

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19572

研究課題名（和文）患者由来がんモデルに基づくミトコンドリア代謝変容による治療抵抗性機構の解明と応用

研究課題名（英文）Elucidation and application of mechanisms of therapeutic resistance through mitochondrial metabolic alterations based on patient-derived cancer models

研究代表者

池田 和博（Ikeda, Kazuhiro）

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30343461

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）：三次元スフェロイド培養を至適化し、幹細胞性を濃縮した患者由来がん細胞(PDC)の培養系を構築した。一方、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成が乳がんの治療抵抗性に関与することを見出している。本研究では、治療抵抗性トリプルネガティブ乳がん由来のPDCを活用し、エストロゲン標的遺伝子の腫瘍増殖における役割を明らかにし、ミトコンドリア代謝との関連が示唆された。また、精巣胚細胞腫瘍由来のPDCを活用して、シスプラチン耐性に関連する遺伝子を明らかにした。さらに、実臨床に近い生きた細胞でのミトコンドリア呼吸鎖超複合体の可視・定量化のためのアッセイ系を構築し、臨床応用が期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、がん治療における新たな突破口を提供する可能性が考えられる。まず、三次元スフェロイド培養により幹細胞性を濃縮したPDCの構築は、強力な研究ツールとなり得る。特に、トリプルネガティブ乳がんにおける機能解明は、ミトコンドリア代謝とがんの治療抵抗性の関連を示唆している。また、精巣胚細胞腫瘍における三次元スフェロイド培養を用いた解析は、シスプラチン耐性の克服に向けた新たなアプローチを提供する。さらに、生きた細胞でのミトコンドリア呼吸鎖超複合体の可視・定量化法の構築はがん研究に新たな視点を与えると考えられる。これらの成果は、がん治療の効果向上と個別化医療の推進に大きく貢献すると期待される。

研究成果の概要（英文）：We have optimized three-dimensional spheroid culture of tumor tissues and established patient-derived cancer cells (PDCs) that possess enriched stem cell properties. Additionally, we have found that the formation of mitochondrial respiratory chain supercomplexes is involved in therapy resistance in breast cancer. In this study, using PDCs derived from therapy-resistant triple-negative breast cancer, we demonstrated that an estrogen-responsive gene regulates tumor growth through its target genes, suggesting an influence of mitochondrial metabolism. We also analyzed PDCs derived from testicular germ cell tumors and revealed the function of cisplatin resistance-associated genes. Furthermore, we established an assay system to visualize and quantify mitochondrial respiratory chain supercomplexes in living cells. These findings were considered applicable to the treatment of cancer.

研究分野：分子生物学

キーワード：がん 患者由来がんモデル 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの再発・転移・治療抵抗性などの増悪化や腫瘍進展に関わるメカニズムとして、腫瘍内に少数存在するがん幹細胞様細胞(CSC, cancer stem-like cell)が注目されている。がん幹細胞様細胞は、自己複製能と多分化能を併せ持つ細胞であり、抗がん剤や放射線への抵抗性が高いことから治療の際に残存することが原因と想定されている。従って、がん幹細胞様細胞の治療抵抗性を解明することにより、治療効果を飛躍的に高める治療法の開発が可能になると考えられる。しかしながら、がん幹細胞様細胞は数が少ない上、培養が困難であり、特に生化学的な解析が進んでいない。

我々はがん患者由来モデルの作製を行っており、臨床サンプルの腫瘍組織を三次元スフェロイド培養することによって患者由来がん細胞(PDC, patient-derived cancer cells)を樹立している。興味深いことに、この三次元スフェロイド培養は幹細胞性の特性を有したがん細胞を選択的に培養できる特徴があり、CSC の解析とその特性を利用した実臨床により近いモデルとして有用である。我々は、ROCK インヒビターの使用による至適化等の工夫を重ね、乳がん、子宮体がん、精巣がん、膀胱がんなどからオリジナルの PDC の作出に成功し、長期培養可能ながん幹細胞様細胞の濃縮とその動物移植モデル系の樹立に成功した(1-4)。また、これらの PDC を用いて作製した異種移植モデル(PDCX, PDC-based xenograft)において、移植部位である皮下から肺や肝臓に転移する能力を持つ PDC を得ている。これらの独自の革新的なモデル系を活用することによって、がん幹細胞様細胞の詳細な機能解析が可能になると考えられた。

がん細胞は大量のエネルギー・核酸等の産生や周囲の微小環境に適応するため、正常細胞とは異なる特徴的な代謝変化(再プログラミング)を有することが明らかになっている。がん幹細胞様細胞においても、がん細胞と同様に、解糖系の亢進(ワールブルグ効果)が認められるとされていたが、最新の研究により、逆にミトコンドリアが重要であるとの説も提唱されている。このような未解明の問題点を解決することにより、がん幹細胞様細胞におけるミトコンドリア代謝変容の理解と、それに基づく新しい治療法の開発が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

我々は、エストロゲン応答遺伝子として同定した COX7RP が、ミトコンドリア呼吸鎖をさらに巨大な超複合体にする形成促進因子であることを世界に先駆けて発見し、効率的な ATP 産生を可能にすることを報告した(5)。さらに、COX7RP は乳がん、子宮体がん腫瘍組織において過剰発現しており、特に、乳がんにおいては内分泌療法を受けた患者の予後不良因子となることを示した。これらのがん細胞において、COX7RP は TCA サイクルを部分的に活用してエネルギー産生に寄与すること、ならびにフマル酸などのオンコメタボライトの産生上昇を誘起することを明らかにした(6)。がん治療の標的となるがん幹細胞様細胞において、解糖系とミトコンドリア代謝の使い分けやそれらの相互作用・動態変化が注目されているが、議論が分かれている現状である。その原因として、がん幹細胞様細胞は腫瘍検体にわずかしかな存在せず、さらに培養系で増殖させることが困難なことから、がん幹細胞様細胞におけるミトコンドリア代謝の研究ならびに治療抵抗性との関連が解析されていないことが上げられる。我々は、臨床検体からがん幹細胞様細胞を濃縮して培養できる三次元スフェロイド培養系を開発しており、この患者由来がんモデルを活用し、がん幹細胞様細胞におけるミトコンドリア代謝の役割、治療抵抗性との関連を解明することにより、がんの診断・治療への応用を図ることを目指した。

3 . 研究の方法

がん患者由来細胞(patient-derived cells, PDC)の培養は、倫理基準を満たした腫瘍サンプルを細切した後、コラゲナーゼと DNase I で消化し、超低接着培養皿で、Rho 結合キナーゼ阻害剤 Y27632 を含む StemPro hESC SFM 培地(Invitrogen)で三次元スフェロイド培養を行い、長期培養可能な PDC を樹立した。スフェロイド増殖は CellTiter-Glo 3D 細胞生存率アッセイキット(Promega)を使用して評価した。遺伝子発現は定量的 PCR 法その他、公共データベースでの解析を行った。動物実験は当該委員会の承認の下、実施した。遺伝子特異的 siRNA を合成し、RNAiMAX (Invitrogen)を使用して細胞にトランスフェクションを行い導入した。蛋白質の発現は細胞溶解液を SDS-PAGE で分離した後、それぞれの遺伝子に特異的な抗体を用いたウエスタンブロット法により解析を行った。細胞増殖は、Hoechst 33,258 蛍光色素(Thermo Fisher Scientific)を用いて細胞溶解液に含まれる DNA 量を定量することにより評価した。細胞周期の解析は、プロピジウムヨウ化物で染色した細胞をフローサイトメトリー (FACS) で測定し、DNA 含量に基づいて細胞周期の G1、S、および G2/M 期の細胞の割合を測定した。細胞移動能の解析は、6 ウェルプレート内の Boyden チャンバー (Costar) に細胞を播種し、48 時間後、移動した細胞をギムザ溶液で染色し、計測した。マイクロアレイ解析は、それぞれの細胞から抽出した RNA を用いて行った。

4 . 研究成果

臨床がん組織を三次元スフェロイド培養することにより、長期培養可能な患者由来がん細胞(PDC, patient-derived cancer cell)の樹立を行った。本培養法は、がん幹細胞様細胞を選択的に濃縮し、長期培養可能な系として最近開発された手法である。樹立の成功率向上を目指し、様々ながん種から培養を行い、培養条件の至適化・効率化の検討を行った。特に、乳がんの臨床組織からは複数種の PDC を新たに培養しており、スフェロイド増殖、遺伝子発現などの特徴を解析した。乳がん PDC の解析として、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)から樹立された PDC を用いた解析を行った。TNBC はエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2)を発現しないことを特徴とする乳がんのサブタイプの 1 つであり、有効な治療法に乏しく予後不良である。当研究室では以前、Efp (estrogen-responsive finger protein)が ER 陽性乳がんにおいて腫瘍促進的な役割を果たしていることを明らかにしたが、TNBC の病態に寄与しているかどうかについては解明されていなかった。本研究では、TNBC 細胞における Efp の役割を明らかにするため、MDA-MB-231 細胞と TNBC 患者由来の細胞 (TNBC-PDC)を用いて解析を行った(7)。これら 2 つの細胞はともに ER α 陽性細胞と同程度の Efp mRNA およびタンパク質を発現していたが、Efp を標的とする siRNA (siEfp #A および #B) をトランスフェクトすることによって Efp の発現を抑制することにより、両細胞において増殖抑制と細胞周期進行の障害が認められた。また、Efp ノックダウンにより細胞移動能も有意に減少することが示された。一方、Efp を過剰発現させると、これら両細胞の増殖は亢進し、細胞周期 S 期の割合が増加した。また、Efp の過剰発現が細胞移動能を亢進させることを示した。

次に、Efp ノックダウンが MDA-MB-231 および TNBC-PDC 細胞の遺伝子発現に及ぼす影響を明らかにするため、マイクロアレイ法を用いて解析を行った。Efp をノックダウンすることにより、MDA-MB-231 ならびに TNBC-PDC 細胞でそれぞれ発現変動を示す遺伝子が検出された。本研究では、両細胞に共通して抑制される遺伝子の詳細な解析を進めた。その結果、CDCA7 (cell division cycle associated 7)と HELLS (helicase, lymphoid specific)が重要な標的遺伝子として注目され、Efp ノックダウンによりこれら

の遺伝子の発現が有意に抑制されることが確認された。興味深いことに、CDCA7 および HELLS のノックダウンによって、TNBC細胞の増殖が有意に抑制されることを明らかにした。これらの結果より、患者由来がんモデルを活用して、Efp が TNBC において腫瘍促進的な役割を果たしており、治療標的となり得ることを示した。

興味深いことに、ミトコンドリア分裂に重要なタンパク質であるダイナミン関連タンパク質 1(DRP1)は、Efp によってユビキチン化され、分解されることが報告されている(8)。これにより Efp はミトコンドリアの分裂と融合のバランスを調節することでミトコンドリアのダイナミクスに影響を与え、エネルギー代謝を調節することが示唆されている。また、前立腺がんにおいて、Efp はミトコンドリア TCA 回路の酵素であるイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1(IDH1)とフマル酸ヒドラターゼ(FH)の発現を制御していることが明らかにされており、グルコース代謝制御を介して、腫瘍悪性化に関与することが示唆されている(9)。これらの知見と本研究の結果から、Efp はミトコンドリア代謝を制御する可能性が示唆され、ER 陰性の TNBC をはじめその他のがん種において重要な働きを担っている可能性が示唆された。

患者由来がんモデルと治療薬抵抗性との関連について、精巣胚細胞腫瘍(TGCT)を用いた解析を行った。TGCT は稀ながんであるが、思春期および若年成人男性においては最もよくみられる腫瘍の 1 つである。進行した TGCT 患者は、治療抵抗性の獲得により予後不良となることが多い。シスプラチンを用いた化学療法は、胚性がん代表されるように、シスプラチンに初期感受性を示す進行性 TGCT に対する標準的な治療法である。しかしながら、シスプラチン耐性の獲得は、TGCT 管理にとって致命的な障害となりうる。シスプラチン耐性関連遺伝子を同定するため、我々はシスプラチン耐性 TGCT 細胞について、親細胞と比較したトランスクリプトーム解析を行った(10)。患者由来の TGCT 細胞と NEC8 細胞株から樹立した 2 種類のシスプラチン耐性 TGCT 細胞モデルにおいて、高移動度ヌクレオソーム結合遺伝子 HMGN5 と減数分裂関連遺伝子 TEX11 の発現が、対応する親株細胞の発現と比較して顕著に上昇していることを見出した。HMGN5 または TEX11 をノックダウンすると、シスプラチン存在下におけるシスプラチン耐性 TGCT 細胞の生存率が大幅に低下することが示された。特に、シスプラチン耐性 TGCT 細胞における TEX11 のサイレンシングは、DNA 修復に関わる PARP1 タンパク質の活性化(切断型の出現)と、二本鎖 DNA 切断マーカである γ H2AX 陽性細胞の割合を増加させることが明らかになった。さらに、シスプラチン耐性患者由来の TGCT 細胞を用いた *in vivo* 異種移植モデルにおいて、TEX11 特異的 siRNA を投与することにより腫瘍増殖の治療効果を示した。最近、TGCT の予後と相関するミトコンドリア代謝関連遺伝子の報告がなされ、今後の解析が期待されている(11)。以上のことから、がん患者由来モデルによる治療薬抵抗性のメカニズム解析を行い、臨床応用可能な治療標的の可能性を示唆した。

ミトコンドリア呼吸鎖超複合体をより実臨床に近い状態で評価・解析するための手法として、生きた細胞の中でミトコンドリア呼吸鎖超複合体を可視化する方法の構築を行った(12)。そのため、多くのエネルギー供給を必要とする組織としてミトコンドリア呼吸鎖超複合体の機能解析が比較的進んでいる筋肉を対象とし、その代表的な細胞株であるマウス筋芽細胞 C2C12 を使用した。この細胞に、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の構成因子である複合体 I と複合体 IV のそれぞれのサブユニットに緑色と赤色の蛍光蛋白質を融合した蛋白質を発現するプラスミドを安定発現させた。この細胞では、複合体 I と複合体 IV が離れて存在しているときにはそれぞれ緑色と赤色の単色の蛍光を発するが、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体(I+III2+IV)が形成されて複合体 I と複合体 IV が近接して存在すると緑色と赤色の蛋白質の間でエネルギーの移行が起こり、緑色で蛍光刺激すると赤色が光る現象(Förster resonance energy transfer; FRET)が起こる。従って、この FRET 現象をレーザー顕微鏡で観察・定量化することにより、生きた細胞の中でミトコンドリア呼吸鎖超複合体の可視・定量化を行うことに成功した。次に、この作製したミトコンドリア呼吸鎖超複合体の FRET アッセイが可能なマウス筋芽細胞を用いて 1,000 種類超の化合物を添加

して FRET アッセイを行い、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成を増加させる薬物を探索したところ、リン酸化酵素である SYK (spleen tyrosine kinase) に対する阻害薬を同定した。この SYK 阻害薬はミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成を亢進させ、酸素消費速度を上昇させることからエネルギー代謝を高めることを培養細胞株を用いて明らかにした。SYK 阻害薬をマウスに与えたところ、持続運動を高め、筋肉におけるミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成量を増加させることを明らかにした。これらの結果より、FRET 現象を利用したミトコンドリア呼吸鎖超複合体の解析系が実臨床に近い生きた細胞に応用できる可能性が示唆された。

< 引用文献 >

1. Shiba S, Ikeda K, Suzuki T, Shintani D, Okamoto K, Horie-Inoue K, Hasegawa K, Inoue S. Hormonal Regulation of Patient-Derived Endometrial Cancer Stem-like Cells Generated by Three-Dimensional Culture. *Endocrinology*. 2019; 160: 1895-1906.
2. Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, Yano A, Kawakami S, Inoue S. ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression. *Int J Cancer*. 2020; 146: 1099-1113.
3. Namekawa T, Kitayama S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, Yano A, Kawakami S, Inoue S. HIF1 α inhibitor 2-methoxyestradiol decreases NRN1 expression and represses in vivo and in vitro growth of patient-derived testicular germ cell tumor spheroids. *Cancer Lett*. 2020; 489: 79-86.
4. Kamada S, Namekawa T, Ikeda K, Suzuki T, Kagawa M, Takeshita H, Yano A, Okamoto K, Ichikawa T, Horie-Inoue K, Kawakami S, Inoue S. Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2021; 40: 3899-3913.
5. Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S. A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun*. 2013; 4: 2147.
6. Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Hobo R, Nakasato N, Takeda S, Inoue S. Mitochondrial supercomplex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance. *Nat Commun*. 2019; 10: 4108.
7. Sato W, Ikeda K, Gotoh N, Inoue S, Horie K. Efp promotes growth of triple-negative breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022; 624: 81-88.
8. Das P, Chakrabarti O. ISGylation of DRP1 closely balances other post-translational modifications to mediate mitochondrial fission. *Cell Death Dis*. 2024; 15: 184.
9. Li C, Dou P, Lu X, Guan P, Lin Z, Zhou Y, Lu X, Lin X, Xu G. Identification and Validation of TRIM25 as a Glucose Metabolism Regulator in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 9325.
10. Kitayama S, Ikeda K, Sato W, Takeshita H, Kawakami S, Inoue S, Horie K. Testis-expressed gene 11 inhibits cisplatin-induced DNA damage and contributes to chemoresistance in testicular germ cell tumor. *Sci Rep*. 2022; 12: 18423.
11. Qiu D, Gao L, Zhang S, Lin G, Yu X. Mitochondrial metabolism-related signature depicts immunophenotype and predicts therapeutic response in testicular germ cell tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102: e35120.
12. Kobayashi A, Azuma K, Takeiwa T, Kitami T, Horie K, Ikeda K, Inoue S. A FRET-based respirasome assembly screen identifies spleen tyrosine kinase as a target to improve muscle mitochondrial respiration and exercise performance in mice. *Nat Commun*. 2023; 14: 312.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1. 著者名 Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Horie Kuniko, Inoue Satoshi | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Role of RNA binding proteins of the <i>Drosophila</i> behavior and human splicing (DBHS) family in health and cancer | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 RNA Biology | 6. 最初と最後の頁 1~17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2024.2332855 | 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 Azuma Kotaro, Ikeda Kazuhiro, Shiba Sachiko, Sato Wataru, Horie Kuniko, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Tanaka Shinya, Inoue Satoshi | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 EBAG9-deficient mice display decreased bone mineral density with suppressed autophagy | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 108871~108871 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.108871 | 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 Kobayashi Ami, Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Roles of Noncoding RNAs in Regulation of Mitochondrial Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 9414~9414 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24119414 | 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 Yoh Kenta, Ikeda Kazuhiro, Horie Kuniko, Inoue Satoshi | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Roles of Estrogen, Estrogen Receptors, and Estrogen-Related Receptors in Skeletal Muscle: Regulation of Mitochondrial Function | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1853~1853 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24031853 | 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 Kobayashi Ami, Azuma Kotaro, Takeiwa Toshihiko, Kitami Toshimori, Horie Kuniko, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 A FRET-based respirasome assembly screen identifies spleen tyrosine kinase as a target to improve muscle mitochondrial respiration and exercise performance in mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 36697396 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-35865-x | 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 Horie Kuniko, Takagi Kiyoshi, Takeiwa Toshihiko, Mitobe Yuichi, Kawabata Hidetaka, Suzuki Takashi, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Estrogen-Inducible LncRNA BNAT1 Functions as a Modulator for Estrogen Receptor Signaling in Endocrine-Resistant Breast Cancer Cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 3610 ~ 3610 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11223610 | 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 Kitayama Sachi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Takeshita Hideki, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi, Horie Kuniko | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Testis-expressed gene 11 inhibits cisplatin-induced DNA damage and contributes to chemoresistance in testicular germ cell tumor | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 18423 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-21856-3 | 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 Yoh Kenta, Ikeda Kazuhiro, Nagai Saki, Horie Kuniko, Takeda Satoru, Inoue Satoshi | 4. 巻 628 |
| 2. 論文標題 Constitutive activation of estrogen receptor signaling in muscle prolongs exercise endurance in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 11 ~ 17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.08.064 | 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 Sato Wataru, Ikeda Kazuhiro, Gotoh Noriko, Inoue Satoshi, Horie Kuniko | 4. 巻 624 |
| 2. 論文標題 Efp promotes growth of triple-negative breast 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 81 ~ 88 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.071 | 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 Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Sato Wataru, Iino Kaori, Mitobe Yuichi, Kawabata Hidetaka, Horie Kuniko, Inoue Satoshi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 9495 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13601-7 | 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40件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

| |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、鈴木貴、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 エストロゲン関連受容体とミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子COX7RPの前立腺がんにおける役割 |
| 3. 学会等名 第31回日本ステロイドホルモン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|-------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 女性がん三次元培養系による新規治療標的と転移治療モデルの開発 |
| 3. 学会等名 第5回がん三次元培養研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 藤本章博、池田和博、竹岩俊彦、木脇圭一、小倉拓也、川端英孝、大崎昭彦、井上聡、堀江公仁子 |
| 2. 発表標題 三次元培養系を活かした自然免疫制御因子ZCCHC3とEfpのトリプルネガティブ乳癌における役割の解析 |
| 3. 学会等名 第5回がん三次元培養研究会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤航、池田和博、堀江公仁子、竹岩俊彦、井上聡 |
| 2. 発表標題 三次元スフェロイド培養系とその腹水形成モデルに基づく卵巣がん高発現長鎖非コードRNAを標的とした核酸治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第5回がん三次元培養研究会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹内康人、村山貴彦、柏村里沙、矢野正雄、笹原麻子、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、洲崎悦生、平田英周、池田和博、堀江公仁子、井上聡、岡本康司、東條有伸、後藤典子 |
| 2. 発表標題 GCSF を介した乳がん幹細胞とがん関連線維芽細胞(CAF)との相互作用は、乳がんの骨転移に関与する |
| 3. 学会等名 第5回がん三次元培養研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤航、池田和博、堀江公仁子、竹岩俊彦、新谷大輔、黒崎友亮、兒玉幸修、佐々木均、長谷川幸清、井上聡 |
| 2. 発表標題 卵巣がん患者由来培養系とその腹水形成マウスモデルの確立と長鎖非コードRNA OIN1を標的とした核酸治療法の検討 |
| 3. 学会等名 第24回関東ホルモンと癌研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Kuniko Horie, Sachi Kitayama, Kazuhiro Ikeda, Takashi Suzuki, Satoru Kawakami, Satoshi Inoue |
| 2. 発表標題 Identification And Functional Analyses Of Therapeutic Targets For Testicular Germ Cell Tumors |
| 3. 学会等名 ENDO2023 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------|
| 1. 発表者名 東浩太郎、竹岩俊彦、池田和博、井上聡 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア超複合体と筋機能 |
| 3. 学会等名 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 Mitochondrial respiratory chain supercomplex assembly factor COX7RP is transcriptionally regulated by ER and ERR and associated with tumor progression in hormone-dependent cancers |
| 3. 学会等名 16TH ANNUAL SYMPOSIUM MECHANISMS AND MODELS OF CANCER (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 藤本章博、池田和博、竹岩俊彦、木脇圭一、川端英孝、大崎昭彦、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 自然免疫制御にかかわるZCCHC3とEfp/TRIM25はトリプルネガティブ乳がんの新規診断・治療標的となる |
| 3. 学会等名 第24回ホルモンと癌研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、東浩太郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の生細胞FRETイメージング法開発とサルコペニア治療・筋肉抗老化への応用 |
| 3. 学会等名 第33回日本老年学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 堀江公仁子、岩淵英里奈、池田和博、渋谷祐介、徳永英樹、島田宗昭、新谷大輔、長谷川幸清、鈴木貴、井上聡 |
| 2. 発表標題 患者由来子宮体がん細胞のスーパーエンハンサー解析から抽出したcordon-bleu WH2 repeat protein-like 1のがん診断・治療における意義 |
| 3. 学会等名 第41回日本内分泌学会内分泌代謝サマーセミナー |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、佐藤航、楊絢太、堀江公仁子、竹岩俊彦、新谷大輔、黒崎友亮、兒玉幸修、佐々木均、長谷川幸清、井上聡 |
| 2. 発表標題 A new RNAi nanotherapy for ovarian cancer stemness targeting a disease-specific long noncoding RNA O1N1 |
| 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 竹岩俊彦、今江理恵子、萬谷博、池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 A potential tumor-promoting role of glycosyltransferase POMGnT1 in high-grade serous ovarian cancer |
| 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 藤原恭子、関本和祥、廣田大樹、神戸洸哉、金城はなか、小林佑朔、松田大聖、村上瑞希、坂口陸、佐藤睦、長崎瑛里、池田和博、高山賢一、井上聡、大月穰 |
| 2. 発表標題 分子内のエチレングリコールの数が新規呼吸鎖複合体I阻害剤9bwの機能に与える影響 |
| 3. 学会等名 第82回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山崎雅弘、李梦嬌、西村建徳、高松繁行、蒲田敏文、上野将也、平尾敦、河野晋、高橋智聡、堀江公仁子、池田和博、井上聡、後藤典子 |
| 2. 発表標題 Targeting FXVD3 positive cancer stem cells in radio-resistance |
| 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 竹内康、村山貴彦、柏村里沙、矢野正雄、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、平田英周、池田和博、堀江公仁子、井上聡、岡本康司、東條有伸、後藤典子 |
| 2. 発表標題 CAF由来の顆粒球コロニー刺激因子G-CSFは、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移を開始する |
| 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 堀江公仁子、池田和博、佐藤航、井上聡 |
| 2. 発表標題 子宮内膜がんにおける腫瘍増殖因子Efpの機能解析 |
| 3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、鈴木貴、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 がん代謝を調節するミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子 COX7RP の前立腺がんにおける役割とその核内受容体 ERR と転写共役因子 PGC-1 による発現制御機構 |
| 3. 学会等名 第9回がん代謝研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、東浩太郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 呼吸鎖超複合体のライブイメージング法開発と筋肉機能向上・サルコペニア治療への応用 |
| 3. 学会等名 第9回日本筋学会学術総会第10回筋ジストロフィー医療研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、鈴木貴、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 難治性前立腺がんにおけるミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子COX7RPの役割とその上流転写因子のエストロゲン関連受容体ERR による発現制御機構 |
| 3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第42回学術大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、東浩太郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 Development of a FRET-based Evaluation System of Mitochondrial Respiratory Supercomplex Formation in Live Cells and Its Potential Clinical Application to Muscle Disorders. |
| 3. 学会等名 Keystone symposia, Mitochondrial Dysfunction: From Ultra-Rare Diseases to Aging (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、東浩太郎、北見俊守、堀江公仁子、池田和博、井上聡 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の生細胞FRETイメージングによる定量法の開発と筋疾患治療・予防法への応用 |
| 3. 学会等名 第21回日本ミトコンドリア学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------|
| 1. 発表者名 堀江公仁子、池田和博、井上聡 |
| 2. 発表標題 エストロゲン受容体の新しいエピゲノム制御メカニズム |
| 3. 学会等名 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 ホルモン感受性患者由来子宮内膜がん細胞におけるエストロゲン応答遺伝子EfpとCOX7RPの機能解析 |
| 3. 学会等名 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、池田和博、鈴木貴、佐藤航、川端英孝、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 エストロゲン受容体陽性乳がんにおけるRNA結合蛋白質PSPC1の臨床的意義と作用メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 活性型エストロゲン受容体 を筋肉で発現するマウスは持久運動の延長を示す |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤航、池田和博、後藤典子、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 患者由来トリプルネガティブ乳がん細胞においてEfp1は細胞周期関連因子を標的として細胞増殖をもたらす |
| 3. 学会等名 日本患者由来がんモデル学会2022年度学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、佐藤航、後藤典子、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 患者由来がん細胞を用いた長鎖非コードRNA TMO-AS1のトリプルネガティブ乳がんにおける機能解析 |
| 3. 学会等名 日本患者由来がんモデル学会2022年度学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖超複合体によるマウス個体レベルでの代謝調節 |
| 3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、池田和博、鈴木貴、佐藤航、川端英孝、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 PSPC1はESR1およびSCFD2遺伝子を転写後調節しエストロゲン受容体陽性乳がんの増殖を制御する |
| 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 佐藤航、池田和博、後藤典子、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 Efpはトリプル陰性乳がん細胞の増殖と移動能を促進させる |
| 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 竹岩俊彦、池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 Identification of OIN1, a lncRNA overexpressed in high-grade serous and clear cell ovarian carcinomas, as a cancer therapeutic target |
| 3. 学会等名 Ovarian Cancer Research Seminar Series (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 東浩太郎、池田和博、柴祥子、佐藤航、堀江公仁子、長谷川智、網塚憲生、田中伸哉、井上聡 |
| 2. 発表標題 エストロゲン応答遺伝子Ebag9欠損マウスにおける骨量低下とオートファジー制御 |
| 3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博 |
| 2. 発表標題 がん患者由来培養・移植モデルの確立とその応用 |
| 3. 学会等名 遺伝子デリバリー研究会第21回シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 がん増殖・代謝を制御するミトコンドリア呼吸鎖超複合体の役割 |
| 3. 学会等名 第8回がん代謝研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 鎌田修平、池田和博、鈴木貴、佐藤航、北山沙知、川上理、市川智彦、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 患者由来淡明細胞腎がんモデルを用いて明らかにされた腫瘍促進・予後因子としてのNeuritin1の役割 |
| 3. 学会等名 第52回腎癌研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 堀江公仁子、池田和博、高木清司、鈴木貴、井上聡 |
| 2. 発表標題 乳がんにおけるエストロゲン受容体シグナル調節性長鎖非コードRNAの機能解析と臨床応用 |
| 3. 学会等名 第40回日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 竹岩俊彦、池田和博、鈴木貴、佐藤航、川端英孝、堀江公仁子、井上聡 |
| 2. 発表標題 RNA結合蛋白質PSPC1はSCFD2遺伝子の発現を転写後調節しエストロゲン受容体陽性乳がんの増殖および患者の予後不良に関わる |
| 3. 学会等名 第23回ホルモンと癌研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 堀江公仁子、池田和博、佐藤航、井上聡 |
| 2. 発表標題 子宮内膜がんにおける腫瘍増殖因子Efpの機能解析 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会 |
| 4. 発表年 2022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 | 井上 聡 (Inoue Satoshi) (40251251) | 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・研究部長 (82674) | |
| 研究分担者 | 佐伯 俊昭 (Saeki Toshiaki) (50201512) | 埼玉医科大学・医学部・特任教授 (32409) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|