

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19368

研究課題名（和文）分子標的薬に対して抵抗性を示すがん細胞集団形成の仕組み

研究課題名（英文）Mechanism of constituting a cancer cell population resistant to molecular-targeted drugs

研究代表者

青木 重樹（Aoki, Shigeki）

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：30728366

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）：がん細胞集団はヘテロであり、生存に有利な細胞間相互作用があると考えられる。本研究では、EGFR変異陽性の肺がん細胞を用いて、分子標的薬の感受性の違いを評価し、集団形成が感受性に及ぼす影響も検討した。その結果、Gefitinibに対して感受性の低い細胞では、ミトコンドリア機能の亢進が起きていることが分かり、その阻害が治療に有用となる可能性が見出された。また、低感受性細胞と高感受性細胞を共培養すると、全体が低感受性に寄ることを発見し、がん細胞間の相互作用が分子標的薬感受性を低下させていることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの分子標的薬は副作用が少なく劇的な治療成績を収めているのは事実だが、多くの症例において1年以内に耐性を獲得する。耐性化の原因として、腫瘍内の不均一性が挙げられる。今回、細胞集団内の低感受性細胞を中心に全体が治療寛容性の集団を形成している可能性が見出され、低感受性細胞の特性の一部も明らかとした。今後、何が細胞間相互作用に決定的に重要となるか検討する必要があるが、ヘテロ集団の十分な理解が次世代のがん治療戦略へ繋がることは間違いないと考えている。

研究成果の概要（英文）：Cancer cell population is heterogeneous, and beneficial interactions between cells for survival are presumed. In this study, using EGFR-mutant lung cancer cells, we evaluated differences in sensitivity to molecular targeted drugs and examined the impact of population formation on sensitivity. As a result, we found that cells with low sensitivity to Gefitinib exhibited enhanced mitochondrial function, and its inhibition could be beneficial for treatment. Additionally, co-culturing low-sensitivity and high-sensitivity cells revealed an overall shift towards low sensitivity, suggesting that interactions among cancer cells may decrease sensitivity to molecular targeted drugs.

研究分野：がん生物学

キーワード：がん 分子標的薬 代謝リプログラミング 細胞間コミュニケーション 治療抵抗性 ヘテロジェナイ
ティ ミトコンドリア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの分子標的薬治療に関して、非小細胞肺癌 (NSCLC) に焦点を当てて報告する。肺癌は、アメリカやアジアにおいてがんの関わる死因の最も高い割合を占め、その内 50%ほどは NSCLC に含まれる肺腺がんである。肺腺がんの多くでは、上皮成長因子受容体 (EGFR) に変異が入ることによってその下流シグナルが異常に活性化しているとされている。そこで、このような EGFR 変異を標的とした Gefitinib や Erlotinib などの分子標的薬が開発され、生存期間の延長効果を示している。一方で、ほとんどの症例において 1 年以内に耐性を獲得することが問題であり、中でも、T790M 変異は Gefitinib 等の EGFR 分子標的薬に対する耐性獲得原因の 50%ほどを占めている。現在では、T790M 変異がんに対する新世代の分子標的薬 Osimertinib が使用されているが、そこで C797S 点突然変異を含む更なる変異の出現も報告されており、半ばいたちごっこ状態となっている。ゆえに、耐性を獲得する前の初期的な治療に効果的な治療効果を上げるなど、耐性の獲得を防ぐ戦略の立案が必要である。

腫瘍にはその不均一性が存在し、EGFR 変異陽性肺腺がんにおいては、HER2 や MET 等を介した副次的生存経路の活性化や T790M 変異により分子標的薬に対して耐性を示す細胞が、治療を行う前の腫瘍内に既に存在することが示されている。このように治療前から存在する耐性細胞が分子標的薬の治療によって濃縮され、再増殖することでがんが再発するといわれている。さらに、初期的な分子標的薬治療から生存した EGFR T790M 変異陰性の細胞から、後天的に変異を獲得する可能性があることも近年報告された。このような初期的な薬物治療に抵抗性を持つ細胞は寛容性細胞 (tolerant cells) と呼ばれ、長期的な治療を行ううえでの耐性細胞の供給源となっている。よって、がん細胞集団における寛容性細胞の理解とそこを標的とした治療戦略の立案が、次世代のがん治療において急務といえる。

そして、不均一ながん細胞集団の中には分子標的薬に対して様々な感受性を示すものが混在していると思われ、それらの相互作用形態やそれが及ぼす影響については不明な点が多い。また、そのようなお互いの絶妙な関係が、最終的に分子標的薬に対して寛容な集団の形成を促しているとも考えることができる。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍内不均一性に着目し、単細胞由来クローンの取得から後に薬剤寛容性を示す低感受性細胞の代謝的特徴を明らかとし、分子標的薬に対する治療効果を高める戦略の立案を目指すことを一つの目的とした。そして、それら単細胞由来クローン同士がお互いに分子標的薬感受性に影響を及ぼし得る下について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 試薬

Gefitinib は DMSO に溶解して使用し、Malonate は超純水に溶解して使用した。

(2) 細胞培養と単細胞由来クローンの作製

EGFR の exon 19 部分に変異が入っている非小細胞肺癌細胞として PC9 細胞を用い、10% FBS と抗生物質を含む RPMI 培地にて培養した。PC9 親株細胞を 96 well プレートに限界希釈し、そこから単細胞由来クローンを 30 個取得した。

(3) MTT アッセイ

細胞の培養上清を取り除き、メディウムで希釈した 0.5 mg/mL MTT を添加して 2 時間インキュベーションした。その後上清を除き、生存細胞のミトコンドリア内還元酵素によって MTT を還元して生成される formazan を 200 μ L の DMSO に懸濁した。MTT 由来の formazan の量は 540nm の吸光度を計測することで測定した。

(4) 細胞内 ATP 量の測定

CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay を使用して細胞内の ATP 量を測定した。

(5) 乳酸産生量の測定

Lactate Assay Kit-WST を使用して細胞から細胞培養液中に放出された乳酸量を測定した。

(6) ミトコンドリア膜電位の測定

ミトコンドリア膜の電位を評価するために、500 nM になるよう RPMI-1640 に溶解した JC-1 溶液を細胞に添加して 30 分間インキュベーションした。その後、FACS により蛍光強度を測定することでミトコンドリア膜電位の測定を行った。JC-1 モノマーは励起波長 490 nm 及び蛍光波長 530 nm、JC-1 ポリマーは励起波長 525 nm 及び蛍光波長 590 nm で検出できる。

(7) 酸素消費速度の測定

細胞内の酸素消費速度を、蛍光酸素プローブ PreSens Sensor Dish Reader を使用して測定した。酸素分圧を1分毎に測定し、タイムポイント0における酸素濃度を100%とした。

(8) フローサイトメトリーによる死細胞の検出

各種試薬処理後に回収された細胞を、死細胞と生細胞に区別するために cell-impermeant DNA fluorophore propidium iodide (PI) を用いて染色を行い、FACS (EC800 cell analyzer) にてデータを取得した。

(9) DNA マイクロアレイ

高感受性クローン3種 (High) 低感受性クローン3種 (Low) の全 RNA を Sepasol-RNA I reagent を用いて抽出し、Clariom S Human Array により DNA マイクロアレイを行った。有意に変化した mRNA は、p 値を 0.05 でカットオフして同定した。解析には Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を使用し、Gene Ontology analysis (GO) と Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) のエンリッチメント解析を行った。

(10) RNA 抽出と定量 PCR

Sepasol-RNA I reagent を用いて、細胞から全 RNA を抽出した。ReverTra Ace qPCR RT Master mix を使用して全 RNA (1 µg) を逆転写し、全 RNA の 10 ng に相当する cDNA を THUNDERBIRDTM quantitative real-time PCR mix および適切なプライマーと混合し、LightCycler 96 System を用いて定量 PCR を行った。β-actin の mRNA 発現量で補正した。

(11) CE-TOFMS による代謝物の測定

代謝物の抽出は、細胞を 5% マンニトール水溶液で 2 回洗浄した後、内部標準物質を含むメタノールで処理した。超純水 400 µL、クロロホルム 1 mL を加えた後、遠心分離し、上層を減圧蒸留により抽出した。抽出物を超純水に再溶解し、限外濾過フィルターにより濾過を行った。その濾液を減圧蒸留によって濃縮し、25 µL の超純水に溶解してから測定した。試料中の代謝物濃度は、CE-TOFMS (Agilent Technologies) により測定を行った。

(12) 統計解析

すべてのデータは平均値 ± 標準偏差で示されており、最低限 3 つの独立した実験を行っている。統計解析は t 検定、または多重解析の後、Bonferroni 解析を行った。

4. 研究成果

(1) Gefitinib の曝露は解糖系の抑制を介してミトコンドリアの機能を亢進する

EGFR 変異陽性の NSCLC のモデル細胞として PC9、それに対する分子標的薬として Gefitinib を用いた。まず、Gefitinib を PC9 細胞に曝露した際の解糖系とミトコンドリア機能の確認を行った。解糖系に着目して、その最終代謝産物である乳酸の産生量を測定したところ、Gefitinib によってその顕著な低下が認められ、解糖系関連代謝酵素である Hexokinase 2 (HK2) と Lactate dehydrogenase A (LDHA) の mRNA 発現量の低下も観察された (図 1A・B)。また、ミトコンドリアの機能を JC-1 染色により膜電位を指標として評価したところ、Gefitinib の曝露に伴って JC-1 の多量体の蓄積が認められたことから、膜電位が亢進していることが示唆された (図 1C)。さらに、Gefitinib を曝露した PC9 細胞は高い酸素消費速度を有することが分かり、ミトコンドリアにおける酸素消費量が亢進していることが考えられた (図 1D)。以上の結果から、Gefitinib を PC9 細胞に曝露することで解糖系が抑制され、生存し続けている細胞はミトコンドリアにおける代謝に依存している可能性が示唆された。

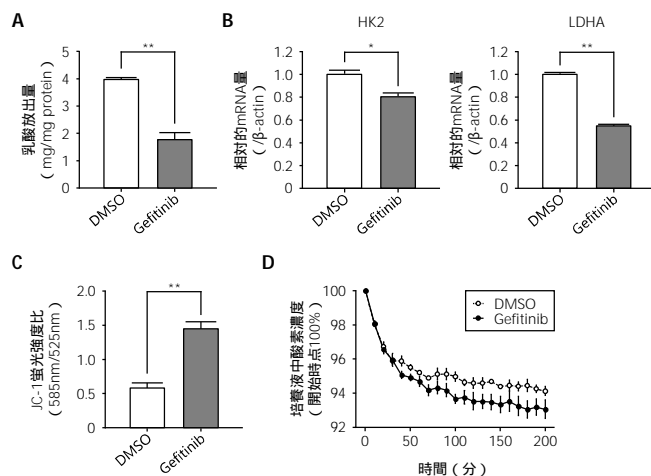


図 1 Gefitinib による解糖系の抑制とミトコンドリア機能の亢進 (A) Gefitinib (10 µM) を 72 時間曝露し、最後 6 時間における培養液中への乳酸放出量を評価した。* P < 0.01。 (B) Gefitinib (10 µM) を 72 時間曝露し、HK2 と LDHA の mRNA 量を定量した。* P < 0.05、** P < 0.01。 (C) Gefitinib (10 µM) を 72 時間曝露し、JC-1 色素のミトコンドリアへの取り込みを評価した。データは、蛍光波長の比 (多量体 585 nm/単量体 525 nm) で示している。* P < 0.01。 (D) Gefitinib (10 µM) を 24 時間曝露し、培養液中の酸素濃度を測定した。

(2) 単細胞由来クローンの取得による低感受性細胞の樹立

PC9 細胞から単細胞由来クローンを取得することで低感受性細胞の樹立を試みた。限界希釈法により 1 細胞ずつの細胞播種を行い、2~3 週間の培養期間を経て 30 個の単細胞クローンを取得した。そして、各クローンに対して Gefitinib を曝露し、細胞生存率を MTT アッセイにより測定したところ、クローン間での細胞生存率の違いが認められた(図 2A)。ここで、細胞生存率が 0.35 を上回ったものを低感受性クローン (Low) 0.15 を下回ったものを高感受性クローン (High) と定義したところ、クローン全体の 20%ほどがそれぞれの条件に当てはまった。また、これらのクローンのうち 2 クローンずつ、PC9 の親株に種々の濃度の Gefitinib (0.001~100 μM) を曝露し、細胞内 ATP 量を測定したところ、0.1~10 μM の濃度域において高感受性クローンが低感受性クローンよりも低い細胞生存率を示した(図 2B)。さらに、これらのクローンから再度単細胞クローンを取得して Gefitinib を曝露し、細胞内 ATP 量を測定したところ、元のクローンの感受性をほぼ維持していることが明らかとなった(図 2C)。つまり、PC9 のヘテロな細胞集団において、低感受性細胞と感受性細胞が共存しており、それぞれは分子標的薬に対する感受性を保ったまま増殖を続けていることが示唆された。

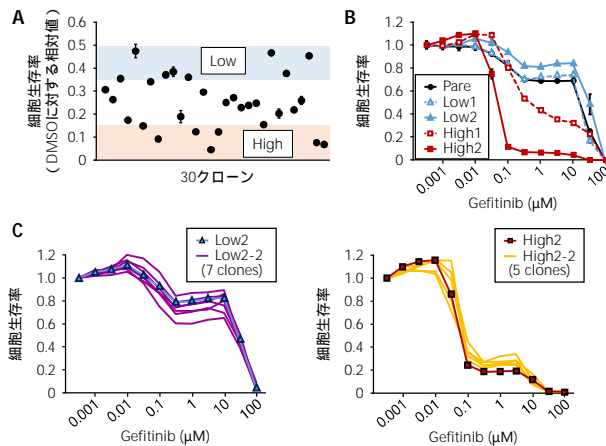
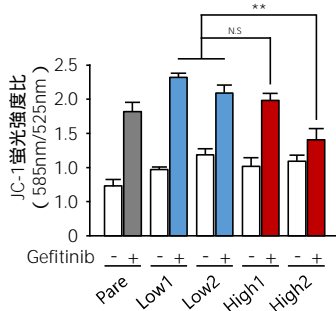


図 2 単細胞由来クローンから寛容性細胞の樹立 (A)限界希釈法より取得した 30 の PC9 細胞クローンに対して Gefitinib (10 μM) を 72 時間曝露し、MTT アッセイにより細胞生存率を評価した。(B) 低感受性細胞クローン 2 種 (Low1, 2) 高感受性細胞クローン 2 種 (High1, 2) および親の PC9 細胞に対して 0.001~100 μM の Gefitinib を 72 時間曝露し、細胞内 ATP 量を測定した。(C) Low2 および High2 より再度取得した単細胞クローン(それぞれ Low2-2 が 7 クローンと High2-2 が 5 クローン)に対して 0.001~100 μM の Gefitinib を 72 時間曝露し、細胞内 ATP 量を測定した。

(3) クローン間の代謝物量や Gefitinib 曝露時のミトコンドリア膜電位の相違

近年、がん細胞のミトコンドリアにおける酸化リン酸化の亢進と分子標的薬への抵抗性の関連性が示唆されている。そこで、Gefitinib に対して低感受性を示す細胞において、細胞内で亢進している代謝機構が高感受性を示す細胞と異なる可能性を検討した。CE-TOFMS を使用して解糖系や TCA 回路を始めとする主要代謝経路の代謝物プロファイルを各クローンにおいて測定した。その結果、20 種類のアミノ酸量が、低感受性細胞クローンにおいて高感受性細胞クローンより軒並み少ないことが明らかとなった。よって、両クローン間でアミノ酸代謝の亢進度合いが異なる可能性が考えられる。また、ミトコンドリアの機能を調べるために、Gefitinib を曝露した各クローンにおいて JC-1 染色によりミトコンドリア膜電位を比較した。すると、高感受性クローンの中でも感受性が最も高い High2 と低感受性細胞クローンを比較した場合には有意な差が認められた(図 3)。これらの結果から、Gefitinib を曝露した各感受性クローンにおいて、



低感受性細胞クローンは高感受性細胞クローンよりも高いミトコンドリア機能を持ち、それが生存維持にはたらいっている可能性が考えられた。

図 3 低感受性細胞と高感受性細胞間の Gefitinib 曝露時のミトコンドリア膜電位比較 寛容性細胞クローン 2 種 (Low1, 2) 感受性細胞クローン 2 種 (High1, 2) および親の PC9 細胞 (Pare) に対して Gefitinib (10 μM) を 72 時間曝露し、JC-1 色素のミトコンドリアへの取り込みを評価した。データは、蛍光波長の比 (多量体 585 nm/単量体 525 nm) で示している。* P < 0.01、N.S. not significant.

(4) 低感受性細胞で亢進している代謝経路の同定

がん細胞は腫瘍内不均一性を持ち、その不均一性の存在は細胞内代謝機構においても知られている。そこで、低感受性細胞において亢進している代謝経路の探索を行った。まず、各細胞クローン内で発現している mRNA 量を DNA マイクロアレイにより網羅的に測定し、高感受性細胞クローン群と低感受性細胞クローン群の結果を比較した。得られた結果の解析方法として、低感受性細胞クローン群と高感受性細胞クローン群における発現量を比較した時に、低感受性細胞クローンにおいて亢進しているパスウェイを探索した(図 4A)。その結果、細胞内代謝に関わるものとして Alpha Amino Acid Metabolic Process (GO BP)、Proton Transmembrane Transport (GO BP)、Oxidative Phosphorylation (KEGG) があり、Alpha Amino Acid Metabolic Process はアミノ酸代謝に関わるカテゴリーで、Proton Transmembrane Transport と

Oxidative Phosphorylation はミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に関わるカテゴリーとパスウェイである。これらの結果は、これまでの検討と一貫しており、低感受性細胞クローンではアミノ酸代謝や酸化的リン酸化が高感受性細胞クローンと比べた際に亢進していることが示唆された。

これらの Oxidative Phosphorylation の代謝経路で亢進している遺伝子群の中で、コハク酸デヒドロゲナーゼ D (SDHD) は、コハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) の 4 つあるサブユニットの 1 つである。SDH は TCA 回路のコハク酸をフマル酸へと酸化する反応を担うとともに、呼吸鎖複合体 として酸化的リン酸化における電子のミトコンドリア膜管腔への輸送にも関わる。そこでまず、SDHD の mRNA 発現量を定量 PCR により測定したところ、低感受性細胞クローンにおいて有意にその発現量が高いことが分かった (図 4B)。次に、SDH の競合的な阻害剤である Malonate を Gefitinib とともに曝露した際の細胞生存率を測定することにより、SDH 阻害による Gefitinib の感受性増強効果を評価した。その結果、低感受性細胞クローンにおいては、Gefitinib 単体では認められない細胞生存率の低下が、SDH 阻害により確認されることが明らかとなった (図 4C)。ゆえに、低感受性細胞クローンで発現量が高い SDHD を含めて、SDH の機能を阻害することは、Gefitinib への感受性を増強できることが示唆された。

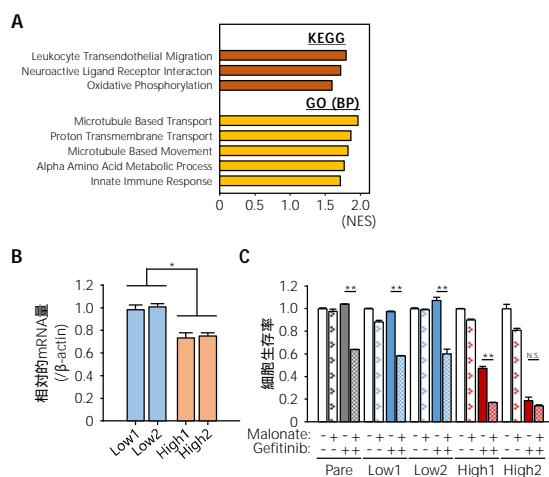


図 4 低感受性細胞における酸化的リン酸化とアミノ酸代謝の亢進 (A) 低感受性細胞 (Low) 3 クローンと高感受性細胞 (High) 3 クローンに対して DNA マイクロアレイを実施し、低感受性細胞クローンにおいて亢進している GO カテゴリーと KEGG 経路を示している。(B) Low1, 2 と High1, 2 における SDHD の mRNA 発現量を定量 PCR によって測定した。* P < 0.05。(C) それぞれの PC9 細胞クローンと親の PC9 細胞を Gefitinib (10 μM) 存在下で 72 時間培養し、さらに Malonate (10 μM) も含む培養液中で 72 時間培養した。その後、細胞内 ATP 量を測定した。** P < 0.01、N.S. not significant。

(5) 低感受性細胞と高感受性クローンの共培養による Gefitinib 感受性の低下

EGFR 変異陽性肺腺がん細胞は、分子標的薬である Gefitinib や Erlotinib の曝露下においてインターロイキン 6 (IL-6) などのサイトカインを自己分泌し、細胞自身の上皮間葉転換の促進や JAK/STAT シグナル経路の活性化を介して分子標的薬への抵抗性を示す。そこで、低感受性クローンと高感受性クローンの共培養が、全体の Gefitinib 感受性に影響を及ぼす可能性を検討した。低感受性クローン (Low2) と高感受性クローン (High2) の共培養を行い、単培養時の Gefitinib への感受性と比較することで、共培養の Gefitinib 感受性への影響を検討した。低感受性クローンと高感受性クローンを 1 : 1 の割合で混合して播種した細胞に、Gefitinib (0.001-100 μM) を曝露して細胞生存率を測定したところ、細胞生存率は低感受性クローン単体に近い値であった (図 5)。この結果から、Gefitinib の曝露により低感受性クローンのサイトカインに関わる経路が活性化した事が示され、共培養することが高感受性クローンの Gefitinib 感受性を低下させることが示唆された。

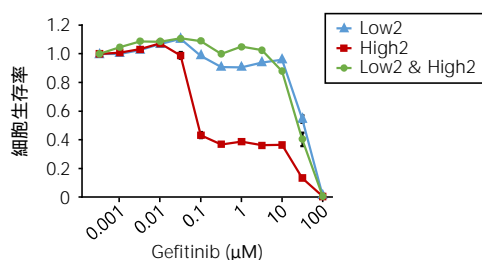


図 5 低感受性細胞と高感受性クローンの共培養による Gefitinib 感受性の低下 低感受性細胞クローン (Low2) と高感受性細胞クローン (High2) を等量ずつ混ぜ、0.001 ~ 100 μM の Gefitinib を 72 時間曝露し、細胞内 ATP 量を測定した。

EGFR 変異陽性の NSCLC PC9 において、耐性細胞出現のもととなる集団内の低感受性細胞内で、酸化的リン酸化やアミノ酸代謝が亢進しており、これらの代謝経路を阻害することは低感受性細胞の Gefitinib への感受性を増強することが示唆された。本研究より確認された SDH を含めた酸化的リン酸化やアミノ酸代謝に関わる酵素を阻害することは、集団内でヘテロに存在する低感受性細胞を標的とした有用な治療戦略となる可能性が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyazaki Natsumi, Shiratori Reika, Oshima Taichi, Zhang Zhiheng, Valencia Robert, Kranrod Joshua, Fang Liye, Seubert John M., Ito Kousei, Aoki Shigeki	4. 巻 625
2. 論文標題 PINK1-dependent and Parkin-independent mitophagy is involved in reprogramming of glycometabolism in pancreatic 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 167 ~ 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.08.004	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 Satou Motoyasu, Wang Jason, Nakano-Tateno Tae, Teramachi Mariko, Aoki Shigeki, Sugimoto Hiroyuki, Chik Constance, Tateno Toru	4. 巻 586
2. 論文標題 Autophagy inhibition suppresses hormone production and cell growth in pituitary tumor cells: A potential approach to pituitary tumors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 112196 ~ 112196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mce.2024.112196	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 Zhang Zhiheng, Aoki Haruna, Umezawa Keitaro, Kranrod Joshua, Miyazaki Natsumi, Oshima Taichi, Hirao Takuya, Miura Yuri, Seubert John, Ito Kousei, Aoki Shigeki	4. 巻 10
2. 論文標題 Potential role of lipophagy impairment for anticancer effects of glycolysis-suppressed pancreatic ductal adenocarcinoma cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41420-024-01933-4	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 張智恒、青木春菜、平尾卓也、青木重樹
2. 発表標題 LSD1非依存性の有望な膵がん治療戦略としてのLSD1阻害薬
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾卓也、市之瀬大希、田辺佳奈、榎本竜也、青木重樹、手塚千裕、加藤芳徳、山田治美
2. 発表標題 ミトコンドリア及びTCA回路を標的としたキナーゼ阻害剤との併用治療戦略に関する基礎研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張智恒, 青木春菜, 宮崎菜摘, 大島太一, 平尾卓也, 青木重樹
2. 発表標題 LSD1阻害剤は膵臓がん生存に必要な脂肪酸代謝を阻害する可能性がある
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 平尾卓也、榎本竜也、寺川眞由、青木重樹、手塚千裕、加藤芳徳、山田治美
2. 発表標題 がんドライパー遺伝子陽性白血病の薬効評価を目指した簡便な同系移植モデルマウスの作出
3. 学会等名 第33回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大島太一、古市健多、伊藤晃成、青木重樹
2. 発表標題 オンメルチニブ寛容性を示す非小細胞肺癌細胞はグルタミナーゼ阻害ではなくグルタミン酸脱水素酵素阻害に高い感受性を示す
3. 学会等名 第46回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻井詩織、宮崎菜摘、白鳥麗香、伊藤晃成、青木重樹
2. 発表標題 膵がん細胞における糖代謝リプログラミング時のPINK1依存的ミトファジー経路の理解
3. 学会等名 日本薬学会 第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 平尾卓也、市之瀬大希、佐藤碧、金子なつみ、青木重樹、手塚千裕、加藤芳徳、山田治美
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害剤による細胞内ATP獲得機構の変化に着目した白血病治療戦略
3. 学会等名 日本薬学会 第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 寺川眞由、平尾卓也、川又栞、青木重樹、手塚千裕、加藤芳徳、山田治美
2. 発表標題 キナーゼ阻害剤の薬効評価を目的とした簡便な同種移植白血病モデルマウスの作出
3. 学会等名 日本薬学会 第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ziheng Zhang, Haruna Aoki, Keitaro Umezawa, Taichi Oshima, Takuya Hirao, Yuri Miura, Kousei Ito, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Several LSD1 inhibitors have a potential to disturb fatty acid metabolism necessary for glycolysis-inhibited pancreatic cancers to survive
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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	梅澤 啓太郎 (Umezawa Keitaro) (30505764)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	
研究 分担者	水野 忠快 (Mizuno Tadahaya) (90736050)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教 (12601)	

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			
カナダ	アルバータ大学			