

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02679

研究課題名(和文) 乳がんゲノム遺伝子変異と幹細胞性に基づく不均一性および階層性の統合解明

研究課題名(英文) Integrative analysis of genetical mutations and heterogeneity based on stemness in breast cancer cells

研究代表者

後藤 典子 (Gotoh, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：10251448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者がこれまでに収集してきたヒト乳がん臨床検体由来patient-derived xenograft (PDX)を活用し、ゲノム遺伝子変異の蓄積によるがん組織の不均一性と、幹細胞性を維持するシグナルを指標とした機能的ヒエラルキーを統合させる研究を行った。シングルセルRNAシーケンスより、増殖能が低い親玉がん幹細胞様細胞がクラスターを形成する遺伝子の中から、親玉がん幹細胞と通常のがん幹細胞を区別できる膜タンパク質FXVD3が見いだされた。エクソームシーケンスより、がん幹細胞様細胞に濃縮されやすい遺伝子変異がこれまで見逃されてきたことを強く示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同一のがん組織内に共存する、様々なゲノム遺伝子変異をもつがん細胞集団に見られる不均一性と、がん幹細胞様細胞を中心とする機能的ヒエラルキーを統合的に解明することは重要であるが、未だ世界的にもほとんど報告がない。まず親玉がん幹細胞とそれ以外のがん幹細胞を識別できる膜蛋白が見いだされ、これまで見逃されていた親玉がん幹細胞を同定することが可能になった。また、がん幹細胞特異的な遺伝子変異も見つかり、親玉がん幹細胞を標的とし、がん根治できる分子標的の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：To integrate the heterogeneity in cancer tissues due to accumulation of multiple mutations in genome and functional hierarchy due to different differentiation states in cancer cells, we analyzed breast cancer patient-derived xenograft models and spheroid cells. Single cell RNA sequencing following clustering analysis revealed that there are at least 2 clusters: proliferating cell cluster and non-proliferating cell cluster. We found a membrane protein FXVD3 among the highly expressing genes in the latter cell cluster and demonstrate that expression of FXVD3 is useful for distinguish the 2 populations. Furthermore, we discover novel mutations in genes that are not identified by bulk tissue analysis in cancer stem cell populations.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：1細胞 PDX スフェロイド トリプルネガティブ乳がん IGF セマフォリン ニューロピリン

1. 研究開始当初の背景

近年、二つの大きな流れから、固形がんのがん組織は、多種多様ながん細胞を含む非常に不均一な細胞集団から成り立っている (intratumoral heterogeneity) ことがわかってきた (Cell Stem Cell, 14, p275, 2014)。一つは次世代シーケンス解析の飛躍的な進歩により、ヒトがん組織内に蓄積されているゲノム遺伝子変異の実体が明らかにされたことである。もう一つは、幹細胞生物学の進展とともに、セルソーティングなどを用いた機能的解析から、少数の幹細胞性をもつがん細胞 (いわゆるがん幹細胞様細胞) を頂点としたヒエラルキーを持った不均一な細胞集団が、がん組織を構成することがわかってきたことである。この二つの流れは、がん治療の考え方に大きな転換を迫るものであった。

ドライバー変異のあるがんにおいては、分子標的薬が有効であることが示された。固形がんのうち肺腺がんでは、ドライバー変異をクリニカルシーケンスにより検索し、個々の患者に現時点で最適の治療を行うゲノム医療が現実のものとなりつつある。その一方で、ゲノム医療の限界も見えてきた。とりわけ予後の悪いトリプルネガティブタイプの乳がんにおいては、分子標的薬による治療を考慮できる明らかなドライバー変異はほとんど見つかっていない。また、分子標的薬が有効ながんにおいても、数年の間に耐性変異をもつがん細胞が増殖して再発するため、患者は不幸な転帰をとる。耐性変異があっても効果のある新たな分子標的薬が開発され投与されるが、数年のうちに、別のメカニズムによって耐性となり再発する (Nat Rev Clin Oncol, 11, p473, 2014)。そのため、“いたちごっこ”になっている。

がん幹細胞様細胞は、従来型の抗がん剤のみならず、分子標的薬による治療にも抵抗性であるため、治療後も残存し、再発の温床になると考えられている (FEBS J, 281, p4779, 2014)。そのため、がんを根絶して再発を免れるためには、がん幹細胞様細胞を標的とした治療を行うことが重要である。ここ数年の間、我々を含め世界中で研究が行われた結果、がん幹細胞様細胞は、がん組織内の微小環境 (いわゆるがん幹細胞ニッチ) の中で、自律的に生きながらえていることがわかってきた (Cell Stem Cell 16, p225, 2016)。がん幹細胞様細胞は、ニッチとなるがん細胞や、自身が産生する増殖因子やサイトカインを用いて、幹細胞性を保ち自己複製する。融合遺伝子がドライバーになっている肺腺がんでは、ドライバー変異によって産生される増殖因子 NRG1 が、HER2/HER3 シグナルを活性化してサイトカイン IGF2 を産生、がん幹細胞内で再び IGF2 を産生してオートクライン経路を活性化させ、生存していることを申請者は明らかにした。そのため、ドライバーに対する標的治療を行って一旦腫瘍が退縮しても、IGF2 オートクラインで生存しているがん幹細胞様細胞は標的とされていないため残存する。そして数年後に耐性変異を伴い再発する。

これまでに申請者は、IGF2-IGF1 受容体 (IGF1R) とセマフォリン-Neuropilin 受容体 (NP) などが、がん幹細胞維持の重要なシグナルの担い手であること、また IGF1R や NP に対する抗体を用いてセルソーティングすることにより、がん幹細胞様細胞を濃縮できることも示してきた。IGF1R もしくは NP の発現の高い細胞集団は、乳がん臨床検体や PDX の組織を構成する全細胞数の 0.2-5% であり、細胞数としては少ない。しかし、がん幹細胞様細胞を 1 細胞レベルにまで純化するには至っておらず、ヒエラルキーの頂点にあると考えられる親玉がん幹細胞の実体は、未だ不明である。そのため親玉がん幹細胞、がん前駆細胞、さらに分化したがん細胞へのヒエラルキーの実体やその分子メカニズムが不明であり、真にがん治療の標的とすべき分子が見逃されている可能性が大きい。

以上、現時点では、ゲノム遺伝子変異の蓄積によるがん細胞不均一性と、がん幹細胞様細胞のヒエラルキーの統合的な解釈を得るに至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト乳がんを用い、ゲノム遺伝子変異の蓄積によるがん細胞の不均一性と、幹細胞性を維持するシグナルを指標とした機能的ヒエラルキーを統合的に解明し、がん組織を作り出す、がんという病態の全貌を理解することを大きな目的とする。そして、

ゲノム医療の先にある、真にがんを根治できる全く新しい治療概念を確立し、具体的な標的候補の評価を行う。申請者がこれまでに収集した乳がんの患者がん組織由来移植モデル(Patient-derived xenograft:PDX)と、がん幹細胞様細胞を濃縮できる PDX 由来スフェロイド培養を用いる。PDX は、がん患者の体内にあるがん組織を忠実に反映する優れたモデルである。外科的に摘出したがん組織そのものは、同様の性質をもつがん組織を二度と得ることができないため、本研究には不向きである。乳がん臨床検体のスフェロイド培養ならびに PDX の系は技術的に難易度が高く、本研究のように両方を同時に解析できる研究グループは世界的にも限られており、独自性が高い。

乳がん臨床検体から、申請者独自の手法を用いてがん幹細胞様細胞群を取り出し、エクソームシーケンスを行うと同時に 1 細胞に分離し、1 細胞内に発現する転写産物を網羅的に測定する。がん組織の高度な不均一性の分子機構を解くには、1 細胞という最小単位で解析することが重要である。本研究のようにがん幹細胞様細胞を濃縮し 1 細胞ごとに 1 万の遺伝子発現を解析し、エクソームシーケンスを組み合わせる研究は、世界的にも報告がなく独自性が極めて高い。がん組織の不均一性の本態を、世界で初めて網羅的な遺伝子発現レベルで可視化し、ゲノム遺伝子変異とのリンクも明らかにできることが期待され、独自性、創造性が極めて高い。さらに神経変成疾患など、がん以外の病態解明や、様々な正常組織構築の仕組みの解明のために、本研究のコンセプトと手法を応用することができ、他の分野への波及効果も高い。

3. 研究の方法

(1) トリプルネガティブタイプ乳がん PDX (既に収集済み) を使う。エクソームシーケンス、1 細胞に分離後に微量 RNA シークエンスを行い、新規バイオインフォマティクスを用いてデータ統合させる。親玉がん幹細胞とがん前駆細胞、さらに分化したがん細胞へと派生する細胞系譜とゲノム遺伝子変異のリンクについて解明する。

(2) 1 の解析により得られた重要な鍵分子候補は個別に機能解析し、がん組織不均一性のメカニズムを解明する。分子標的や診断マーカーとしての可能性を評価する。がん幹細胞特異的な遺伝子変異と標的分子、増殖旺盛な分化がん細胞特異的な遺伝子変異と標的分子を同定し、真にがんを根治させる新しいコンセプトの治療法を開発する。

4. 研究成果

研究代表者がこれまでに収集してきたヒト乳がん臨床検体由来 patient-derived xenograft (PDX) を活用し、ゲノム遺伝子変異の蓄積によるがん組織の不均一性と、幹細胞性を維持するシグナルを指標とした機能的ヒエラルキーを統合させる研究を行い、がんの病態の本質を理解することを目的とする。乳がん PDX を 5 検体用い、IGF1R^{high} もしくは NP1^{high} 細胞分画について、C1 single cell-prep system により、1 細胞を回収して、各細胞分画ごと~100 個の微量 RNA シークエンスを行った。SEURAT を用いた t-SNE 解析によりいずれの分画も 2~3 つのクラスターに分かれることがわかった。

クラスター 0 では増殖マーカー Ki67 が高い値を示し、比較的増殖能の高いがん幹細胞がクラスターを形成する一方、クラスター 2 では Ki67 が低い値を示し、増殖能が低く G0 にあるがん幹細胞がクラスターを形成することが示唆された。クラスター 2 に多く発現する遺伝子の中から、親玉がん幹細胞と通常のがん幹細胞を区別できる膜タンパク質 FXRD3 が見いだされ、研究代表者の手法により、親玉がん幹細胞を同定できることが明らかになった。NP1 もしくは IGF1R と FXRD3 のダブルポジティブ細胞は、最も抗がん剤耐性が強く、「親玉がん幹細胞」といってもよい細胞群である。

エクソームシーケンスの結果より、IGF1R^{low} 分画のみに見いだされた FBXW7 変異は、乳がんバルクの変異解析で時々見つかる有名ながん抑制遺伝子である。一方、IGF1R^{high} 分画のみに見いだされた変異の中にはバルクの解析で見つかったくない遺伝子変異(TLR10 など)が多く含まれていた。このことは、がん幹細胞に濃縮されやすい遺伝子変異がこれまで見逃されてきたことを強く示唆している。

本研究により明らかになったシングルセル RNA シークエンスから見いだされた親玉がん幹細胞を頂点とする機能的ヒエラルキーと、分画ごとに得られたエクソームシーケ

ンシングから見いだされたゲノム異常の結果を統合する作業を進めている。本成果をもとに、機能的ヒエラルキーとゲノム異常によるがん細胞の不均一性について統一的な解釈を得るべく、研究をさらに進めているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Asai Ayumu, Koseki Jun, Konno Masamitsu, Nishimura Tatsunori, Gotoh Noriko, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 4(12)
2. 論文標題 Drug discovery of anticancer drugs targeting methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	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) 10.1016/j.heliyon.2018.e01021	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 Tamari Keisuke, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Hayashi Kazuhiko, Kawamoto Koichi, Murai Noriyuki, Matsufuji Senya, Isohashi Fumiaki, Satoh Taroh, Goto Noriko, Tanaka Shinji, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 4(104)
2. 論文標題 Polyamine flux suppresses histone lysine demethylases and enhances ID1 expression in cancer stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-018-0117-7	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 Nishimura Tatsunori, Nakata Asuka, Chen Xiaoxi, Nishi Kurumi, Meguro-Horike Makiko, Sasaki Soichiro, Kita Kenji, Horike Shin-ichi, Saitoh Kaori, Kato Keiko, Igarashi Kaori, Murayama Takahiko, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Mukaida Naofumi, Yano Seiji, Soga Tomoyoshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 38(14)
2. 論文標題 Cancer stem-like properties and gefitinib resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2464 ~ 2481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0589-1	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 Gotoh Noriko	4. 巻 2019(3)
2. 論文標題 Elucidation of Breast Cancer Tissue Diversity by Comprehensive Analysis of Minimum Unit Omics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 30 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21820/23987073.2019.3.30	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 Tominaga K., Minato H., Murayama T., Sasahara A., Nishimura T., Kiyokawa E., Kanauchi H., Shimizu S., Sato A., Nishioka K., Tsuji E., Yano M., Ogawa T., Ishii H., Mori M., Akashi K., Okamoto K., Tanabe M., Tada K., Tojo A., Gotoh N.	4. 巻 116(2)
2. 論文標題 Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 625 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1806851116	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 Murayama Takahiko, Gotoh Noriko	4. 巻 8(6)
2. 論文標題 Patient-Derived Xenograft Models of Breast Cancer and Their Application	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	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) 10.3390/cells8060621	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 Murayama Takahiko, Gotoh Noriko	4. 巻 2
2. 論文標題 Drug resistance mechanisms of cancer stem-like cells and their therapeutic potential as drug targets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/cdr.2019.36	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 Andrade F, Nakata A, Gotoh N, Fujita A.	4. 巻 43(19)
2. 論文標題 Large miRNA survival analysis reveals a prognostic four-biomarker signature for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0269	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 Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Kodama Yukinobu, Naito Mitsuru, Gotoh Noriko, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Sasaki Hitoshi, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 111(7)
2. 論文標題 Proliferation associated long noncoding RNA, TMPO AS1, is a potential therapeutic target for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2440 ~ 2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14498	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 Kanamori Akane, Matsubara Daisuke, Saitoh Yurika, Fukui Yuya, Gotoh Noriko, Kaneko Shuichi, Seiki Motoharu, Murakami Yoshinori, Inoue Jun-ichiro, Sakamoto Takeharu	4. 巻 39(39)
2. 論文標題 Mint3 depletion restricts tumor malignancy of pancreatic cancer cells by decreasing SKP2 expression via HIF-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6218 ~ 6230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01423-8	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 Yanagi Hisano, Watanabe Takashi, Nishimura Tatsunori, Hayashi Takanori, Kono Seishi, Tsuchida Hitomi, Hirata Munetsugu, Kijima Yuko, Takao Shintaro, Okada Seiji, Suzuki Motoshi, Imaizumi Kazuyoshi, Kawada Kenji, Minami Hironobu, Gotoh Noriko, Shimono Yohei	4. 巻 111(12)
2. 論文標題 Upregulation of S100A10 in metastasized breast cancer stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4359 ~ 4370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14659	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 Murayama Takahiko, Takeuchi Yasuto, Yamawaki Kaoru, Natsume Toyoaki, Li Mengjiao, Marcela Rojas Chaverra N., Nishimura Tatsunori, Kogure Yuta, Nakata Asuka, Tominaga Kana, Sasahara Asako, Yano Masao, Ishikawa Satoko, Ohta Tetsuo, Ikeda Kazuhiro, Horie Inoue Kuniko, Okamoto Koji, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 112(3)
2. 論文標題 MCM10 compensates for Myc induced DNA replication stress in breast cancer stem like cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14776	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 Baba Tomohisa, Yoshida Takeshi, Tanabe Yamato, Nishimura Tatsunori, Morishita Soji, Gotoh Noriko, Hirao Atsushi, Hanayama Rikinari, Mukaida Naofumi	4. 巻 12(4)
2. 論文標題 Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	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/s41419-021-03587-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 -

1. 著者名 Hirano Mitsuhiro, Imai Yoichi, Kaito Yuta, Murayama Takahiko, Sato Kota, Ishida Tadao, Yamamoto Junichi, Ito Takumi, Futami Muneyoshi, Ri Masaki, Yasui Hiroshi, Denda Tamami, Tanaka Yukihisa, Ota Yasunori, Nojima Masanori, Kamikubo Yasuhiko, Gotoh Noriko, Iida Shinsuke, Handa Hiroshi, Tojo Arinobu	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-021-01909-7	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 村山貴彦, 後藤典子	4. 巻 36(12)
2. 論文標題 がん幹細胞を維持する細胞内シグナル伝達系	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床: がんの幹細胞性の病理	6. 最初と最後の頁 1169-1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Chen Xiaoxi, 西村建徳, 後藤典子	4. 巻 -
2. 論文標題 乳腺オルガノイド	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学別冊: オルガノイド実験スタンダード	6. 最初と最後の頁 281-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 -
2. 論文標題 乳がんのPDX	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	6. 最初と最後の頁 154-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 -
2. 論文標題 乳癌などのオルガノイド培養	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	6. 最初と最後の頁 117-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 村山 貴彦、後藤 典子	4. 巻 29(1)
2. 論文標題 がん関連線維芽細胞によるがん幹細胞制御機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 サイトメトリリーサーチ	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.29.1_1	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 西村建徳、東條有伸、後藤典子	4. 巻 45(9)
2. 論文標題 MTHFD2の酵素活性阻害によるがん治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 36(614)-38(616)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 西村建徳、東條有伸、後藤典子	4. 巻 35(1)
2. 論文標題 MTHFD2の酵素活性阻害によるがん治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 88-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 後藤典子	4. 巻 1
2. 論文標題 がん幹細胞とその微小環境および治療への展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Connect	6. 最初と最後の頁 2-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 後藤典子	4. 巻 273(5)
2. 論文標題 がん幹細胞とそのニッチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 362-367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 6(2)
2. 論文標題 微小環境と治療抵抗性メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CANCER BOARD of the BREAST	6. 最初と最後の頁 102-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 後藤典子	4. 巻 276(6)
2. 論文標題 「乳腺のオルガノイドによるマイ・メディシン」 がん幹細胞研究の立場から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 21810-21816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

[学会発表] 計21件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Regulatory mechanisms for breast cancer stem-like cells and patient-derived xenograft (PDX)
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会・シンポジウム, (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんの三次元培養とPDXを用いたがん幹細胞制御機構解明へのアプローチ
3. 学会等名 細胞凝集研究会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Maintenance of stemness and niche environment of breast cancer cells by FRS2 , a feedback inhibitor for HER2-ERK pathway, during mammary tumorigenesis
3. 学会等名 The 8th FUSCC-CRIKU Joint Symposium on Tumor Biology (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんのアカデミア創薬
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 後藤典子
2. 発表標題 Analysis of regulatory mechanisms in breast cancer-stem like cells by using spheroid cultures of patient-derived cancer cells and patient-derived xenograft (PDX) models
3. 学会等名 International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんの三次元培養とPDXを用いたがん幹細胞制御機構解明へのアプローチ
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会・ワークショップ「新たな技術がもたらすがん治療難治性の克服にむけた新しいアプローチ」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Growth factor and cytokine signaling regulates breast cancer stem-like cells and their niche
3. 学会等名 第7回Cancer Stem Cell Symposium（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 Critical roles of luminal progenitor cells in creating the cytokine-rich precancerous niche for mammary tumorigenesis
3. 学会等名 International Society for Precision Cancer Medicine, 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells
3. 学会等名 Symposium: The State-of-the-Art 3D Tissue Culture & Organoids (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんの1細胞解析
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 微小環境と治療抵抗性メカニズム
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 Growth factor signaling regulates cancer stem cells and their niche
3. 学会等名 International Symposium of Advances in Cancer Stem Cell Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 One carbon metabolic enzymes play important roles for cancer cells and cancer stem-like cells
3. 学会等名 3rd World Congress on Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者検体由来三次元培養細胞とがん間質細胞の共培養系を用いたがん幹細胞ニッチシグナルの解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 シンポジウム14「Cancer Stem Cell」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 “がん幹細胞標的治療の実現へ具体的な道筋
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 「International session」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 Growth factor signaling regulates cancer stem cells and their niche
3. 学会等名 The 6th Symposium on Anti-tumor Agents and Individual Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん臨床検体由来がん幹細胞濃縮細胞群の1細胞解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ「技術革新がもたらすがん治療難治性の理解克服へむけた新しい方向性」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん幹細胞標的治療の実現へ具体的な道筋
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 「International session」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 固形がんのPatient-derived xenograft (PDX)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 教育講演(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん幹細胞を標的とした治療戦略
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会「Year in Review」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来がん三次元培養によるマイ・メディスン
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 村山貴彦、後藤典子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1169-1173
3. 書名 がん幹細胞を維持する細胞内シグナル伝達系	

1. 著者名 村山貴彦、後藤典子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 117-123
3. 書名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	

1. 著者名 村山貴彦、後藤典子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 154-159
3. 書名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	

1. 著者名 Chen Xiaoxi, 西村建徳, 後藤典子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 281-289
3. 書名 実験医学別冊：オルガノイド実験スタンダード	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 CXCR7 INHIBITORS FOR THE TREATMENT WITH CANCER	発明者 後藤典子、James Campbell	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、米国62/778,605	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 がん幹細胞の分画方法	発明者 後藤典子、西村建徳、LI Mengjiao	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2021-12049	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 抗がん剤	発明者 後藤典子、村山貴彦、東條有伸、井上聡、井上公仁子、池	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-014419	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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	岡本 康司 (Okamoto Koji) (80342913)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	

6. 研究組織（つづき）

	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	鈴木 穰 (Suzuki Yutaka) (40323646)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	
研究分担者	島村 徹平 (Shimamura Teppei) (00623943)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	東條 有伸 (Tojo Arinobu) (00211681)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	
研究分担者	多田 敬一郎 (Tada Keichiro) (80271568)	日本大学・医学部・教授 (32665)	

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			
スウェーデン	ストックホルム大学			