

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03526

研究課題名(和文) がん特異的な代謝ストレス応答機構の分子基盤解明と治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular basis of cancer-specific, metabolic stress response mechanisms and application to drug discovery

研究代表者

富田 章弘 (TOMIDA, Akihiro)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター ゲノム研究部・部長

研究者番号：40251483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：Integrated Stress Response (ISR) は、細胞内の代表的な代謝ストレス応答経路であり、細胞防御機構として機能する。本研究では、種々のがん化シグナルやその関連因子による、がん細胞のISR制御の分子機構や腫瘍増殖における役割に焦点を当て研究を進めた。そして、がん化シグナルの下流でISRの制御に関わる因子の同定に成功した。また、ISRの制御機構を破壊し合成致死を誘導する治療法開発に向けた研究を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的特色は、がん細胞の代謝ストレス応答のなかで、がん化シグナルによって制御されるメカニズムを明らかにし、がん特異的にストレス応答を破綻させる方法を開発しようという点にある。基盤的な情報を蓄積することに加え、既に臨床で使用されているがん化シグナル阻害剤を用いた実証的な検討も行った。速やかな臨床応用の可能性も期待される本研究の成果は、新たながん治療法の開発という社会的要請に応えるものと位置づけられる。

研究成果の概要(英文)：Integrated Stress Response (ISR), a typical metabolic stress response pathway, functions as a defense mechanism in cancer cells. In this study, we focused on the oncogenic signal-mediated regulation mechanisms of the ISR and their roles in tumor growth. As a result, we succeeded in identifying the factors involved in the ISR regulation downstream of oncogenic signals. We further promoted research for a novel therapeutic strategy that can induce synthetic lethality by disrupting the ISR regulation mechanisms.

研究分野：腫瘍治療学(がん分子標的治療)

キーワード：がん細胞 代謝異常 ストレス応答 がん化シグナル 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は大量のグルコースを消費しつつ増殖する。これには、酸素の有無に関係なく、主に解糖系でエネルギーを産生するという、がん細胞の特性が関係している。この解糖に依存した形質は、Warburg 効果と呼ばれ、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異の結果として起こる。また、がん代謝においてはアミノ酸も重要な役割を担っており、なかでもグルタミンは、ミトコンドリア TCA 回路の炭素源として利用される等、がん細胞の生存・増殖に深く関与している。一方で腫瘍内組織では、一般に血管形成不全のため、グルコースやアミノ酸などの栄養素の供給が十分ではない。そのため、腫瘍内環境でのがん細胞の生存・増殖には、栄養欠乏に対するストレス適応機構が重要な役割を果たすと考えられている。

代謝ストレスに対する適応機構において中心的な役割を果たすものとして、ISR (Integrated Stress Response) 経路がある。ISR が活性化されると、翻訳開始因子 eIF2 のリン酸化を介して、転写因子 ATF4 が発現誘導され、ストレスに適応するための様々な遺伝子の発現が誘導される。この ISR の活性化は、PERK、GCN2、PKR、HRI の 4 つのストレスセンサー分子の活性化を起点として起こり、それぞれが異なるストレスにより活性化される。PERK は小胞体ストレス、GCN2 はアミノ酸欠乏、PKR はウイルス感染、HRI はヘム鉄欠乏により、おもに活性化され、これらは共通して、eIF2 をリン酸化しストレス・シグナルを伝達する。ISR は細胞防御機構として機能し、ISR を阻害すると、細胞はストレスに高感受性化する。また、処理能力を超える強いストレス条件下では、ISR の防御機構が破綻して細胞死が誘導される。こうした背景から ISR は、腫瘍内のストレス環境下にあるがん細胞を選択的に死滅させる治療標的として注目され、研究代表者のグループを含め、多くの研究が行われてきた。

研究代表者らは、BRAF V600E や BCR-ABL などの活性化がん遺伝子が ISR の制御に関与することを見出し、「がん化シグナルによる ISR 制御機構」に着目することによって、がん細胞における ISR を特異的に制御できる可能性に気が付いた。実際、培養レベルでは「がん化シグナルによる ISR 制御機構」を選択的に破壊し、細胞死を誘導させることが可能である。しかしながら、「がん化シグナルによる ISR 制御機構」を標的とした治療戦略の有用性、また、この治療戦略が成立する分子基盤や制約条件等については、不明な点が多い。こうした「問い」に取り組むことにより、腫瘍環境選択的、かつ、がん細胞選択的な治療法開発のための基盤を築くことを目指し、本研究計画を立案した。

2. 研究の目的

腫瘍内環境でのがん細胞の生存・増殖には、グルコースやアミノ酸などの栄養素の不足に対するストレス適応機構が重要な役割を果たしている。ISR は、細胞内の代表的な代謝ストレス応答経路であり、細胞防御機構として機能する。研究代表者らは、ISR が、いくつかの活性化がん遺伝子によるがん化シグナルの下流で直接的に制御されることを見出し、がん特異的に制御されている可能性に着目した。本研究では、「がん化シグナルによる ISR 制御機構」に焦点を当て、種々のがん化シグナルやその関連因子による ISR 制御の分子機序ならびに腫瘍増殖における役割を明らかにし、治療標的としての POC (Proof Of Concept) を取得することを目的とする。同時に、ISR をがん特異的に制御しがん細胞を選択的に死滅させる新しい治療法の考案を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、代謝ストレス応答において中心的役割を担う ISR 経路に着目し、がん化シグナルと関連する分子メカニズムを理解し、ISR をがん特異的に制御する新しい治療法の開発研究へ展開するための基盤を築く。そのため、大きく 3 つの柱をたて、相互に連携を図りつつ研究を推進する。以下に、項目ごとに研究方法を簡潔に述べる。

「(1) ストレス応答機構を破壊する治療戦略の有用性検証」の研究では、ISR の制御機構を破壊し合成致死を誘導する化合物等の組合せについて、動物レベルで、想定した分子機序で抗腫瘍効果に結びつくかを検証する。具体的には、これまでの準備状況に基づき、ISR を阻害するがん化シグナル標的薬と ISR を誘導するストレス拮抗がん剤との併用による合成致死効果に着目し、薬効評価と POC 取得に向けた検討を行う。「(2) がん特異的な ISR 制御機構の分子基盤解析」の研究では、種々の活性化がん遺伝子が ISR 誘導に関与する点に着目し、その共通点や相違点に留意しながら分子機序の解析を進め、ISR をがん特異的に標的化する治療戦略の POC 強化を

図る。また、「(3) ストレス応答の多様性解析に基づく創薬標的・バイオマーカーの探索」の研究では、39 株からなるヒトがん細胞パネル (JFCR39) において認められる、栄養欠乏に対するストレス応答の多様性に着目し、遺伝子発現情報等を活用し情報解析技術を駆使した解析を行う。これにより、上記の活性化がん遺伝子とストレス応答の多様性との関連分析や、ISR を制御する新たながん関連因子の探索等を進め、バイオマーカーや新規分子標的の同定を目指す。そして、有望なものについては、(1) で構築される評価システムを用い有用性の検証研究へ展開する。

以上のように、具体的治療薬を用いた薬効評価と POC 取得のための研究を基軸に、分子機序解析等の基礎的研究によって理解を深め、さらに創薬標的等の探索研究を展開することにより、がん特異的に ISR を制御する新しい治療戦略概念の早期確立とその有用性の拡張を目指した。

4. 研究成果

成果について、研究項目ごとに分け、以下に簡潔に述べる。

(1) ストレス応答機構を破壊する治療戦略の有用性検証

研究代表者らは、EGFR、BRAF、BCR-ABL といった各がん遺伝子が活性化したヒトがん細胞株を用い、それぞれのがん遺伝子に対する分子標的薬を処理すると、栄養欠乏条件下での ISR の活性化が阻害されることを見出してきた。一方で、未発表データを含め、ISR を活性化するストレスア抗がん剤として、ソラフェニブ、ボルテゾミブ、アスパラギナーゼなどについて、種々の細胞株で ISR 活性化作用を確認済みである。本項目では、こうした ISR の阻害と活性化という逆向きの作用を有する治療薬等の併用について、合成致死効果の得られる組合せを同定し、治療効果を動物レベルで検証することを目指した。

具体的には、最初に EGFR 阻害剤を用いた検討を開始した。研究代表者らは、本研究の開始時までに、EGFR 活性化変異を有するがん細胞株では、ISR 制御分子 ATF4 のノックダウン (KD) により、栄養飢餓条件下での細胞死が強く誘導され、ISR が細胞生存に重要な役割を果たすことを見出していた。そこで、アミノ酸飢餓をミミックするストレス条件下で EGFR 阻害剤を処理したところ、ATF4 の誘導が抑制されるとともに、通常条件下よりも強くアポトーシスの誘導が認められることが確認できた。次に、いくつかの ISR を活性化するストレスアタイプの抗がん剤との併用実験を行い、強い相乗効果が得られる組み合わせを見出すことに成功した。この EGFR 阻害剤とストレスア抗がん剤との併用によって誘導される合成致死効果に着目して検討を進めたが、同一細胞株でも、入手先の違いによって、合成致死効果に高感受性のものと抵抗性を示すものが存在することが明らかになった。その後、この細胞のロット間による違いに注目して、EGFR の下流因子や ISR 関連分子を中心に性状比較の実験を進めたが、明確な違いを見出すには至っておらず、引き続き、検討中である。しかしながら、EGFR 阻害剤による ISR の抑制は、いずれのロットでも認められることから、EGFR シグナルの下流において、ISR の制御に PI3K-mTOR 経路が関与するか否かについて検討した。活性変異型 EGFR に加え PI3K に活性化変異を有する細胞株 (以下、PI3K 活性型細胞株) と、野生型 PI3K を有する細胞株を用いて比較したところ、EGFR 阻害剤は、両細胞株において同様にアミノ酸欠乏下での ISR 活性化を抑制することが明らかになった。一方、大変興味深いことに、PI3K 阻害剤や PI3K のノックダウンは、PI3K 活性型細胞株においてより強く ISR の活性化を抑制することが判明した。さらに、PI3K の下流因子である Akt の阻害や、ノックダウンによる mTORC1/mTORC2 の発現抑制によっても、PI3K 活性型細胞株において ISR がより強く抑制された。また、アミノ酸欠乏下において、EGFR 阻害剤処理では両細胞株において同程度の細胞死誘導が認められたが、PI3K 阻害剤処理では PI3K 活性型細胞株においてより強く細胞死が誘導された。以上の結果から、活性変異型 EGFR を有する細胞株において、PI3K-mTOR 経路は EGFR の下流で ISR 制御に関与しており、活性変異型 PI3K は野生型よりも強い ISR 制御活性を有していることが示唆された。近年、PI3K 変異がんにおいて、PI3K 阻害剤の使用が承認されており、こうした治療効果との関係を含め、今後さらに変異活性型の PI3K による ISR 制御機構について検討を継続していきたいと考えている。

一方で、研究代表者らは、ATF4 免疫染色法による細胞ベースのアッセイを用いて多数のキナーゼ阻害剤を評価し、マルチキナーゼ阻害剤 GZD824 が、がん細胞の GCN2 経路を阻害することを見出していた。そこで、この GZD824 による GCN2 経路の阻害メカニズムの解析を行った。実際、アミノ酸飢餓環境下において GZD824 は、GCN2 活性化、eIF2 リン酸化、および ATF4 誘導を抑制することが確認された。しかしながら、より低い非抑制域の濃度では、逆説的ではあるが、ストレスのない通常条件下で GZD824 は、GCN2 依存的に eIF2 リン酸化と ATF4 発現を刺激することが明らかになった。このような二重の特性は、無細胞 GCN2 キナーゼアッセイ系でも観察され、また製薬企業によって新たに見出された、選択的 GCN2 阻害剤によっても共有されていたことから、GCN2 への直接的な作用から生じたものと考えられた。GCN2 経路阻害と一致して、GZD824 は、ATF4 ノックダウンと同様にがん細胞をアミノ酸飢餓ストレスに高感受性化させた。これらの結

果から、GZD824 が、ISR を駆動する GCN2 キナーゼを直接阻害する活性を有しており、アミノ酸飢餓による ISR 活性化を阻害しがん細胞をアミノ酸飢餓ストレスに高感受性化できることが明らかになった。GZD824 は、現在 BCR-ABL 阻害剤として開発が進められており、今回見出した GCN2 阻害剤としての薬理的活性は、開発中の薬剤としての有用性を高める可能性があるものと考えられた。また、GZD824 は、アミノ酸飢餓下で ISR 活性化を抑制する一方で、より低い非抑制濃度ではこのストレス・シグナル伝達経路を刺激することなど興味深い活性を示すことから、GCN2 の調節メカニズムを解明し、がん治療の標的としての GCN2 経路の可能性を評価するための有用なツール化合物となることが考えられた。

また、こうした GCN2 キナーゼを直接阻害する化合物と、がん化シグナル標的薬の EGFR 阻害剤や PI3K 阻害剤について、ストレス応答阻害効果の性状比較の実験を進めた。そして、がん化シグナル標的薬は、GCN2 阻害剤と異なり、活性化変異を有するがん細胞で選択的に ISR 活性化を阻害すること等を確認した。こうした中、生化学的解析やトランスクリプトーム解析等を通じ、PI3K 阻害剤の ISR 阻害効果が必ずしも強力ではないことが明らかになってきており、今後その分子基盤について検討していきたいと考えている。また、ゼノグラフトモデルを用いた動物レベルでの薬効評価の検討も進めた。COVID-19 感染症対策のため、準備を進めていたゼノグラフトが使用不可となる等、研究が予定通り進まない時期もあり、また、動物レベルでの抗腫瘍効果については、培養レベルで認められるような相乗効果が得られない場合もいくつかあったが、最終年度になって、がん化シグナル標的薬とストレスア抗がん剤との併用により、動物レベルで抗腫瘍効果が顕著に増強される組み合わせを見出すことに成功した。今後は、動物レベルで合成致死効果の得られる場合について免疫組織化学的解析等の検証研究を進めるとともに、動物レベルでは十分な合成致死効果の得られない薬剤の組合せとの比較解析を行うことなどにより、細胞レベルで観察された合成致死効果が動物レベルでも再現できるための要件についての研究を進めていきたいと考えている。

(2) がん特異的な ISR 制御機構の分子基盤解析

研究代表者らは、EGFR、BRAF、BCR-ABL といった活性化がん遺伝子による ISR 制御機構について、翻訳制御機構が重要な役割を果たしていることを見出していた。そこで本研究項目では、第一に、mTOR 経路や翻訳開始因子による ISR 転写因子 ATF4 の発現制御に焦点を当て研究を進めた。ATF4 発現の調節における mTOR の関与を評価するために、異なるタイプの mTOR 阻害剤を使用した。選択的で ATP 競合的な mTOR 阻害剤 pp242 は、mTORC1 と mTORC2 の両方を強力に抑制するが、ラパログのラパマイシンやエベロリムスは mTORC1 を阻害する。pp242 は、BRAF 活性化細胞株において、種々のストレス条件下で ATF4 誘導を抑制したが、ラパログの抑制効果は比較的弱く限定的であった。逆に、BRAF 阻害による mTORC1 活性低下と ATF4 発現低下は、mTORC1 の負の調節因子である TSC2 の KD によって部分的に救済された。また、mTOR 阻害剤による ATF4 抑制は、GCN2 活性化と eIF2 のリン酸化を弱める傾向が認められ、mTOR 経路と GCN2 経路間のクロストークが示唆された。以上の結果などから、活性化 BRAF が ATF4 発現の下流調節因子として mTOR を利用していることを示すことができたものと考えている。一方で、研究代表者らは、eIF2 と同様に翻訳開始因子として機能する eIF4B が重要な役割を果たすことを見出した。実際、がん化シグナルによる eIF4B リン酸化の報告と合致して、上記がん遺伝子の阻害剤や siRNA でがん化シグナルを抑制すると eIF4B のリン酸化が低下（不活化）し、eIF4B の KD と同様に、ATF4 の発現抑制が起こることを見出した。さらに、eIF4B は eIF4 のヘリカーゼ活性を制御することが知られているが、siRNA や選択的阻害剤シルベストロールを用いて eIF4A を阻害すると ATF4 誘導が阻害されたことから、がん化シグナルは、eIF4B のリン酸化を通じて eIF4A 依存性翻訳を調節することで、ATF4 誘導の制御に関与するものと考えられた。

翻訳開始因子 eIF4B による ATF4 発現制御については新たな知見であることから、ノックアウト(KO)細胞を取得し、さらに解析を進めた。BRAF 変異メラノーマ細胞 A375 を用いて、CRISPR/Cas9 法により eIF4B KO 細胞を作製し、vemurafenib 処理による ATF4 誘導への影響を検討したところ、KO 細胞では ATF4 誘導が抑制されることを見出した。続いて、KO クローンに eIF4B を再導入し検討したところ、vemurafenib による ATF4 発現誘導が回復し、ATF4 の発現制御に eIF4B が重要な役割を果たすことが検証された。また、ATF4 mRNA の翻訳をモニターするレポーターアッセイを用いて検討したところ、eIF4B は、GCN2 活性化および eIF2 リン酸化といった、ISR の活性化プロセスには影響せず、ATF4 の翻訳を促進することが明らかになった。さらに、eIF4B KO 細胞を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、ATF4 の発現制御と合致して、PSAT1 や ASNS などアミノ酸生合成関連因子を中心に、ATF4 の転写ターゲット遺伝子の発現が制御されることが明らかになった。そこで、eIF4B によるアミノ酸代謝関連因子の発現制御が、細胞増殖に影響を与えるかについて検討したところ、eIF4B KO 細胞ではアミノ酸要求性が増大することを新たに見出すことに成功した。特に、アスパラギン要求性が高く、これは、eIF4B によるアスパラギン合成酵素 ASNS の誘導能と合致しており、eIF4B が ATF4 の誘導を介して、アミノ酸制限下の細胞増殖の維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上のように本研究から、

eIF4B が ATF4 の発現を制御しその下流のアミノ酸生合成関連因子の発現を制御することが明らかになるとともに、新たなストレス応答制御機構の存在が明確になってきたものと考えられる。

また、本研究項目では、ストレス適応機構に関与するがん遺伝子の探索を進め、新たに、活性型の NRAS が小胞体ストレスに対する抵抗性因子となることを見出した。実際、活性型の変異 NRAS を発現するがん細胞株において NRAS を KD すると、ISR 経路を活性化する小胞体ストレスに選択的に感受性化すること、逆に、活性型 NRAS を過剰発現すると小胞体ストレスに抵抗性化することを見出した。さらに、NRAS 変異がん細胞株は、野生型 NRAS がん細胞株と比べ小胞体ストレスに抵抗性を示すことが明らかになった。一方、他の類似のがん遺伝子である KRAS や BRAF に変異を有するがん細胞株では、それぞれを KD しても小胞体ストレスへの感受性化は観察されず、小胞体ストレスへの抵抗性化は活性型 NRAS に選択的な機能であることが示唆された。さらに、小胞体ストレスに関連する細胞死誘導分子に着目し解析を進めたところ、小胞体ストレス下では Bcl-2 ファミリータンパク質 Bim の発現が誘導されるが、活性型 NRAS は Bim の発現誘導を抑制することによって小胞体ストレス抵抗性を賦与することが明らかになった。一方で、活性化がん遺伝子によるストレス応答制御とは逆に、ストレス応答によって制御されるがん遺伝子産物の検索も行った。その結果、小胞体ストレス下で ISR を起動する PERK によって、Erb-B2 受容体チロシンキナーゼ 3 (ERBB3) の翻訳が強力に制御されていることを見出した。こうした PERK による制御は EGFR では認められず、選択的な制御機構が存在する可能性が考えられた。以上のように、活性化がん遺伝子とストレス応答 ISR との相互作用は、共通性と特異性の両局面があり、今後、分子機構の解明が重要となってくるものと考えられた。

(3) ストレス応答の多様性解析に基づく創薬標的・バイオマーカーの探索

研究代表者は、JFCR39 細胞株を中心とした、多くのヒトがん細胞のトランスクリプトーム・データを用いた解析から、本研究の開始時まで、グルタミン欠乏に対するストレス応答は、大きく 3 つのクラスターに層別化できること、クラスターはがん細胞の由来臓器とは関連せず各がん細胞の特性とリンクしているものと考えられることを見出していた。興味深いことに、反応性の良いグループには BRAF 変異株が濃縮されていた。そこで、反応性の良いグループに特徴的な遺伝子発現情報を用い、各種ヒトがん細胞株の公開データベースを検索すると、多くの BRAF 変異陽性がん細胞株がヒットし、アミノ酸飢餓ストレス下でのストレス応答の反応性が BRAF 変異と強く関連することが示唆された。実際、BRAF 変異メラノーマ細胞で BRAF を KD すると、グルタミン飢餓下でのストレス応答が強く阻害されることが明らかになった。次に、メラノーマ患者における BRAF 変異と ISR との関連性について、公開データベースを用いて検討した。BRAF 変異メラノーマ細胞において、ISR 転写因子 ATF4 によって発現制御される遺伝子セット (155 プロンプトセット、116 遺伝子) を同定し、公開メラノーマ遺伝子発現データセットを使用した遺伝子セット濃縮分析 (GSEA: Gene Set Enrichment Analysis) を実施した。その結果、上記の ATF4 によって発現制御される遺伝子セットが、BRAF V600 変異を有するメラノーマ患者検体で有意に濃縮されていることが明らかになった。以上から、活性化変異型の BRAF を介した ATF4 標的遺伝子の調節機構は、臨床検体においても機能している可能性が考えられた。同様のアプローチで BRAF 以外の他の創薬標的・バイオマーカーの探索に応用可能かについて、今後さらに検討を続けたいと考えている。

以上のように本研究では、代謝ストレス応答において中心的役割を担う ISR 経路に着目し、がん化シグナルと関連する分子メカニズムを理解することを目的として研究を行うとともに、これらの基盤情報を活用し、ISR をがん特異的に制御する、がん選択的な新しい治療法の考案を目指し研究を進めた。そして、ISR を活性化する薬剤と、逆に、阻害する薬剤の併用により、ISR の制御機構を破壊し合成致死を誘導する治療法の可能性を示すことができたものと考えている。また、種々の活性化がん遺伝子と ISR 誘導との関係を見出すことに成功し、その共通点や相違点に留意しながら分子機序の解析を進めることによって、ISR をがん特異的に標的化する治療戦略の POC 強化を図ることができたものと考えられる。さらに、情報解析を基盤に、がん遺伝子の活性化と ISR との関係を実験検体においても検証することができたものと考えている。今後は、こうした探索的研究で得られた成果に基づいて、引き続き、合成致死効果の分子機序解析や治療効果についての検証研究を継続し、臨床応用を見据えつつ研究を進展させていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwao Y, Okamoto Y, Shirahama H, Tsukahara S, Tomida A.	4. 巻 573
2. 論文標題 eIF4B enhances ATF4 expression and contributes to cellular adaptation to asparagine limitation in BRAF-mutated A375 melanoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 93-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.08.022	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 Nishiya N, Oku Y, Ishikawa C, Fukuda T, Dan S, Mashima T, Ushijima M, Furukawa Y, Sasaki Y, Otsu K, Sakyo T, Abe M, Yonezawa H, Ishibashi F, Matsuura M, Tomida A, Seimiya H, Yamori T, Iwao M, Uehara Y.	4. 巻 112
2. 論文標題 Lamellarin 14, a derivative of marine alkaloids, inhibits the T790M/C797S mutant epidermal growth factor receptor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1963-1974
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14839	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 Nagasawa I, Koido M, Tani Y, Tsukahara S, Kunimasa K, Tomida A.	4. 巻 23
2. 論文標題 Disrupting ATF4 Expression Mechanisms Provides an Effective Strategy for BRAF-Targeted Melanoma Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.101028	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 Kato Y, Kunimasa K, Takahashi M, Harada A, Nagasawa I, Osawa M, Sugimoto Y, Tomida A	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 Mol Pharmacol	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 Okamoto Y, Saito T, Tani Y, Toki T, Hasebe A, Koido M, Tomida A.	4. 巻 295
2. 論文標題 The kinase PERK represses translation of the G-protein-coupled receptor LGR5 and receptor tyrosine kinase ERBB3 during ER stress in cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 4591-4603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010655	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 肺がん細胞株において相同組換え修復不全を誘導する代謝阻害剤の探索・同定
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩男行恵, 富田章弘
2. 発表標題 翻訳開始因子を介したストレス応答転写因子ATF4の新たな制御機構の解明
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田章弘
2. 発表標題 がん治療の標的分子に認められる3つの条件
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白濱仁深, 旦慎吾, 富田章弘
2. 発表標題 密度依存的なフェロトーシス抵抗性へのカルシウム恒常性の関与
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 国政和宏, 塚原里美, 富田章弘
2. 発表標題 機能的なミトコンドリアは膵がんの腫瘍増殖に必須である
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021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 PI3K-mTOR経路による統合的ストレス応答制御機構の解析
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 白濱仁深, 旦慎吾, 富田章弘
2. 発表標題 メラノーマ細胞における細胞密度依存的なフェロトーシス誘導の性状解析
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 高橋瑞希, 加藤優, 國政和宏, 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 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 肺がん細胞株におけるシスプラチン感受性を増強する代謝阻害剤
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 國政和宏, 塚原里美, 富田章弘
2. 発表標題 新規UPR阻害剤ムブリチニブのミトコンドリア呼吸鎖阻害作用
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 白濱仁深, 富田章弘
2. 発表標題 BRAF活性化変異メラノーマ胞におけるGPX4依存性形質の出現機序の解析
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 国政和宏, 富田章弘
2. 発表標題 新規UPR阻害剤mubritinibのミトコンドリア機能阻害作用
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 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 解糖系阻害剤2DGによるcisplatin高感受性化へのDNA 2本鎖切断の蓄積の関与
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 白濱仁深, 旦慎吾, 富田章弘
2. 発表標題 低細胞密度のメラノーマ細胞におけるフェロトーシス誘導
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 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 2-デオキシグルコースによるシスプラチン高感受性化におけるDNA 相同組換え修復欠損の関与
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 国政和宏, 富田章弘
2. 発表標題 ムブリチニブのミトコンドリア呼吸阻害作用
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部
<https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/genome/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