

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293303

研究課題名(和文) 癌代謝特性を標的化した難治性消化器癌の革新的創薬基盤技術の新構築

研究課題名(英文) New construction of innovative drug discovery foundation technology for refractory gastrointestinal cancer targeting cancer metabolomics

研究代表者

石井 秀始 (ISHII, Hideshi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授(常勤)

研究者番号：10280736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：難治性消化器癌の「癌特異的な創薬」に向けて、「特異的な癌代謝経路」を解明し盤石な基盤を構築するのが大目標である。この「癌代謝を基軸とした創薬」の達成に向け、具体的に重要な癌遺伝子K-RAS変異下流の代謝病態を主眼に据え、倫理規則等遵守下に消化器癌患者の新鮮材料から癌-宿主関係を再現し微小環境を再構築する動物モデルを作成、癌代謝産物の動的挙動を高精度に検出、他の静的状態のオミックス情報と照合、スパコン活用にて数理的統計的に解析を進めた。

研究成果の概要(英文)：A major goal is to elucidate the specific cancer metabolic pathway and establish a solid foundation for cancer-specific drug discovery of refractory gastrointestinal cancer. To achieve this drug discovery centered on cancer metabolism, we focus on the metabolic pathology of the specifically important oncogene K-RAS mutation downstream, from fresh materials of gastrointestinal cancer patients in compliance with ethical regulations. Creating an animal model that reproduces the cancer-host relationship and reconstructs the microenvironment, detects the dynamic behavior of cancer metabolites with high accuracy, which is comparable with omics information in other static state and mathematical statistical analysis using supercomputer.

研究分野：消化器外科

キーワード：癌 シグナル伝達 核酸 生体分子

1. 研究開始当初の背景

ゲノムプロジェクトが完了し13年。癌代謝産物(オンコメタボライト)が関わるメタボロームは、癌特異的な代謝経路の標的化による特效薬の創薬が可能であり、きわめて魅力的な創薬標的として、他のオミックスデータ(ゲノム・メチローム・トランスクリプトーム・プロテオーム・フェノーム・アダクトーム)の中でも、特に注目されている(2012年米国FDA認可薬39種類のうち半数が関連)。その代謝特性は、癌幹細胞の分子機構そのものに一致する(申請者らは、2007年世界に先駆けて消化器癌の癌幹細胞を同定[Stem Cell 2007他])。かかる難治性消化器癌の克服は、社会的・経済的に喫緊焦眉の国民的課題である。本研究では、癌代謝を基軸として患者の層別化を通じて、世界に類を見ない画期的な創薬を展開する。

背景研究は、科研費基盤S[2009-2013]、基盤A[2010]、基盤B[2011-2013]、基盤C[2005-2007,2008-2010]、萌芽[2009-2010,2011-2012,2013-2014]、新学術「癌幹細胞」[2011-2014]、新学術「癌微小環境」[2011-2012,2013-2014]、新学術「システム癌」[2013-2014]、厚生労働科研(3次がん[2010-2012]、難病[2011-2013])および医薬基盤研[2012-2014]の補助金に依った(研究代表者、分担者)。本申請は、背景研究から発展した着実な展開である(準備万端)。研究成果は、Cancer Cell, Cell Stem Cell, PNAS, J Clin Invest, J Biol Chem, Cancer Res, Oncogene, Ann Surg Oncol等過去5年間で60本余に報告した。

2. 研究の目的

創薬の対象はヒトである。癌代謝の創薬は、病態の動的平衡状態を如何に的確に把握できるかに掛かっており、患者の多様性に富んだ癌組織を把握可能なin vivo技術を創薬過程の早期段階から積極的に取り入れることはきわめて重要。近未来の「難治性消化器癌」創薬の実現に向け、「動物モデル研究」を中心に据え、「解析」、「創薬」基盤を構築。

3. 研究の方法

大阪大学大学院医学系研究科先進化学療法(石井ら)と消化器外科(永野・山本ら)が中心となり、『疾患モデル』を中心に進める。大学院生5名(小川、浜部、三代、長谷川、野口)と研究補助員2名(尾崎、野口)が本計画に専心。モデルの『解析』にあたり、大阪大学大学院薬学系研究科(戸塚ら)の生理活性物質測定、東京大学医科学研究所(宮野ら)、九州大学(三森・松井ら)、放医研(齋藤ら)が共同・連携。『創薬』の基盤構築および展開は、大阪大学大学院薬学系研究科(小比賀、山本ら)、東工大(西山ら)と連携し早期からモデル介入実験。研究期間を通じて世界トップレベルの創薬

前臨床に向けて基盤構築。

創薬の対象はヒトである。癌代謝の創薬では、病態の動的平衡状態を如何に的確に把握できるかに掛かっており、患者の多様性に富んだ癌組織を把握可能なin vivo技術を創薬過程の早期段階から積極的に取り入れることはきわめて重要。動物実験は、①「患者骨髄ヒト化マウス」(発症後を反映)を中心に据えて研究。加えて、自然発癌過程を発症前の超早期から連続的に把握するために、②「自然発癌マウス」を補足的に使用する。①に関して倫理規則等を遵守した上で、同一患者から手術摘出した「癌組織」と針吸引した「骨髄細胞」を用いて、重度免疫不全マウスに移植、患者病態を反映する個体モデルとして「ヒト化マウス」を作成。移植モデルで同一患者由来の上皮性癌(幹)細胞・免疫細胞・血管内皮細胞・線維芽細胞・間葉系脂肪細胞・筋芽細胞等から構成される癌-宿主関係(癌微小環境、ニッチ)を動物個体レベルで「再現」、分子イメージング及び治療介入実験を駆使して創薬展開(POC確認)。②に関して、膵癌等では次世代シーケンス結果から発症[平均60歳]より約25年前の段階から遺伝子変異の蓄積が開始されていることを鑑み(Nature

2012)本研究では正常組織から徐々に経時的に形成される癌特有の病態を遺伝子組み換えマウスの自然発癌モデルで「再構築」。解析に際しては2つのモデルを相補的に活用。癌オミックス解析では、数理的統計的手法(スパコン)を駆使して解析(高精度の計測に基づく属性の異なる複数オミックス情報平面のモデル化解析)、創薬として最適のシーズを開発する。具体的な重点領域として、臨床現場で特に克服が重要課題である難治性消化器癌に於ける癌遺伝子K-RAS下流の癌代謝に焦点をあてた。

4. 研究成果

(1) 動物モデル研究

最先端技術を駆使し患者の「癌-宿主応答」を再現・再構築した。①「重度免疫不全マウスに患者造血幹細胞を移植したヒト化マウスに、同一患者癌組織を移植したモデル」を作製。また年余に渡るヒトの発癌過程で徐々に創られる組織内の微小環境を的確に再構築するために、②「癌遺伝子K-RAS変異発癌マウスモデル」を相補的に研究、癌発生と進展から治療応答性を左右する因子を分子論的に究明した。具体的に、①の「ヒト化マウスの患者癌組織移植モデル」は、倫理規則等を遵守、手術的に切除した消化器癌患者の「癌組織」および「骨髄細胞」を移植。スーパーレスポンド患者(薬物治療[FOLFOX+抗EGFR抗体製剤またはGEM]に腫瘍縮小率20%以上反応したK-RAS変異・野生型10例;説明同意[IC: Informed Consent]率は、我々の科研費・新学術領域実績から年間数例以上)とプアレスポンド患者

者(腫瘍縮小率 20%以下の K-RAS 変異・野生型 10 例;同骨髄取得は年間数例以上)の全期間合計 20 例以上。NOG マウスに 2.5Gy の X 線照射で骨髄を空にした 24 時間後、癌組織(径 5 mm に細切しディスペラーゼ酵素で間質を軟化させた 1X10⁵)を皮下または腎皮膜下に移植、また同一患者骨髄細胞をマウス尾静脈から、経時的観察した。②は PDX1-Cre マウスと Rosa26-Lox-Stop-Lox-K-RASmut マウスを掛け合わせ、膵臓癌を自然発生するモデルを作成。発癌過程は動物 CT スキャンおよび 18F-FDG 等の分子イメージングにより体外観察。本申請に先立ち既に予備的研究を開始しており、平成 25 年秋にはマウス個体が得られた。

(2) 解析

網羅的に高感度で計測する。戸塚らと協力し、複数作成した腫瘍を移植後に経時的に摘出、生理的代謝産物(オンコメタボライト)を測定[5日毎]、並行して核酸医薬(架橋型を含む siRNA・anti-RNA)を代謝リガンド装着ナノミセル型 DDS に搭載、マウス治療実験を実施、治療後 24, 48 時間の腫瘍を摘出(上皮性癌細胞の含有率に応じて適宜 FACS/MACS で細胞を分取、90%以上を確保)、代謝動態を計測。非イオン性癌代謝産物を含む網羅的検出(大量 LC-MS 解析)と高精度質量データベース(ESI)を活用したアノテーションを実施。具体的に、解析パイプラインとして、液クロ部(前半)から真空質量分析部の移送技術(後半)を含めて評価すると、(後半)は FTICR-MS(分解能・精度の最高機種)> Orbitrap > > TOF>>Triple Q であり、本計画では 2 台の FTICR-MS を使用(戸塚ら、JCL バイオアッセイ社と連携;同社は総合機構、経済産業省、農林水産省の施設検査評価で優良合格)。一方、(前半)の LC 部分も nanoLC(最高感度)>>>UPLC>HPLC であり、本計画では 2 台の nanoLC を含めて、計 60 台 LC-MS 使用可能。上記代謝産物の 1 次データ解析は分子量関連イオンとフラグメントイオンの情報で検索・解析、オミックスの核酸配列情報と結合可能。特にグルコースを含む非イオン性代謝産物を網羅的に計測した。

(3) 創薬

標的分子として、我々内外の研究成果から、消化器癌の癌幹細胞(CD13 陽性等; JCI 120,3326,2010; ASO 19,s539,2012,他)は、解糖亢進(ピルビン酸から乳酸)、クエン酸回路抑制(PDH 等に依る)、ペントースリン酸経路亢進で還元型グルタチオン合成亢進(活性酸素低下)、グルタミン代謝亢進。癌でグルタミンから KG、アセチル CoA を経て脂肪酸を供給する経路は、時計回りに回る「酸化のクエン酸回路」(PNAS 108,19611,2011)と、反対の「還元的クエン酸経路」(Nature 481,380,2012)の 2 つが重

要。「還元的経路」は膵癌(Nature 496,101,2013)および大腸癌(石井ら、投稿中)の K-RAS 変異シグナルで活性化、創薬対象として重要。本研究では K-RAS 特異的な ME (Maleic enzyme), MDH1, GOT1,および酸化的回路・還元的経路として IHD1,2,3, PDK1 等から着手、進捗で得られた新規標的に展開。代謝酵素の抑制試験を in vivo 実現のために最新技術を結集する。山本、小比賀らが糖部架橋型人工核酸である 2',4'-BNA(核酸の糖部 2'位と 4'位間を化学的に架橋、高 RNA 結合能)を搭載したアンチセンス核酸(必要に応じてマイクロ RNA, anti-マイクロ RNA)をデザイン合成。西山らが癌代謝特性に適合させた DDS 搭載。DDS には癌細胞標的化のため、以下の 3 種類の「代謝リガンド分子」を装着する研究を行った。

(1)グルコースリガンド: 癌は豊富にグルコースを取り込み、低酸素誘導因子(HIF-1)の下流遺伝子としてグルコーストランスポーター1を過剰発現。本申請の予備段階としてグルコースリガンド装着の基本技術を完成し抗癌剤の増感を確認(投稿中)。(2)グルタミンリガンド: 癌細胞はグルタミン(Gln)代謝亢進、トランスポーターを介して Gln を包埋。(3)シスチンリガンド: 治療抵抗性癌細胞ではトランスポーターを介してシスチンを細胞内に取り込み、グルタチオン濃度を高めて放射線や抗癌剤に対する治療抵抗性を獲得(Cancer Cell 19:387-400,2011)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

- 1) Miyo, M., Konno, M., Colvin, S. H., Nishida, N., Koseki, J., Kawamoto, K., Tsunekuni, K., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. The importance of mitochondrial folate enzymes in human colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 37(1):417-425, 2017.
- 2) Nishizawa, Y., Nishida, N., Konno, M., Kawamoto, K., Asai, A., Koseki, J., Takahashi, H., Haraguchi, N., Nishimura, J., Hata, T., Matsuda, C., Mizushima, T., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Clinical significance of histone demethylase NO66 in invasive colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 24(3):841-849, 2017.
- 3) Sawada, G., Niida, A., Uchi, R., Hirata, H., Shimamura, T., Suzuki, Y., Shiraiishi, Y., Chiba, K., Imoto, S., Takahashi, Y., Iwaya, T., Sudo, T., Hayashi, T., Takai, H., Kawasaki, Y., Matsukawa, T., Eguchi, H.,

- Sugimachi, K., Tanaka, F., Suzuki, H., Yamamoto, K., Ishii, H., Shimizu, M., Yamazaki, H., Yamazaki, M., Tachimori, Y., Kajiyama, Y., Natsugoe, S., Fujita, H., Mafune, K., Tanaka, Y., Kellsell, DP., Scott, CA., Tsuji, S., Yachida, S., Shibata, T., Sugano, S., Doki, Y., Akiyama, T., Aburatani, H., Ogawa, S., Miyano, S., Mori, M., Mimori, K. Genomic landscape of esophageal squamous cell carcinoma in a Japanese population. *Gastroenterology*, 150(5):1171-11782, 2016.
- 4) Noguchi, K., Konno, M., Eguchi, H., Kawamoto, K., Mukai, R., Nishida, N., Koseki, J., Wada, H., Akita, H., Satoh, T., Marubashi, S., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. c-Met affects gemcitabine resistance over carcinogenesis in a mouse model of pancreatic cancer. *Oncol. Lett.*, 2016. (in Press)
 - 5) Baek, S.J., Sato, K., Nishida, N., Koseki, J., Azuma, R., Kawamoto, K., Konno, M., Hayashi, K., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H., Ogawa, K. MicroRNA miR-374, a potential radiosensitizer for carbon ion beam radiotherapy. *Oncol. Rep.*, 36(5):2946-2950, 2016.
 - 6) Colvin, S. H., Nishida, N., Konno, M., Haraguchi, N., Takahashi, H., Nishimura, J., Hata, T., Kawamoto, K., Asai, A., Tsunekuni, K., Koseki, J., Mizushima, T., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Oncometabolite D-2-hydroxyglurate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer. *Sci. Rep.*, 6:36289, 2016.
 - 7) Miyo, M., Konno, M., Nishida, N., Sueda, T., Noguchi, K., Matsui, H., Colvin, H., Kawamoto, K., Koseki, J., Haraguchi, N., Nishimura, J., Hata, T., Gotoh, N., Mastuda, F., Saotoh, T., Mizushima, T., Shimizu, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Metabolic adaptation to nutritional stress in human colorectal cancer. *Sci. Rep.*, 6:38415, 2016.
 - 8) Yokobori, T., Suzuki, S., Miyazaki, T., Sohma, M., Sakai, M., Tanaka, N., Ozawa, D., Hara, K., Honjo, H., Altan, B., Fukuchi, M., Ishii, H., Iwatsuki, M., Sugimachi, K., Sudo, T., Iwaya, T., Nishida, N., Mimori, K., Kuwano, H., Mori, M. Intestinal epithelial culture under an air-liquid interface: a tool for studying human and mouse esophagi. *Dis. Esophagus.*, 29(7):843-847, 2016.
 - 9) Ogawa, H., Konno, M., Kawamoto, K., Nishida, N., Koseki, J., Mizushima, T., Satoh, T., Eguchi, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Fetal hepatocyte derived culture medium elicits adipocyte differentiation to bile duct cell lineages in mouse. *Biomedical, Reports*, 2016. (in Press)
 - 10) Koseki, J., Colvin, S. H., Fukusumi, T., Nishida, N., Konno, M., Kawamoto, K., Tsunekuni, K., Matsui, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Mathematical analysis predicts imbalanced IDH1/2 expression associates with 2-HG-inactivating β -oxygenation pathway in colorectal cancer. *Int. J. Oncol.*, 46(3):1181-1191, 2015.
 - 11) Konno, M., Ishii, H., Koseki, J., Tanuma, N., Nishida, N., Kawamoto, K., Nishimura, T., Nakata, A., Matsui, H., Noguchi, K., Ozaki, M., Noguchi, Y., Shima, H., Gotoh, N., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M. Pyruvate kinase M2, but not M1, allele maintains immature metabolic states of murine embryonic stem cells. *Regen. Therap.*, 1, 63-71, 2015.
 - 12) Sakata, K., Ohyanagi, H., Sato, S., Nobori, H., Hayashi, A., Ishii, H., Daub, CO., Kawai, J., Suzuki, H., Saito, T. System-wide analysis of the transcriptional network of human myelomonocytic leukemia cells predicts attractor structure and phorbol-ester-induced differentiation and dedifferentiation transitions. *Sci. Rep.*, 5:8283, 2015.
 - 13) Naito, A., Yamamoto, H., Kagawa, Y., Naito, Y., Okuzaki, D., Otani, K., Iwamoto, Y., Maeda, S., Kikuta, J., Nishikawa, K., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Ishii, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, M. RFPL4A increases the G1 population and decreases sensitivity to chemotherapy in human colorectal cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 290(10):6326-6337, 2015.
 - 14) Ogawa, H., Wu, X., Kawamoto, K., Nishida, N., Konno, M., Koseki, J., Matsui, H., Noguchi, K., Gotoh, N., Yamamoto, T., Miyata, K., Nishiyama, N., Nagano, H., Yamamoto, H., Obika, S., Kataoka, K., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. MicroRNAs induce epigenetic reprogramming and suppress malignant phenotypes of human colon cancer cells. *PLoS One*, 10(5):e0127119, 2015.
 - 15) Miyo, M., Yamamoto, H., Konno, M., Colvin, H., Nishida, N., Koseki, J., Kawamoto, K., Ogawa, H., Hamabe, A., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Tumour-suppressive function of SIRT4 in human colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 113(3):492-499, 2015.

- 16) Konno, M., Koseki, J., Kawamoto, K., Nishida, N., Matsui, H., Dewi, DL., Ozaki, M., Noguchi, Y., Mimori, K., Gotoh, N., Tanuma, N., Shima, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Embryonic microRNA-369 controls metabolic splicing factors and urges cellular reprogramming. *PLoS One*, 10(7): e0132789, 2015.
- 17) Noguchi, K., Eguchi, H., Konno, M., Kawamoto, K., Nishida, N., Koseki, J., Wada, H., Marubashi, S., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Susceptibility of pancreatic cancer stem cells to reprogramming. *Cancer Sci.*, 106(9):1182-1187, 2015.
- 18) Yoshioka, Y., Kosaka, N., Konishi, Y., Ohta, H., Okamoto, H., Sonoda, H., Nonaka, R., Yamamoto, H., Ishii, H., Mori, M., Furuta, K., Nakajima, T., Hayashi, H., Sugisaki, H., Higashimoto, H., Kato, T., Takeshita, F., Ochiya, T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat. Commun.*, 5:3591, 2014.
- 19) Lovat, F., Ishii, H., Schiappacassi, M., Fassan, M., Barbareschi, M., Galligioni, E., Gasparini, P., Baldassarre, G., Croce, CM., Vecchione, A. LZTS1 downregulation confers paclitaxel resistance and is associated with worse prognosis in breast cancer. *Oncotarget*, 5(4):970-977, 2014.
- 20) Fukusumi, T., Ishii, H., Konno, M., Yasui, T., Nakahara, S., Takenaka, Y., Yamamoto, Y., Nishikawa, S., Kano, Y., Ogawa, H., Hasegawa, S., Hamabe, A., Haraguchi, N., Doki, Y., Mori, M., Inohara, H. CD10 as a novel marker of therapeutic resistance and cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 111(3):506-514, 2014.
- 21) Hasegawa, S., Eguchi, H., Nagano, H., Konno, M., Tomimaru, Y., Wada, H., Hama, N., Kawamoto, K., Kobayashi, S., Nishida, N., Koseki, J., Nishimura, T., Gotoh, N., Ohno, S., Yabuta, N., Nojima, H., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 111(8):1572-1580, 2014.
- 22) Hamabe, A., Hirofumi, Y., Konno, M., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Nishida, N., Kawamoto, K., Koseki, J., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Combined evaluation of hexokinase 2 and phosphorylated pyruvate dehydrogenase-E1 α in invasive front lesions of colorectal tumors predicts cancer metabolism and patient prognosis. *Cancer Sci.*, 105(9):1100-1108, 2014.
- 23) Hamabe, A., Konno, M., Tanuma, N., Shima, H., Tsunekuni, K., Kawamoto, K., Nishida, N., Koseki, J., Mimori, K., Gotoh, N., Yamamoto, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111(43):15526-15531, 2014.
- 24) Colvin, S. H., Nishida, N., Koseki, J., Konno, M., Kawamoto, K., Tsunekuni, K., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Cancer stem cells of the digestive system. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 44(12):1141-1149, 2014.
- 〔学会発表〕(計 11 件)
- 1) 石井秀始、今野雅允：多能性幹細胞の種差に関わる内在性因子、第 16 回日本再生医療学会総会、2017 年 3 月 9 日、仙台国際センター(宮城)
 - 2) 石井秀始：Overcoming therapy-resistant cancer stem cells、15th World Congress on CANCER THERAPY, BIOMARKER & CLINICAL RESEARCH、2016 年 12 月 5 日、DoubleTree by Hilton Hotel(アメリカ)
 - 3) 石井秀始：NEW STRATEGY FOR OVERCOMING MULTIFACETED THERAPY-RESISTANT CANCER STEM CELLS、第 47 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム、2016 年 11 月 9 日、パレスホテル東京(東京)
 - 4) 今野雅允、三代雅明、西田尚弘、川本弘二、小関準、土岐祐一郎、森正樹、石井秀始：大腸癌の飢餓ストレスに適応した代謝変化、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 8 日、パシフィコ横浜(神奈川)
 - 5) 石井秀始：Innovative Medicine for Metabolic Reprogramming of Intractable Cancer Stem Cells、第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム、2015 年 11 月 18 日、パレスホテル東京(東京)
 - 6) 石井秀始、土岐祐一郎、森正樹：難治性消化器癌幹細胞の可視化とシステムの理解、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 10 日、名古屋国際会議場(愛知)
 - 7) 石井秀始：癌医療における機能性核酸の応用、第 7 回日本 RNAi 研究会、2015 年 8 月 26 日、グランドプリンスホテル広島(広島)
 - 8) 石井秀始：難治性消化器がんの克服を目指したがん代謝応答機能の解明、第 3 回がん代謝研究会、2015 年 7 月 17 日、石川県立音楽堂交流ホール(石川)
 - 9) 石井秀始：Innovative drug discovery for intractable cancer stem cells、第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 11 月 2 日、大阪国際会議場(大阪)

- 10) 石井秀始、土岐祐一郎、森正樹：難治性消化器癌に対する革新的治療法、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜（神奈川）
- 11) 石井秀始：創薬標的としての癌幹細胞エピゲノム代謝、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日、パシフィコ横浜（神奈川）

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：がんを検出、又はがんの進行期を判定する方法

発明者：石井秀始、西田尚弘、森正樹、土岐祐一郎、今野雅允、川本弘一、小関準、江口英利、瀧口修司、水島恒和、大房健

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2016-162203

出願年月日：平成 28 年 8 月 22 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 秀始 (ISHII, Hideshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：10280736

(2) 研究分担者

土岐 祐一郎 (Doki, Yuuichirou)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20291445

三森 功士 (Mimori, Koshi)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：50322748

今野 雅允 (Konno, Masamitsu)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：80618207

(3) 連携研究者

森 正樹 (Mori, Masaki)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70190999

戸塚 善三郎 (Tozuka, Zenzaburo)

大阪大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：50624748

小比賀 聡 (Obika, Satoshi)

大阪大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：80243252

西山 伸宏 (Nishiyama, Nobuhiro)

東京工業大学・化学生命科学研究所・教授

研究者番号：10372385

川本 弘一 (Kawamoto, Koichi)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：30432470

松井 秀俊 (Matsui, Hidetoshi)

滋賀大学・データサイエンス学部・准教授

研究者番号：90633305

齋藤 俊行 (Saito, Toshiyuki)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・主任研究員

研究者番号：90205667