

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19353

研究課題名(和文) オメガ3脂肪酸代謝によるがん幹細胞の再発制御

研究課題名(英文) Role of omega-3 fatty acid metabolism in cancer stem cells

研究代表者

仲 一仁 (Naka, Kazuhito)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：70372688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性骨髄性白血病(CML)のマウスモデルを用いて、生体内でのCML幹細胞の維持におけるオメガ3脂肪酸の下流の制御メカニズムの解析を行なった。その結果、CML幹細胞ではGタンパク質共役受容体の発現が亢進していることを見出した。このうちGpr82のノックアウト(KO)マウスを用いてCML幹細胞の維持におけるGpr82の役割を解析した。その結果、Gpr82 KOマウス由来のCML幹細胞を移植したマウスは生存期間が短縮し、細胞数も減少していることが明らかとなった。従って、Gpr82はオメガ3脂肪酸代謝産物の下流でCML幹細胞の未分化性の維持に重要な役割を担う可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性骨髄性白血病(CML)患者の生命予後はチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の開発によって飛躍的に向上したが、再発が問題となっており、CML幹細胞はこのようなCMLの再発の原因となることが知られている。本研究では、CMLのマウスモデルを用いて、生体内でのCML幹細胞の維持におけるオメガ3脂肪酸代謝の意義を解析した。その結果、ドコサヘキサエン酸(DHA)は下流のGタンパク質共役受容体を介してmTORC1経路の不活化によりCML幹細胞の未分化性維持に関わる可能性が明らかとなった。従って、Gタンパク質共役受容体はCML幹細胞を根絶してCMLの再発を克服するための治療標的となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated a role of omega-3 fatty acid-mediated signaling pathway for the maintenance of self-renewal capacity of chronic myelogenous leukemia (CML) stem cells by using a CML mouse model in vivo. We found that murine CML stem cells highly expressed G-protein coupled receptor Gpr82 gene than normal hematopoietic stem cells by RNA-sequencing. Recipient mice transplanted with Gpr82-deficient CML stem cells shortened survival period than those transplanted with control (wild type) CML stem cells. Interestingly, absolute number of Gpr82-deficient CML stem cells in spleen decreased than control CML stem cells after 12 days of bone marrow transplantation. These results suggested that Gpr82 plays an important role for the maintenance of self-renewal capacity of CML stem cells in vivo.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：オメガ3脂肪酸 DHA代謝 CML幹細胞 Gタンパク質共役受容体 mTORC1経路

1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は多量のがん細胞を生み出す能力と抗がん剤に対する抵抗性を併せ持つ細胞であり、再発や転移を引き起こす原因になると考えられている。がん幹細胞から生み出されたがん細胞は高い増殖能を有しているのに対して、がん幹細胞自身は増殖能を低く抑えた特殊な低代謝状態を獲得することで未分化状態を維持しており、抗がん剤治療のような低栄養・ストレス環境下でも生存を維持することができる。近年、世界の多くの研究者によって、がん幹細胞に特異的な代謝制御機構を解明し、この代謝経路をターゲットとすることでがん幹細胞の抗がん剤抵抗性を克服する治療法の研究が行われている。

慢性骨髄性白血病 Chronic myeloid leukemia (CML) は造血幹細胞を発生母細胞とする幹細胞の疾患であり、その原因としてフィラデルフィア染色体転座 $t(9;22)(q34;q22)$ によって生み出される BCR-ABL1 が知られている。CML 患者の生命予後はこの ABL1 を標的とするチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine kinase inhibitor; TKI) メシル酸イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、並びにアシミニブの開発によって飛躍的な改善を遂げた。しかし、TKI 治療で寛解に至る CML 患者は半数であり、TKI 治療抵抗性の CML 患者の治療効果を向上することが臨床上的重大な課題となっている。CML のがん幹細胞 (CML 幹細胞) はこのような TKI 抵抗性の原因になることが知られており、CML 幹細胞の TKI 抵抗性や未分化性維持機構をターゲットとすることで CML 幹細胞を根絶する新しい CML の根治療法の開発が求められている。

研究代表者 仲は CML 幹細胞のマウスモデルを用いて、寿命や老化の制御に関わる転写因子 Foxo3a が CML 幹細胞の長期間の未分化性の維持に必須な役割を担うことを報告した (Naka *et al.*, *Nature* 2010)。また、CML 幹細胞の代謝産物の網羅的なメタボローム解析を行い、生存維持に必要なアミノ酸源としてジペプチド種を吸収していることを見出した (Naka *et al.*, *Nat Commun* 2015)。さらに、CML 幹細胞において発現上昇が認められたリゾリン脂質代謝酵素 *Gdpd3* 遺伝子のノックアウト(KO)マウスを樹立した (Naka *et al.*, *Nat Commun* 2020)。この *Gdpd3* KO マウス由来の CML 幹細胞の未分化性維持を解析した結果、マウスの生存期間が延長し、白血病発症能が低下していることを発見した。従って、リゾリン脂質代謝は CML 幹細胞の長期間の未分化性の維持に重要な役割を担うことを解明した。

2. 研究の目的

長鎖脂肪酸のうち、炭素末端の n-3 位に二重結合をもつ不飽和脂肪酸はオメガ 3 脂肪酸と呼ばれている。哺乳動物は細胞内でこのオメガ 3 脂肪酸を生合成できず、体外から摂取しなければならないため、必須脂肪酸に位置付けられている。近年のリポミクス解析技術の進展により様々な脂質代謝産物の研究が進められているが、オメガ 3 脂肪酸代謝の意義は研究途上である。本研究では、CML のマウスモデルを用いて、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、並びに DHA 代謝の下流で CML 幹細胞の制御に関わるメカニズムを解析し、生体内での CML 幹細胞の維持におけるオメガ 3 脂肪酸代謝の意義を解明することを目的とした研究を行った。

3. 研究の方法

CML マウスモデルの樹立

野生型マウス, 並びに *Gpr82* KO マウスの骨髄より単核細胞を取得し, 抗 CD4 (L3T4), 抗 CD8 (53-6.7), 抗 B220 (RA3-6B2), 抗 TER119 (Ly-76), 抗 Gr-1 (RB6-8C5), 抗 Mac1 (M1/70), 抗 Sca-1 (E13-161.7), 並びに抗 c-Kit (2B8) 抗体を用いた染色を行った. これらの細胞から, セルソーター (FACS Aria III, BD 社)を用いて, マウス造血幹細胞 (cKit⁺Sca1⁺Linage⁻細胞; KSL 細胞) を純化した. この KSL 細胞にレトロウイルスベクターを用いて *BCR-ABL1-EGFP* 遺伝子を導入した. 別途取得したマウス (C57BL/6) の骨髄単核細胞 (マウス 1 匹当たり 5×10^5 細胞) と共に, 放射線 (9.5Gy) 照射を行ったレシピエントマウス (C57BL/6) に移植を行なって, CML のマウスモデルを構築した.

テトラサイクリン制御型 CML マウス由来の骨髄単核細胞のリピドミクス解析

テトラサイクリン制御型 CML マウスモデルを用いて, 未分化長期 CML 幹細胞の解析を行った. テトラサイクリン制御型 CML マウスモデルは, 幹細胞特異的にテトラサイクリン制御性転写活性化因子 (tTA) を発現する *Scl-tTA* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6209) と, tTA によって *BCR-ABL1* 遺伝子の発現をコントロール出来る *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6202) の 2 系統のトランスジェニックマウスからなる CML マウスモデルである. この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスはテトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリン (Dox) (20mg/l; Sigma 社) の投与により *BCR-ABL1* の発現を抑制し, Dox 投与を中止することで *BCR-ABL1* を発現させて CML の発症を誘導することができるテトラサイクリン制御型 CML マウスモデルとして汎用されている. この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスの Dox 投与を中止し, 5 週間後, CML 発症マウスを得た. このテトラサイクリン制御型 CML マウスより骨髄単核細胞 (1×10^7 細胞) を用いて網羅的なリピドミクス解析を行った.

テトラサイクリン制御型 CML マウス由来の長期 CML 幹細胞の純化

テトラサイクリン制御型 CML マウスより骨髄単核球を取得し, 未分化長期 CML 幹細胞を得るため, 抗 CD4 (L3T4), 抗 CD8 (53-6.7), 抗 B220 (RA3-6B2), 抗 TER119 (Ly-76), 抗 Gr-1 (RB6-8C5), 抗 Mac1 (M1/70), 抗 Sca-1 (E13-161.7), 抗 c-Kit (2B8), 抗 CD150/SLAM (TC15-12F12.2), 抗 CD48 (HM48-1), 並びに抗 CD135/Fli2 (A2F10) 抗体を用いた染色を行った. これらの染色を行った細胞から, セルソーターを用いて長期 CML 幹細胞を含む CD150⁺CD48⁺CD135⁺KSL 細胞を単離した.

In vitro での CML 幹細胞のコロニー形成能の解析

生体内の骨髄環境を模倣した低酸素条件下 (3%酸素濃度) において, 50 μ M, 200 μ M の DHA (Merck 社) 存在下, 長期 CML 幹細胞をメチルセルロース半固形培地 (GFM3434, Stem Cell Technologies 社) を用いて 37°C で 1 週間培養して, コロニー形成能を評価した.

蛍光免疫染色

CML 幹細胞において, mTORC1 経路の下流の制御に関わる S6 リボソーマルタンパク質のリン酸化レベル, 並びにミトコンドリアのマーカーである Tom20 の発現レベル

の解析を行った。野生型・*Gpr82* KO マウス由来の CML マウスモデルより、CML 幹細胞を含む KSL 細胞を分離し、4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて固定後、抗 phospho-S6 ribosomal protein (Ser235/236) (dilution 1:50, Clone # D57.2.2E, Cat. # 4858S, Cell Signaling Technology 社) 抗体、または抗 Tom20 (D8T4N, dilution 1:50, Cat. # 42406S Cell Signaling Technology 社) 抗体と 1 晩反応させた。次いで、蛍光標識した 2 次抗体 AlexaFluor 546 抗 rabbit IgG (1:200, Cat. # A11030, Molecular Probes[®], ThermoFisher 社) 抗体と処理した後、スライドガラスを ProLong Diamond[™] (ThermoFisher 社) で封入し、共焦点レーザー顕微鏡 (FV10i, オリンパス社) を用いて解析を行った。

4. 研究成果

CML 幹細胞のリピドミクス解析

野生型マウス、並びにテトラサイクリン制御型 CML マウス由来の骨髄単核細胞を用いて網羅的なリピドミクス解析を行った。その結果、野生型マウス由来の骨髄単核細胞と比較して、CML マウス由来の骨髄単核細胞では、DHA、及び DHA の誘導体である 8-水酸化 DHA (8-HDHA)、10-水酸化 DHA (10-HDHA)、14-水酸化 DHA (14-HDHA)、16-水酸化 DHA (16-HDHA)、並びに 17-水酸化 DHA (17-HDHA) が蓄積していることを見出した。

CML 幹細胞のコロニー形成能における DHA の役割の解析

テトラサイクリン制御型 CML マウスモデルより最も未分化な長期 CML 幹細胞を分離し、DHA による *in vitro* でのコロニー形成能への影響を解析した。まず、テトラサイクリン制御型 CML マウスモデル (Scl-rtTA・tetO-BCR-ABL1 ダブルトランスジェニックマウス) へのドキシサイクリン (DOX) の投与を中止し、CML の発症を誘導した。この CML の発症を誘導したマウスから骨髄単核球を取得し、セルソーターを用いて、長期 CML 幹細胞を含む CD150⁺CD48⁻CD135⁻KSL 細胞を分離した。次いで、生体内の骨髄環境を模倣した低酸素条件下 (3%酸素濃度) において、50 μ M、200 μ M の DHA 存在下、長期 CML 幹細胞をメチルセルロース半固形培地を用いて培養した。その結果、50 μ M の DHA では CML 幹細胞のコロニー形成能に影響は見られなかったのに対し、200 μ M の DHA ではコロニー形成能の抑制効果が認められた。従って、CML 骨髄細胞では、DHA の吸収、及びその酸化経路が活性化して CML 細胞の制御に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

CML 幹細胞のコロニー形成能における G タンパク質共役受容体の役割

CML 幹細胞の未分化性に関わる DHA 代謝の下流の標的遺伝子を探索するため、RNA シークエンスにより正常造血幹細胞と CML 幹細胞との間での遺伝子発現の比較解析を行った。その結果、標的候補遺伝子として *Gpr82* を見出した。そこで、*Gpr82* の KO マウスより正常造血幹細胞を純化して CML のマウスモデルを構築し、CML 幹細胞の細胞数、並びに *in vitro* における CML 幹細胞のコロニー形成能の解析を行なった。野生型マウス、及び *Gpr82* KO マウスより骨髄単核球を取得し、セルソーター (FACS Aria III, BD 社) を用いて、造血幹細胞の純化を行った。このマウス造血幹細胞に対して、レトロウイルスベクターを用いてヒト CML の原因遺伝子である BCR-ABL1 を導入後、放射線照射を行なったレシピエントマウスに移植を行って CML マウスモデルを構築した。これらの野生型、及び *Gpr82* KO マウス由来の CML マウスモデルより CML 幹細胞を純化し、メチルセルロース半固形

培地中、生体内環境を模倣した低酸素環境下で培養を行なって、CML 幹細胞のコロニー形成能を解析した。その結果、*Gpr82* KO マウス由来の CML 幹細胞では、野生型マウス由来の CML 幹細胞と比較してコロニー形成能の低下が認められた。

CML 幹細胞の *in vivo* での未分化性維持における *Gpr82* の役割

上記の野生型マウス、及び *Gpr82* KO マウス由来の CML マウスモデルを用いて生存期間を解析し、CML 発症能を解析した。また、野生型マウス、及び *Gpr82* KO マウス由来の CML マウスモデルにおいて、生体内で維持された CML 幹細胞の細胞数を解析した。その結果、*Gpr82* KO マウス由来の CML 幹細胞を移植したマウスでは、野生型マウス由来の CML 幹細胞を移植したマウスと比較して、生存期間が短いことが判明した。さらに、移植から 2 週間後、脾臓における CML 幹細胞 (BCR-ABL1-GFP⁺KSL 細胞)の細胞数を解析した。その結果、*Gpr82* KO マウス由来の CML 幹細胞は、野生型マウス由来の CML 幹細胞と比較して、細胞数が減少していることが明らかとなった。従って、*Gpr82* KO マウス由来の CML 幹細胞は、野生型マウス由来の CML 幹細胞と比較して未分化性の維持能力が低下しており、白血病発症能が亢進していることが示唆された。

CML 幹細胞の未分化性維持における *Gpr82* の役割の解析

CML 幹細胞の未分化性維持機構における *Gpr82* の役割を明らかにするため、CML 幹細胞の未分化性維持に関わる mTORC1 経路の活性を検討した。上記の野生型・*Gpr82* KO マウス由来の CML 幹細胞に対して、mTORC1 経路の活性化状態を解析するため、mTORC1 の下流の標的分子である pS6 リボソームタンパク質のリン酸化状態を解析した。その結果、野生型 CML 幹細胞と比較して、*Gpr82* KO CML 幹細胞では pS6 のリン酸化状態が亢進していることが明らかとなった。従って、*Gpr82* は CML 幹細胞の細胞周期の休眠状態を制御することで、CML 幹細胞の未分化性を維持していると考えられる。

さらに、CML 幹細胞におけるミトコンドリアの解析を行うため、Tom20 による蛍光免疫染色を行った。その結果、野生型 CML 幹細胞において Tom20 は検出されず、ミトコンドリアの活性が低いことが判明した。それに対して、*Gpr82* KO CML 幹細胞では Tom20 の検出が亢進しており、ミトコンドリアの活性化が示唆された。従って、*Gpr82* の欠損によってミトコンドリアの活性化、並びに mTORC1 経路の活性化により、CML 幹細胞の休眠状態での制御が破綻して未分化性が失われていることが明らかとなった。この未分化性維持の破綻により、CML 幹細胞の分化が促進され、白血病発症能が亢進していると考えられる。従って、DHA は LPA のどのセカンドメッセンジャーの産生を亢進させ、下流の G タンパク質共役受容体 *Gpr82* を介して、ミトコンドリアの抑制や mTORC1 経路の不活化により未分化性維持に関わることが示唆された。

謝辞

Gpr82 ノックアウト(KO)マウスを供与くださった秋田大学 石井聡教授に心より感謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Mino T, Ureshino H, Ueshima T, Kashimoto N, Yamaguchi T, Naka K, Inaba T, Ichinohe T	4. 巻 41
2. 論文標題 A novel anticancer quinolone, (R)-WAC-224, has anti-leukemia activities against acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 751, 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-023-01393-0	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 Tamai M, Fujisawa S, Nguyen Thao TT, Komatsu C, Kagami K, Kamimoto K, Omachi K, Kasai S, Harama D, Watanabe A, Akahane K, Goi K, Naka K, Kaname T, Teshima T, and Inukai T	4. 巻 30
2. 論文標題 Generation of Philadelphia chromosome in human leukemia by DNA breaks on the BCR and ABL1 genes using CRISPR/Cas9 system.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 38-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-022-00522-w.	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 Kawakami S, Tsuma-Kaneko M, Sawanobori M, Uno T, Nakamura Y, Matsuzawa H, Suzuki R, Onizuka M, Yahata T, Naka K, Ando K, Kawada H	4. 巻 12
2. 論文標題 Pterostilbene downregulates BCR/ABL and induces apoptosis of T315I-mutated BCR/ABL-positive leukemic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04654-1	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 Masuda T, Maeda S, Shimada S, Sakuramoto N, Morita K, Koyama A, Suzuki K, Mitsuda Y, Matsuo H, Kubota H, Kato I, Tanaka K, Takita J, Hirata M, Karaoke T, Nakahata T, Adachi S, Hirai H, Mizuta S, Naka K, Imai Y, Kimura S, Sugiyama H, Kamikubo Y	4. 巻 113
2. 論文標題 RUNX1 transactivates BCR ABL1 expression in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 529 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15239	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 Jang H-J*, Woo YM*, Naka K>(*contributed equally), Park J-H, Han H-J, Kim H-J, Kim S-H, Ahn JS, KimTH, Kimura S, Zarabi S, Lipton JH, Minden MD, Jung CW, Kim H-J, Kim J-W, Kim DDH	4. 巻 13
2. 論文標題 Statins Enhance the Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia when Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5543 ~ 5543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13215543	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 Naka K	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of Lysophospholipid Metabolism in Chronic Myelogenous Leukemia Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3434 ~ 3434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143434	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 Naka K	4. 巻 113
2. 論文標題 New routes to eradicating chronic myelogenous leukemia stem cells by targeting metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 648 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03112-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 仲 一仁	4. 巻 79
2. 論文標題 慢性骨髄性白血病幹細胞	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1769-1775
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 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 仲 一仁	4. 巻 278
2. 論文標題 慢性骨髄性白血病幹細胞におけるリゾリン脂質代謝	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 716-717
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 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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Mai Arai, Mitsuharu Hanada, Hideki Moriyama, Hiroshi Ohmoto, Kazuhito Naka, Masaaki Sawa
2. 発表標題 Discovery of a novel activin receptor-like kinases (ALKs) inhibitor targeting TGF- signaling pathways.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 CML幹細胞の発生機構の解析
3. 学会等名 第7回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Sawa, Mai Arai, Mitsuharu Hanada, Hideki Moriyama, Hiroshi Ohmoto, Kazuhito Naka
2. 発表標題 A novel ALK5 inhibitor, AL2 shows anti-tumor activity by modulating cancer immunity
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲 一仁,
2. 発表標題 リゾリン脂質代謝によるCML幹細胞の未分化性維持機構
3. 学会等名 第95回 日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 G protein-coupled receptor 48 (Gpr48)/Lgr4 is essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 Lipid Metabolism Specific to CML Stem Cells
3. 学会等名 The 12th Japanese Society of Hematology International Symposium 2021, Kamakura, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 The lysophospholipid metabolism enzyme Gdgd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference "The Lysophospholipid and Related Mediators Conference: From Bench to Clinic, Malahide, Ireland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 CML幹細胞の脂質代謝メカニズム
3. 学会等名 第1回 Basic and Clinical Researcher 支援セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka, Ryosuke Ochiai, Eriko Matsubara, Chie Kondo, Kyung-Min Yang, Akira Ooshima and Seong-Jin Kim
2. 発表標題 Lysophospholipid metabolism is essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 The lysophospholipid metabolism enzyme Gpd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 23rd Annual John Goldman E-Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 リゾリン脂質代謝によるCML幹細胞の制御メカニズム
3. 学会等名 第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 仲 一仁	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 3
3. 書名 組織培養の技術 第4版	

1. 著者名 仲 一仁	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 EBM 血液疾患の治療 2023-2024	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 New methods for treating symptoms in long COVID	発明者 仲 一仁, 澤匡明	権利者 広島大学, カル ナバイオサイエ ンス株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、63/549743	出願年 2024年	国内・外国の別 外国

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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			
韓国	GILO Institute, GIL0 Foundation			
カナダ	プリンセスマーガレットがんセ ンター			
韓国	成均館大学校サムスン医療セン ター			