

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09342

研究課題名(和文) 抗癌標的分子GGCT阻害によるグルタチオン関連分子変動の網羅的解明

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of glutathione-related molecular changes induced by inhibition of GGCT

研究代表者

影山 進 (Kageyama, Susumu)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：50378452

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)：(1) GGCTノックダウンによる γ -グルタミル回路構成酵素の発現に有意な変動は見いだせなかった。(2) γ -グルタミル回路構成酵素の発現とGGCT阻害剤の感受性との間には相関は見られなかった。(3) GGCTファミリーであるCHAC1・CHAC2・GGACTのノックダウンでは癌細胞増殖抑制を呈した。しかし、これらは正常細胞の増殖阻害も呈し、癌治療標的分子としては不適と思われた。(4) 腎癌細胞株では、Pro-GA投与で細胞内GSH低下を認めた。さらにはNACまたは外因性GSHにより救済効果が見られたことから、GGCT阻害による細胞傷害は細胞内GSHの減少・活性酸素種増加によると推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グルタチオン関連酵素からは、GGCT抗癌治療の予後予測バイオマーカーを同定することが出来なかったが、本研究により、GGCT抗癌作用の一端を明らかにすることが出来た。

研究成果の概要(英文)：(1) The expression patterns of the γ -glutamyl cycle component enzyme groups (GGT, GCLM, GCLC, GSS, and OPLAH) were examined by GGCT knockdown, and no significant changes were found. (2) A comparison of the expression of enzymes constituting the γ -glutamyl cycle and sensitivity to the GGCT inhibitor showed no specific correlation. (3) Knockdown of CHAC1, CHAC2, and GGACT, which are known as the GGCT family genes, showed similar inhibition of cancer cell proliferation as GGCT. However, these three genes showed growth inhibition in normal cells, suggesting that GGCT is still the best target molecule for cancer therapy. (4) In renal cancer cell lines, a decrease in intracellular glutathione was observed upon Pro-GA treatment. Furthermore, the rescue effect of NAC or exogenous glutathione was confirmed, suggesting that the mechanism of cell injury by GGCT inhibition is a decrease in intracellular glutathione followed by an increase in reactive oxygen species (ROS), leading to cell death.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード： γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ グルタチオン 抗癌療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

われわれは治療標的探索として膀胱癌手術標本のプロテオーム解析を行い、その結果、GGCT (γ -glutamylcyclotransferase) が癌細胞で高発現し細胞増殖促進に関わることを、また、ノックダウンにより癌増殖抑制を呈することを世界で初めて報告した (Kageyama S, et al., Proteomics Clin Appl, 2007)。一方、正常由来細胞ではノックダウンによる増殖抑制は見られないため、GGCT が有用な癌治療標的になりうると考えた。以来研究を重ね、癌における GGCT の関与について数多くの成果報告を行ってきた (Uejima D, et al., Anticancer Res, 2011; Ohno Y, et al., FEBS J, 2011; Matsumura K, et al., BMC Cancer, 2016; Taniguchi K, et al., Am J Cancer Res, 2018、など多数)。また、GGCT 酵素活性測定試薬 LISA-101 (Yoshiya T, et al., Org Biomol Chem 2015) や GGCT 阻害剤 (Pro-GA) を開発した。さらには、担癌マウスへの Pro-GA 腹腔内投与による癌治療効果を明らかにしてきた (Li H, et al., ChemMedChem, 2018)。

GGCT はグルタチオン (γ -Glu-Cys-Gly, GSH) 代謝に関わる γ -グルタミル回路の酵素群の一つで (図 1) 1970 年代から酵素活性自体は知られていたが、その遺伝子座は今世紀に入りようやく同定された (Oakley, J Bio Chem, 2008)。GGCT は γ -Glu-アミノ酸という生体内では特異なジペプチドを選択的に基質とする。したがって、GGCT 阻害の影響はグルタチオン周辺の代謝経路に強く影響を及ぼすことは想像に難くない。グルタチオンは癌細胞の耐ストレス能や薬剤耐性に関わることがすでに知られているが、この経路を主たる標的とした治療応用は未だ存在しない。

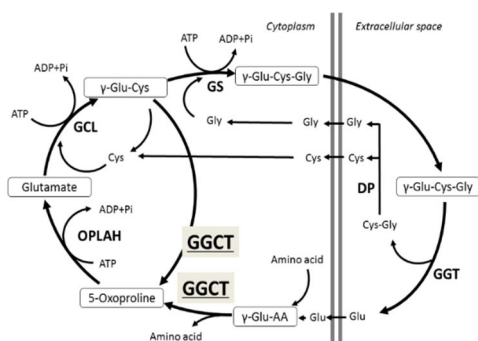


図 1 γ -グルタミル回路
(Kageyama S, et al., Int J Mol Sci, 2018)

われわれはこれまでに GGCT ノックダウン PC3 細胞のメタボローム解析を行ってきた。そこではグルタチオンの減少とともにその構成アミノ酸であるシステインが著減した。また、システインに代謝される得るセリン・メチオニンや中間代謝物も著しく減少していた。この結果は GGCT 阻害によるグルタチ

オン関連代謝の強い変動が細胞増殖抑制発現へのトリガーとなっている可能性を示唆している。以上より、GGCT 阻害を受けた癌細胞ではグルタチオンおよび周辺代謝物がどのように変動しているのか、また、そこに関与する分子は何か、との疑問に至った。

GGCT は抗癌分子標的としての探索の歴史が浅く、新規性の高い標的である。有害事象の面では siRNA の局所・全身投与、Pro-GA の腹腔内投与など in vivo 実験での異常は認めていない (Hama S, et al., Cancer Gene Ther, 2012; Ran R, J Pharm Sci, 2014; Li H, et al., ChemMedChem, 2018)。また、GGCT はグルタチオン周辺酵素の中で唯一欠損症が報告されていない遺伝子である。正常細胞では GGCT の機能を阻害しても正常組織の機能は保たれるようである。既存の薬剤では癌特有の代謝変動に作用機序を持つ分子標的薬は少ない。「がん特有な代謝の阻害薬」の創製は既存の作用機序にはない独創性を有しており、従来薬との併用治療としても有用であろうと想像される。

2. 研究の目的

本研究では GGCT 阻害による細胞内のグルタチオン周辺代謝の変化を網羅的に解析する。このことは安全な GGCT 標的抗癌治療の開発や効果予測バイオマーカーの探索において必須の研究であり、臨床応用への早期実現に向けた重要なステップである。

3. 研究の方法

(1) Pro-GA 投与細胞におけるメタボローム解析

前立腺癌細胞株 PC3 に Pro-GA を投与し、非投与 (対照) 投与 6 時間後、投与 12 時間後、投与 24 時間後、のグルタチオン周辺代謝物を測定した。メタボローム測定はヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社 (山形県鶴岡市) に委託した (Basic Scan)。

(2) GGCT ノックダウン細胞におけるトランスクリプトーム解析

HeLa, MCF7, PC3 および T24 の 4 種の癌細胞株を試料として、GGCT ノックダウンによる γ -グルタミル回路構成酵素遺伝子の mRNA を定量的 PCR で測定した。

(3) Pro-GA による細胞増殖抑制効果と GGCT 周辺酵素の発現程度の比較

Pro-GA の効果予測指標を探索する目的で、各種細胞の IC50 と GGCT 周辺酵素発現の比較を行った。IC50 はすでに当研究室でこれまでに取得していたデータを用いた。細胞株ごとの GGCT

周辺酵素の発現レベルは福島医大トランスレーショナルリサーチ機構（福島県福島市）が保有するがん細胞株 RNA 発現結果データベースを使用した。

(4) GGCT ファミリー酵素(CHAC1, CHAC2, GGACT)ノックダウンによる細胞増殖抑制効果の検討

近年、GGCT には類縁タンパク質が知られてきている。CHAC1 と CHAC2 は "glutathione specific GGCT" と定義されており、グルタチオンを 5-オキソプロリンと Cys-Gly に分解する。GGACT (-glutamylalanine cyclotransferase) は、 -グルタミルリジンと 5-オキソプロリンとリジンに分解する。いずれの酵素も細胞増殖に関する知見は少ない。

基質・産物が類似するこれらの酵素をノックダウンすることで、GGCT と同様に細胞増殖を抑制するか否かを検討した。siCHAC1、siCHAC2 および siGGACT は QIAGEN 社（ドイツ）より購入した。細胞増殖アッセイは WST-8（同仁化学研究所、Cell Counting Kit-8）を用いた。

(5) Pro-GA 投与腎癌細胞株でのグルタチオン測定

腎癌細胞株 SW839 および VMRC-RCW を試料とした。まずは抗 GGCT 抗体（6.1E 抗体、コスモバイオ）を用いてウエスタンブロットでこれらの細胞が GGCT 発現陽性であることを確認した（データ非表示）。つぎに Pro-GA の IC50 を測定した。つづいて、GSH-Glo Glutathione Assay（プロメガ社）を用いて、Pro-GA 処理によるグルタチオンの変動を確認した。最後に Pro-GA と併用して活性酸素種（ROS）の還元剤とされている N-アセチルシステイン（NAC）およびグルタチオンを投与し、これらによる Pro-GA 効果の救済の有無を確認した。本研究でも細胞増殖アッセイは WST-8 を用いた。

4. 研究成果

(1) Pro-GA 投与細胞におけるメタボローム解析

PC3 細胞における 非投与（対照） 投与 6 時間後、 投与 12 時間後、 投与 24 時間後のメタボロームを測定した。GGCT が基質とする -グルタミルジペプチド（ -Glu-AA）は -グルタミル回路内の -Glu-Cys も含めて複数の -Glu-AA（図中の青色背景部）が蓄積しており、このことから GGCT が Pro-GA により効率よく阻害されていることが確認できた。（図 2）

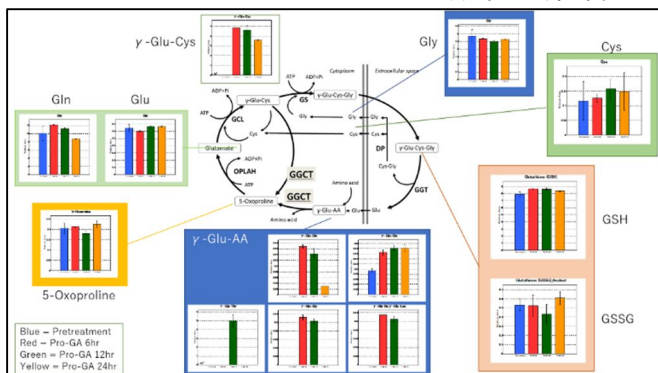


図 2 Pro-GA 投与 PC3 細胞における代謝物の経時的変化。

しかしながら、 -グルタミル回路のその他の代謝物については、多少の変動を認めるものの、有意な変動は認められなかった。このことは、われわれが以前に行っていた PC3 細胞への GGCT ノックダウンによるメタボローム解析の結果とは一致しないものであった。ノックダウンと Pro-GA 投与とでは代謝変動が見られる経過時間が異なるものと考えられた。

(2) GGCT ノックダウン細胞におけるトランスクリプトーム解析

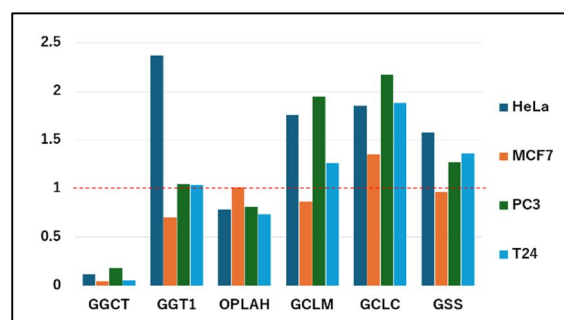


図 3 GGCT ノックダウンによる -グルタミル酵素の遺伝子発現の変動。

ネガティブコントロール siRNA (AllStars Negative control siRNA (QIAGEN)) をトランスフェクションした各細胞のトランスクリプトを 1 とした時の相対値で表した（図 3）。

すべての細胞で GGCT はきわめて低値を示しており、GGCT ノックダウンの効率は高いことが確認された。OPLAH ではやや発現低下、GCLC では発現増加がみられるものの、軽度にとどまった。GGT、GCLM、GSS ではすべての細胞に一致する変動傾向は得られなかった。

(3) Pro-GA の細胞増殖抑制効果と GGCT 周辺酵素の発現程度の比較

当研究室で保有している多数のがん細胞株 IC50 値とグルタチオン周辺酵素との相関を比較した。細胞株は IC50 値の順に掲示した。各細胞における各酵素の遺伝子発現（mRNA 発現）は、データベース上で定性的に示されており（高、中、低発現）それらを図示した。（図 4）

Pro-GA の IC50 値との一定の相関は得られず、GGCT を含む各酵素の発現程度が Pro-GA の効果予測バイオマーカーとはなり得なかった。

細胞株名	IC50(μM)	GGCT	GGT	OPLAH	GS	GCLC	GCLM
NCI-H437	58.4	赤	青	n/a	n/a	青	赤
UM-UC-3	63.3	赤	青	n/a	n/a	青	赤
ACHN	66.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
PC3	74.0	赤	青	n/a	n/a	青	赤
EBC-1	77.9	赤	青	n/a	n/a	青	赤
U-2 OS	78.9	赤	青	n/a	n/a	青	赤
SW837	81.7	赤	青	n/a	n/a	青	赤
SW 1990	84.2	赤	青	n/a	n/a	青	赤
NCI-H1573	88.6	赤	青	n/a	n/a	青	赤
VMRC-RCW	99.00	赤	青	n/a	n/a	青	赤
U-87 MG	100.3	赤	青	n/a	n/a	青	赤
T98G	102.6	赤	青	n/a	n/a	青	赤
PANC-1	113.9	赤	青	n/a	n/a	青	赤
DU145	114.2	赤	青	n/a	n/a	青	赤
LNCap FGC	115.3	赤	青	n/a	n/a	青	赤
HCT 116	116.9	赤	青	n/a	n/a	青	赤
MDA-MB-231	121.2	赤	青	n/a	n/a	青	赤
A-549	123.6	赤	青	n/a	n/a	青	赤
HOS	127.8	赤	青	n/a	n/a	青	赤
T-47D	131.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
BxPC-3	135.4	赤	青	n/a	n/a	青	赤
HT-29	143.2	赤	青	n/a	n/a	青	赤
MG-63	145.7	赤	青	n/a	n/a	青	赤
MIA PaCa-2	148.1	赤	青	n/a	n/a	青	赤
SW 1088	149.6	赤	青	n/a	n/a	青	赤
HeLa	151.8	n/a	青	n/a	n/a	青	赤
H4	154.4	赤	青	n/a	n/a	青	赤
NCI-H1299	162.0	赤	青	n/a	n/a	青	赤
MCF7	165.0	赤	青	n/a	n/a	青	赤
KMRC-1	174.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
Caki-1	177.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
LoVo	180.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
TCCSUP	180.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
A-172	184.2	赤	青	n/a	n/a	青	赤
5637	194.5	赤	青	n/a	n/a	青	赤
RERF-LC-Ad2	198.1	赤	青	n/a	n/a	青	赤
A498	>200	赤	青	n/a	n/a	青	赤
Caki-2	>200	n/a	青	n/a	n/a	n/a	n/a
SW1116	>200	赤	青	n/a	n/a	青	赤
AsPC-1	>200	n/a	青	n/a	n/a	n/a	n/a

図4 IC50 値とグルタチオン周辺酵素発現との相関。
赤：高発現、緑：中等度、青：低発現、n/a = not available data.

(4) GGCT ファミリー酵素ノックダウンによる細胞増殖抑制効果の検討

MCF7、PC3 細胞において、CHAC1、CHAC2、GGACT のノックダウンによる細胞増殖抑制が認められ、その程度は GGCT ノックダウンと同等であった(図5)。これらの遺伝子発現阻害が細胞増殖を有意に抑制することがわかった。

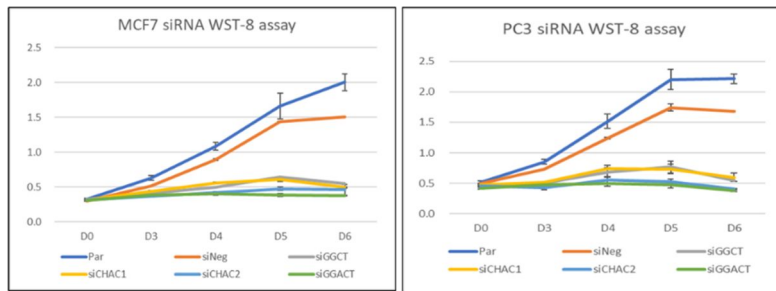


図5 MCF7 および PC3 細胞における GGCT ファミリー遺伝子のノックダウン

続いて、正常組織由来細胞 NHDF において CHAC1、CHAC2、GGACT のノックダウンで増殖抑制を呈するかを検証した。NHDF(normal dermal fibroblast, LONZA 社製)を試料として、siGGCT・siCHAC1・siCHAC2・siGGACT をトランスフェクションした。トランスフェクション後、経時的 (Day 1, 3, 4, 5, 6) に WST-8 アッセイを行い、細胞数を測定した。図6に Day5 における細胞数相対比を示す。無処置細胞(図中 Par)を1とした時の相対値を示した。GGCT ファミリー酵素群 CHAC1、CHAC2、GGACT は癌細胞のみならず、正常細胞でも増殖抑制を呈するため、癌特異的な増殖阻害を求めるには、やはり GGCT を標的とすることが適していると思われた。

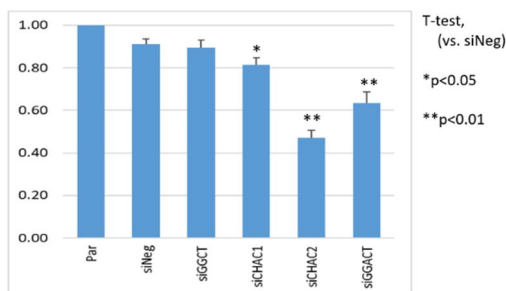


図6 正常組織由来細胞 NHDF での CHAC1, CHAC2, GGACT ノックダウン後の相対細胞数(Day5)

(5) Pro-GA 投与腎癌細胞株でのグルタチオン測定

SW839 および VMRC-RCW 細胞において Pro-GA は濃度依存性に細胞増殖を抑制した。その IC50 はそれぞれ 136 μM、196 μM であった。(図7)

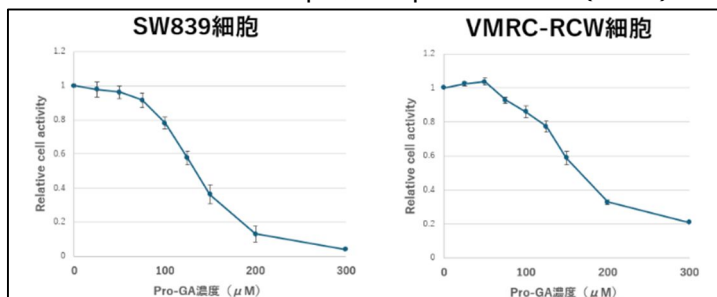


図7 Pro-GA 投与 48hr 後の細胞数。

SW839 および VMRC-RCW 細胞にそれぞれ、100 ~ 225 μM の Pro-GA を処理し、6 時間後にグル

タチオンを測定したところ、両細胞ともに有意な細胞内グルタチオンの低下を認めた。(図8)

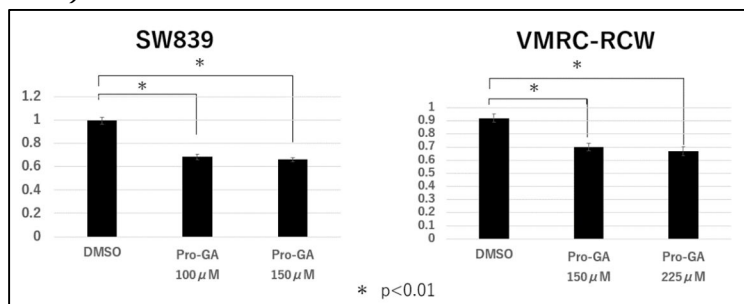


図8 Pro-GA 投与6時間後のグルタチオン定量

次に ROS 還元剤とされている NAC およびグルタチオンを Pro-GA 処理に併用したところ、Pro-GA による細胞増殖抑制効果がキャンセルされ、対照細胞と同等の細胞増殖に復した。(図9) なお、Pro-GA 濃度は、SW839 細胞には 150 μM、VMRC-RCW 細胞には 225 μM とした。また、NAC およびグルタチオンは 500 μM を投与した。

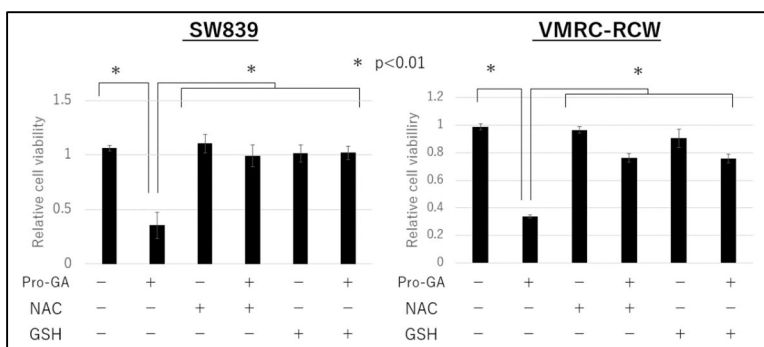


図9 Pro-GA に対する NAC およびグルタチオンによる救済実験 (GSH = グルタチオン)

まとめ

GGCT ノックダウンによる -グルタミル回路構成酵素群 (GGT、GCLM、GCLC、GSS、OPLAH) の発現挙動を調べたところ、GCLC は発現増加、OPLAH は発現低下の傾向を示したものの、有意な変動は見いだせなかった。

-グルタミル回路構成酵素群の発現と GGCT 阻害剤の感受性を比較検討したところ、mRNA 発現の程度と Pro-GA IC50 値との間には特に相関は見られず、GGCT 関連酵素の発現程度は Pro-GA の効果予測因子とはなり得なかった。

GGCT ファミリーと位置付けられている CHAC1・CHAC2 および GGACT につき、それぞれのノックダウンによる効果を確認したところ、GGCT と同様の細胞増殖抑制を呈した。しかしながら、GGCT ノックダウンでは正常由来細胞において増殖阻害を呈さないが、これら 3 遺伝子では正常細胞の増殖阻害を呈し、癌治療標的分子としては、やはり GGCT が最適であると思われた。

腎癌細胞株では、Pro-GA 投与による細胞内グルタチオン低下を認めた。さらには NAC または外因性グルタチオンによる救済効果を確認したことから、GGCT 阻害による細胞傷害は細胞内グルタチオンの減少から活性酸素種 (ROS) 増加を経て、細胞死に至るといった機序が推察された。

以上の研究結果から、GGCT 阻害治療は細胞内の GSH 産生を減じることに主たる作用を持つこと、一方、GGCT 感受性を GGCT 関連酵素群や代謝物の多寡では予測できず、効果予測バイオマーカーを同定することが出来なかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujiwara Ryo, Kageyama Susumu, Yuasa Takeshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Developments in personalized therapy for metastatic renal cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Expert Review of Anticancer Therapy	6. 最初と最後の頁 647 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737140.2022.2075347	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 Horii Tsunehito, Jonin Kazuyoshi, Kageyama Susumu, Yoshida Tetsuya, Kobayashi Kenichi, Minato Hiroshi, Ueda Joe, Tsujimoto Hiroyuki, Hagiwara Akeo, Ichikawa Hiroshi, Kawauchi Akihiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Regeneration of Functional Bladder Using Cell-seeded Amnion and P(LA/CL) Scaffolds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 968 ~ 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2022.0078	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 II HIROMI, TANIGUCHI KEIKO, YOSHIYA TAKU, NOHARA YUKIE, KAGEYAMA SUSUMU, KAWAUCHI AKIHIRO, NAKATA SUSUMU	4. 巻 42
2. 論文標題 The -Glutamylcyclotransferase Inhibitor Pro-GA Induces an Antiproliferative Effect Through the Generation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4311 ~ 4317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15931	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 Wada Akinori, Narita Mitsuhiro, Nagasawa Masayuki, Kusaba Takuto, Kubota Shigehisa, Yoshida Tetsuya, Johnin Kazuyoshi, Kawauchi Akihiro, Kageyama Susumu	4. 巻 24
2. 論文標題 Androgen receptor axis?targeted agents are not superior to conventional hormonal therapy for treatment of metastatic prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 333 ~ -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13453	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 Kageyama Susumu, Yoshida Tetsuya, Kobayashi Kenichi, Wada Akinori, Nagasawa Masayuki, Kubota Shigehisa, Kusaba Takuto, Jo Fumiyasu, Nakagawa Shota, Johnin Kazuyoshi, Narita Mitsuhiro, Kawauchi Akihiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic nutritional index of early post?pembrolizumab therapy predicts long?term survival in patients with advanced urothelial carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 49 ~ -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13635	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 Masugi-Tokita Miwako, Kubota Shigehisa, Kobayashi Kenichi, Yoshida Tetsuya, Kageyama Susumu, Sakamoto Hiroataka, Kawauchi Akihiro	4. 巻 509
2. 論文標題 Spinal Transection Switches the Effect of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 7 from the Facilitation to Inhibition of Ejaculation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 10 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2022.11.012	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 Kageyama Susumu, Okinaka Yuki, Nishizawa Koji, Yoshida Toru, Ishitoya Satoshi, Shichiri Yasumasa, Kim Chul, Iwata Tsuyoshi, Yokokawa Ryusei, Arai Yutaka, Nishikawa Zenkai, Soga Hiroki, Ushida Hiroshi, Sakano Yuji, Naya Yoshio, Wada Akinori, Nagasawa Masayuki, Yoshida Tetsuya, Narita Mitsuhiro, Kawauchi Akihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Population?based prostate?specific antigen screening for prostate cancer may have an indirect effect on early detection through opportunistic testing in Kusatsu City, Shiga, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3 ~ -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2022.2599	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 Kim Chul, Terado Tokio, Tambe Yukihiro, Mukaisho Ken-Ichi, Kageyama Susumu, Kawauchi Akihiro, Inoue Hirokazu	4. 巻 59
2. 論文標題 Cryptotanshinone, a novel PDK 4 inhibitor, suppresses bladder cancer cell invasiveness via the mTOR/ ?catenin/N?cadherin axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 40 ~ -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2021.5220	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 KAGEYAMA SUSUMU, MAEDA KOKI, KUBOTA SHIGEHISA, YOSHIDA TETSUYA, OSAFUNE TAKASHI, ARAI YUTAKA, SOGA HIROKI, NISHIKAWA ZENKAI, SAKANO YUJI, TAKIMOTO KEITA, KIM CHUL JANG, CHANO TOKUHIRO, KAWAUCHI AKIHIRO	4. 巻 35
2. 論文標題 Single Short Retention Instillation of Pirarubicin Prevents Intravesical Recurrence of Low-risk Non Muscle Invasive Bladder Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12360	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 Taniguchi Keiko, Kageyama Susumu, Moyama Chiami, Ando Shota, Ii Hiromi, Ashihara Eishi, Horinaka Mano, Sakai Toshiyuki, Kubota Shigehisa, Kawauchi Akihiro, Nakata Susumu	4. 巻 29
2. 論文標題 -Glutamylcyclotransferase, a novel regulator of HIF-1 expression, triggers aerobic glycolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 37 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-020-00287-0	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 Takagi Hiroko, Moyama Chiami, Taniguchi Keiko, Ando Kota, Matsuda Ryohei, Ando Shota, Ii Hiromi, Kageyama Susumu, Kawauchi Akihiro, Chouha Nora, D'saubry Laurent, Nakata Susumu	4. 巻 101
2. 論文標題 Fluorizoline Blocks the Interaction between Prohibitin-2 and <i>-</i> -Glutamylcyclotransferase and Induces <i>p21^{waf1/cip1}</i> Expression in MCF7 Breast Cancer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 78 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/molpharm.121.000334	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 Horii Tsunehito, Tsujimoto Hiroyuki, Hagiwara Akeo, Isogai Noritaka, Sueyoshi Yu, Oe Yasumitsu, Kageyama Susumu, Yoshida Tetsuya, Kobayashi Kenichi, Minato Hiroshi, Ueda Joe, Ichikawa Hiroshi, Kawauchi Akihiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of Fiber Diameter and Spacing Size of an Artificial Scaffold on the In Vivo Cellular Response and Tissue Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 6924 ~ 6936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00572	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖中勇輝, 片岡洋祐, 草場拓人, 窪田成寿, 永澤誠之, 和田晃典, 小林憲市, 吉田哲也, 影山 進, 河内明宏
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた泌尿器癌関連疲労バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第32回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永澤誠之, 和田晃典, 吉田哲也, 影山 進, 成田充弘, 河内明宏
2. 発表標題 転移性去勢抵抗性前立腺癌に対するRadium-223の治療成績
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第8回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯居 宏美, 野瀬 梢, 茂山 千愛美, 安藤 翔太, 谷口 恵香, 吉矢 拓, 野原 由江, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 -グルタミルトランスフェラーゼ阻害薬によるMCF7乳がん細胞の増殖抑制効果に対するミトコンドリアROS産生の寄与
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 窪田成寿, 磯野高敬, 吉田哲也, 影山 進, 成田充弘, 河内明宏
2. 発表標題 オミックス解析に基づくGGCT発現阻害による抗腫瘍メカニズムの解明と膀胱癌治療への応用
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	富田 圭司 (Tomita Keiji) (30640148)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	
研究分担者	茶野 徳宏 (Chano Tokuhiro) (40346028)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	
研究分担者	吉田 哲也 (Yoshida Tetsuya) (60510310)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究分担者	窪田 成寿 (Kubota Shigehisa) (80759118)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究分担者	河内 明宏 (Kawauchi Akihiro) (90240952)	滋賀医科大学・医学部・客員教授 (14202)	
研究分担者	草場 拓人 (Kusaba Takuto) (90847211)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	

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