高発現に対するTNIKの関与
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 高山征, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 GSK3 阻害薬によるmultipolar spindleへの効果.
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 森田時生, 秋好健志, 今岡鮎子, 片山和浩, 杉本芳一, 大谷壽一.
2. 発表標題 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1A2のpH依存的輸送特性.
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 恒川龍二, 片山和浩, 花屋賢悟, 東林修平, 杉本芳一, 須貝威.
2. 発表標題 BCRPを介した3',4'-ジメトキシフラボン類の抗がん剤耐性克服作用.
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 Kato K, Kunimasa K, Sugimoto Y, Tomida A.
2. 発表標題 BCR-ABL tyrosine kinase inhibition induces metabolic vulnerability by preventing the integrated stress response in K562 cells.
3. 学会等名 The 23rd Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nonomiya Y, Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y.
2. 発表標題 Poly (ADP-ribose) polymerase1 deficiency is not correlated with rucaparib and veliparib sensitivity in A2780 cells.
3. 学会等名 The 30th EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y.
2. 発表標題 Heat shock protein 90 inhibitors overcome the resistance to various Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors.
3. 学会等名 The 30th EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮澤雅典, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 IL-10プロモーターにおけるK-RTAとSP1/3の相互作用解析
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上隆兵, 馬島哲夫, 熊谷厚志, 杉本芳一, 右田敏郎, 佐野武, 山口研成, 清宮啓之.
2. 発表標題 患者由来胃がん細胞におけるCD44v陽性細胞の薬剤抵抗性への寄与とそのメカニズム
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 藤原千明, 村松由起子, 矢守隆夫, 杉本芳一, 清宮啓之.
2. 発表標題 テロメラーゼ阻害剤MST-312の新規作用機序とその制がん効果を規定する因子.
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 加藤優, 杉本芳一, 富田章弘.
2. 発表標題 BCR-ABLはERストレス下におけるPERK-ATF4経路の活性化および細胞生存を制御する.
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 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 JQ1耐性HCT 116細胞におけるTNIKの役割.
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 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 Olaparib耐性細胞は、rucaparib、veliparibに対して感受性を示した.
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 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.
2. 発表標題 HSP90 阻害薬17-AAGはFLT3-ITD/D835変異型AML細胞の増殖を抑制する.
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 高山 粧, 野口耕司, 野々宮悠真, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 AKTによる染色体分離の制御.
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋ちひろ, 野口耕司, 石塚周平, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 JQ1耐性細胞におけるcyclin E1の発現上昇に対するTNIKの関与
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田時生, 佐藤稜, 秋好健志, 今岡鮎子, 片山和浩, 杉本芳一, 大谷壽一.
2. 発表標題 ヒト小腸有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1A2 および OATP2B1 の pH sensitive な輸送特性の解析..
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一.
2. 発表標題 olaparib耐性細胞を用いた耐性形質の解析.
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤優, 杉本芳一, 富田章弘.
2. 発表標題 アミノ酸飢餓により引き起こされるIntegrated Stress Response選択的な阻害剤の性状解析.
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.
2. 発表標題 Quizartinib 耐性急性骨髄性白血病における分子標的としてのHSP90.
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

化学療法学 http://www.pha.keio.ac.jp/research/ct/index.html

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			
ドイツ	Johannes Gutenberg University	MicroCombiChem GmbH		
米国	Texas Tech University			
中国	Chongqing Medical University	Southwest Medical University	Foshan Women and Children's Hospital	
スーダン	University of Khartoum			
イタリア	University Federico II of Naples	University of Calabria	University of Salerno	