

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02761

研究課題名(和文) 乳がんゲノム遺伝子変異の不均一性及び幹細胞階層性の1細胞レベル統合解明

研究課題名(英文) Integrated Elucidation of Genome Mutation Heterogeneity and Stem Cell Hierarchy in Breast Cancer at the Single-Cell Level

研究代表者

後藤 典子 (Gotoh, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：10251448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：トリプルネガティブ乳がん患者様由来のがん幹細胞を濃縮しシングルセルRNAシーケンスを行った。乳腺前駆細胞とよく似た性質を示している細胞集団を「祖先がん幹細胞」と名づけた。祖先がん幹細胞は抗がん剤に対して最も治療抵抗性を示し、細胞膜タンパク質FXD3を強く発現していた。FXD3は、Na-Kポンプを細胞膜上で保護する役割を持っている。Na-Kポンプの阻害剤である強心配糖体を投与すると、祖先がん幹細胞の治療抵抗性が弱まって、抗がん剤で死滅させられることが分かった。以上より術前全身治療の際に強心配糖体を加えることによって、トリプルネガティブ乳がんの再発を予防できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幹細胞の性質を持つ、いわゆる「がん幹細胞」の細胞集団の中に、抗がん剤などの治療に対して最も耐性を示す亜集団を見いだして、取り出すことに成功した。さらに、古くより心不全の治療に用いられてきた強心配糖体を用いることにより、この治療抵抗性のがん幹細胞亜集団を死滅させられることを見いだした。本知見は、強心配糖体を組み合わせた術前化学療法を行うことにより、乳がん再発を予防できる可能性を示し、乳がんの撲滅に貢献できることが期待される。今後、1細胞ごとのゲノム変異の解析を継続し、ゲノム変異によるがん細胞の不均一性と、がん幹細胞を頂点とする機能的不均一性の統合的理解へつなげる。

研究成果の概要(英文)：To unveil the most drug-resistant cell population among cancer stem cells derived from triple-negative breast cancer tissues, we performed single-cell RNA sequencing using patient samples. We named the cell population that showed characteristics similar to mammary progenitor cells "ancestor-like cancer stem cells." We demonstrated that ancestor-like cancer stem cells are the most resistant to anticancer drugs. We found that they strongly express a plasma membrane protein, FXD3, which protects the Na-K pump on the plasma membrane. Furthermore, we showed that cardiac glycosides, Na-K inhibitors, and old drugs for cardiac failure can kill FXD3-positive ancestor-like cancer stem cells. These results suggest that adding cardiac glycosides to preoperative adjuvant chemotherapy may prevent the recurrence of triple-negative breast cancer.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん幹細胞 トリプルネガティブ乳がん シングルセル 不均一性 治療抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

近年二つの大きな流れから、固形がんのがん組織は、多種多様ながん細胞を含む非常に不均一な細胞集団から成り立っている(intratumoral heterogeneity)ことがわかっている(*Cell Stem Cell*, 14, p275, 2014; *Cell Stem Cell*, 17, p260, 2015)。一つの流れはゲノム解析の飛躍的進歩により、ヒトがん組織内に蓄積されているゲノム遺伝子変異の実体が明らかにされたことである。もう一つの流れは、幹細胞生物学の進展とともに、セルソーティングなどを用いたがん細胞の機能的解析から、がん組織も正常組織のごとくに、少数の幹細胞性をもつがん細胞(いわゆるがん幹細胞様細胞)を頂点としたヒエラルキーを持った不均一な細胞集団から構成されることがわかったことである。この二つの流れは、がん治療の考え方に大きな転換を迫るものであった。

ドライバーとなるゲノム変異が見つければ、それを標的とする分子標的薬が有効である。また例えば予後の悪いトリプルネガティブタイプの乳がんにおいて、約5%に見つかる *BRCA* 変異が認められる症例に対して、合成致死を起こす PARP 阻害剤が効果を期待できることも分かってきた。ゲノム変異を検索し、個々の患者に現時点で最適の治療を行うゲノム医療がごく最近保険適用となり、これまで治療法がなかった難治がん患者に福音をもたらしている。一方で、ゲノム医療の限界も見えてきている。トリプルネガティブ乳がんその他大多数の症例については、分子標的薬による治療を考慮できる明らかなゲノム変異はほとんど見つかっていない。加えて分子標的薬が有効でも、数ヶ月もしくは数年の間に、耐性変異をもつがん細胞が増殖して再発するため、患者は不幸な転帰をとる。がん幹細胞様細胞は、従来型の抗がん剤のみならず、分子標的薬による治療にも抵抗性であるため、治療後も残存し、再発の温床になる(*Cell Stem Cell*, 24, p25, 2019)。そのため、がんを根絶して再発を免れるためには、がん幹細胞様細胞を標的とした治療を行うことが重要である。しかし、現時点でがん幹細胞様細胞を標的とする治療法は確立されておらず、アンメットニーズである。

ここ数年の間、研究代表者を含め世界中で研究が行われた結果、がん幹細胞様細胞は、がん組織内の微小環境(いわゆるがん幹細胞ニッチ)の中で、自律的に生きながらえていることがわかってきた(*Cell Stem Cell* 16, p225, 2015; 業績 1,5,6,7,10,11,12,13,15;投稿中)。がん幹細胞様細胞は、ニッチとなるがん細胞や、自身が産生する増殖因子やサイトカインを用いて、幹細胞性を保ち自己複製する。

研究代表者は世界に先駆けて、IGF2 の受容体 IGF1R、またはセマフォリンの受容体 NP1 が、乳がんのがん幹細胞様細胞に特異的に発現しており、がん幹細胞性の賦与に重要な役割を果たすことを見出した(業績 5,10,15)。IGF1R シグナルは未分化能を維持する転写制御因子 ID1 を誘導する(図1)。NP1 シグナルはがん幹細胞様細胞の対称性分裂を起こす(図2)。それぞれ異なるメカニズムでがん幹細胞様細胞を維持している。

IGF1R<sup>high</sup> もしくは NP1<sup>high</sup> 細胞集団はそれぞれがん組織の全細胞数の-5%にすぎない。この少数の細胞集団が一部の重なりをもって、一つのがん組織内に独立した二大がん幹細胞ヒエラルキーを構築していると考えられる(図3)。この IGF1R<sup>high</sup> と NP1<sup>high</sup> 細胞集団の重なりが存在し、ヒエラルキーの頂点にあると考えられる親玉がん幹細胞の実体は、未だ不明である。そのため親玉がん幹細胞、通常のがん幹細胞、そして分化したがん細胞が構築するヒエラルキーの実体やその分子メカニズムが不明であり、真にがん治療の標的とすべき分子が見逃されている可能性が大きい

さらにゲノム遺伝子変異の蓄積と、がん幹細胞様細胞を起点とするヒエラルキーは、これまで別々に解析されてきたため、統一的な解釈が得られていない。例えばこれまでのバルクのゲノム遺伝子変異の解析からは、高い増殖能を獲得したクローンに存在する遺伝子変異が主に発見されてきた。しかし少数のがん幹細胞様細胞を含む増殖能が低めのクローンに蓄積されている、重要なゲノム変異は見逃されてきた可能性が大いに考えられる。

加えて、がん幹細胞様細胞の分画のため必須なセルソーティングにより、解析しているがん

細胞が固形がん組織内で元々どこに存在し、免疫細胞、血管や間質細胞を含む腫瘍微小環境とどのように相互作用していたのかの位置情報が全て失われてしまう。腫瘍微小環境の中で、がん幹細胞ニッチがどのように構築されているのか、遺伝子発現レベルではほとんどわかっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、ヒト乳がんを用い、ゲノム遺伝子変異の蓄積によるがん細胞の不均一性と、幹細胞性を維持するシグナルを指標とした機能的ヒエラルキーを統合的に解明し、がん組織を作り出す、がんという病態の全貌を理解することを大きな目的とする。そして、ゲノム医療の先にある、真にがんを根治できる全く新しい治療概念を確立し、具体的な標的候補の評価を行う。

研究代表者がこれまでに収集した乳がんの患者がん組織由来移植モデル(Patient-derived xenograft:PDX)と、がん幹細胞様細胞を濃縮できる PDX 由来スフェロイド培養を用いる。PDX は、がん患者の体内にあるがん組織を忠実に反映する優れたモデルである(*Cancer Cell* 29, p574, 2016)。乳がん臨床検体のスフェロイド培養ならびに PDX の系は技術的に難易度が高く、本研究のように両方を同時に解析できる研究グループは世界的にも限られており、独自性が高い。

がん組織の高度な不均一性の分子機構を解くには、1細胞に分解して解析することが重要である。本研究のようにがん幹細胞様細胞を濃縮した細胞群を用いて、1細胞ごとに 5,000~1 万の遺伝子発現解析と、1細胞ごとのゲノム遺伝子変異解析を組み合わせる研究は、世界的にも報告がなく独自性が極めて高い。1細胞ごとのゲノム遺伝子変異解析は、技術的な新規性も極めて高く、固形がんでは世界的にまだ報告がない。

## 3. 研究の方法

トリプルネガティブタイプ乳がん PDX(既に収集済み)を使って解析する。IGF1R と NP1 の発現強度により細胞を分画し、それぞれの細胞集団に含まれる~10,000 個の細胞を 1細胞に分離する。1細胞レベルで微量 RNA シークエンスを行う。100~200 個の遺伝子変異を解析可能なゲノム遺伝子パネルを自ら作成して、1細胞レベルで変異解析を行う。親玉がん幹細胞、通常のがん幹細胞、そして分化したがん細胞へと派生する細胞系譜とそれぞれの性質を明らかにし、ゲノム遺伝子変異のリンクについて解明する。

以上より数十の鍵分子候補を選び、同じ検体由来の PDX 腫瘍の凍結切片上で、in situ RNA シークエンスにより鍵分子候補の遺伝子発現を測定する。同時に、空間トランスクリプトームを行って、網羅的に遺伝子発現を解析する。これらの結果を統合させ、ゲノム遺伝子変異と、機能的ヒエラルキーの組織内分布を明らかにし、がん組織不均一性のメカニズムの全貌を解明する。

親玉がん幹細胞、通常のがん幹細胞、そして分化がん細胞特異的な遺伝子変異と標的分子をそれぞれ同定し、真にがんを根治させる新しいコンセプトの「精密医療」の実現を目指す。

### (1) 乳がん PDX を用いた、細胞分画ごとの 1細胞微量 RNA シークエンス解析より得られる、機能的ヒエラルキーの解析:令和 3~5 年度

トリプルネガティブタイプ乳がん(エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、HER2 陰性)は、手術後の再発率が高く、抗がん剤治療に対する反応性も鈍く、予後が悪い(*Ann Oncol*, 24, p2206, 2013)。本研究ではこのトリプルネガティブタイプ乳がんに関心を絞る。

すでに 2 検体を用いて Fluidigm の C1 single cell-prep system により微量 RNA シークエンスを行い、SEURAT (<https://satijalab.org/seurat/>)を用いたバイオインフォマティクス解析を行った。その結果、親玉がん幹細胞と通常のがん幹細胞を区別できる膜タンパク質 FXYD3 の同定に成功した。NP1 もしくは IGF1R と組み合わせ、IGF1Rhigh FXYD3high もしくは NP1high FXYD3high は親玉がん幹細胞、IGF1Rhigh FXYD3low もしくは NP1high FXYD3low は、

通常のがん幹細胞を分画できる。

さらに3検体を用い、より多くの細胞数を解析できる Chromium system を用いて同様に解析する。5検体分のデータを統合して、親玉がん幹細胞と通常のがん幹細胞の性質を詳細に解析し、鍵となる親玉がん幹細胞の真の分子標的を同定し、その機能解析を行う。

- (2) 乳がん PDX を用いた、細胞分画ごとの1細胞ゲノム遺伝子変異解析より得られる、ゲノム遺伝子変異の不均一性の解明: 令和 3~5 年度

すでに1.で用いる3検体を用いて IGF1R<sup>high</sup>, IGF1R<sup>low</sup>, NP1<sup>high</sup>, NP1<sup>low</sup> をセルソーティングにより分画し、エクソームシーケンスを行った。ここからそれぞれの分画に濃縮する変異をもつがん遺伝子がん抑制遺伝子群を 100-200 個程度選びだし、ゲノム遺伝子パネルを作成する。ごく最近市場に出されたタペストリを用いて、~10,000 細胞の1細胞ごとに、ゲノム遺伝子パネルに含まれる遺伝子の変異とともに一つの膜タンパク質 FXYD3 の発現レベルを解析する。 (<https://designer.missionbio.com/catalogpanels/BRCA?download=true>)

見出されたゲノム遺伝子変異と、がん幹細胞様細胞の性質との関わりなど、ゲノム遺伝子変異による不均一性と機能的ヒエラルキーのリンクを詳細に調べる。がん幹細胞特異的なドライバー変異候補を見だし、機能解析を詳細に行う。

- (3) 機能的ヒエラルキーとゲノム遺伝子変異の不均一性に起因するがんの病態の解明と、新しいコンセプトに基づくがん根治のための治療法の確立: 令和 3~5年度

鍵分子候補の機能解析は、分子生物学、細胞生物学的手法により、個別に詳細に行う。患者検体スフェロイド培養やPDXを用い、ノックダウン、ノックアウト、過剰発現させて腫瘍形成、転移能などを調べる。分子標的や診断バイオマーカーとしての可能性を評価し、全く新しいコンセプトに基づくがん根治を真にもたらす革新的な精密医療を検討する。

#### 4. 研究成果

トリプルネガティブ乳がん組織内のがん幹細胞集団内に潜んでいる、最も治療抵抗性のがん幹細胞亜集団を見つけ出すため、患者様由来のがん組織を用いた。NRP1 もしくは IGF1R に対する抗体を用いて、がん幹細胞を濃縮したのち、バラバラにして、シングルセル RNA シーケンスを行い、1細胞ごとに発現している遺伝子を網羅的に解析した。その結果、NRP1 もしくは IGF1R 抗体によって濃縮されたがん幹細胞集団は、5つのクラスター(集団)に分かれることを見いだした。クラスター1および2に分類されたがん幹細胞は、トリプルネガティブ乳がんが発生するとされる、乳腺前駆細胞とよく似た性質を示していたため、「祖先がん幹細胞」と名づけた。

さまざまな解析の結果、祖先がん幹細胞は抗がん剤に対して最も治療抵抗性を示すことがわかった。また、細胞膜タンパク質 FXYD3 を強く発現するため、FXYD3 に対する抗体を用いて取り出せることもわかった。FXYD3 は、Na イオンを細胞外へ排出し K イオンを細胞内へ取り込む Na-K ポンプを細胞膜上で保護する役割を持っている。Na-K ポンプの阻害剤である強心配糖体を投与すると、祖先がん幹細胞の治療抵抗性が弱まって、抗がん剤で死滅させられることがわかった。

最後に、術前全身治療前後のトリプルネガティブ乳がん組織を調べた結果、治療に反応せず残存したがん細胞が、強く FXYD3 を発現していた。これらの結果から、術前全身治療の際に強心配糖体を加えることによって、トリプルネガティブ乳がんの再発を予防できる可能性が示された。

がん幹細胞を頂点として階層性を伴う不均一性と、ゲノム遺伝子変異による不均一性については、今後さらなる解析を継続する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Murayama Takahiko, Takeuchi Yasuto, Li Mengjiao, Marcela Rojas Chaverra N., Nishimura Tatsunori, Nakata Asuka, Ishikawa Satoko, Suzuki Yutaka, Sugano Sumio, Kanemaki Masato T., Okamoto Koji, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 112
2. 論文標題 MCM10 compensates for Myc induced DNA replication stress in breast cancer stem like cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14776	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 Takeuchi Yasuto, Kimura Natsuko, Murayama Takahiko, Machida Yukino, Nishimura Tatsunori, Wang Yuming, Li Mengjiao, Suzuki Takeshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 118
2. 論文標題 The membrane-linked adaptor FRS2 fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103658118	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 Lee Jin, Chen Xiaoxi, Wang Yuming, Nishimura Tatsunori, Li Mengjiao, Ishikawa Satoko, Daikoku Takiko, Kawai Junya, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 584
2. 論文標題 A novel oral inhibitor for one-carbon metabolism and checkpoint kinase 1 inhibitor as a rational combination treatment for breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 7 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.11.001	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 Yiming Rehemam, Takeuchi Yasuto, Nishimura Tatsunori, Li Mengjiao, Wang Yuming, Meguro Horike Makiko, Kohno Takashi, Horike Shin ichi, Nakata Asuka, Gotoh Noriko	4. 巻 112
2. 論文標題 MUSASHI 2 confers resistance to third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3810 ~ 3821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15036	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 Kozawa Kei, Sekai Miho, Ohba Kenji, Ito Shoko, Sako Hiroaki, Maruyama Takeshi, Kakeno Mai, Shirai Takanobu, Gotoh Noriko, Miyai Yuki, Kaibuchi Kozo, Enomoto Atsushi, Fujita Yasuyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 The CD44/COL17A1 pathway promotes the formation of multilayered, transformed epithelia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3086 ~ 3097.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.04.078	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 Makita Haruna, Endo Kazuhira, Kasahara Yoshiya, Nakata Asuka, Moriyama-kita Makiko, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Gotoh Noriko, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Xenografts derived from patients with head and neck cancer recapitulate patient tumour properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 385-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.12646	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 Hirano Mitsuhiro, Imai Yoichi, Kaito Yuta, Murayama Takahiko, Sato Kota, Ishida Tadao, Yamamoto Junichi, Ito Takumi, Futami Muneyoshi, Ri Masaki, Yasui Hiroshi, Denda Tamami, Tanaka Yukihisa, Ota Yasunori, Nojima Masanori, Kamikubo Yasuhiko, Gotoh Noriko, Iida Shinsuke, Handa Hiroshi, Tojo Arinobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 110-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-021-01909-7	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 Baba Tomohisa, Yoshida Takeshi, Tanabe Yamato, Nishimura Tatsunori, Morishita Soji, Gotoh Noriko, Hirao Atsushi, Hanayama Rikinari, Mukaida Naofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 322-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03587-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 Sato Wataru, Ikeda Kazuhiro, Gotoh Noriko, Inoue Satoshi, Horie Kuniko	4. 巻 624
2. 論文標題 Efp promotes growth of triple-negative breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 81 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.071	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 Takeuchi Yasuto, Gotoh Noriko	4. 巻 114
2. 論文標題 Inflammatory cytokine enriched microenvironment plays key roles in the development of breast cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1792 ~ 1799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15734	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 Ishizaki Takeru, Takeuchi Yasuto, Ishibashi Kojiro, Gotoh Noriko, Hirata Eishu, Kuroda Kosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Cryopreservation of tissues by slow-freezing using an emerging zwitterionic cryoprotectant	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23913-3	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 Noritaka, Okada Hikari, Yamaguchi Kiyoshi, Seki Masahide, Matsubara Daisuke, Gotoh Noriko, Suzuki Yutaka, Furukawa Yoichi, Yamashita Taro, Inoue Jun-ichiro, Kaneko Shuichi, Sakamoto Takeharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Mint3-depletion-induced energy stress sensitizes triple-negative breast cancer to chemotherapy via HSF1 inactivation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-06352-4	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 Li Mengjiao, (37 et al), Gotoh Noriko	4. 巻 133
2. 論文標題 FXD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI166666	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 Relvas Carlos E. M., Nakata Asuka, Chen Guoan, Beer David G., Gotoh Noriko, Fujita Andre	4. 巻 21
2. 論文標題 A model-based clustering algorithm with covariates adjustment and its application to lung cancer stratification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Bioinformatics and Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0219720023500191	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 Wang Yuming, Hongu Tsunaki, Nishimura Tatsunori, Takeuchi Yasuto, Takano Hiroshi, Daikoku Takiko, Yao Ryoji, Gotoh Noriko	4. 巻 674
2. 論文標題 Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme MTHFD2 facilitates mammary gland development during pregnancy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 183 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.06.074	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 Noguchi Masafumi, Kohno Susumu, Pellattiero Anna, Machida Yukino, Shibata Keitaro, Shintani Norihito, Kohno Takashi, Gotoh Noriko, Takahashi Chiaki, Hirao Atsushi, Scorrano Luca, Kasahara Atsuko	4. 巻 14
2. 論文標題 Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma-resistant cell line	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05768-2	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 -



〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来モデル及びマウスモデルを用いたがん幹細胞、微小環境構築の解明
3. 学会等名 患者由来がんモデル研究会 シンポジウム「患者由来がん細胞の三次元培養を組み合わせたがんの本態解明の研究」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 シンポジウム 「新たな3Dバイオロジーと組織解析テクノロジーを組み合わせたがん征圧への道」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 新薬開発へ向けた産学連携の問題点と将来展望
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 後藤典子
2. 発表標題 Key molecular targets in cancer stem-like cells in triple-negative breast cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 コアシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 スフェロイド・オルガノイド培養を用いた腫瘍細胞不均一性の解明
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 日本癌学会合同シンポジウム「臨床を見据えたがんの基礎研究 最新のトピックス」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん幹細胞
3. 学会等名 第2回日本チャールス・リバー・ウェビナー(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来がん三次元培養によるマイ・メディシン
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 「My Medicine (マイ・メディシン) テクノロジーとともに開く新時代の医療」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 トリプルネガティブタイプ乳がん臨床検体のスフェロイド培養から明らかになってきた「親玉がん幹細胞」
3. 学会等名 第4回がん三次元培養研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 トリプルネガティブタイプ乳がんの親玉がん幹細胞-root-Cancer stem cells
3. 学会等名 日本患者由来がんモデル学会学術集会2022シンポジウム 「がん三次元培養を活用したがんの分子機構の解明」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん幹細胞を標的とするがんの治療と予防戦略
3. 学会等名 文部科学省 学術変革領域研究2022年市民公開シンポジウム「生命現象に迫るサイエンスー最先端の技術・装置で明らかにする生命のしくみ」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Microenvironment creates premalignant mammary tissues and therapy-resistant persistent tumor cells in breast cancer
3. 学会等名 女性科学者シンポジウム 第81回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 トリプルネガティブ乳がん幹細胞の起源ルミナル前駆細胞は、Na <sup>+</sup> ポンプFX <sub>YD3</sub> を利用し抗がん剤耐性を獲得する
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんの微小環境ニッチと腫瘍不均一性解明による新たな標的治療の可能性
3. 学会等名 第32回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 FX1X3, a subunit of Na <sup>+</sup> pump, determines the origin of triple-negative breast cancer stem-like cells, the preeminent driver of drug resistance
3. 学会等名 The 19th Stem Cell Research Symposium（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 One carbon代謝と肺転移
3. 学会等名 第9回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 一炭代謝酵素が制御する腫瘍免疫におけるポリアミン代謝
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 シンポジウム 「ポリアミン研究の最前線」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 FXVD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 シンポジウム 「最先端テクノロジーを駆使した治療抵抗性がん微小環境の解明」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん間質細胞CAF由来因子によるがん幹細胞の浸潤、骨転移
3. 学会等名 日本患者由来がんモデル学会学術集会2023シンポジウム 「がん三次元培養研究の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niches
3. 学会等名 第41回札幌がん国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 FXVD3 functionally demarcates an ancestral cancer stem cell subpopulation with features of drug tolerant persisters
3. 学会等名 第18回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Breast tumor microenvironment regulated by mitochondrial one-carbon metabolism
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術集会 Symposia on Specific Tumors “Frontiers of Breast and Ovarian Cancers (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん幹細胞とその治療戦略
3. 学会等名 第31回日本医学会総会 Late Breaking Session (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 後藤 典子、藤田 直也	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 220
3. 書名 がん微小環境に1細胞レベルで挑む	

1. 著者名 後藤 典子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 120
3. 書名 医学のあゆみ 「乳腺のオルガノイドによるマイ・メディスン」 がん幹細胞研究の立場から	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん幹細胞の分画方法	発明者 後藤典子、西村建徳、LI Mengjiao	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-12049	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	鈴木 穰 (Suzuki Yutaka) (40323646)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授  (12601)	
研究分担者	岡本 康司 (Okamoto Koji) (80342913)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長  (82606)	
研究分担者	廣瀬 遥香 (Hirose Haruka) (90764754)	名古屋大学・医学系研究科・助教  (13901)	

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			
米国	シドニー大学	カロリンスカ研究所	Fudan University	他12機関