

令和元年6月23日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08722

研究課題名(和文) Wnt/Shh/低酸素経路の悪循環とクロストークを遮断しうる脳腫瘍治療標的の同定

研究課題名(英文) Identification of novel therapeutic targets to block crosstalk of Wnt/Shh/Hypoxia-pathway feedforward loops in glioblastoma stem cells

研究代表者

中田 晋 (Nakata, Susumu)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80590695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：トランスポゾン誘導性膠芽腫マウスモデル由来幹細胞において、Wnt経路および低酸素応答シグナル下流で制御が集約されるStat5bを、新たな治療標的候補として発見した。このp53失活、変異型EGFR、NRasの導入にドライブされる膠芽腫幹細胞において、Gli2を起点とするShh経路の正のフィードフォワード悪循環機構が、Wnt経路を活性化させ、この細胞集団の拡大に寄与することが明らかとなった。さらに、レドックス代謝恒常性維持に関与する遺伝子の高発現が、Shh経路関連因子の発現を維持し、活性化する機構が膠芽腫幹細胞の集団拡大の基盤となっている可能性を本研究によって新規にみいだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人に最も多い脳腫瘍である膠芽腫は極めて予後不良な疾患であり、このような難治性癌は現在も深刻な問題として取り残されている。特に膠芽腫幹細胞を制御する因子や経路等の相互関係性や、特に階層性については不明な点が多いのが現状である。本研究により、複数の幹細胞制御機構のシグナルが集中するハブ遺伝子としての性質を有する新規治療標的分子の候補として、Stat5bおよびGli2を見出した。これらの因子を阻害することができれば、Wnt経路、Shh経路、低酸素応答シグナル等を一度に阻害することが出来ることが期待でき、より効率的に膠芽腫幹細胞を阻害できる、これまでにない新しい治療戦略に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Stat5b has been identified as a candidate for a novel therapeutic target, which is regulated by both Wnt and hypoxia responsible signaling pathways as a hub-gene in glioblastoma stem cells derived from a transposon-induced mouse model. On the other hand, it has also been clarified that the activity of the Shh pathway, which is maintained by Gli2 expression, forms a feedforward loop that activates Wnt pathway, by the signal crosstalk, in the shTP53/NRasG12V/EGFRvIII-driven glioblastoma stem cells, thereby promotes expansion of the glioblastoma stem cell population. The upregulation of Gli2 is maintained by a novel factor that regulates homeostasis of redox metabolism. These findings would be useful for a development of a novel strategy targeting Stat5b or Gli2 to improve treatment for patients with glioblastoma.

研究分野：腫瘍細胞生物学

キーワード：膠芽腫幹細胞 Wnt経路 低酸素応答シグナル Shh経路 シグナル間クロストーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

成人に最も多い脳腫瘍である膠芽腫は極めて予後不良な疾患であり、2年以上の長期生存を得ることは極めて困難である。このような難治性癌は現在においても深刻な問題として取り残されている。近年、癌細胞は不均一な細胞で成り立ち、中でもより未分化な幹細胞に似た癌細胞(癌幹細胞)の存在が知られるようになった。しかし、癌幹細胞の全容については、いまだ未解明な点が多い。幹細胞は、複数存在する各種の幹細胞に特有のシグナル経路により制御を受け、最終的には複数の特有の転写因子の組み合わせによる遺伝子発現制御を受けるものと考えらるが、その機構には不明な点が多い。代表者は、膠芽腫幹細胞の維持に Wnt シグナル下流因子である組織幹細胞マーカー遺伝子 LGR5 の発現が必須であることを世界に先駆けて見いだした。しかしながら、生体内膠芽腫組織中における LGR5 の発現の意義や陽性細胞の生物学的特性については不明であった。そこで、LGR5 下流でかつ細胞死誘導に伴って発現低下する遺伝子群の網羅的探索を行ってきた。その結果、複数の低酸素応答シグナル下流標的遺伝子および Hedgehog 経路関連遺伝子をみいだしてきた。しかしながら、これらの因子の制御的關係や腫瘍細胞生物学的意義に関しては依然として不明な点が多い。また国内外の研究の動向についても、癌幹細胞を制御する重要な因子やシグナル伝達経路等については多数の報告が蓄積してきているものの、それぞれの因子の相互關係性や、特に階層性については不明な点が多いのが現状である。一方臨床医学を俯瞰すると、毎年のように多数の新規治療薬剤が臨床応用される時代になってきているが、癌幹細胞の特性を的確に標的する治療戦略は残念ながら臨床応用されるには至っていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膠芽腫幹細胞の維持・増殖に必須の新規の因子の発見と、癌幹細胞生物学に基づいた次世代の治療戦略の標的因子の同定である。これまでの研究で明らかにしてきた、膠芽腫幹細胞で活性化がみられる Wnt 経路、低酸素応答シグナル経路、Shh 経路を含む幹細胞制御経路に着目し、これらの経路に関与する因子の変化が膠芽腫幹細胞に与える影響の、相互關係と階層性について、新規の知見を発見することを目的とした。特に、複数の絡み合う幹細胞制御シグナルの相互關係を紐解き、そのハブ遺伝子を同定し、癌幹細胞アイデンティティを攻撃する手法の開発に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

新生仔マウス脳室内に癌遺伝子をコードしたトランスポゾン対応型プラスミドを投与し、脳室周囲に存在する正常神経幹細胞に癌原性変異を生体内導入することで、生後 10-12 週後にヒト膠芽腫に酷似した脳腫瘍を自発的に発症させた。特に、LGR5-EGFP ノックインマウスに Sleeping Beauty トランスポゾン誘導型膠芽腫を作製し、Luciferase 発光で標識される膠芽腫組織をトリミングし、酵素的にシングルセルサスペンションとし、ニューロスフェアを複数樹立した。GFP を指標に、LGR5 陽性細胞を生きた状態で分取することによって、LGR5 陽性細胞の特性解析を行い、陰性細胞に比し高い自己複製能と腫瘍形成能を保持することを確認した。網羅的解析の結果 LGR5 陽性細胞に高発現する遺伝子群としてみいだした、Hedgehog 経路関連遺伝子および、ヒト膠芽腫臨床検体由来幹細胞より独自にみいだした、新規 LGR5 下流制御遺伝子 Stat5b に関して、レンチウイルスベクターを用いたノックダウンと、各種阻害剤を用いた薬理的解析を組み合わせ、機能解析を推進した。さらに、Wnt 経路、低酸素応答シグナル経路、Shh 経路を含む幹細胞制御経路のうち、独自に見出した因子に対して、各種阻害実験型を駆使した機能解析と、網羅的発現解析を基軸とした Gene Ontology 解析および Pathway 解析を中心としたデータサイエンスを展開し、これらの経路の変化が膠芽腫幹細胞に与える影響の相互關係と階層性について、新規の知見を得ることを目的に探索を行った。

4. 研究成果

発生学的な重要性に基づいて優先順位を考案し、候補遺伝子の発現解析から開始した。まず、トランスポゾン誘導性膠芽腫マウスモデル由来のスフェロイド細胞において、Stat5b が極めて高い発現をすることをみだし、そのノックダウンによって膠芽腫幹細胞の増殖が顕著に抑制されることをみいだした。この現象には、細胞周期の停止とアポトーシス細胞死の誘導を伴っていた。ついで、Stat5 阻害剤を用いた薬理的な解析を行ったところ、Stat5 阻害剤による濃度依存的なリン酸化型 Stat5b の減少と、細胞周期の停止、アポトーシス細胞死の誘導を確認した。これらの結果は、p53 失活、変異型 EGFR、変異型 NRas によってトランスフォームされた膠芽腫由来の幹細胞分画の細胞の増殖と生存が、Stat5b によって制御を受けていることを示す、世界初の知見であり、Stat5b が新たな治療標的となりうる可能性を示している。

ついで、本膠芽腫幹細胞において Hif2a が、通常酸素分圧条件下においてすでに十分な発現が

みられ、核内蛋白質分画においても検出された。一方、多数の研究者が多くの知見を報告してきている Hif1a については、qPCR およびウェスタンブロット、免疫組織化学染色法いずれにおいても明確な発現が検出されなかった。これらの結果から、低酸素応答シグナルに關与する Hif2a 遺伝子が通常酸素分圧条件下で蛋白質の安定化しており、これらの細胞の増殖に低酸素応答シグナルの活性化が寄与していることを示唆していると考えられた。このことは、Hif2a のノックダウンを行ったところ、代表的下流標的遺伝子 VEGFA 等の顕著な発現低下することからも裏付けられ、その際に顕著な細胞増殖の抑制とアポトーシス細胞死を誘導することを確認した。また Hif1/2a 阻害剤を通常酸素分圧条件下に作用させても VEGFA の低下がみられた。この条件下で解析を行ったところ、Hif2a ノックダウンによって、Lgr5 および Stat5b の発現が低下することを発見した。一方、Lgr5 は、Wnt 経路の下流標的遺伝子であると同時に Wnt 経路を促進性に制御する調節因子であることが知られている。すなわち、正のフィードフォワード機構として機能し、Wnt 経路を幹細胞で特異的に活性化する増幅装置と考えられる。bCatenin をノックダウンして検証したところ、確かに Lgr5 発現は減少したため、本膠芽腫幹細胞においても、この増幅機構が機能していると考えられた。

一方、p53 失活、変異型 EGFR、NRas の導入によって発がんさせたこれらの脳腫瘍組織から直接樹立した Lgr5 陽性膠芽腫幹細胞が、Shh 経路のエフェクター転写因子である Gli2 を発現していることから、Gli2 の機能解析を行った。本膠芽腫幹細胞の核内タンパク質分画に Gli2 が存在することを確認したうえで、lenti-shRNA 系を用いてノックダウンを行ったところ、増殖の抑制、細胞周期進行の抑制、アポトーシス細胞死の誘導がみられた。これらの結果から、本細胞において、Shh 経路が重要な役割を果たしていることが示唆されたため、Gli1/2 阻害剤を用いて検証したところ、Gli1/2 阻害剤により核内 Gli2 量が減少し、増殖の抑制、細胞周期進行の抑制、アポトーシス細胞死の誘導がみられ、ノックダウンで観察された表現型と合致する知見を得た。これらの結果から、Gli2 ノックダウンサンプルおよび Gli1/2 阻害剤処理サンプルを用いて、マイクロアレイ法を用いた網羅的発現解析を行った。Gli2 ノックダウンおよび Gli1/2 阻害剤処理の双方により、Gli1 遺伝子発現の優位な減少を認めた。この結果は、Gli1 の発現を Gli2 が維持・促進していたことを示している。さらに、パスウェイ解析を用いた統計学的検討で、Ptch1、Ptch2 を含む受容体、Smo、Sufu を含むシグナル伝達調節因子を含む、Shh 経路の重要因子に有意な影響を与え、hedgehog 経路のシャットダウンが検出された ($p=0.006$)。この結果から、本膠芽腫幹細胞において、Gli2 転写因子をハブとして、Shh 経路そのものの活性化が維持され、Gli2 と Shh 経路が正のフィードフォワード機構として機能して幹細胞プールが増幅している可能性が示された。さらに重要なことは、パスウェイ解析を用いた統計学的検討で、この条件下で Wnt 経路が有意に抑制されていることを見出した ($p=0.002$)。Wnt 経路のリガンド、受容体、シグナル伝達系調節因子、エフェクター転写因子を含む広範囲にわたる Wnt 経路のシャットダウンがみられた。さらに、これらのパスウェイ解析で抽出された経路群の中に、それまで想定していなかった Notch 経路が検出され、現在そのリンクを検索中である。これらの結果から、本研究において、p53 失活、変異型 EGFR、NRas の導入にドライブされる膠芽腫幹細胞において、Gli2 を起点とする Shh 経路の正のフィードフォワード機構が形成され、そのポピュレーションの拡大に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、この Gli2 の発現を支える腫瘍細胞生物学的な因子のスクリーニングを開始し、がん細胞の特性の一つである代謝リプログラミング異常を見出している。レドックス代謝に關与するグルタチオン恒常性維持に關与する GGCT 酵素の高発現が、Gli2 を含む Shh 経路関連因子の発現を維持し、活性化させている知見を得ており、この機構が膠芽腫幹細胞の集団拡大の基盤となっている可能性を本研究によって新規にみいだした。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Takayuki Tasaki, Mitsugu Fujita, Takeshi Okuda, Azusa Yoneshige, Susumu Nakata, Kimihiro Yamashita, Hiromasa Yoshioka, Shuichi Izumoto, and Amami Kato. MET Expressed in Glioma Stem Cells Is a Potent Therapeutic Target for Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 36:3571-7, 2016.
2. Kengo Matsumura, Susumu Nakata, Keiko Taniguchi, Hiromi Ii, Eishi Ashihara, Susumu Kageyama, Akihiro Kawauchi, and Tatsuhiro Yoshiki. Depletion of -glutamylcyclotransferase inhibits breast cancer cell growth via cellular senescence induction mediated by CDK inhibitor upregulation. *BMC Cancer*, 16:748, 2016.
3. Natsuki Imayoshi, Makoto Yoshioka, Jay Chauhan, Susumu Nakata, Yuki Toda, Steven Fletcher, Jeffrey W Strovel, Kazuyuki Takata, and Eishi Ashihara. CG13250, a novel bromodomain inhibitor, suppresses proliferation of multiple myeloma cells in an orthotopic mouse model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 484:262-268, 2017.

4. Takeshi Okuda, Takayuki Tasaki, Susumu Nakata, Kimihiro Yamashita, Hiromasa Yoshioka, Shuichi Izumoto, Amami Kato, and Mitsugu Fujita. Efficacy of Combination Therapy with MET and VEGF Inhibitors for MET-overexpressing Glioblastoma. *Anticancer Research*, 37:3871-3876, 2017.
5. Mitsugu Fujita and Susumu Nakata. The immunological significance of chemokines and integrins in central nervous system tumors. *Journal of Advances in Oncology*, 1:1005-9, 2017.
6. Hiromi Ii, Taku Yoshiya, Susumu Nakata, Keiko Taniguchi, Koushi Hidaka, Shugo Tsuda, Masayoshi Mochizuki, Yuji Nishiuchi, Yuko Tsuda, Kosei Ito, Susumu Kageyama, and Tatsuhiro Yoshiki. A novel prodrug of γ -glutamylcyclotransferase inhibitor suppresses cancer cell proliferation in vitro and inhibits tumor growth in a xenograft mouse model of prostate cancer. *ChemMedChem*, 13:155-163, 2018.
7. Keiko Taniguchi, Kengo Matsumura, Susumu Kageyama, Hiromi Ii, Eishi Ashihara, Tokuhiko Chano, Akihiro Kawauchi, Tatsuhiro Yoshiki, and Susumu Nakata. Prohibitin-2 is a novel regulator of p21Waf1/Cip1 induced by depletion of γ -glutamylcyclotransferase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:218-224, 2018.
8. Yoko Nakagawa, Eishi Ashihara, Hisayuki Yao, Asumi Yokota, Yuki Toda, Yasuo Miura, Susumu Nakata, Hideyo Hirai, and Taira Maekawa. Multiple myeloma cells adapted to long-exposure of hypoxia exhibit stem cell characters with TGF- β /Smad pathway activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:490-496, 2018.
9. Akihiro Ito, Mitsuhiko Ohta, Yukinari Kato, Shunko Inada, Toshio Kato, Susumu Nakata, Yasushi Yatabe, Mitsuo Goto, Norio Kaneda, Kenichi Kurita, Hayao Nakanishi, and Kenji Yoshida. A real time near-infrared imaging method for the detection of oral cancers in mice using an indocyanine green-labeled podoplanin antibody. *Technology in Cancer Research & Treatments*, 17:1-11, 2018.
10. Keiko Taniguchi, Kengo Matsumura, Hiromi Ii, Susumu Kageyama, Eishi Ashihara, Tokuhiko Chano, Akihiro Kawauchi, Tatsuhiro Yoshiki, and Susumu Nakata. Depletion of gamma-glutamylcyclotransferase in cancer cells induces autophagy followed by cellular senescence. *American Journal of Cancer Research*, 8:650-661, 2018.
11. Shohei Kawanishi, Kazuyuki Takata, Shouma Iteazono, Hiroko Nagayama, Sayaka Konoya, Yugo Chisaki, Yuki Toda, Susumu Nakata, Yoshitaka Yano, Yoshihisa Kitamura, and Eishi Ashihara. Bone marrow-derived microglia-like cells ameliorate brain amyloid pathology and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64:563-85, 2018.
12. Susumu Kageyama, Hiromi Ii, Keiko Taniguchi, Shigehisa Kubota, Tetsuya Yoshida, Takahiro Isono, Tokuhiko Chano, Taku Yoshiya, Kosei Ito, Tatsuhiro Yoshiki, Akihiro Kawauchi, and Susumu Nakata. Mechanisms of Tumor Growth Inhibition by Depletion of γ -Glutamylcyclotransferase (GGCT): A Novel Molecular Target for Anticancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 2054, 2018

〔学会発表〕(計 25 件)

1. Kengo Matsumura, Susumu Nakata, Hiromi Ii, Eishi Ashihara, Susumu Kageyama, Akihiro Kawauchi, Tatsuhiro Yoshiki: Depletion of γ -glutamylcyclotransferase inhibits cancer cell growth via cellular senescence caused by CDK inhibitor induction. 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research (Manchester), 2016.7.
2. 三宅美月, 塚本めぐみ, 佐竹一紘, 中田晋, 石川智久, 中川大: ヒト ABCG4 は細胞に Taxol 耐性を与える. 第 11 回トランスポーター研究会年会 (京都), 2016.7.
3. 藤田真, 田崎貴之, 奥田武司, 米重あづさ, 中田晋, 山下公大, 加藤天美: MET の膠芽腫幹細胞関連抗原としての可能性. 第 20 回 日本がん免疫学会総会(大阪), 2016.7.
4. 丹羽悠菜, 三宅美月, 塚本めぐみ, 佐竹一紘, 中田晋, 石川智久, 中川大: ヒト ABCG4 は細胞に Taxol 耐性を与える. 第 89 回 日本生化学会大会 (仙台), 2016.9.
5. 松村健吾, 中田晋, 飯居宏美, 芦原英司, 影山進, 河内明宏, 吉貴達寛: CDKI 誘導を介した γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼの抑制による細胞老化誘導. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016.10.
6. 中川大, 三宅美月, 塚本めぐみ, 佐竹一紘, 中田晋, 石川智久: ヒト ABCG4 は細胞に Taxol 耐性を与える. 第 75 回 日本癌学会学術総会 (横浜), 2016.10.
7. Keiko Taniguchi: Characterization of gamma-glutamylcyclotransferase (GGCT) function as a novel cancer therapeutic target. Exchange international symposium in Chinese University Hong Kong (Hong Kong), 2016.10.
8. Kengo Matsumura, Susumu Nakata, Keiko Taniguchi, Hiromi Ii, Eishi Ashihara, Susumu Kageyama, Akihiro Kawauchi, Tatsuhiro Yoshiki: Depletion of γ -glutamylcyclotransferase inhibits cancer cell growth through cellular senescence induction. 2016 American

- Society of Cell Biology (ASCB) Annual Meeting (San Francisco), 2016.12.
9. Natsuki Imayoshi, Makoto Yoshioka, Susumu Nakata, Jay Chauhan, Yoko Kado, Yuki Toda, Steven Flecher, Jeffrey W. Strovel, Kazuyuki Takata, Eishi Ashihara: A novel BRD4 inhibitor CA2 suppresses MM cell proliferation in an orthotopic myeloma mouse model. The 58th Annual Meeting of American Society of Hematology. (San Diego), 2016.12.
10. 奥田武司, 藤田貢, 田崎貴之, 中田晋, 山下公大, 吉岡宏真, 泉本修一, 加藤天美: 膠芽腫における MET 発現とベバシズマブの関連性. 第20回バイオ治療法研究会学術集会(久留米), 2016.12
11. Kengo Matsumura, Susumu Nakata, Keiko Taniguchi, Hiromi Ii, Eishi Ashihara, Susumu Kageyama, Akihiro Kawauchi, Tatsuhiro Yoshiki: The depletion of γ -glutamylcyclotransferase induces cellular senescence and cell death via CDKIs upregulation. The 5th International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals (大阪), 2017.3.
12. 谷口恵香, 中田晋, 松村健吾, 飯居宏美, 影山進, 河内明宏, 吉貴達寛: Gamma-glutamylcyclotransferase (GGCT) の発現低下は乳癌細胞にオートファジーを誘導する. 日本薬学会第137年会(仙台), 2017.3.
13. 藤田貢, 田崎貴之, 奥田武司, 米重あづさ, 中田晋: グリオーマ幹細胞における薬剤排出分子 ABCG2 の役割. 第27回日本サイトメトリー学会学術集会(神戸), 2017.6.
14. 飯居宏美, 中田晋, 谷口恵香, 影山進, 吉貴達寛: 担癌マウスにおける γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果. 第76回日本癌学会学術総会(横浜), 2017.9.
15. 谷口恵香, 中田晋, 松村健吾, 飯居宏美, 影山進, 河内明宏, 吉貴達寛: γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ(GGCT)の発現低下はオートファジーを介して細胞老化を誘導する. 第76回日本癌学会学術総会(横浜), 2017.9.
16. 茂山千愛美, 藤田貢, 飯居宏美, 谷口恵香, 吉貴達寛, 中田晋: Stat5b は発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞の増殖促進に寄与している. 第76回日本癌学会学術総会(横浜), 2017.9.
17. 高木寛子, 飯居宏美, 中田晋, 吉貴達寛: γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ阻害剤のがん細胞増殖抑制機構の解析に基づくドキシソルピシン併用効果に関する研究. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会.(神戸), 2017.10.
18. Hiromi Ii, Taku Yoshiya, Susumu Nakata, Keiko Taniguchi, Koushi Hidaka, Shugo Tsuda, Masayoshi Mochizuki, Yuji Nishiuchi, Yuko Tsuda, Kosei Ito, Susumu Kageyama, Tatsuhiro Yoshiki: A novel prodrug of γ -glutamylcyclotransferase inhibitor has anti-proliferative activity in vitro and anti-cancer activity in vivo. 20th international conference on medicinal chemistry & rational drugs, (Vancouver, Canada), 2018.7.
19. 谷口恵香, 松村健吾, 影山進, 飯居宏美, 芦原英司, 茶野徳宏, 河内明宏, 吉貴達寛, 中田晋: 乳癌細胞において GGCT 欠乏で誘導される p21 は Prohibitin-2 を介して調節される. 第77回日本癌学会学術総会(大阪), 2018.9.
20. 飯居宏美, 中田晋, 谷口恵香, 高木寛子, 茂山千愛美, 影山進, 吉貴達寛: γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼを標的とした新規抗がん剤開発. 第77回日本癌学会学術総会(大阪), 2018.9.
21. 延原真之, 坂本唯, 飯居宏美, 谷口恵香, 高木寛子, 吉矢拓, 津田修吾, 望月雅允, 影山進, 中田晋: 新規阻害剤による GGCT 酵素活性阻害効率の評価と PC3 ヒト前立腺がん細胞に対する抗腫瘍効果の解析. 日本薬学会 第139年会(千葉), 2019. 3.
22. 金谷賢吾, 早川詩乃, 飯居宏美, 高木寛子, 谷口恵香, 吉矢拓, 津田修吾, 望月雅允, 影山進, 中田晋: 新規 GGCT 阻害剤は細胞周期停止および細胞老化を誘導し MCF7 乳がん細胞の増殖を抑制する. 日本薬学会 第139年会(千葉), 2019. 3.
23. 茂山千愛美, 藤田貢, 東馬智未, 安藤翔太, 河野雪那, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋: Stat5b 阻害は発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞にアポトーシスを誘導する. 日本薬学会 第139年会(千葉), 2019. 3.
24. 河野雪那, 小島直人, 茂山千愛美, 東馬智未, 藤田貢, 安藤翔太, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋: アセトゲニン誘導体 JCI-20679 は膠芽腫細胞に対するテモゾロミドの効果を増強する. 日本薬学会 第139年会(千葉), 2019. 3.
25. 谷口恵香, 影山進, 高木寛子, 飯居宏美, 芦原英司, 茶野徳宏, 河内明宏, 中田晋: Gamma-glutamylcyclotransferase (GGCT) 欠乏で誘導される p21 発現上昇は乳癌細胞において Prohibitin-2 を介して調節される. 日本薬学会 第139年会(千葉), 2019. 3.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：藤田 貢
ローマ字氏名：Mitsugu Fujita
所属研究機関名：近畿大学
部局名：医学部微生物学講座
職名：准教授
研究者番号（8桁）：40609997

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。