

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07121

研究課題名(和文) がん治療を目指した遺伝子増幅の抑制の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Evaluation of molecular bases for suppression of gene amplification

研究代表者

古川 龍彦 (Furukawa, Tatsuhiko)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：40219100

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)：抗がん剤耐性細胞の解析の過程でBHLHE41遺伝子の発現により耐性に関与するRRM1遺伝子の増幅のコピー数が減少することを見出した。BHLHE41遺伝子の腫瘍抑制の効果と増幅遺伝子のコピー数を減少させる機能について解析した。肺がん細胞株にBHLHE41をドキシサイクリンで発現誘導できる細胞を樹立して、解析したところ、BHLHE41はオートファジー細胞死を誘導することで腫瘍細胞抑制を起こすことを明らかにした。肺がんの臨床サンプルを用いた解析でBHLHE41タンパク質の発現は予後良好関連していた。RRM1の遺伝子コピー数についてもBHLHE41誘導性の細胞では再現よく観察できる細胞系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん特有に起こる異常な遺伝子の増幅について解明し、がん遺伝子の増幅を抑制できればがんの治療につながる可能性がある。BHLHE41により再現よく増幅遺伝子のコピー数の減少を起こすことが確認でき、BHLHE41が遺伝子のコピー数を制御する機能を持つことが示された。

また、BHLHE41の発現により肺がん細胞にオートファジー細胞死を誘導することを明らかにできた。肺がんの臨床検体での解析からBHLHE41の発現は肺腺癌の予後良好にかかわる分子であった。肺がんの発生早期にその発現が低下することが予想される結果を得ており、肺がんの発生機構の解明に道を開いた。

研究成果の概要(英文)：We found that BHLHE41 gene expression could suppress amplified RRM1 gene in anticancer drug resistant cell lines. We examined BHLHE41 about the function in tumor suppression and gene copy regulation. Doxycycline (DOX) inducing BHLHE41 could suppress lung cancer cell lines growth via autophagic cell death. Immunohistochemical study of clinical lung cancer samples indicate BHLHE41 protein expression is correlate with good prognosis of patients. We could established the cells those reproducibly RRM1 gene copy reducing by BHLHE41 expression.

研究分野：がん生物学

キーワード：遺伝子増幅 BHLHE41 RRM1 コピー数変異 肺がん オートファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 抗がん剤ゲムシタピン耐性細胞解析の経過で BHLHE41 遺伝子の導入で増幅していた RRM1 遺伝子のコピー数が減少し、耐性度が低下することを見出した。

(2) ABCB1, ABCC1 の遺伝子増幅が起こっている抗がん剤多剤耐性細胞株に対しても BHLHE41 遺伝子の導入でこれらの細胞のコピー数減少が起こった。

(3) Kaplan-Meier plotter による解析から肺腺癌では BHLHE41 遺伝子の発現は予後良好との相関が見出された。

2. 研究の目的

がん細胞での遺伝子増幅は腫瘍の発生、増殖、薬剤耐性に関わる重要な現象であるがその発生の分子的背景については不明な点が多い、遺伝子増幅を標的とする治療方法も確立していない。BHLHE41 遺伝子の導入で抗がん剤耐性に関わる複数の増幅遺伝子のコピー数が減少することを見出した。BHLHE41 の機能を解析し遺伝子増幅抑制の機構全体を解明するとともに、がん遺伝子の増幅している腫瘍で BHLHE41 の発現による遺伝子増幅を標的とする治療の可能性について検討する。

3. 研究の方法

テトラサイクリンプロモーターの下流に BHLHE41 結合したレンチウイルスベクターを作成し、RRM1、ABCB1、ABCC1 の遺伝子増幅のある細胞に感染させることでこれらの細胞からドキシサイクリン誘導 BHLHE41 発現細胞株を樹立した。

上記の細胞を用いてドキシサイクリン存在下での BHLHE41 の発現と遺伝子増幅の見られる RRM1, ABCB1, ABCC1 のゲノム遺伝子の変化をそれぞれ経時的に real time-PCR (RT-PCR) を用いてコピー数の変化を評価した。

RRM1 遺伝子増幅による染色体上の遺伝子のコピー数の変化を観察するために RRM1 遺伝子増幅のある細胞でドキシサイクリン誘導性に BHLHE41 の発現させた前後の細胞からゲノム DNA を単離して、Single nucleotide polymorphism (SNP) array を行った。

遺伝子増幅領域について Crisper-Cas9 の系を用いて sgRNA を悪性して蛍光ラベルすることで増幅遺伝子の可視化を試みた。

Myc 遺伝子の増幅のある複数の細胞株について BHLHE41 の発現プラスミドを導入した細胞を単離して、これらの細胞からゲノム DNA を単離して myc 遺伝子のコピー数を親株での myc のコピー数と比較した。

ヒト肺がんについて TCGA の遺伝子発現データベースを用いて BHLHE41 の発現と予後に関連があるかどうかを検討した。

また、鹿児島大学医歯学相互研究科の呼吸器外科学と病理学分野の協力を得て、ヒト肺がんの臨床検体 177 例について免疫組織染色法を用いて BHLHE41 タンパク質発現を観察した。さらにこれらの患者についての予後と BHLHE41 タンパク質発現の関連を調べた。

前述のレンチウイルスを複数の肺がん細胞株に感染させてドキシサイクリン誘導性に BHLHE41 が発現する細胞を樹立し、これらの細胞での BHLHE41 の発現をドキシサイクリンの存在か非存在下で PCR, ウエスタンブロットで確認した。

誘導性 BHLHE41 発現 RRM1 肺がん細胞での細胞増殖抑制効果について細胞生存アッセイを用いて評価し、とその機構についてアポトーシスとオートファジーに関するについて、RT-PCR とウエスタンブロットを用いたたんぱく質発現変化を調べた。

免疫不全マウスの背部皮下にドキシサイクリン誘導性に BHLHE41 を発現する肺がん細胞 A549 を移植して、

4. 研究成果

(1) ドキシサイクリン曝露によって再現性良く RRM1 遺伝子増幅でのコピー数が減少することを確認した。また、SNP-Array を用いて RRM1 の遺伝子増幅が起こっている染色体領域が RRM1 のコードされている領域に限られており、BHLHE41 の発現に伴ってこの部分コピー数が減少することを確認した。

(2) 染色体上の増幅領域の繰り返し配列あるいはガイド RNA を設計して増幅遺伝子の可視化を

試みたが、繰り返し配列は特異性を得ることが十分でなかった。一方、ガイド RNA による方法では十分な可視化が困難であった。ほかのラベルできる可能性を検討中。

(3) がん遺伝子 *myc* の増幅を持つ複数の細胞株に BHLHE41 の強制発現細胞株を単離したが有意な *myc* のコピー数減少は観察できなかった。ただし、BHLHE41 が発現して *myc* のコピー数の減少した細胞は生存が不利になることが明らかであり、そのためにこの解析では BHLHE41 発現に対して抵抗性になった細胞だけが生き残った可能性を否定できない。現在、ドキシサイクリン誘導系 BHLHE41 発現細胞を作成して解析中である。

(4) TCGA のデータで BHLHE41 の mRNA 発現データと予後の関連を解析した。BHLHE41 の発現は肺腺癌では正常よりも優位に低下しており、また、発現の高い群は有意に予後良好との関連を示していた。肺扁平上皮癌では明確な差は見いだせなかった。

(5) 鹿児島大学病院で手術を受けた肺がん症例 177 例について免疫染色で BHLHE41 の発現について検討した結果、陽性例は 17 例であった。全生存 (overall survival) は BHLHE41 発現症例で有為に予後良好であった (図 1)。肺腺がんの組織で、浸潤的な部分での BHLHE41 の染色は観察できず、非浸潤的な腫瘍部分でのみ発現が観察された。BHLHE41 の浸潤性の抑制機能が示唆された。

(6) ドキシサイクリン誘導性に BHLHE41 を発現する肺がん細胞 A549 と H2030 ではドキシサイクリンの存在下でのみ増殖の抑制を示した。この時、cleaved caspase3, PRAR1 の発現は確認されなかった。また、Caspase 阻害剤である Z-Bat による細胞死の抑制も観察されなかった。このことからアポトーシスの関与は否定的であった。一方、このとき LC3-II の発現上昇を認め、この上昇はクロロキン、パフィロマイシン 1 の存在下でさらに増強された。またクロロキンは土ドキシサイクリンで誘導される増殖抑制を減少させることができた。これらのことから、BHLHE41 の発現はこれらの細胞にオートファジー細胞死を誘導されていることが示された。

(7) 免疫不全マウスの背部皮下にドキシサイクリン誘導性の BHLHE41 を発現する肺がん細胞 A549 細胞を移植して、ドキシサイクリン (DOX) を飲水に混ぜた群と混ぜない群で腫瘍体積を継続的に観察して比較した。DOX を飲水させた群のマウスで優位に腫瘍縮小を認めた (図 2)。

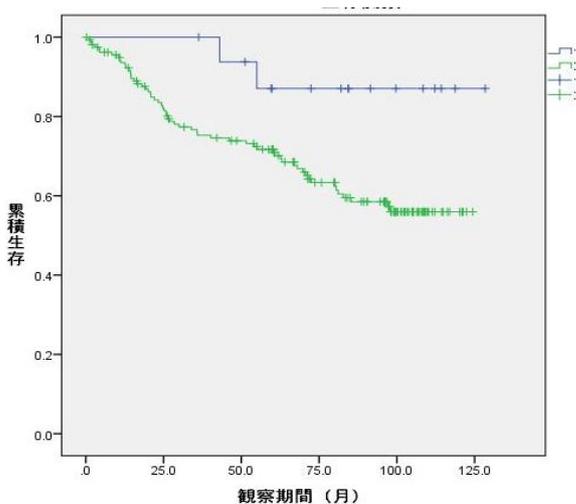


図 1 : 肺がん患者 177 例の生存曲線。上が BHLHE41 陽性群、下が陰性群、陽性群が有為に予後良好。

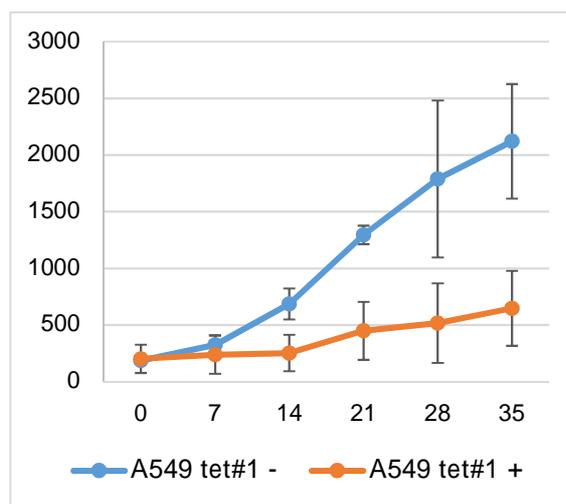


図 2 : Xenograft モデルで BHLHE41 発現誘導による腫瘍増殖抑制、上は DOX 非飲水群、下が DOX 飲水群。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Hirano T, Shinsato Y, Tanabe K, Higa N, Kamil M, Kawahara K, Yamamoto M, Minami K, Shimokawa M, Arigami T, Yanagita S, Matushita D, Uenosono Y, Ishigami S, Kijima Y, Maemura K, Kitazono I, Tanimoto A, Furukawa T, Natsugoe S.	4. 巻 9
2. 論文標題 FARP1 boosts CDC42 activity from integrin α 5 signaling and correlates with poor prognosis of advanced gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-020-0190-7.	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 Kawahata T, Kawahara K, Shimokawa M, Sakiyama A, Shiraishi T, Minami K, Yamamoto M, Shinsato Y, Arima K, Hamada T, Furukawa T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Involvement of ribosomal protein L11 expression in sensitivity of gastric cancer against 5-FU	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 2258-2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11352.	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 Higa N, Shinsato Y, Kamil M, Hirano T, Takajo T, Shimokawa M, Minami K, Yamamoto M, Kawahara K, Yonezawa H, Hirano H, Furukawa T, Yoshimoto K, Arita K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Formin-like 1 (FMNL1) Is Associated with Glioblastoma Multiforme Mesenchymal Subtype and Independently Predicts Poor Prognosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 6355-6370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246355.	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 Nishizawa Y, Ikeda R, Yamamoto M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Nitta M, Terazono H, Akiyama SI, Furukawa T, Takeda Y.	4. 巻 39
2. 論文標題 5-Aza-2-deoxycytidine Enhances the Sensitivity of 5-Fluorouracil by Demethylation of the Thymidine Phosphorylase Promoter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 4129-4136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13571.	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 Hirono T, Jingushi K, Nagata T, Sato M, Minami K, Aoki M, Takeda AH, Umehara T, Egawa H, Nakatsuji Y, Kitae K, Ueda Y, Hase H, Yamamoto M, Shinsato Y, Kawahara K, Furukawa T, Tsujikawa K.	4. 巻 9
2. 論文標題 MicroRNA-130b functions as an oncomiRNA in non-small cell lung cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase-2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6956-6966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43355-8.	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 Cao J, An D, Galduroz M, Zhuo J, Liang S, Eybye M, Frassetto A, Kuroda E, Funahashi A, Santana J, Mihai C, Benenato KE, Kumarasinghe ES, Sabnis S, Salerno T, Coughlan K, Miracco EJ, Levy B, Besin G, Schultz J, Lukacs C, Guey L, Finn P, Furukawa T, Giangrande PH, Saheki T, Martini PGV.	4. 巻 27
2. 論文標題 mRNA Therapy Improves Metabolic and Behavioral Abnormalities in a Murine Model of Citrin Deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Ther.	6. 最初と最後の頁 1242-1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2019.04.017.	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 Kamil M, Shinsato Y, Higa N, Hirano T, Idogawa M, Takajo T, Minami K, Shimokawa M, Yamamoto M, Kawahara K, Yonezawa H, Hirano H, Furukawa T, Yoshimoto K, Arita K.	4. 巻 120
2. 論文標題 High filamin-C expression predicts enhanced invasiveness and poor outcome in glioblastoma multiforme	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Cancer.	6. 最初と最後の頁 819-826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0413-x.	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 Saheki T, Moriyama M, Kuroda E, Funahashi A, Yasuda I, Setogawa Y, Gao Q, Ushikai M, Furuie S, Yamamura KI, Takano K, Nakamura Y, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Furukawa T, Horiuchi M, Tai YH.	4. 巻 9
2. 論文標題 Pivotal role of inter-organ aspartate metabolism for treatment of mitochondrial aspartate-glutamate carrier 2 (citrin) deficiency, based on the mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39627-y.	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 Saitoh Y, Bureta C, Sasaki H, Nagano S, Maeda S, Furukawa T, Taniguchi N, Setoguchi T.	4. 巻 58
2. 論文標題 The histone deacetylase inhibitor LBH589 inhibits undifferentiated pleomorphic sarcoma growth via downregulation of FOS-like antigen 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Carcinog.	6. 最初と最後の頁 234-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mc.22922.	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 Furukawa T, Tabata S, Yamamoto M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Shimokawa M, Akiyama SI.	4. 巻 28
2. 論文標題 Thymidine phosphorylase in cancer aggressiveness and chemoresistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2018.03.019.	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 Tabata S, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T, Akiyama S	4. 巻 8
2. 論文標題 Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6760-6767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25189-y.	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 Yohey Kamijo, Kohichi Kawahara, Takuma Yoshinaga, Hiroyuki Kurata, Kazunari Arima, Tatsuhiko Furukawa	4. 巻 5
2. 論文標題 A novel isolation method for cancer prognostic factors via the p53 pathway by a combination of in vitro and in silico analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncoscience	6. 最初と最後の頁 88-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncoscience.411.	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 Moinuddin FM, Hirano H, Shinsato Y, Higa N, Arita K, Furukawa T.	4. 巻 14
2. 論文標題 ATP7B expression in human glioblastoma is related to temozolomide resistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letter	6. 最初と最後の頁 7777-7782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7249.	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 Takahashi K, Setoguchi T, Tsuru A, Saitoh Y, Nagano S, Ishidou Y, Maeda S, Furukawa T, Komiya S.	4. 巻 37
2. 論文標題 Inhibition of casein kinase 2 prevents growth of human osteosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Report	6. 最初と最後の頁 1141-1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2016.5310.	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 Saheki T, Inoue K, Ono H, Fujimoto Y, Furuie S, Yamamura KI, Kuroda E, Ushikai M, Asakawa A, Inui A, Eto K, Kadowaki T, Moriyama M, Sinasac DS, Yamamoto T, Furukawa T, Kobayashi K.	4. 巻 120
2. 論文標題 Oral aversion to dietary sugar, ethanol and glycerol correlates with alterations in specific hepatic metabolites in a mouse model of human citrin deficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab.	6. 最初と最後の頁 306-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2017.02.004.	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 -

1. 著者名 Tabata S, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Astushi Mitsuhashi A, Ryuji Ikeda R, Misako Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, omiya M, Soga T, Furukawa T, Akiyama S	4. 巻 19
2. 論文標題 Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Report	6. 最初と最後の頁 1313-1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.celrep.2017.04.061	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 Tanabe K, Shinsato Y, Furukawa T, Kita Y, Hatanaka K, Minami K, Kawahara K, Yamamoto M, Baba K, Mori S, Uchikado Y, Maemura K, Tanimoto A, Natsugoe S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Filamin C promotes lymphatic invasion and lymphatic metastasis and increases cell motility by regulating Rho GTPase in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 6353-6363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.14087.	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 Moinuddin FM, Shinsato Y, Komatsu M, Mitsuo R, Minami K, Yamamoto M, Kawahara K, Hirano H, Arita K, Furukawa T.	4. 巻 7
2. 論文標題 ATP7B expression confers multidrug resistance through drug sequestration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 22779-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.18632/oncotarget.8059.	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 Takumi S, Shimono T, Ikema S, Hotta Y, Chigwechokha PK, Shiozaki K, Sugiyama Y, Hashimoto M, Furukawa T, Komatsu M	4. 巻 194
2. 論文標題 Overexpression of carboxylesterase contributes to the attenuation of cyanotoxin microcystin-LR toxicity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 22-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2017.01.008. Epub 2017 Feb 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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 南謙太郎、山本雅達、中岡博史、落合博、下川倫子、河原康一、井ノ上逸朗、古川龍彦
2. 発表標題 BHLHE41/DEC2によって遺伝子増幅は減少する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南謙太郎、中岡博史、山本雅達、新里能成、河原康一、井ノ上逸朗、古川龍彦
2. 発表標題 遺伝子増幅を制御する分子による抗癌剤耐性の克服
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南 謙太郎, 山本 雅達, 新里 能成, 河原 康一, 佐藤 雅美, 古川 龍彦
2. 発表標題 DEC2は肺腺癌においてオートファジー細胞死を誘導する
3. 学会等名 第78回日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川龍彦, 田畑祥, 山本雅達, 南謙太郎, 河原康一
2. 発表標題 Thymidine catabolism and cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南謙太郎、山本雅達、新里能成、河原康一、関原和正、佐藤雅美、古川龍彦、
2. 発表標題 腫瘍抑制因子BHLHE41のユビキチンプロテアソーム経路による分解
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原康一、古川龍彦
2. 発表標題 核小体を標的としたp53活性化機構による新たな癌治療薬
3. 学会等名 第22回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川龍彦, 田畑祥、山本雅達、南謙太郎
2. 発表標題 TP発現による解糖系を介した低栄養適応性の賦与
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原康一、古川龍彦
2. 発表標題 核小体再編成により細胞分裂を監視する新たなオルガネラストレス応答
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下川 倫子、河原 康一、川畑 拓斗、上條 陽平、新里 能成、南 謙太郎、有馬 一成、濱田 季之、古川 龍彦
2. 発表標題 核小体による細胞分裂監視
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会 学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下川 倫子、河原 康一、川畑 拓斗、古川 龍彦
2. 発表標題 核小体によりp53を制御するストレス応答を利用したがん治療薬の創生
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohichi KAWAHARA, Takuto KAWAHATA, Michiko SHIMOKAWA, Takehiro SHIRAIISHI, Taichi ASAHI, Tatsuhiko FURUKAWA
2. 発表標題 A Novel Reporter System of Nucleolar Stress Response for Developing a New Class Cancer Therapy
3. 学会等名 17th International p53 Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川 龍彦、新里 能成、小松 正治、南 謙太郎、永田 俊行、山本 雅達、河原 康一
2. 発表標題 ATP7B is involved in doxorubicine relocalization from nuclei to late endosome and anticancer agent resistance
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原 康一、川畑 拓斗、古川 龍彦
2. 発表標題 Mitotic regulation by nucleolar stress response
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原 康一、川畑 拓斗、下川 倫子、古川 龍彦
2. 発表標題 核小体による細胞分裂制御と癌治療戦略
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川畑 拓斗、河原 康一、下川 倫子、上條 陽平、白石 岳大、朝日 汰一、山本 雅達、新里 能成、南 謙太郎、武井 孝行、吉田 昌弘、有馬 一成、濱田 季之、古川 龍彦
2. 発表標題 細胞分裂の異常を監視する核小体の新たな役割
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南 謙太郎、古川 龍彦
2. 発表標題 増幅遺伝子コピー数を減少させる遺伝子の変化
3. 学会等名 先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム（先進ゲノム支援）班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原 康一、川畑 拓斗、下川 倫子、上條 陽平、新里 能成、南 謙太郎、有馬 一成、濱田 季之、古川 龍彦
2. 発表標題 核小体ストレス応答による細胞分裂監視機構と抗癌剤の開発
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会 学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下川 倫子、河原 康一、川畑 拓斗、上條 陽平、新里 能成、南 謙太郎、有馬 一成、濱田 季之、古川 龍彦
2. 発表標題 パイオイメージング技術による細胞分裂期チェックポイントとしての核小体ストレス応答の役割の解明
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 新里能成、南謙太郎、河原康一、古川龍彦
2. 発表標題 ATP7Bの発現はドキシソルピシンの核から後期エンドゾームへの再局在と抗がん剤耐性に関与する
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河原康一、川畑拓斗、下川倫子、上條陽平、白石岳大、山本雅達、新里能成、南 謙太郎、有馬一成、濱田季之、古川龍彦
2. 発表標題 核小体ストレス応答による細胞分裂監視機構とこれを利用した抗がん剤の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第11回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 川畑 拓斗、河原 康一、下川 倫子、山本 雅達、新里 能成、南 謙太郎、有馬 一成、濱田 季之、古川 龍彦
2. 発表標題 エネルギー代謝を制御する核小体ストレス応答の分裂期チェックポイント機構としての新たな役割の解明
3. 学会等名 第4回がん代謝研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下川倫子, 河原康一, 川畑拓斗, 上條陽平, 白石岳大, 山本雅達, 新里能成, 南謙太郎, 有馬一成, 濱田季之, 古川龍彦
2. 発表標題 核小体の再編成により細胞分裂を制御する新たなストレス応答と癌治療薬の開発
3. 学会等名 第89回生化学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 堀田夕貴, 内匠正太, 橋本海理, 塩崎一弘, 池田龍二, 古川龍彦, 小松正治
2. 発表標題 マイクロシスチンLRが誘導するアノキス抵抗性細胞の低酸素応答
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 橋本海理, 青木俊二, 池田龍二, 堀田夕貴, 塩崎一弘, 古川龍彦, 内匠正太, 小松正治
2. 発表標題 アクトオシドを用いたマイクロシスチンLRおよびファロイジンの細胞毒性の抑制
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 長谷拓朗, 大塩郁幹, 上田裕子, 北恵郁緒里, 西本愛, 犬伏智子, 古川龍彦, 辻川和丈
2. 発表標題 RNA epigeneticsによる生体制御の基盤研究
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗がん剤の感受性及び癌の予後に対する診断マーカー	発明者 河原康一、古川龍彦、下川倫子、川畑拓斗、白石岳大、濱	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-172195	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

分子腫瘍額のホームページresearch http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~molonc12/research.html

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	井ノ上 逸朗 (Ituro Inoue) (00192500)	国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授 (63801)	
研究分担者	河原 康一 (Kawahara kohich) (00400482)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	南 謙太郎 (Minami Kentaro) (20735956)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任研究員 (17701)	
研究分担者	山本 雅達 (Yamamoto Masatasu) (40404537)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教 (17701)	