

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15031

研究課題名（和文）CDK4/6阻害薬によるがん細胞の自食胞形成を伴う新規細胞死誘導の分子基盤の解明

研究課題名（英文）Analysis of the molecular basis of atypical cell-death induction with vacuolar formation in cancer cells by CDK4/6 inhibitors

研究代表者

日野 浩嗣（HINO, Hirotugu）

日本大学・医学部・助教

研究者番号：30793468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗がん剤として使用されているCDK4/6阻害薬abemaciclibは、自食胞形成を伴った細胞死を誘導する。この自食胞は、膨化したオートリソソームであることが本研究を通じて明らかとなり、自食胞形成はATG5依存性のオートファジーとは独立した現象であること、abemaciclibによる細胞死と連動していることも複数のデータから示された。abemaciclibによる自食胞形成の誘導では、本来のabemaciclibの標的であるCDK4/6が少なくとも部分的には関与していることも示唆された。これらにより、abemaciclibが自食胞形成を介して細胞死を誘導するメカニズムの一端が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は抗がん剤として使用されているCDK4/6阻害薬による自食胞形成を伴った細胞死の誘導に着目し、CDK4/6による新規の細胞死様式を解明することを目指したものである。これらで得られる知見は、将来的にCDK4/6阻害薬と併用する薬剤の選択や適用の拡大、副作用の防止等の観点からも重要なものである。さらに、CDK4/6阻害薬abemaciclibによる自食胞形成は本来のCDK4/6のターゲットとは異なる標的分子にも作用した結果である可能性もあり、これまで想定されていたCDK4/6阻害薬の作用機序とは異なる、新たな作用機序の提唱に繋がると期待される。

研究成果の概要（英文）：CDK4/6 inhibitor abemaciclib, which is used as anticancer drug, induces large vacuole formation in cytosol and causes cell death. In this study, we revealed that these large vacuoles induced by abemaciclib are swelling autolysosome. The vacuolar formation is independent of ATG5-related autophagy and is linked to cell death. It was also suggested that CDK4, 6, main target of abemaciclib, functions as a target at least in part in the induction of vacuolar formation by abemaciclib. From these results, a part of mechanism in inducing large vacuolar formation in cytosol and in causing cell death is revealed.

研究分野：生化学、細胞生物学

キーワード：abemaciclib CDK4/6 自食胞形成 細胞死 リソソーム オートリソソーム

1. 研究開始当初の背景

がんは、遺伝子の変異などによって細胞周期制御が破綻し、細胞が異常に分裂することで起こる。正常な細胞周期では、サイクリン依存性キナーゼ CDK4/6 が細胞分裂後の複製準備期から DNA 複製期への移行時に働き、増殖シグナルなどによってサイクリン D の発現が誘導されて CDK4/6 が活性化されることで、DNA 複製などが引き起こされる。がんの中には、このサイクリン D の発現が亢進しているものが見られ、CDK4/6 の異常な活性化による細胞周期異常ががん化の原因と考えられている。近年、CDK4/6 を分子標的とする阻害薬が 3 種類開発された (abemaciclib、palbociclib および ribociclib)。これらの薬剤は乳癌や肺癌等で臨床試験が進んでおり、abemaciclib、palbociclib は本邦でも手術不能又は再発性の乳癌に対して承認され、臨床使用されている (Patnaik et al, Cancer Discov, 2016)。

この状況を受けて、CDK4/6 阻害薬は適用拡大を念頭に置いた研究や臨床試験が多く行われている。同阻害薬は CDK4/6 を阻害して細胞周期を停止することでがんの増殖を抑制することが期待され、臨床試験においても薬効が確認されている一方で、細胞死誘導のメカニズムについてはほとんど報告はなく、CDK4/6 の阻害以上のメカニズムについては未解明な点が多く残されている状況である。我々は abemaciclib が細胞質での空胞形成を誘導することを独自に発見し (Iriyama and Hino et al, Leuk. Lymphoma, 2017)、この空胞が何らかの消化物の遺残物を内包する「自食胞」であることを発見した。この「自食胞」は従来の Atg ファミリーを介した典型的な経路を介して形成されるものとは異なることが示唆された。さらに我々はこれらの薬剤が単に細胞周期を停止させるのみならず、自食胞形成に連動して細胞死を誘導することを明らかにしてきた (第 90 回 日本生化学会大会(2017))。この abemaciclib による自食胞形成を伴った細胞死はアポトーシス阻害剤 Z-VAD やネクロトーシス阻害剤 necrostatin-1 では抑制されない新規のものであった。

CDK4/6 阻害薬による自食胞形成に着目した細胞死の分子基盤を明らかにすることは、新規細胞死様式の提唱及びその解明に繋がる独自性の高いものである。さらに、この作用機序の解明は自食胞形成の「分子スイッチ」を標的とした創薬のスクリーニング等の為の基盤情報を得ることに繋がる、発展性のある研究である。また、CDK4/6 阻害薬の詳細な作用機序を明らかにすることは、今後、同阻害薬を広くがん治療に臨床応用していく上で、副作用や適用がん種の検討といった観点からも重要である。これらの検討により、最終的には CDK4/6 阻害薬の作用機序の全貌が明らかとなり、CDK4/6 と併用する薬剤の選択等、臨床応用に対する有用な情報を得ることも期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、abemaciclib による自食胞形成を伴う新規細胞死誘導メカニズムの解明を目的とし、具体的には以下の点を目指した。

abemaciclib により誘導される巨大な「自食胞」がどのような細胞小器官に由来するのかの同定
自食胞形成の分子機構の解明および細胞死誘導への寄与の解明

3. 研究の方法

(1)オートファジーフラックスの検証

肺癌細胞株 A549 において、オートファジーフラックス解析用プローブ GFP-LC3-mCherry-LC3ΔG の安定発現細胞株を樹立し、abemaciclib 存在下で同細胞株の蛍光タンパク質の蓄積量について、ハイスループット生細胞解析システム IncuCyte を用いて解析を行った。

(2)細胞死とオートファジーとの関連性の検証

オートファジー阻害薬を用いた細胞死レスキュー検討

A549 細胞を abemaciclib と同時にオートファゴソーム形成阻害薬である 3-メチルアデニン存在下で培養し、abemaciclib による細胞死がレスキューされるかを細胞生存率解析にて評価した。

オートファジー必須因子のノックアウト細胞を用いた解析

A549 細胞において、オートファジー必須因子である ATG5 について、CRSPR/Cas9 ゲノム編集システムを用いてノックアウトした。このノックアウト株と、元の A549 細胞株について、abemaciclib による自食胞

形成及び細胞死誘導を細胞生存率解析にて比較、評価した。

(3) 蛍光タンパク質発現細胞を用いたタイムラプス観察

A549 細胞株において、オートファゴソームの形成やオートリソソームへの変化をモニター可能なオートファゴソームマーカー mCherry-GFP-LC3、蛍光融合リソソームマーカー LAMP1-mCherry、傷害されたリソソーム膜にドット状に局在する因子の蛍光融合タンパク質 GFP-galectin-3、リソソーム新生、リサイクリングに関わる転写因子の蛍光融合タンパク質 TFEB-GFP を安定発現する細胞株をそれぞれ樹立した。それぞれの株について、abemaciclib 存在下での各マーカーの挙動を共焦点顕微鏡を用いてタイムラプス観察を行った。LAMP1-mCherry 発現細胞株については、リソソーム酸性化を可視化できる緑色蛍光色素 LysoSensor Green を同時に培地に添加し、リソソームの酸性化も観察した。

加えて、神経芽細胞腫 Neuro-2A 細胞株において、後期エンドソームからリソソームのマーカー(オートファゴソームとリソソームの融合にも重要)の蛍光融合タンパク質 mCherry-Rab7A の安定発現株を樹立し、abemaciclib 存在下での局在を共焦点顕微鏡にて観察した。

(4) リソソーム膨化と細胞死誘導の関連の検討

自食胞形成時のオートファジー関連シグナルの検討

abemaciclib 存在下で A549 細胞において、オートファジーの上流シグナル因子である mTORC1 シグナル因子 mTOR、p70S6K、S6RP について、リン酸化状態(すなわち活性化状態)をウェスタンブロット法により解析した。

リソソーム膜障害の解析

A549 細胞について、abemaciclib 存在下で培養後、リソソーム膜障害の状態を観察するため、傷害されたリソソーム膜にドット状に局在する因子 galectin-3 を免疫蛍光染色を行い、共焦点顕微鏡で観察し、abemaciclib 非存在下培養細胞と比較、評価した。

自食胞形成阻害による細胞死への影響検討

子宮頸癌由来 HeLa 細胞について、abemaciclib 存在下で通常培地の代わりに HBSS で培養を行い、空胞形成を抑制した。この条件で培養した HeLa 細胞と abemaciclib 存在下で通常培地で培養した HeLa 細胞で細胞生存率解析を行い、比較することで細胞死への自食胞形成阻害の影響を評価した。

(5) abemaciclib のリソソーム膨化誘導におけるターゲットの検討

A549 細胞について、abemaciclib のターゲットとされる CDK4、CDK6 をノックアウト、コンディショナルノックダウンの組み合わせで発現抑制可能な細胞株を樹立した。得られた細胞株について、両因子の発現抑制条件下での自食胞形成を顕微鏡観察によって評価した。

4. 研究成果

(1) CDK4/6 阻害薬 abemaciclib による自食胞形成とオートファジーの関連の検討

癌細胞において、abemaciclib に誘導される自食胞形成とオートファジーの関連を検討した。東京大学の水島研究室で開発された蛍光プローブ(GFP-LC3-mCherry-LC3ΔG)を用いたアッセイでは、CDK4/6 阻害薬存在下ではオートファゴソームマーカーである GFP-LC3 の蓄積が認められ、CDK4/6 阻害薬がオートファジーフラックスを阻害することが明らかになった。また、オートファジー阻害薬 3-メチルアデニンを用いた細胞死レスキュー実験では abemaciclib による細胞死はレスキューされず、オートファジー必須因子 ATG5 のノックアウト細胞株を樹立して用いた実験でも、ATG5 ノックアウトによる abemaciclib による作用(空胞形成、細胞死)には影響が見られなかったことから、abemaciclib による自食胞形成及び細胞死はオートファジーとは独立して起こる現象であることが示された。

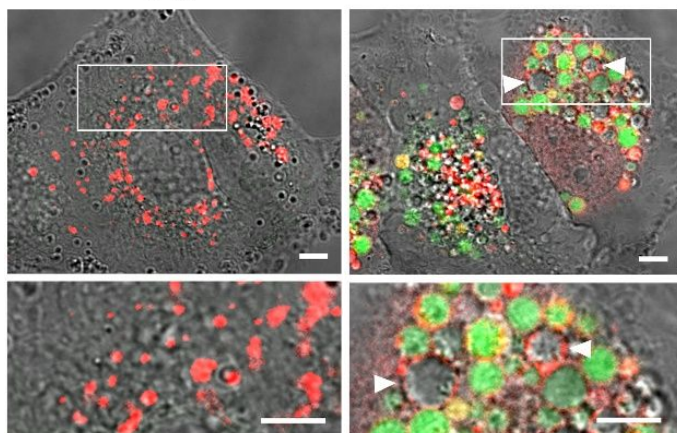
この自食胞とオートファゴソーム、リソソーム等との関連を明らかにするため、蛍光タンパク質融合型のオートファジーマーカー mCherry-GFP-LC3 の発現細胞株を用いたタイムラプス観察を行った。自食胞には mCherry と GFP の共局在は見られず、mCherry の蛍光のみが見られた。さらに、リソソームマーカー LAMP1-GFP の発現細胞株を用いたタイムラプス観察では、LAMP1-GFP が自食胞に局在したことから、自食胞はリソソームに由来することが明らかになった。加えて、リソソームの酸性化を可視化する色素プローブ LysoSensor Green を用いたタイムラプス観察では、abemaciclib によりリソソームが酸性化することが観察され、この自食胞形成はリソソームが酸性化、膨化したもので、リソソームでのタンパク質分解機能が阻害されていることを示唆する結果が得られた。その後のリソソームマーカー因子の蛍光染色解析により、この自食胞にはリソソームマーカーである Rab7(オートファゴソームとリソソームの融合にも

重要)が局在することも明らかとなり、自食胞はオートファゴソームにリソソームが過剰融合することで巨大化したオートリソソームであることが示唆された。

LAMP1-mCherry+LysoSensor Green

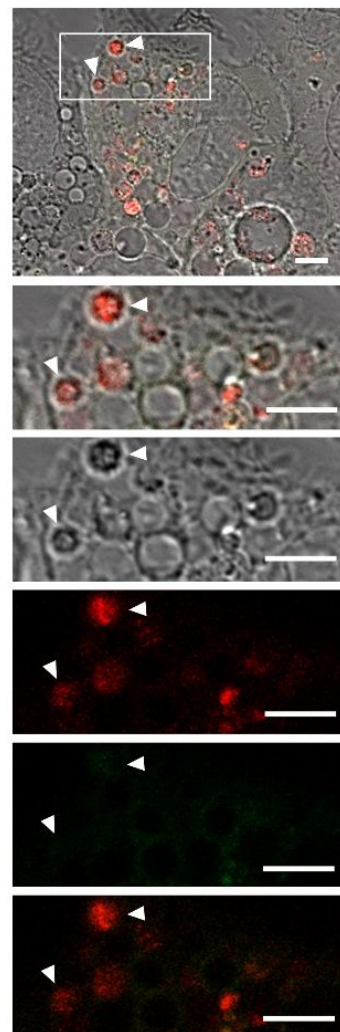
0 h

24 h



mCherry-GFP-LC3

24 h



(上) abemaciclib 作用時のリソソームマーカー-LAMP1-mCherry 及び酸性化リソソームマーカー-LysoSensor Green の局在、蛍光変化。abemaciclib 作用 24 時間後にリソソームが酸性化したことを示す lysoSensor Green の緑色蛍光が増加したことが判る。

(右) abemaciclib 作用時のオートファジーマーカー-mCherry-GFP-LC3 の局在。オートリソソームのマーカーとなる mCherry の赤色蛍光のみが自食胞に局在していることが判る。スケールバー: 5 μ m。

(2)自食胞形成と細胞死の関連の検討

abemaciclib に誘導される自食胞形成と細胞死の関連を検討した。この検討により、abemaciclib がリソソームの膨化を誘導した際には、mTORC1 の活性が阻害されており、mTOR シグナルが乱されていること、リソソーム膜透過が起こる際にリソソーム膜に局在する galectin の免疫蛍光染色による局在観察より、リソソーム膜の透過性上昇は限定的にしか見られず、いわゆるリソソーム細胞死といわれる細胞死の様式とも異なることが示唆された。このリソソームの障害と細胞死との関連をさらに明らかにするため、galectin-3 の GFP 融合タンパク質(GFP-galectin-3)発現ベクターも構築し、GFP-galectin-3 の安定発現細胞株を樹立した。加えて、abemaciclib がリソソームの膨化、自食胞形成を誘導する条件下では、細胞内のカルシウム濃度の上昇が認められることも明らかにしている。さらに、abemaciclib 作用時に飢餓培地条件にすることで空胞形成を抑制すると、細胞死も抑制されることを明らかにし、空胞形成と細胞死の関連の新たな証拠として示した。

(3)abemaciclib によるリソソーム新生への影響の検討

abemaciclib がリソソームを膨化させるメカニズムを調べるにあたり、リソソーム新生・リサイクリングに与える影響を検討するため、リソソーム新生時に関与する転写因子 TFEB の GFP 融合体(TFEB-GFP) の発現ベクターを構築した。これらのベクターを用い、TFEB-GFP の安定発現細胞株を樹立した。

(4)abemaciclib のリソソーム膨化におけるターゲット因子の探索

abemaciclib によるリソソーム膨化を含む様々な表現形と CDK4/6 との関連性を明らかにするべく、CDK4 および 6 のノックアウト、ノックダウン細胞株を樹立した。CDK4 及び 6 の両方の発現を抑制すると、リソソーム膨化が抑制される傾向が示された。これは、abemaciclib が CDK4/6 を介して自食胞形成

を引き起こしていることを示唆するものと考えている。

以上、abemaciclib により誘導される自食胞が膨化したオートリソソームであること、この膨化リソソームの形成が細胞死と密接に関連していることが本研究を通じて明らかとなった。一方で、abemaciclib がどのようにしてオートリソソームの膨化を引き起こすのかについては、少なくとも部分的には本来のターゲットである CDK4/6 を介してオートリソソームの膨化を引き起こしていることは示唆されたものの、その経路因子については明らかにすべき点が多く残っている。さらに、abemaciclib により誘導されるリソソームの膨化がどのようにして細胞死を誘導するのか、そのメカニズムについても今後明らかにすべき点は残っている状況である。

これらの課題に関しては、今後、新たなアプローチをすることも含め、多角的な検討が求められると考えている。本課題の最終段階で作製したライブセルイメージング可能なリソソームの新生、リサイクリングシグナル因子の可視化細胞株を用いた検討などを今後行うと同時に、これら残された課題を今後も明らかにしていき、abemaciclib が誘導する自食胞形成を介した細胞死の全貌を明らかにしていく予定である。

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 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tanaka Yoshinori, Hino Hirotsugu, Takeya Kosuke, Eto Masumi	4. 巻 614
2. 論文標題 Abemaciclib and Vacuolin-1 induce vacuole-like autolysosome formation - A new tool to study autophagosome-lysosome fusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 191 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.05.027	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 Harada Tomonori, Tsuboi Isao, Hino Hirotsugu, Yuda Miyuki, Hirabayashi Yoko, Hirai Shuichi, Aizawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-related exacerbation of hematopoietic organ damage induced by systemic hyper-inflammation in senescence-accelerated mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02621-4	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 Miyazaki Masaya, Hiramoto Masaki, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Takemura Jun, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Kazama Hiromi, Miyazawa Keisuke	4. 巻 48
2. 論文標題 Targeted disruption of GAK stagnates autophagic flux by disturbing lysosomal dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2021.5028	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 Yokota Ayuka, Hiramoto Masaki, Hino Hirotsugu, Tokuhisa Mayumi, Miyazaki Masaya, Kazama Hiromi, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 531
2. 論文標題 Sequestosome 1 (p62) accumulation in breast cancer cells suppresses progesterone receptor expression via argonaute 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 256 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.058	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 Takeda Atsuo, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Abe Akihisa, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Macrolide antibiotics enhance the antitumor effect of lansoprazole resulting in lysosomal membrane permeabilization-associated cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5138	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 Mierxiati Saimi, Shota Moriya, Zhong-Lian Li, Hidenobu Miyaso, Kenta Nagahori, Shinichi Kawata, Takuya Omotehara, Yuki Ogawa, Hirotsugu Hino, Keisuke Miyazawa, Kou Sakabe, Masahiro Itoh	4. 巻 46
2. 論文標題 Cytonuclear Estrogen Receptor Alpha Regulates Proliferation and Migration of Endometrial Carcinoma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 7 ~ 16
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 Miyahara Kana, Takano Naoharu, Yamada Yumiko, Kazama Hiromi, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Fujita Koji, Barroga Edward, Hiramoto Masaki, Handa Hiroshi, Kuroda Masahiko, Ishikawa Takashi, Miyazawa Keisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87698-7	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 -

1. 著者名 Tanaka Hideki, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Kazama Hiromi, Miyazaki Masaya, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparison of autophagy inducibility in various tyrosine kinase inhibitors and their enhanced cytotoxicity via inhibition of autophagy in cancer cells in combined treatment with azithromycin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100750	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 Miyazawa Shinsuke, Moriya Shota, Kokuba Hiroko, Hino Hirotsugu, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Vitamin K2 induces non-apoptotic cell death along with autophagosome formation in breast cancer cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 225 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-01012-y	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 Hino Hirotsugu, Iriyama Noriyoshi, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Aizawa Shin, Miyazawa Keisuke	4. 巻 111
2. 論文標題 Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2132 ~ 2145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14419	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 Ota Kohki, Okuma Takashi, Lorenzo Alberto, Yokota Ayuka, Hino Hirotsugu, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 42
2. 論文標題 Fingolimod sensitizes EGFR wild-type non-small cell lung cancer cells to lapatinib or sorafenib and induces cell cycle arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 231 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7140	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

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 日野浩嗣、田中良法、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する空胞形成の機序及び細胞死との関連の検討
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田智紀、日野浩嗣、池田俊勝、内藤美智子、原弘之、相澤信、平井宗一
2. 発表標題 過剰な全身性炎症による造血組織の損傷は加齢によって増悪する
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野 浩嗣、田中 良法、竹谷 浩介、高野 直治、平本 正樹、相澤 信、宮澤 啓介、江藤 真澄、平井 宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する空胞の形成メカニズムの検討
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランユリンはオートファゴソームとリソソームの融合を促進する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平本正樹、宮崎誠也、高野直治、國場寛子、武村淳、徳久真弓、日野浩嗣、風間宏美、宮澤啓介
2. 発表標題 サイクリンG関連キナーゼGAKによるオートファジー・リソソーム系の調節にはアクトミオシンの制御が関与する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshinori Tanaka, Kanami Matsubara, Hirotsugu Hino, Kosuke Takeya, Masumi Eto
2. 発表標題 The role of progranulin in autolysosome formation
3. 学会等名 Neuro2021 (CJK第1回国際会議) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 リソソーム空胞化を誘導する薬剤によるオートリソソーム形成の促進
3. 学会等名 第62回 日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランニューリンはオートリソソーム形成を制御する
3. 学会等名 第40回 日本認知症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田智紀、壺井功、日野浩嗣、内藤美智子、原弘之、相澤信
2. 発表標題 造血組織は血球貪食性リンパ組織球症の致死的損傷を受ける臓器の一つである
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirotsugu Hino, Noriyoshi Iriyama, Hiroko Kokuba, Hiromi Kazama, Shota Moriya, Naoharu Takano, Masaki Hiramoto, Shin Aizawa, Keisuke Miyazawa
2. 発表標題 CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces non-apoptotic cell-death with cytoplasmic vacuolar formation derived from lysosomes
3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日野浩嗣、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソーム機能障害を介した空胞形成を伴う新規細胞死を誘導する
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 高野直治、平本正樹、日野浩嗣、宮澤啓介
2. 発表標題 Azithromycin as an autophagy inhibitor and its potential application in cancer therapy.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日野浩嗣、入山規良、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソームの酸性化、膨化により空胞形成を起こし、新規形式の細胞死を誘導する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田歩香、平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、宮崎誠也、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 SQSTM1/p62はArgonaute 2を介したプロゲステロン受容体の発現を抑制する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎誠也、平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 クラスリン脱被覆タンパク質GAKによるオートファジー・リソソーム系の制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野直治、山田裕美子、徳久真弓、日野浩嗣、國場寛子、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 細胞骨格タンパク質を介したアジスロマイシンによるオートファジー阻害機構の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日野浩嗣、入山規良、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤 啓介
2. 発表標題 阻害薬abemaciclibはリソソームの酸性化、膨化による空胞形成を伴った新規細胞死を誘導する
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田智紀、壺井功、日野浩嗣、内藤美智子、原弘之、相澤信
2. 発表標題 LPS投与による血球貪食性リンパ組織球症様病態像モデルマウス
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李忠連、ミリシャット セミ、森谷昇太、宮宗秀伸、永堀健太、河田晋一、表原拓也、小川夕輝、日野浩嗣、宮澤啓介、阪部貢、伊藤正裕
2. 発表標題 細胞質と核内に局在するエストロゲン受容体 は子宮内膜癌細胞の増殖と遊走を制御する
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takano Naoharu, Yamada Yumiko, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Hiramoto Masaki, Miyazawa Keisuke
2. 発表標題 Identification of the molecular target of azithromycin as an autophagy inhibitor and its potential application in cancer therapeutics.
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森谷昇太、風間宏美、日野浩嗣、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介
2. 発表標題 ClarithromycinのNOXAのオートファジー分解阻害による骨髄腫のストローマ接着によるbortezomib耐性化の克服
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hino Hirotsugu, Nagai Takeharu, Takaki Kaori, Kobe Mika, Mochida Satoru
2. 発表標題 Development of luminescent probes for real-time detection of phosphorylation balance by CDK/PP2A in cell cycle
3. 学会等名 The 4th Taiwan-Japan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野浩嗣、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibのリソソームを標的とした空胞形成を伴う新規細胞死
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 平本正樹、高野直治、風間宏美、日野浩嗣、宮澤啓介
2. 発表標題 Actin cytoskeleton reorganization mediated by a cellular target of gefitinib
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野直治、宮原か奈、風間宏美、日野浩嗣、平本正樹、黒田雅彦、石川孝、宮澤啓介
2. 発表標題 Mitochondrial damage induces BRCA1 degradation in breast cancer cells.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野浩嗣、入山規良、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibによるリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死誘導
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野直治、宮原か奈、山田裕美子、風間宏美、徳久真弓、日野浩嗣、藤田浩司、Barroga E、平本正樹、半田宏、黒田雅彦、石川孝、宮澤 啓介
2. 発表標題 乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージによって誘導されるBRCA1の新規分解機構.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野浩嗣、入山規良、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソーム由来の空胞形成を伴った細胞死を誘導する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日野浩嗣、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibのリソソームを標的とした細胞死誘導効果
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 平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 チロシキナーゼ阻害薬ゲフィチニブによるオートファジー調節作用に関わる分子標的探索
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本大学研究者情報システム（日野浩嗣） https://kenkyu-web.cin.nihon-u.ac.jp/Profiles/159/0015841/profile.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
研究協力者	宮澤 啓介 (MIYAZAWA Keisuke) (50209897)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究協力者	平本 正樹 (HIRAMOTO Masaki) (70297828)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究協力者	田中 良法 (TANAKA Yoshinori) (00747933)	岡山理科大学・獣医学部・助教 (35302)	

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
研究協力者	相澤 信 (AIZAWA Shin) (30202443)	日本大学・医学部・教授 (32665)	
研究協力者	平井 宗一 (HIRAI Shuichi) (70516054)	日本大学・医学部・教授 (32665)	

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