

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11642

研究課題名(和文) MZF1誘導性の新規がん幹細胞ストレス耐性に関する検証

研究課題名(英文) MZF1-Driven Cancer Stem-Like Resistance Against Cell Stress

研究代表者

江口 傑徳 (Eguchi, Takanori)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20457229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：難治性癌は、細胞ストレスへの抵抗性を有す。本研究では(1)66種の細胞株、特に、転移性前立腺癌細胞が3Dの癌幹細胞様性質と細胞外熱ショックタンパク質(eHSP)・エクソソーム分泌、(2)癌促進転写因子MZF1と腫瘍抑制転写因子SCAND1によるCDC37遺伝子の相反的制御機構、eHSP90・膜損傷エクソソーム含有ストレス、(3)転移性口腔癌細胞由来エクソソームのpH依存性、eHSPのバイオマーカーとしての蓋然性、癌進展およびM2型マクロファージ等微小環境悪性化におけるエクソソーム機能、を解明し、(4)転移性癌治療戦略としてトリプルノックダウン法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性癌および転移性癌の抵抗性の機構は解明されていない。本研究で見出したストレス分泌特性(eHSP、エクソソーム、膜損傷エクソソーム等)は治療抵抗性癌の全く新しい特性および新規標的として期待される。本研究で解明したMZF1およびSCAND1による相反的CDC37遺伝子制御機構は、新規標的および新規腫瘍抑制因子として今後一層の研究開発が期待できる。本研究で確立した癌オルガノイド実験系は、難治性癌を標的とする創薬における動物実験代替法および新規アッセイ系として有用である。本研究で開発したトリプルノックダウン法は、治療抵抗性癌細胞に合成致死を誘導するものであり新規癌治療戦略として期待できる。

研究成果の概要(英文)：Refractory cancers are highly resistant to cellular stress. In this study, we demonstrated: 1) 3D cell aggregative structures of 66 cancer cell types, 2) cancer stem-like properties of metastatic prostate cancer cell-derived organoid, 3) stress-responsive production of extracellular heat shock protein (eHSP) and exosome, 4) reciprocal regulatory mechanism of CDC37 gene by oncogenic transcription factor MZF1 and tumor-suppressing transcription factor SCAND1, 5) “Stressosome” including eHSP90 and damaged membrane vesicles, 6) eHSPs as prognostic markers in exosomes in metastatic oral carcinoma, 7) roles of metastatic cancer-derived exosomes in cancer progression and microenvironment such as M2-type macrophages, and 8) a triple knockdown method as a novel therapeutic strategy targeting refractory metastatic cancers.

研究分野：分子腫瘍学、病態系口腔科学、薬理学

キーワード：転移性頭頸部癌 難治性前立腺癌 細胞外HSP エクソソーム 細胞外小胞 細胞ストレス 癌促進性転写因子MZF1 腫瘍抑制性転写因子SCAND1 ストレス応答転写因子HSF1

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

本邦においては、国民の約半数が生涯に一度はがん罹患し、約 1/3 ががんにより死亡するとの疫学調査の結果が報告されている。がんの早期発見・治療において、一定の成果が挙げられてきたものの、転移と再発の問題が残されている。近年、癌幹細胞 (CSC) と腫瘍微小環境 (TME) が関わる「がん治療抵抗性」指摘されている (Hanahan and Weinberg 2011 Cell)。そこで、本研究では癌の治療抵抗性がストレス耐性であるとの「癌ストレス耐性仮説」を検証する。細胞ストレスが転写因子 HSF1 の活性化を介して HSPs を誘導するストレス応答が知られている (Murshid, Eguchi, Calderwood 2013 Int J Hyperthermia)。HSPs はタンパク質のフォールディングから分解までをサポートする分子シャペロンである。HSPs によってあらゆるタンパク質に生理的構造が付与され、ストレス耐性及び抗アポトーシスに働く。その一方で HSPs は腫瘍マーカーでもある。HSPs が癌タンパク質をフォールディングして抗ストレス及び抗アポトーシス活性を惹起して腫瘍促進するとの「癌のシャペロン中毒説」(addicted to chaperone theory) がポール・ワークマンによって提唱されてきた。HSPs の働きが弱いとタンパク質の折り畳み不全、分解不全、凝集が惹起される。申請者らは癌幹細胞においては HSF1 の 326 番目のセリンがリン酸化されていることが示した (Chou, Eguchi et al 2015 Oncogene)。HSF1 pS326 の上流シグナルとして mTOR が知られ、下流では HSPs に加えて翻訳制御因子 HuR の誘導、幹細胞自己複製・可塑性因子 カテニンの誘導が認められた。このようにストレスシグナルは CSC 及び TME と多面的に関わる。

癌細胞では様々な腫瘍促進性キナーゼシグナルが活性化されることから、多数のキナーゼ阻害薬が開発され、臨床で用いられる分子標的薬の 95% 以上はキナーゼ阻害薬である。CDC37 は、あらゆるキナーゼシグナルを調節するキヌームシャペロンである。ハーバード大学の Calderwood らは、CDC37 発現抑制によって癌促進キナーゼシグナル群が抑制されることを報告した。本研究課題申請時、申請者は、癌における CDC37 発現調節機構について研究を行い、転写因子 MZF1 が CDC37 発現を促進し、SCAND1 がこれを抑制することを明らかにしつつあった。MZF1 と SCAND1 は、CDC37 発現制御を介して、ERK 経路及び NF- κ B 経路を制御し、上皮間葉転換をも制御することを見出していた。加えて、これまでの遺伝子発現制御、細胞分化制御に関する知見と専門性から本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

転移性癌および難治性癌の問題を解決するために、以下の研究を行った。

- (1) 転移性前立腺癌のオルガノイドの作製と、その CSC 様性質および細胞外 HSP 分泌およびエクソソーム分泌特性の理解
- (2) 転移性口腔癌細胞が分泌するエクソソームにおける HSP 分泌プロファイリングおよび新規分子標的戦略の確立
- (3) 転移性前立腺癌における癌促進性転写因子 MZF1 および腫瘍抑制転写因子 SCAND1 による CDC37 遺伝子の相対的制御機構解明
- (4) 転移性前立腺癌におけるストレス応答分泌因子(ストレスーム)および細胞外 HSP90 分泌を制御するストレス応答性転写制御機構の解明
- (5) 口腔癌の進展および微小環境悪性化におけるエクソソームの機能解明およびその治療戦略としての CDC37/HSP90 / トリプルノックダウン法の開発

3. 研究の方法

- (1) **細胞** ヒト頭頸部癌細胞株 (HSC-3, 高転移性亜株 HSC-3-M3, HSC-2, HSC-4, Ca9-22, H0-1-u-1, SAS 等) とヒト口腔上皮細胞株 (RT7)、前立腺癌細胞株 (PC-3, DU-145, LNCaP) と前立腺上皮細胞 (RWPE1)、ヒト白血病由来単球様細胞株 THP-1 およびこれを PMA で刺激後に分化したマクロファージ様細胞、を用いた。
- (2) **蛍光エクソソーム産生性新規細胞株の樹立** レトロウイルスを用いた遺伝子導入によって PalmTomato (脂質膜結合性赤色蛍光タンパク質) または PalmGFP (脂質膜に結合する緑色蛍光タンパク質) を発現する PalmTomato/HSC-3 細胞、PalmGFP/HSC-3 細胞、PalmGFP/HSC-3-M3 細胞、PalmGFP/THP-1 細胞、を樹立し、腫瘍形成アッセイや分子送達アッセイ等に用いた。
- (3) **蛍光エクソソーム調製と分子トランスファーアッセイ** 上記の細胞株の培養上清およびエクソソーム画分に脂質膜融合性蛍光タンパク質が含まれることを利用して、受容細胞およびオルガノイドへの添加実験を行った。また、調製したエクソソームを BODIPY TR セラミドで標識後、受容細胞およびオルガノイドに添加した。蛍光分子取込みの定量解析にはアレイスキャンシステムを用い、分子局在解析には Zeiss 社製の LSM780 共焦点レーザー顕微鏡を用いた。
- (4) **三次元培養 (スフェロイド・オルガノイド)** ナノカルチャープレート (NCP) および低吸着 (ULA) プレートを用いた。培地は、10% 血清入り DMEM または mTeSR1 幹細胞用培地を用いた。エクソソーム抽出の 24~48 時間前に無血清培地に交換した。細胞播種の翌日から 14 日後までの細胞凝集体をキーエンス社製顕微鏡 BZ-X で写真撮影した。オルガノイド形成のライブイメージング解析では、アレイスキャンシステムを用いて 72 時間までの In vitro 腫瘍形成およびエクソソーム取込みを定量解析した。

- (5) **In vitro 腫瘍形成アッセイ** 三次元スフェロイド・オルガノイドを写真撮影し、大きさおよび数を定量した。蛍光標識細胞の1ウェル当たりの蛍光強度および蛍光面積をArrayScanシステムを用いて定量した。
- (6) **細胞の遊走アッセイ、浸潤アッセイ** Transwell システムを用いて、マトリゲルなし(遊走)およびマトリゲル有(浸潤)のアッセイを実施した。
- (7) **細胞増殖、生存性、細胞ダメージ** 細胞数計測(細胞増殖)、ATP量測定(生存性、Viability)、LDH活性(細胞ダメージ)測定により定量した。
- (8) **上皮間葉転換の解析** 二次元培養した細胞の顕微鏡写真において、細胞直径80nm以上または100nm以上を紡錘形細胞として、一視野におけるその割合を定量した。
- (9) **抗体** 下記抗体を、免疫染色、フローサイトメトリー、クロマチン免疫沈降、ウェスタンブロッティングに用いた。
 細胞ストレス関連: MZF1, SCAND1, CDC37, HSP90-Alpha, HSP90-Beta
 ヒストン: ヒストン H3
 シグナル伝達分子 (STAT3, p-STAT3, NF-kB p65, カテニン)
 エクソソームおよび多小胞体 (MVB) マーカー: CD9, CD63, CD81, EpCAM
 癌幹細胞マーカー (EpCAM/CD326, CD44v9)
 上皮マーカー (Eカドヘリン、クローディン1)、間葉マーカー (ビメンチン)、造血幹細胞・前駆細胞および間葉系幹細胞マーカー (CD34)
 EGFR (上皮マーカーおよびEGFR陽性癌細胞マーカー)
 マクロファージマーカー: M0マクロファージ (CD14, CD68, MMP9)、M2型マクロファージマーカー (CD326)、M1型マクロファージマーカー (CD80)
 去勢抵抗性前立腺癌マーカー: シナプトフィジン、クロモグラニン A
 内在性コントロール: GAPDH, アクチン, COX-4
- (10) **免疫染色** 二次元培養細胞および三次元癌オルガノイドを固定後、切片を作成し、HE染色および免疫染色し、タンパク質の発現と局在の定性解析にはZeiss社製のLSM780 META共焦点レーザー顕微鏡を用い、定量解析にはアレイスキャンシステムを用いた。
- (11) **MZF1 ボディ解析** MZF1抗体で免疫染色後、細胞当たりのMZF1ボディを定量した。
- (12) **フローサイトメトリー** 上記抗体を用いCD44v9, CD14, CD68, CD80, CD326を解析した。細胞内タンパク質解析ではNP-40で浸透化した。細胞の大きさおよび複雑性を解析した。
- (13) **発光エクソソームを産生する新規細胞株の樹立** レトロウイルスを用いた遺伝子導入でヒト転移性口腔癌細胞株HSC-3-M3において膜結合性Gルシフェラーゼ(PDGFR膜貫通ドメイン融合ガウシアルシフェラーゼ)を発現するHSC3M3/mbGLucレポーターを樹立し、細胞培養上清のmbGLucエクソソーム分泌をルシフェラーゼアッセイで定量した。
- (14) **細胞外小胞(エクソソーム等)の調製** 超遠心法、ポリマー沈殿(PBP)法と濃縮フィルターを組合わせたmPBP法、PSアフィニティー法を用い、これらを比較した。非細胞外小胞画分も調製した。基本特性は、タンパク質量(micro-BCA)、透過型電子顕微鏡(日立H-7650)での写真撮影、ゼータサイザーを用いた粒子径分布解析を実施した。
- (15) **エクソスクリーン法** CD9、EpCAM抗体を用い、AlphaLISAで検出・定量した。
- (16) **SDS-PAGEおよびウェスタンブロッティング** 上記抗体を用い、通法で行った。
- (17) **質量分析法** 通法に従った。検出タンパク質(ペプチド)をオントロジー解析(機能別分類)した。MSスコアおよび検出ペプチド数により定量評価した。
- (18) **ヒートショック実験** 細胞に43°Cの熱ショックを加えた。
- (19) **RNAi** ヒト(HSP90-alpha, HSP90-beta, CDC37, MZF1)を標的とするsiRNAを2種類ずつ設計し、合成した。2種類のsiRNAの混合物を細胞に導入した。
- (20) **遺伝子導入** 電気穿孔法ではNEPA21を用いて、細胞種毎に条件最適化してから、遺伝子導入を行った。試薬による遺伝子導入ではLipofectamin 3000を用いた。
- (21) **cDNAクローニング** CDC37プロモーター領域(3.6kbp)をクローニングし、数種の異なる長さの変異体を作成し、ルシフェラーゼレポータープラスミドを構築した。MZF1 cDNAをクローニングし、数種の欠損変異体発現プラスミドを構築した。SCAND1 cDNAをクローニングし、発現プラスミドを構築した。これらをFlagタグ付きで発現し、検出した。HSF1とそのドミナントネガティブ体はハーバード大学のCalderwood博士から供与を受けた。
- (22) **プロモーターおよび遺伝子体の配列解析** Promoを用いてMZF1結合配列およびヒートショックエレメント(HSE)を検索した。
- (23) **ルシフェラーゼアッセイ** ルシフェラーゼ遺伝子に接続するプロモーターは、ヒトCDC37およびこれらの欠失体と変異体を用いた。96-well白色プレートを用い、Bright-Glo試薬(プロメガ)を用いた。導入効率等補正用にphRL-TKを共導入し、デュアルルシフェラーゼアッセイシステム(プロメガ)を用いてチミジンキナーゼプロモーター活性を測定して蛍光ルシフェラーゼ活性との相対値を算出した。
- (24) **クロマチン免疫沈降法** 電気穿孔法を用いて培養細胞においてFlagタグ付き転写因子(SCAND1, MZF1および欠損変異体)を高効率強制発現し、抗Flag M2磁性ビーズを用いてクロマチン免疫沈降した。CDC37プロモーター領域および遺伝子体におけるMZF1結合配列を含む配列をChIP-qPCR解析した。

- (25) **qRT-PCR 解析** ヒト遺伝子(MZF1, CDC37, SCAND1, HSP90AA1, HSP90AB1, CD44s, CD44v9, ESRP1, ESRP2, ECAD, CD133, GAPDH) に対する独自プライマーを設計して qRT-PCR 解析した。ヒト癌幹細胞遺伝子の qRT-PCR アレイを用いた。
- (26) **腫瘍形成と転移** 前立腺癌細胞株(PC-3, DU-145)を SCID マウスに皮下移植し、前立腺付近リンパ節、腋窩リンパ節への転移を調査した。遺伝子発現プラスミドあるいは siRNA を電気穿孔法で高効率遺伝子導入した培養細胞を皮下移植し、腫瘍形成をおよび転移を計測した。
- (27) **臨床検体データベース** TCGA, Human Protein Atlas を検索し、 Kaplan-Meier 曲線、遺伝子発現 患者予後相関を調査した。
- (28) **臨床検体** 岡山大学病院を受診した口腔癌患者のうち病期 I (8 症例)、病期 IV (8 症例) について免疫染色(HSP90、HSP90)を実施した。
- (29) **バイオインフォマティクスおよび統計** GraphPad Prism v8 を用い、ヒートマップ作製、Student's *t*-test (片側検定または両側検定) および ANOVA (分散分析) した。

4. 研究成果

- (1) **三次元ナノ微小環境で培養した癌幹細胞様オルガノイドによるエクソソーム分泌および HSP90 分泌**

癌の転移や再発の原因と目されるがん幹細胞は、三次元環境下でスフェロイド(球状細胞塊)を形成する。今回試行した 67 種類の癌細胞株の殆どがスフェロイドを形成したのに対し、8 種類は葡萄様細胞塊(GLA)を形成し、そのうち 7 種類は腺癌由来であった。この GLA 形態は癌細胞の新規形態学的特性と考えられた。GLA 形成性細胞株 PC-3 は去勢抵抗性前立腺癌と神経内分泌前立腺癌の特徴を併せ持つ。PC-3 細胞は他の癌種と比べて *in vivo* 腫瘍形成能およびリンパ節転移性に優っていた。幹細胞専用培地および三次元培養環境によって、PC-3 細胞の GLA 形成促進、細胞塊融合によるオルガノイド形成促進、増殖抑制、幹細胞マーカー(CD44v8-10)発現促進、上皮性マーカー(E カドヘリン, EpCAM, ESRP1/2) 発現促進、がん遺伝子発現促進を認めた。他方、二次元培養環境および血清刺激はこれらを抑制した。上記の幹細胞性誘導環境は、がん幹細胞マーカー EpCAM 発現を誘導し、EMT 誘導転写因子 ZEB1 の発現を抑制した。二次元培養下 PC-3 と比べ、PC-3 オルガノイドは、タンパク質貯蔵が豊富で、盛んに EpCAM 含有エクソソームを分泌し、顕著にストレス応答タンパク質 HSP90 を分泌した。治療抵抗性がんは、以上のがん幹細胞特性より、ストレス耐性および治療抵抗性を発揮すると考えられた。

論文発表: Organoids with cancer stem cell-like properties secrete exosomes and HSP90 in a 3D nanoenvironment. Takanori Eguchi*, Chiharu Sogawa, Yuka Okusha, Kenta Uchibe, Ryosuke Inuma, Kisho Ono, Keisuke Nakano, Jun Murakami, Manabu Itoh, Kazuya Arai, Toshifumi Fujiwara, Yuri Namba, Yoshiki Murata, Kazumi Ohyama, Manami Shimomura, Hirohiko Okamura, Masaharu Takigawa, Tetsuya Nakatsura, Ken-ichi Kozaki, Kuniaki Okamoto, Stuart K Calderwood. *PLoS One* 7;13(2):e0191109, 2018.

- (2) **転移性口腔癌細胞由来エクソソームのプロテオーム解析で見出した新規バイオマーカー**

がんの治療抵抗性には、がん細胞の幹細胞様性質(CIC または CSC)およびエクソソーム等の細胞外小胞による細胞間情報伝達が関与する。分子レベルでは、分泌型 HSP90 および HSP90 のコシャペロン CDC37 が悪性腫瘍特有の様々なリン酸化シグナルを促進し、多様な癌種においてその抵抗性に寄与している。代表者らは、CDC37/HSP90 制御系および細胞外小胞について研究を進め「リンパ節転移性口腔扁平上皮癌エクソソーム・プロテオーム解析から分かった HSP90 分泌特性と患者予後との相関」を明らかにし、がんの抵抗性に寄与する分泌特性 "RASP: Resistance-Associated Secretory Phenotype" を提唱した(第 13 回日本臨床ストレス応答学会シンポジウム他)。

論文発表:

HSP-enriched properties of extracellular vesicles involve survival of metastatic oral cancer cells. Kisho Ono, Takanori Eguchi*, Chiharu Sogawa, Stuart K Calderwood, Junya Futagawa, Tomonari Kasai, Masaharu Seno, Kuniaki Okamoto, Akira Sasaki, Kenichi Kozaki. *Journal of Cellular Biochemistry* 119(9),7350-7362, 2018

Carcinogenic epithelial-mesenchymal transition initiated by oral cancer exosomes is inhibited by anti-EGFR antibody cetuximab. Toshifumi Fujiwara, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Kisho Ono, Jun Murakami, Soichiro Ibaragi, Jun-ichi Asami, Stuart K Calderwood, Kuniaki Okamoto, Ken-ichi Kozaki. *Oral Oncology* 86,251-257,2018

- (3) **前立腺癌において癌促進転写因子 MZF1 と腫瘍抑制転写因子 SCAND1 は CDC37 を相反的に制御する**

CDC37 プロモータ領域には多数の MZF1 結合配列が存在し、MZF1 が CDC37 遺伝子を活性化することを ChIP およびレポーターアッセイで証明した。MZF1 はヒトでは 50 種類以

上のメンバーから成る SCAN ジンクフィンガー型転写因子の一員であるが、ジンクフィンガーを欠く SCAN タンパク質が 50 種類中 5 種類だけ知られる。そのうち SCAND1 に着目して発現・機能解析したところ、SCAND1 は正常前立腺組織においては発現するものの癌進展に伴い発現消失した。MZF1 とは逆に SCAND1 は CDC37 遺伝子を抑制し、マウス腫瘍移植モデルにおいて腫瘍抑制的であったことから、新規腫瘍抑制因子と考えられた (Eguchi T et al 2019 BioRxiv, Preprints)。がんの治療抵抗性には、がん細胞の幹細胞様性質(CIC または CSC)およびエクソソーム等の細胞外小胞による細胞間情報伝達が関与する。分子レベルでは、分泌型 HSP90 および 次に、前立腺癌や去勢抵抗性前立腺癌では正常前立腺細胞と比べて癌促進性タンパク質 CDC37 が増えていることが分かった。これが悪性化の原因と考え、その機構を知るためにプロテオミクス解析を行ったところジンクフィンガー型転写因子 MZF1 の結合配列が多数見出された。MZF1 が CDC37 の転写を正に調節したのに対し、同じ SCAN ドメインタンパク質ファミリーに属す SCAND1 は転写を負に調節した。この相反制御機構は、SCAND1 がジンクフィンガードメインを完全に欠失しているためである。MZF1 CDC37 発現促進は癌促進性タンパク質で、SCAND1 CDC37 発現抑制は癌抑制性タンパク質である。

論文発表: MZF1 and SCAND1 Reciprocally Regulate CDC37 Gene Expression in Prostate Cancer. Takanori Eguchi*, Thomas L Prince, Manh Tien Tran, Chiharu Sogawa, Benjamin J Lang, Stuart K Calderwood. *Cancers* 11(6)792, 2019

(4) CDC37/HSP90-Alpha/HSP90-Beta トリプルノックダウン法による難治性前立腺癌の抑制

転移性頭頸部癌と前立腺神経内分泌癌(NET)における細胞外小胞(EV)の重要性と標的性を検討した。がんのストレス応答・ストレス耐性においても新発見をした。去勢抵抗性前立腺癌細胞を無血清ストラス下で培養すると、発癌性小胞を分泌し、正常前立腺細胞株に上皮間葉転換を引き起こした。この小胞画分から 700 種以上のタンパク質を同定し、上位にはストレス応答性・ストレス抵抗性タンパク質 HSP90 が見出された。細胞を熱ストレスに晒すと、HSP90 だけでなく GAPDH や直径 200~500nm の小胞や膜が損傷した変形小胞が培養上清に見出され、総じてストラスムと命名した。CDC37 プロテオミクス領域には、ストレス応答を担う HSF1 結合配列が存在するため、細胞ストレス応答性に CDC37 が増加したが、小分子干渉 RNA を用いて CDC37 を減らすと上皮間葉転換および CD9 陽性小胞の分泌を減少できた。CDC37 と HSP90 / を三重ノックダウンすると、前立腺腫瘍増大を顕著に抑制できた。以上の発見は、CDC37 および HSP90 に着目して、難治性がん治療のための新たな戦略を提案するものである。

NET 細胞株(PC-3)の EV(10-50 µg/ml)が、前立腺上皮細胞の上皮間葉転換(EMT)を誘導したため、癌促進性 EV に着目した。高感度質量分析法で PC-3-EV から 600 蛋白質種以上が検出され、ストレス応答蛋白質 HSP90 が上位 5%に含まれていた。細胞ストレス応答性に転写因子 MZF1 と HSF1 が活性化され、ターゲットであるマルチキナーゼシャペロン CDC37 と HSP90 が誘導され、HSP90 高発現 EV が分泌されるという新経路を解明した。

siRNA で CDC37 を標的のすると CD9 エクソソーム分泌を顕著に抑制できた。また siRNA で CDC37 や HSP90 を標的のすると EMT が抑制できた。CDC37, HSP90, HSP90 夫々の siRNA は代償性に相互に発現誘導するという "もぐら叩き"現象を誘発したため、癌細胞の合成致死を意図したトリプルノックダウン(KD)法を確立して用いると、マウス腫瘍移植モデルにおける NET 腫瘍形成を著しく抑制できた。

発表論文: Cell stress induced stressome release including damaged membrane vesicles and extracellular HSP90 by prostate cancer cells. Takanori Eguchi*, Chiharu Sogawa, Kisho Ono, Masaki Matsumoto, Manh Tien Tran, Yuka Okusha, Benjamin J Lang, Kuniaki Okamoto, Stuart K Calderwood. *Cells* 9(3), 2020

(5) CDC37/HSP90-Alpha/HSP90-Beta トリプルノックダウン法による転移性口腔癌の抑制

一方、頭頸部癌では、転移症例(ステージ IV)臨床検体および高転移性細胞株(HSC-3-M3)において対照群と比べて HSP90 が高発現していた。HSC-3-M3 細胞の EV は HSP90 / , エクソソームマーカー(CD9, CD63), 癌幹細胞マーカー EpCAM を高発現し、癌細胞の遊走、浸潤、スフェロイド形成を促進した。上記トリプル KD 法で、癌 EV の癌促進機能(上皮細胞の EMT, 癌細胞の遊走, 浸潤, スフェロイド形成, マクロファージ M2 極性化, EV の分子送達性)のいずれをも抑制できた。以上より、転移性頭頸部癌と前立腺癌 NET における EV 誘発性癌進展機構が理解でき、CDC37/HSP90 / 三重標的の有効性が証明された。

論文発表: Triple knockdown of CDC37, HSP90-alpha and HSP90-beta diminishes extracellular vesicles-driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer. Kisho Ono, Chiharu Sogawa, Hotaka Kawai, Manh Tien Tran, Eman A Taha, Yanyin Lu, May Wathone Oo, Yuka Okusha, Hirohiko Okamura, Soichiro Ibaragi, Masaharu Takigawa, Ken-Ichi Kozaki, Hitoshi Nagatsuka, Akira Sasaki, Kuniaki Okamoto, Stuart K Calderwood, Takanori Eguchi*. *Journal of Extracellular Vesicles* 9(1):1769373, 2020.

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 15件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Ono K, Sogawa C, Kawai H, Tran MT, Taha EA, Lu Y, Oo MW, Okusha Y, Okamura H, Ibaragi S, Takigawa M, Kozaki K, Nagatsuka H, Sasaki A, Okamoto K, Calderwood SK, Eguchi T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Triple knockdown of CDC37, HSP90-alpha, and HSP90-beta diminishes extracellular vesicles-driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Extracell Vesicles	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/20013078.2020.1769373.	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 Okusha Y, Eguchi T, Tran MT, Sogawa C, Yoshida K, Itagaki M, Taha EA, Ono K, Aoyama E, Okamura H, Kozaki KI, Calderwood SK, Takigawa M, Okamoto K.	4. 巻 12(4).
2. 論文標題 Extracellular Vesicles Enriched with Moonlighting Metalloproteinase Are Highly Transmissive, Pro-Tumorigenic, and Trans-Activates Cellular Communication Network Factor (CCN2/CTGF): CRISPR against Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E881.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12040881.	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 Eguchi T, Sogawa C, Ono K, Matsumoto M, Tran MT, Okusha Y, Lang BJ, Okamoto K, Calderwood SK.	4. 巻 9(3).
2. 論文標題 Cell Stress Induced Stressome Release Including Damaged Membrane Vesicles and Extracellular HSP90 by Prostate Cancer Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 pii: E755.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells9030755.	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 Eguchi T, Taha EA, Calderwood SK, Ono K.	4. 巻 9(3).
2. 論文標題 A Novel Model of Cancer Drug Resistance: Oncosomal Release of Cytotoxic and Antibody-Based Drugs.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E47.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biology9030047.	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 Sogawa C, Eguchi T, Tran MT, Ishige M, Trin K, Okusha Y, Taha EA, Lu Y, Kawai H, Sogawa N, Takigawa M, Calderwood SK, Okamoto K, Kozaki KI.	4. 巻 12(2).
2. 論文標題 Antiparkinson Drug Benzotropine Suppresses Tumor Growth, Circulating Tumor Cells, and Metastasis by Acting on SLC6A3/DAT and Reducing STAT3.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E523.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020523.	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 Taha EA, Ono K, Eguchi T.	4. 巻 20(18).
2. 論文標題 Roles of Extracellular HSPs as Biomarkers in Immune Surveillance and Immune Evasion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: E4588.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184588.	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 Yoshida S, Kawai H, Eguchi T, Sukegawa S, Oo MW, Anqi C, Takabatake K, Nakano K, Okamoto K, Nagatsuka H.	4. 巻 8(7).
2. 論文標題 Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis (TAITN) in Oral Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 pii: E761.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8070761.	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 Eguchi T, Prince TL, Tran MT, Sogawa C, Lang BJ, Calderwood SK.	4. 巻 11(6).
2. 論文標題 MZF1 and SCAND1 Reciprocally Regulate CDC37 Gene Expression in Prostate Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E792.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11060792.	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 Sogawa C, Eguchi T, Okusha Y, Ono K, Ohyama K, Iizuka M, Kawasaki R, Hamada Y, Takigawa M, Sogawa N, Okamoto K, Kozaki KI.	4. 巻 25(19-20)
2. 論文標題 A Reporter System Evaluates Tumorigenesis, Metastasis, beta-catenin/MMP Regulation, and Druggability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue Eng Part A.	6. 最初と最後の頁 1413-1425.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2018.0348.	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 Taha EA, Sogawa C, Okusha Y, Kawai H, Oo MW, Elseoudi A, Lu Y, Nagatsuka H, Kubota S, Satoh A, Okamoto K, and Eguchi T	4. 巻 12(5).
2. 論文標題 Knockout of MMP3 Weakens Solid Tumor Organoids and Cancer Extracellular Vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E1260.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051260	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 Eguchi Takanori, Sogawa Chiharu, Okusha Yuka, Uchibe Kenta, Iinuma Ryosuke, Ono Kisho, Nakano Keisuke, Murakami Jun, Itoh Manabu, Arai Kazuya, Fujiwara Toshifumi, Namba Yuri, Murata Yoshiki, Ohyama K, Shimomura M, Okamura H, Takigawa M, Nakatsura T, Kozaki K, Okamoto K, Calderwood SK	4. 巻 13
2. 論文標題 Organoids with cancer stem cell-like properties secrete exosomes and HSP90 in a 3D nanoenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e01911109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191109	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 Ono Kisho, Eguchi Takanori, Sogawa Chiharu, Calderwood Stuart K., Futagawa Junya, Kasai Tomonari, Seno Masaharu, Okamoto Kuniaki, Sasaki Akira, Kozaki Ken-ichi	4. 巻 119
2. 論文標題 HSP-enriched properties of extracellular vesicles involve survival of metastatic oral cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 7350 ~ 7362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.27039	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 Fujiwara Toshifumi, Eguchi Takanori, Sogawa Chiharu, Ono Kisho, Murakami Jun, Ibaragi Soichiro, Asaumi Jun-ichi, Calderwood Stuart K., Okamoto Kuniaki, Kozaki Ken-ichi	4. 巻 86
2. 論文標題 Carcinogenic epithelial-mesenchymal transition initiated by oral cancer exosomes is inhibited by anti-EGFR antibody cetuximab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2018.09.030	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 Fujiwara Toshifumi, Eguchi Takanori, Sogawa Chiharu, Ono Kisho, Murakami Jun, Ibaragi Soichiro, Asaumi Jun-ichi, Okamoto Kuniaki, Calderwood Stuart K., Kozaki Ken-ichi	4. 巻 503
2. 論文標題 Anti-EGFR antibody cetuximab is secreted by oral squamous cell carcinoma and alters EGF-driven mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1267 ~ 1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.035	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 Namba Yuri, Sogawa Chiharu, Okusha Yuka, Kawai Hotaka, Itagaki Mami, Ono Kisho, Murakami Jun, Aoyama Eriko, Ohyama Kazumi, Asaumi Jun-ichi, Takigawa Masaharu, Okamoto Kuniaki, Calderwood Stuart K., Kozaki Ken-ichi, Eguchi Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Depletion of Lipid Efflux Pump ABCG1 Triggers the Intracellular Accumulation of Extracellular Vesicles and Reduces Aggregation and Tumorigenesis of Metastatic Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2018.00376	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 Okusha Yuka, Eguchi Takanori, Sogawa Chiharu, Okui Tatsuo, Nakano Keisuke, Okamoto Kuniaki, Kozaki Ken-ichi	4. 巻 119
2. 論文標題 The intranuclear PEX domain of MMP involves proliferation, migration, and metastasis of aggressive adenocarcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 7363 ~ 7376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.27040	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 Shimizu Rieko, Ibaragi Soichiro, Eguchi Takanori, Kuwajima Daisuke, Kodama Shinichi, Nishioka Takashi, Okui Tatsuo, Obata Kyoichi, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Ono Kisho, Okamoto Kuniaki, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira	4. 巻 54
2. 論文標題 Nicotine promotes lymph node metastasis and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 283 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4631	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 Gong Jianlin, Lang Benjamin J., Weng Desheng, Eguchi Takanori, Murshid Ayesha, Borges Thiago J., Doshi Sachin, Song Baizheng, Stevenson Mary A., Calderwood Stuart K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Genotoxic stress induces Sca-1-expressing metastatic mammary cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12321	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 Takada H, Ibaragi S, Eguchi T, Okui T, Obata K, Masui M, Morisawa A, Takabatake K, Kawai H, Yoshioka N, Hassan NMM, Shimo T, Hu GF, Nagatsuka H, Sasaki A.	4. 巻 51
2. 論文標題 Semaphorin 4D promotes bone invasion in head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 625-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4050.	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41件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 江口 傑徳
2. 発表標題 シンポジウム: Heat Shock Proteinとがん温熱療法の前線, 「悪性腫瘍の微小環境におけるCDC37とHSP90の重要性 (Crucial roles of CDC37 and HSP90 in the resistance and microenvironment in tumor malignancy)」
3. 学会等名 第36回日本ハイパーサーミア学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口 傑徳
2. 発表標題 アップデートシンポジウム：がんの多様性と新規治療法への展望（誌上開催）、「口腔癌の進展と抵抗性における細胞外小胞の重要な役割（Crucial roles of extracellular vesicles in progression and resistance in oral cancer）」
3. 学会等名 第61回日本歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口 傑徳
2. 発表標題 シンポジウム：顎口腔領域の発生と疾患に見る細胞間情報伝達機構の新たなカタチ、「三次元腫瘍オルガノイドの開発と細胞外小胞の新機能」
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Eguchi, Kisho Ono, Chiharu Sogawa, Yuka Okusha, Eman Ahmed Taha, Manh Tien Tran, Yanyin Lu, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 Cancer exosomes initiate EMT involving drug resistance and tumorigenesis
3. 学会等名 TEM TIA IX The 9th EMT International Association Meeting, The 35th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eman A. Taha, Yuka Okusha, Chiharu Sogawa, Abdellatif El-Seoudi, Satoshi Kubota, Ayano Satoh, Kuniaki Okamoto, Takanori Eguchi
2. 発表標題 <Young Investigator Award受賞> Roles of MMP3-containing extracellular vesicles in tumorigenesis, CD9-exosome release, and cell-cell communication in cancer
3. 学会等名 The First International Symposium of InterCellular Communication and Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eman A. Taha, Takaori Eguchi, Chiharu Sogawa, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 <Poster Competition Award受賞> Roles of MMP3 in Cargo Signature and Transmissive Activity of Cancer Extracellular Vesicles
3. 学会等名 The 4th Internation Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eman A. Taha, Takanori Eguchi, Yuka Okusha, Chiharu Sogawa, Abdellatif El-Seoudi, Satoshi Kubota, Ayano Satoh, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 Roles of MMP3 in cargo signature and transmissive activity of cancer extracellular vesicles and in tumorigenesis
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口 傑徳
2. 発表標題 中枢神経作用薬に見出した抗癌作用 ～独創的研究を志して～
3. 学会等名 岡山大学歯学部第14期生卒後20周年記念同窓会記念講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江口傑徳, 小野喜章, 河合穂高, チャン マン, 十川千春, 奥舎有加, 岡元邦彰
2. 発表標題 口腔癌エクソソームによるマクロファージ分極および腫瘍悪性化における分子シャペロントリオの重要性
3. 学会等名 第6回日本細胞外小胞学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 河合穂高, チャン マン, 十川千春, 奥舎有加, 岡元邦彰
2. 発表標題 口腔癌エクソソームによる腫瘍悪性化及びマクロファージM2分極における分子シャペロントリオCDC37/HSP90の重要性と標的性
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 エマン・タハ, 江口傑徳, 奥舎有加, 十川千春, アブレラティブ・エルソウディ, 久保田聡, 佐藤あやの, 岡元邦彰
2. 発表標題 細胞外小胞の積荷・伝達機能および腫瘍形成におけるMMP3の役割 (Roles of MMP3 in cargo signature and transmissive activity of cancer extracellular vesicles and in tumorigenesis)
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 中野敬介, 河合穂高, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌診断・治療における分子シャペロンHSP90含有エクソソームの可能性
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥舎有加, 江口傑徳, エマン・タハ, 十川千春, 岡元邦彰
2. 発表標題 高転移性癌細胞で高発現するMMP3が有するCtgf/Ccn2発現調節機能と細胞外小胞との関連
3. 学会等名 第11回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, 大山和美, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 岡元邦彰
2. 発表標題 新しい腫瘍オルガノイド多元評価システムの開発
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, Tran Tien Manh, 石毛真行, 河合穂高, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 小崎健一, 岡元邦彰
2. 発表標題 オルガノイドを応用したドラッグリポジショニング開発
3. 学会等名 第40回岡山歯学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春, 江口傑徳, Tran Tien Manh, 石毛真行, 河合穂高, 奥舎有加, 中野敬介, 十川紀夫, 小崎健一, 岡元邦彰
2. 発表標題 パーキンソン病治療薬の抗癌作用 (ドラッグリポジショニングの提案)
3. 学会等名 第45回岡山脳研究セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yanyin Lu, Toshiki Nara, Chiharu Sogawa, Eman A Taha, Noa Matsuda, Kuniaki Okamoto, and Takanori Eguchi
2. 発表標題 Monitoring of exosome using multiplexing fluorescent and bioluminescent reporter systems
3. 学会等名 The First International Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yanyin Lu, Taka Eguchi, Chiharu Sogawa, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 Exosome-mediated Intercellular Communication using Multiplexing Fluorescent and Bioluminescent Reporter Systems
3. 学会等名 The 4th Internation Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiki Nara, Taka Eguchi, Chiharu Sogawa, Kuniaki Okamoto
2. 発表標題 The roles of Macrophage-derived Exosomes on the Oral Cancer Cells
3. 学会等名 The 4th Internation Symposium of Medical and Dental Education in Okayama (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口傑徳
2. 発表標題 シンポジウム演題： RASP, 難治性がんに見られるストレス抵抗性と小胞/HSP分泌特性 (RASP: Resistance-associated secretory phenotype in refractory cancer)
3. 学会等名 第13回日本臨床ストレス応答学会 シンポジウム： がん・免疫と細胞ストレス応答
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口傑徳
2. 発表標題 RASP: 癌のストレス抵抗性と小胞/HSP分泌特性
3. 学会等名 2018 Bioscience Retreat in Awaji
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Eguchi (江口傑徳)
2. 発表標題 New Approaches Revealing Novel Secretory Phenotype, Pathology, and Therapeutic Targets in Resistant / Refractory Cancer (最優秀発表賞受賞講演)
3. 学会等名 Brainstorming 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口傑徳 (Takanori Eguchi)
2. 発表標題 シンポジウム演題： 癌と軟骨，その両者において鍵を握るMMP - CCN制御軸： MMP-CCN Regulatory Axis is a Common Key to Cancer and Cartilage Metabolisms.
3. 学会等名 第10回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eguchi T, Ono K, Sogawa C, Okusha Y, Namba Y, Okamoto K, Kozaki K, Calderwood SK.
2. 発表標題 Secretion of Extracellular Vesicles with Heat Shock Proteins by Resistant Adenocarcinomas and Metastatic Oral Cancer
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting for Biology of Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eguchi T, Ono K, Fujiwara T, Sogawa C, Calderwood SK
2. 発表標題 Roles for cancer EVs in antibody therapeutic resistance and epithelial-to-mesenchymal transition (抗体医薬耐性および上皮間葉転換におけるがん細胞外小胞の役割)
3. 学会等名 The 10th Japanese Association for RNAi (JARi) Annual Meeting / The 5th Japanese Society for Extracellular Vesicles (JSEV) Annual Meeting (第10回 日本RNAi研究会 第5回 日本細胞外小胞学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口傑徳, 小野喜章, 奥舎有加, 藤原敏史, 十川千春, Stuart K Calderwood
2. 発表標題 腫瘍オルガノイドと細胞外小胞からみる難治性がん研究・治療のミライ (Tumoroid Never Knows? Tumoroids and Exosomes are New Hopes for Refractory Cancer Research and Therapeutics)
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口傑徳, 小野喜章, 奥舎有加, 十川千春, 内部健太, 中野敬介, 河合穂高, 奥井達雄, スチュアート・カルダーウッド
2. 発表標題 癌の治療抵抗性と転移におけるHSP90およびMMP3の役割 (Roles for HSP90 and MMP3 in tumor resistance and metastasis)
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 十川千春, 佐々木朗
2. 発表標題 HSP-enriched properties of extracellular vesicles involve survival of metastatic oral cancer cells (細胞外小胞のHSPに富む特性は、転移性口腔癌細胞の生存を担う)
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 International Session "The emerging role of exosome in carcinogenesis"
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 十川千春, 奥舎有加, 河合穂高, 中野敬介, 佐々木朗, 岡元邦彰, 小崎健一
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌診断・治療における分子シャペロンHSP90含有細胞外小胞の可能性 (モリタ優秀発表賞受賞)
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原敏史, 江口傑徳, 十川千春, 村上純, 浅海淳一, 小崎健一
2. 発表標題 EGFR標的抗体薬セツキシマブによる口腔癌由来のEGFR陽性エクソソームの制御 (日本口腔科学会優秀ポスター賞受賞)
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 中野敬介, 河合穂高, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞由来EVの網羅的プロテオーム解析による腫瘍進展・転移因子の探索 (優秀ポスター賞受賞) (Tumor progression and metastasis factors found by comprehensive proteomic analysis of extracellular vesicles secreted by oral squamous cell carcinoma cells)
3. 学会等名 第63回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞株が分泌するエクソソーム中に見つかった腫瘍進展・転移因子
3. 学会等名 第36回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口傑徳, 十川千春, 難波友里, 奥舎有加, 小野喜章, 内部健太, 中野敬介, 河合穂高, 奥井達雄, スチュアート・カルダーウッド
2. 発表標題 Depletion of cholesterol lipid efflux pump ABCG1 triggers accumulation of exosomes and regression of tumors (コレステロール排出ポンプABCG1標的による腫瘍内エクソソーム蓄積および腫瘍縮小)
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arai K, Rahman MM, Itoh M, Masuda N, Eguchi T, Nakatsura T, Calderwood SK.
2. 発表標題 A Novel High-Throughput 3D Screening System for EMT Inhibitors
3. 学会等名 American Association of Cancer Research, Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 難波友里, 江口傑徳, 村上純, 十川千春, 浅海淳一, 小崎健一
2. 発表標題 転移性癌細胞クローンの薬剤耐性
3. 学会等名 第 71 回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野喜章、江口傑徳、十川千春、村上純、藤原敏史、笠井智成、妹尾昌治、佐々木朗、小崎健一、岡元邦彰
2. 発表標題 転移能の異なる 2 種類の舌癌細胞株由来エクソソームの比較検討
3. 学会等名 第9回日本RNAi研究会 第4回日本細胞外小胞学会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kisho Ono, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Jun Murakami, Toshifumi Fujiwara, Tomonari Kasai, Masaharu Seno, Jun-ichi Asaumi, Akira Sasaki, Ken-ichi Kozaki
2. 発表標題 舌癌細胞株由来エクソソーム解析による頸部リンパ節転移マーカーの探索
3. 学会等名 日本癌学会学術集会2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 十川千春, 村上純, 藤原敏史, 笠井智成, 妹尾昌治, 佐々木朗, 小崎健一, 岡元邦彰
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞由来エクソソームに含まれる分子シャペロンについての検討
3. 学会等名 臨床ストレス応答学会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 難波友里, 江口傑徳, 十川千春, 奥含有加, 村上純, 浅海淳一, 岡元邦彰, 小崎健一
2. 発表標題 薬剤耐性遺伝子を標的としたがん幹細胞制御
3. 学会等名 分子生物学会 ConBio 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 十川千春, 村上純, 藤原敏史, 笠井智成, 妹尾昌治, 佐々木朗, 小崎健一, 岡本邦彰
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞由来エクソソームに含まれるプロテオームの特性
3. 学会等名 分子生物学会 ConBio 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞株が分泌するエクソソーム中に見つかった腫瘍進展・転移因子
3. 学会等名 第36回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Takanori Eguchi, Kisho Ono, Kazumi Kawata, Kuniaki Okamoto, Stuart K. Calderwood.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 15
3. 書名 Regulatory Roles of HSP90-rich Extracellular Vesicles. In Heat Shock Protein 90 in Human Diseases and Disorders, Heat Shock Proteins, Vol. 19, Alexander A. A. Asea, Punit Kaur (Eds.)	
1. 著者名 Taka Eguchi, Benjamin J. Lang, Ayesha Murshid, Thomas Prince, Jianlin Gong and Stuart K Calderwood.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Bentham Science Publishers, Sharjah, UAE	5. 総ページ数 22
3. 書名 Regulatory Roles for Hsp70 in Cancer Incidence and Tumor Progression. In: Mario D. Galigniana (ed) Frontiers in Structural Biology, vol. 1. Role of Molecular Chaperones in Structural Folding, Biological Functions, and Drug Interactions of Client Proteins	
1. 著者名 Toshiki Kijima, Takanori Eguchi, Len Neckers, Thomas L. Prince	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Humana Press, New York, NY.	5. 総ページ数 11
3. 書名 Monitoring of the Heat Shock Response with a Real-Time Luciferase Reporter. In: Stuart Calderwood and Thomas Prince. (eds) Chaperones. Methods in Molecular Biology, vol. 1709.	
1. 著者名 Taka Eguchi, Ben Lang, Ayesha Murshid, Thomas Prince, Jianling Gong and Stuart K Calderwood.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 BenthamScience	5. 総ページ数 22
3. 書名 Regulatory Roles for Hsp70 in Cancer Incidence and Tumor Progression. Frontiers in Structural Biology	

1. 著者名 Kijima T, Eguchi T, Neckers L, Prince TL.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 11
3. 書名 Monitoring of the Heat Shock Response with a Real-Time Luciferase Reporter. Methods Mol Biol.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.facebook.com/OkayamaDentPharma/ https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=d37h9nQAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate Taka Eguchi (Googleスカラー) https://scholar.google.com/citations?user=d37h9nQAAAAJ&hl=en Dental Pharmacology, Okayama Univ / 岡山大学 歯科薬理学 https://www.facebook.com/OkayamaDentPharma/ エグチ タカノリ (研究者カタログ) http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=catalog&u=4a131ed79cd93d5174506e4da22f6611 リサーチマップ https://researchmap.jp/egutaka/ Okayama University Medical Research Updates Vol.51 https://www.okayama-u.ac.jp/tp/news/news_id7424.html 三次元がんモデル作製で生体に近い解析を行うことに成功 https://www.okayama-u.ac.jp/upload_files/press29/press-180216-2.pdf がん細胞オルガノイドがタンパク質を高効率に蓄積・分泌することを解明 https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id524.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	十川 千春 (Sogawa Chiharu) (10253022)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	
研究分担者	奥舎 有加 (Okusha Yuka) (50762027)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究分担者	岡元 邦彰 (Okamoto Kuniaki) (10311846)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	

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2件

国際研究集会 The First International Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (ICEV-1)	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The Second Symposium of Intercellular Communication and Extracellular Vesicles (ICEV-2)	開催年 2021年～2021年

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
---------	---------