

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16671

研究課題名（和文）ミトコンドリアNEETの標的化による骨肉腫治療の研究

研究課題名（英文）Targeting of mitochondrial NEET for treatment of osteosarcoma

研究代表者

岸 真五（Kishi, Shingo）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：50790341

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：がん幹細胞はミトコンドリア優位の代謝を行い、至適なROSレベルを保ちながらATP産生を行っており、そのための特異な制御機構を持つのではないかと考えた。ミトコンドリア制御機構としての小胞体-ミトコンドリア繫留分子のひとつであるPDZD8に着目した。PDZD8はがん特異的な発現を示し、そのノックダウンにより、stress conditionにおいて酸素消費量抑制の消失、酸化ストレス上昇、細胞毒性増強と幹細胞性の低下が見られた。これらの結果から、小胞体を介したミトコンドリアのROS-ATPバランスの制御系ががん幹細胞の代謝形質に関わることが示唆されPDZD8はがん幹細胞の新たな治療標的と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんにおける代謝の重要性は近年とくに注目されている。しかし、がんエネルギー代謝におけるミトコンドリア小胞体係留分子に着目した研究はいまだに乏しい。本研究では、ミトコンドリア小胞体係留分子であるミトコンドリアNEETおよびPDZD8のがん細胞における役割を解明し、これらを標的とする治療戦略に結びつく知見を得ることができた。とくに、骨肉腫のような治療的選択肢に乏しい悪性腫瘍に対する新規かつ有効な治療法の開発を可能にする知見が得られたことは、学術的にも社会的にも大きな意義があったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cancer stem cells undergo mitochondrial-dominant metabolism and produce ATP while maintaining an optimal ROS level. We then suspect that mitochondria might possess a unique regulatory mechanism for that purpose. We focused on PDZD8, which is one of the endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering molecules as a mitochondrial control mechanism. PDZD8 showed cancer-specific expression, and its knockdown showed disappearance of suppression of oxygen consumption, increased oxidative stress, increased cytotoxicity, and decreased stemness in stress conditions. These results suggest that the endoplasmic reticulum-mediated control system of mitochondrial ROS-ATP balance is involved in the metabolic phenotype of cancer stem cells, suggesting that PDZD8 is a new therapeutic target for cancer stem cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：ミトコンドリア ミトコンドリア小胞体係留分子 骨肉腫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は、非がん幹細胞に比べ低エネルギーレベルで活性酸素生成も抑制されているが、酸化的リン酸化に依存している。mitoNEET は電子伝達系の律速段階を担う補酵素である Fe-S 量を負に制御しミトコンドリアの除去機能にも深く関与する。mitoNEET ががん幹細胞のミトコンドリア機能を制御し、活性酸素の過剰発生なしにエネルギー産生を可能にしている可能性があり、本申請では、MitoNEET に対し阻害作用を有する小分子を探索しがん幹細胞障害効果による治療の開発を目指す。このため、mitoNEET の阻害効果を有する小分子をミトコンドリア内蛍光鉄イメージングを用い探索し同定する。In vitro の幹細胞障害効果はスフェロイド培養系で検討し、電子伝達系活性のない  $\rho 0$  細胞を作製し確認する。さらに動物モデルにより転移抑制効果と既存の化学療法との相乗効果を検討する。本研究の成果は、がん幹細胞標的化を可能にし、がんの転移・再発の抑制につながると期待される。

### 2. 研究の目的

mitoNEET は、鉄-イオウ複合体と結合しピオグリタゾン刺激により鉄-イオウ複合体をミトコンドリアから放出させる (Paddock ML, Proc Natl Acad Sci USA, 2007)。また、鉄-イオウ複合体の減少はミトコンドリア電位の低下を招き正常細胞では Parkin の活性化を通じミトファジーを誘導する (Kusminski CM, Diabetes, 2016)。この結果、ミトコンドリアの酸化的リン酸化に影響するとともに (Wiley SE, Proc Natl Acad Sci USA, 2007; Tamir S, Biochim. Biophys. Acta, 2015) ミトコンドリア依存性の細胞死であるフェロプトーシスを抑制するとされている (Yuan H, BBRC, 2016)。フェロプトーシスは 2012 年に報告され、ミトコンドリア鉄に由来するミトコンドリア脂質過酸化に伴うカススペース非依存性の細胞死である (Dixon SJ, Cell, 2012)。

一方、がん幹細胞が悪性腫瘍の造腫瘍性、再増殖能、転移能、薬剤耐性の根源となっていることが明らかになり (Kreso A, Cell Stem Cell, 2014)、その標的化が癌研究の焦点のひとつとなっているが、未だ有効な方策は確立されていない。申請者らは、がん幹細胞に特異的なエネルギー代謝がその標的化の鍵となると考えていたが (岸真五, 日本癌学会総会, 2016; 岸真五, 日本癌学会総会, 2017) 最近の文献ではがん幹細胞は一般に Warburg 効果として膾炙している好気性解糖系によるエネルギー産生ではなく、ミトコンドリアによる酸化的リン酸化によりエネルギーを産生していることが示されている (Sancho P, Cell Metab, 2015; Shu X, Cell, 2016)。このとき、過剰な酸化ストレスを惹起させることなく酸化的リン酸化を行ういわば「反応リミッター」が、必要であり、mitoNEET などのミトコンドリアー小胞体繫留因子がその役割を果たしている可能性が強く考えられる。「反応リミッター」を外すことは過剰な酸化ストレス産生から細胞死を誘導することが可能であり (Kadochi Y, Kishi S, Oncol Lett, 2017) がん幹細胞の標的化につながることが期待される。具体的には、乳酸・脂肪酸・ケトン体などの負荷とミトコンドリアー小胞体繫留因子の阻害とを併用することで、酸化的リン酸化を強制的に促進し、過剰な酸化ストレスの発生、あるいは、ROS バーストを誘導し腫瘍細胞に細胞死を惹起することが可能である。また、酸化ストレス発生性が高まることは、通常の化学療法剤の効果を増大することが期待される。

このように、ミトコンドリアー小胞体繫留因子阻害剤は、がん幹細胞標的化に対して高い有用性が期待される。

### 3. 研究の方法

下記の 4 点から、検討を行った。

- 1) ミトコンドリアー小胞体繫留因子阻害作用を有する小分子化合物の検索
- 2) 2 次スフェアを用いたミトコンドリアー小胞体繫留因子ノックダウンによるエネルギー代謝・幹細胞性への影響
- 3) がん細胞由来  $\rho 0$  細胞を用いたミトコンドリアー小胞体繫留因子ノックダウンの効果
- 4) mitoNEET 阻害剤候補化合物のエネルギー代謝・幹細胞性および  $\rho 0$  細胞への影響

### 4. 研究成果

ミトコンドリアはエネルギー産生のある一方で活性酸素 (ROS) が産生される。癌は Warburg 効果と呼ばれる解糖系優位の代謝を行っていると言われてきたが、近年癌幹細胞ではミトコンドリア優位の代謝を行っているという報告が相次いでなされている。我々は癌幹細胞が至適な ROS レベルを保ちながら ATP 産生を行うミトコンドリア制御機構を持つのではないかと考えた。ミトコンドリアの ATP 合成酵素の阻害剤である pterostilbene (PTE) 処理によって SaOS2, U2OS 骨肉腫細胞の mitochondrial ROS の産生は上昇し、幹細胞マーカーの発現、スフェア形成能は低下した。この時の酸素消費量は PTE 投与により減少したが、VitE 投与により回復したことから活性酸素によりミトコンドリア呼吸が抑制されたことが示唆された。

ミトコンドリアはその機能を維持するために、他のオルガネラと膜接触部位を介してコミュニケーションしており、その一つとして、小胞体 - ミトコンドリア膜接触領域 (mitochondria-associated membrane, MAM) がある。細胞内でミトコンドリアは小胞体に繫留され存在するが、その繫留分

子の PDZD8 に着目した。胃癌とその前がん病変について PDZD8 の発現を検討し、癌における PDZD8 の役割について検討した。我々は、MAM 局在タンパク質である PDZD8 に着目した。PDZD8 機能は未解明であるが、小胞体 - ミトコンドリア間の物質輸送を通してミトコンドリア機能の維持に深く関与していると考えている。ヒト胃癌細胞株 (MKN74, TMK1) を用いて PDZD8 の発現をノックダウンしたところ、ミトコンドリア ROS の増加を伴う著明な増殖抑制と細胞死を認めた。また免疫染色にて、ヒトの胃癌 72 症例のうち、93% に PDZD8 の過剰発現を認めた (図 1)。PDZD8 の発現度は病理学的進行度とも相関していた。一方、腸上皮化生 (12 症例) や胃腺腫 (11 例) では PDZD8 の過剰発現を認めなかった。これらの結果から、PDZD8 がミトコンドリア機能の維持や細胞死抑制に関与しており、前がん病変から癌に進展する際に重要な役割を有することが示唆された。胃癌に対する分子標的治療における新たな標的分子となり得る可能性が示唆された。

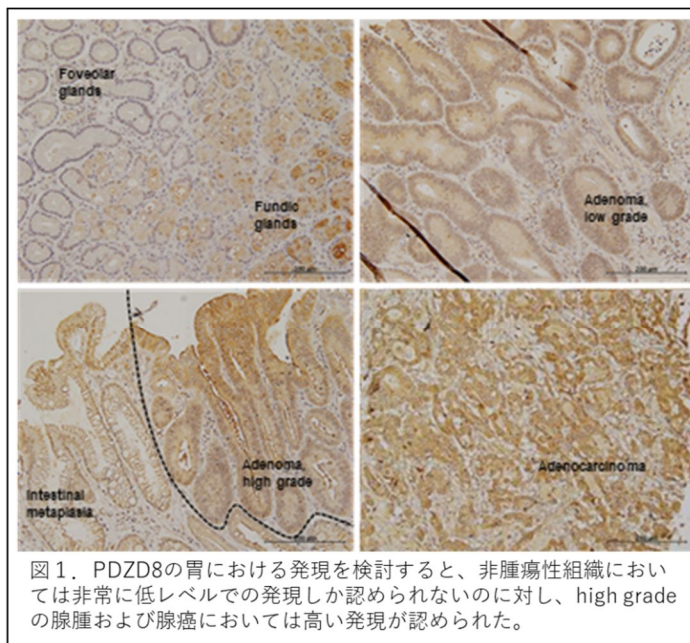


図 1. PDZD8 の胃における発現を検討すると、非腫瘍性組織においては非常に低レベルでの発現しか認められないのに対し、high grade の腺腫および腺癌においては高い発現が認められた。

さらに、MKN74 および TMK-1 ヒト胃癌細胞で PDZD8 をノックダウンすると、基礎呼吸、活性酸素量は変化しなかったが、PTE 投与下の stress condition において酸素消費量の抑制が消失し ROS の上昇と細胞毒性の増強、幹細胞性の低下が見られた。すなわち、Mitogreen によるミトコンドリア容積の増大、TMRE によるミトコンドリア膜電位の亢進、および、

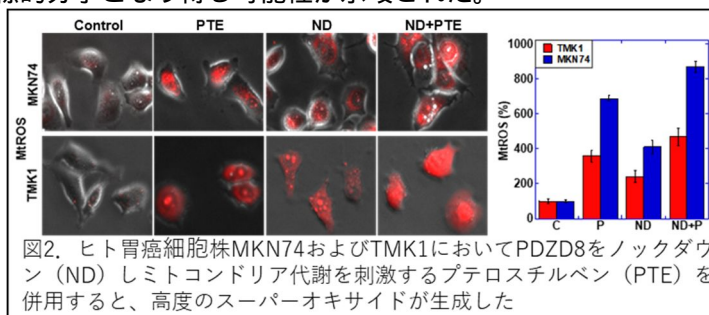


図 2. ヒト胃癌細胞株 MKN74 および TMK1 において PDZD8 をノックダウン (ND) しミトコンドリア代謝を刺激するアテロステルベン (PTE) を併用すると、高度のスーパーオキシドが生成した

DHR (過酸化水素) と MitoROS (スーパーオキシド) によるミトコンドリアの ROS の増加が認められ、これに伴い、顕著な増殖抑制と細胞死の誘導が認められた。これに対して、シーホース・フラックス解析を行うと、がん細胞の酸素消費率は低下し、酸化リン酸化は抑制されていた。さらに、MitoFerroGreen によりミトコンドリア内の 2 価鉄を検討すると、PDZD8 ノックダウンにより鉄の増加が認められた。これらのデータは、PDZD8 がミトコンドリア鉄代謝に関連しており、ミトコンドリアにおける ROS の過剰活性化と過剰産生を抑制する役割を果たす可能性があることを示唆している。また、小胞体を介したミトコンドリアの ROS-ATP バランスの制御系が存在し、がん幹細胞の代謝形質にかかわっていることが示唆された。

本研究は、当初ミトコンドリア NEET を中心にミトコンドリア-小胞体繫留因子について検討を行う予定であったが、よりがんとの関連が深い PDZD8 を見出したため、PDZD8 について詳細を検討した。今後、動物モデルを用いた治療実験などにより、臨床的应用に向けた検討を行う必要があると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 17件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Luo Yi, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara Tani Rina, Mori Shiori, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kawahara Isao, Kondoh Masuo, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 111
2. 論文標題 Targeting claudin 4 enhances chemosensitivity in breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1840 ~ 1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14361	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 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27424	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 Nishiguchi Yukiko, Oue Naohide, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Mori Takuya, Ikeda Naoya, Matsumoto Sohei, Wakatsuki Kohei, Luo Yi, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 254 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010254	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 Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Mori Takuya, Nukaga Shota, Luo Yi, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina?, Mori Shiori, Goto Kei, Sasaki Takamitsu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Evaluation of Parameters for Cancer-Induced Sarcopenia in Patients Autopsied after Death from Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 306 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503037	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 Sasaki Takamitsu, Fujiwara Tani Rina, Kishi Shingo, Mori Shiori, Luo Yi, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Sho Masayuki, Kondo Masuo, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeting claudin 4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6700 ~ 6708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2547	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 Mori Takuya, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Mori Shiori, Miyagawa Yoshihiro, Nukaga Shota, Goto Kei, Fujiwara Tani Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Kawahara Isao, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 110
2. 論文標題 Giving combined medium chain fatty acids and glucose protects against cancer associated skeletal muscle atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3391 ~ 3399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14170	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-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Shiori, Nakashima Chie, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Kawahara Isao, Fujii Kiyomu, Kishi Shingo, Tatsumoto Naokuni, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Concurrent Expression of CD47 and CD44 in Colorectal Cancer Promotes Malignancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496027	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 Nishiguchi Yukiko, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Luo Yi, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Goto Kei, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 10
2. 論文標題 Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2189 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26758	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 Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, Sho M, Kuniyasu H	4. 巻 10
2. 論文標題 Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity of gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2189-2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26758	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 Kusuoka O, Fujiwara-Tani R, Nakashima C, Fujii K, Ohmori H, Mori T, Kishi S, Miyagawa Y, Goto K, Kawahara I, Kuniyasu H	4. 巻 52
2. 論文標題 Intermittent calorie restriction enhances epithelial-mesenchymal transition through alteration of energy metabolism in a mouse tumor model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 413-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4229	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 Nakashima C, Yamamoto K, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Matsushima S, Fujii K, Ohmori H, Sasahira T, Sasaki T, Kitadai Y, Kirita T, Kuniyasu H*	4. 巻 109
2. 論文標題 Expression of cytosolic malic enzyme (ME1) is associated with disease progression in human oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2036-2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13594	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 Kishi S, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Kawahara I, Goto K, Fujii K, Ohmori H, Nakashima C, Sasaki T, Kuniyasu H*	4. 巻 15
2. 論文標題 Pro-metastatic signaling of elaidic acid, a trans fatty acid, is associated with lipid rafts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 4423-4426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7817	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 Nakashima C, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Kawahara I, Goto K, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H*	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression of the long-chain fatty acid receptor GPR40 was associated with cancer progression in colorectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Lett	6. 最初と最後の頁 8641-8646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8383	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-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Goto K, Kondoh M, Kuniyasu H*	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 37367-37378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26427	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 Nishiguchi Yukiko, Oue Naohide, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Mori Takuya, Ikeda Naoya, Matsumoto Sohei, Wakatsuki Kohei, Luo Yi, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 254 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010254	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 Sasaki Takamitsu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Ohmori Hitoshi, Nishiguchi Yukiko, Hojo Yudai, Kawahara Isao, Nakashima Chie, Fujii Kiyomu, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of Proton Pump Inhibitors on Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3877 ~ 3877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113877	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-Tani Rina, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Nakashima Chie, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Sho Masayuki, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Clostridium perfringens Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3840 ~ 3840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113840	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-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Luo Yi, Mori Takuya, Kishi Shingo, Mori Shiori, Matsushima-Otsuka Sayako, Nishiguchi Yukiko, Goto Kei, Kawahara Isao, Kondoh Masuo, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetes mellitus is associated with liver metastasis of colorectal cancer through production of biglycan-rich cancer stroma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2982 ~ 2994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27674	査読の有無 無
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 Nakashima Chie, Kirita Tadaaki, Yamamoto Kazuhiko, Mori Shiori, Luo Yi, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Mori Takuya, Goto Kei, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Malic Enzyme 1 Is Associated with Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7149 ~ 7149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197149	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 Mori Shiori, Kishi Shingo, Honoki Kanya, Fujiwara-Tani Rina, Moriguchi Takuma, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Tsukamoto Shinji, Fujii Hiromasa, Kido Akira, Tanaka Yasuhito, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Anti-Stem Cell Property of Pterostilbene in Gastrointestinal Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9347 ~ 9347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249347	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10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsukamoto S, Fujii H, Kondo Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Shiori M, Tsukamoto S, Fujii H, Kondoh Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells
3. 学会等名 ASUKA symposium 2019: A new phase of Regenerative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 真五、森 汐莉、谷 里奈、朴木寛弥、宮川良博、森 拓也、川原 勲、國安弘基、
2. 発表標題 間葉系幹細胞からのオルガネラの移動は癌細胞の抗がん剤耐性に寄与する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 真五、朴木寛也、城戸 颯、辻内俊文、田中康仁、國安弘基
2. 発表標題 PterostilbeneはmitochondriaのATP合成酵素を阻害しROSを増加させることでcMYC阻害薬の効果を増強する
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi S, Mori S, Fujiwara-Tani R, Miyagawa Y, Mori T, Luo Y, Sasaki T, Honoki K, Kuniyasu H
2. 発表標題 ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates mitochondrial ATP-ROS balance in osteosarcoma cells
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 真五、朴木寛也、城戸顕、辻内俊文、田中康仁、國安弘基
2. 発表標題 ミトコンドリア代謝を標的とした肉腫治療の可能性
3. 学会等名 第3回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsukamoto S, Fujii H, Kondo Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019, Atlanta, 2019.3.29-4.3 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸真吾、森汐莉、谷里奈、森拓也、宮川良博、額賀翔太、川原勲、羅奕、朴木寛容、國安弘基
2. 発表標題 PDZD8による小胞体-ミトコンドリアの繫留は骨肉腫細胞においてミトコンドリアの活性を制御する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会、福岡市（Web開催）、2020.4.16-18
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北條雄大、岸 真五、森 汐莉、谷 里奈、篠原 尚、國安弘基
2. 発表標題 小胞体 - ミトコンドリア繫留分子PDZD8の抑制は胃癌に細胞死をもたらす
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会、神戸市（誌上開催）、2020.7.16-17
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mori S, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Kuniyasu H
2. 発表標題 Alteration of 0 cells in in vivo environment
3. 学会等名 79th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Hiroshima (ハイブリッド開催), 2020.10.1-3
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学分子病理学HP <a href="http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/">http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/</a>
--

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