

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06901

研究課題名(和文)チロシンキナーゼ阻害薬によるオートファジー調節作用の分子基盤と薬理応用

研究課題名(英文)Molecular mechanisms and pharmacological application of autophagy regulation by tyrosine kinase inhibitors

研究代表者

平本 正樹(Hiramoto, Masaki)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70297828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：チロシンキナーゼ阻害薬(TKIs)ゲフィチニブの副次的標的分子であるcyclin G associated kinase(GAK)が、オートファジーフラックスの制御に関与することが明らかとなった。GAK欠損によって、オートファゴソームとリソソームとの融合過程および、リソソーム再形成が遅滞することから、ゲフィチニブには、EGFR-mTOR経路の阻害を介したオートファジー誘導作用に加え、GAK阻害を介したオートファジー抑制作用があることが示された。また一方で、ゲフィチニブなど各種TKIsに対する新規分子標的候補が複数同定され、新たなオートファジー制御因子発見に繋がる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GAKについては、孤発性パーキンソン病リスク遺伝子としての報告、複数のがん細胞における発現亢進の報告があるが、GAKとオートファジーとの関わりは、これまで不明であった。本研究では、GAKが新たなオートファジー制御因子として機能することが明らかとなり、オートファジー制御の統合的理解の深化に繋がる成果と考えられる。また、オートファジーとの強い関連が想定される、パーキンソン病を初めとした難治性の神経変性疾患や、各種がんに対する新たな治療・創薬標的としての可能性を提示する成果としても重要である。

研究成果の概要(英文)：Cyclin G-associated kinase (GAK), one of the molecular targets for gefitinib, has been shown to be involved in the regulation of autophagic flux. Since GAK knockout delays the fusion between autophagosomes and lysosomes and lysosomal reformation, gefitinib has autophagy-inhibiting activity mediated by GAK inhibition in addition to autophagy-inducing activity mediated by inhibition of the EGFR-mTOR pathway. In addition, using nanobeads technology, multiple new molecular target candidates for various TKIs such as gefitinib were identified, which may lead to the discovery of new autophagy regulators.

研究分野：分子薬理学

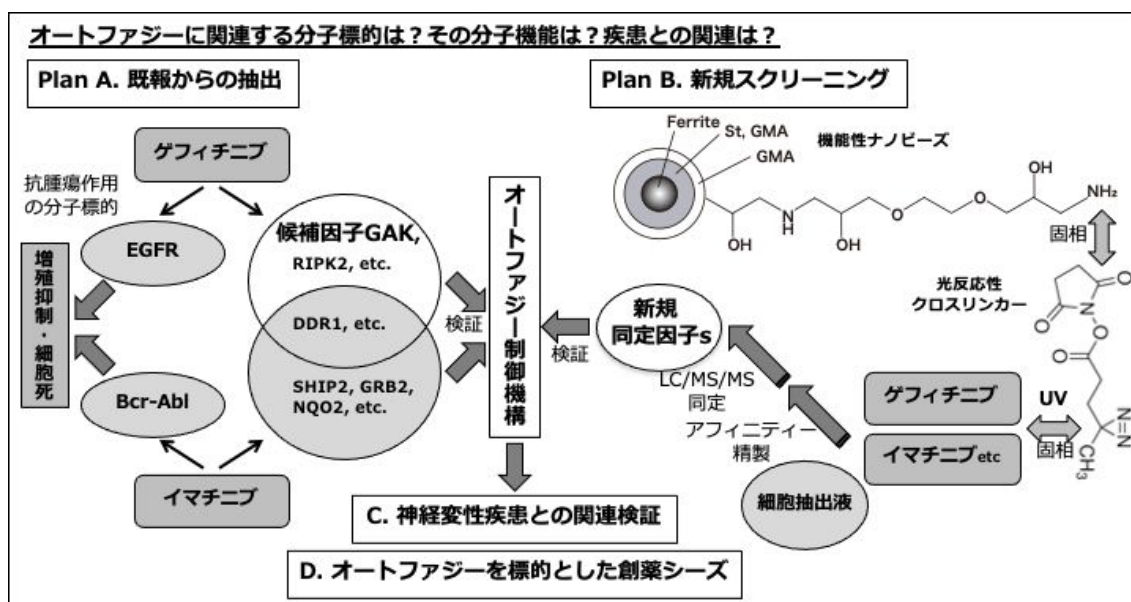
キーワード：オートファジー チロシンキナーゼ阻害薬 リソソーム

1. 研究開始当初の背景

近年増加が見られる、がん、神経変性疾患、糖尿病などについては、全く異なる疾患ではあるものの、その共通要因の一つに、老化などに伴うオートファジー不全の関与が考えられている。オートファジーは、生体物質のリサイクル系および細胞内のクリーニング系として機能するだけでなく、様々な生理機能と密接な関わりを有するため、オートファジーを正常に維持・調節することは、生体恒常性を保つ上で重要である。オートファジーに関わる基本的な因子群は、酵母での解析により明らかにされたものの、ヒトやマウスにおけるオートファジー制御の分子機構あるいはその破綻機序については、不明な点が多く残されている。一方、がんの分子標的薬として用いられるチロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs) はオートファジー活性を調節 (促進または抑制) する作用を有し、栄養飢餓時に誘導される典型的なオートファジーとは、異なる経路の存在も示唆されているが、その分子機序は明らかとなっていない。したがって、TKIs によるオートファジー調節作用の分子基盤を明らかにすることは、オートファジーに関する学術的な発展だけでなく、TKIs の抗がん作用とオートファジー調節作用の切り分けを可能とし、疾患の治療にも結びつくという着想を得た。

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体 EGFR を選択的に阻害することで、細胞増殖の抑制および細胞死を誘導する分子標的薬であり、そのオートファジー調節作用についても一般的には、EGFR を介した作用であると考えられてきた。しかし我々の研究によって、EGFR 欠損細胞株においても同様に、ゲフィチニブ添加によってオートファジーフラックスが変動することが明らかとなった (Biochem Biophys Res Commun. 2015)。さらに、ゲフィチニブの分子標的として報告されている因子群の中から、オートファジー調節に関わる分子標的候補として cyclin G associated kinase (GAK) を見出した (未発表)。GAK は孤発性パーキンソン病 (PD) リスク遺伝子として同定されている一方、ゴルジ体からリソソームへの小胞輸送や、PD 神経細胞内で凝集体を形成する α -シヌクレインの発現に関わるという報告もあるが、いずれも散発的な現象論に留まっており、また、オートファジー調節に関する報告はない。したがって本研究における、TKIs による GAK を介したオートファジー調節作用および、GAK の分子機能の解析は、GAK 機能と PD 発症との分子的な繋がりを解明する糸口にもなる。また、複数のがん細胞において、GAK の発現が亢進していることが報告されており、GAK とがんの発症・進展との関わりも推察される。

また一方で、自らが開発に携わった機能性ナノビーズを用いて、TKIs 分子標的の新規スクリーニングも計画している。機能性ナノビーズへの化合物の固相化に汎用性を持たせ、各種 TKIs についての解析を可能にするために、光反応性クロスリンカーを用いた固相化を試み、その有用性を報告している (日本生化学会大会 2016)。TKIs には、オートファジーを促進するものと、抑制するものがあるため、それぞれの分子標的を明らかにすることは、複雑多様なオートファジー制御の統合的理解に大きく貢献する。また、薬剤と分子標的との組み合わせを獲得することで、分子標的との親和性・特異性に優れた薬剤の選択・改変・デザインも可能となり、難治性の神経変性疾患の克服に向けて、社会的な意義も大きい。



2. 研究の目的

TKIs は、複雑多様なオートファジー制御の分子機構を解きほぐすための一つの斬り口になると考えられる。そこで本研究では、「オートファジーの制御と破綻に関する分子機構」について解析を行うために、その手段として TKIs を利用し、疾患治療への応用も目指す。したがって、本研究の具体的な目的は「TKIs によるオートファジー調節作用に関する分子機構の解明」と神経変性疾患や糖尿病に対する「オートファジーを標的とした創薬シーズの獲得」である。

3. 研究の方法

(1)候補因子 GAK に関する検証と分子機能の解析

肺癌細胞株 A549 において、複数の TKIs 分子標的についてノックアウトを行い、オートファジーとの関連を解析した結果、候補因子として得られた GAK について、さらなる検証と分子機能の解析を行った。

(1)-1. オートファジーフラックスの検証：肺癌細胞株 A549 と、A549 で GAK をノックアウトした細胞株 (GAK-KO 細胞) とにおいて、オートファゴソーム形成の指標となる LC3B-II について、イムノプロット法と免疫染色法により解析を行った。また、A549 細胞と GAK-KO 細胞それぞれにおいて、オートファジーフラックス解析用プローブ GFP-LC3B-mCherry-LC3B G の安定導入細胞株を樹立し、経時的アッセイを行った。(プラスミド GFP-LC3B-RFP-LC3B G を東京大学 水島昇先生より譲渡いただき、GFP-LC3B-mCherry-LC3B G に改変した。)

(1)-2. オートファジー制御に関わるシグナル経路の検証： A549 細胞と GAK-KO 細胞とにおいて、オートファジー制御において重要な mTOR 経路および AMPK の活性変化 (リン酸化状態) について、特異的抗体を用いたイムノプロット法により解析を行った。

(1)-3. リソソーム・オートリソソームの形態に関する解析： A549 細胞と GAK-KO 細胞とにおいて、リソソーム・オートリソソームの膜上に存在する LAMP2 をマーカータンパク質とした免疫染色法と、透過電子顕微鏡による観察とによって、リソソーム・オートリソソームの形態について解析を行った。

(1)-4. リソソーム・オートリソソームの機能に関する解析： A549 細胞と GAK-KO 細胞とにおいて、以下の 3 点について比較解析を行った。(a) リソソーム・オートリソソームの酸性度 (LysoTracker 試薬)。(b) リソソーム内のタンパク質分解酵素であるカテプシンの成熟度と発現量 (イムノプロット法)。(c) 主にオートファジーによって分解されると考えられている p62/SQSTM1 タンパク質の分解速度 (シクロヘキシミドによるタンパク質合成阻害条件下)。

(1)-5. リソソームとオートファゴソームとの融合に関する解析： A549 細胞と GAK-KO 細胞とにおいて、オートファゴソームタンパク質 LC3B およびリソソーム・オートリソソームタンパク質 LAMP2 に対する免疫染色法と、透過電子顕微鏡による観察とによって、オートファゴソームとリソソーム・オートリソソームの形態を解析した。また、ヒドロキシシクロロキニンによるリソソーム機能阻害条件下で同様の免疫染色を行うことで、さらに検証を行った。

(1)-6. リソソーム再形成に関する解析： オートリソソームからのリソソーム再形成に必要な mTOR の再活性化について、イムノプロット法により解析を行った。また、リソソーム再形成時に生じるチューブ形成について、LAMP2 に対する免疫染色法により解析を行った。

(2)TKIs 分子標的の新規スクリーニングと検証・解析

TKIs によるオートファジー調節作用を統合的に理解するため、各種 TKIs (ゲフィチニブ、イマチニブ、エルロチニブ) に特異的に結合する分子標的について、それぞれ機能性ナノビーズを用いた精製を行い、高感度質量分析計を用いて同定した。

4. 研究成果

(1)候補因子 GAK に関する検証と分子機能の解析

(1)-1. イムノプロット法による解析の結果、GAK-KO 細胞では A549 細胞に比較して、オートファゴソーム形成の指標である LC3B-II の発現量が高まっていた。また、LC3B に対する免疫染色法でも、LC3B 陽性輝点数の増加が認められた。ただし、これだけではオートファゴソーム形成が促進されているのか抑制されているのか判断できないため、オートファジーフラックス解析用プローブ GFP-LC3B-mCherry-LC3B G を用いた解析を行った結果、GAK-KO 細胞では A549 細胞に比較して、オートファジー阻害剤による抑制を受けにくく、オートファジー誘導剤あるいは飢餓誘導によるオートファジーフラックスの活性化が緩やかであった。したがって、オートファジー阻害剤を作用させても、それ以上の上乗せ阻害効果は小さく、また、オートファジー誘導剤を

作用させても、その反応性が遅いことを示しており、この結果は、GAK-KO 細胞ではオートファジーフラックスが遅滞していることを反映していると推察された。

(1)-2. mTOR 経路 (mTOR, S6K, S6) および AMPK について、各因子の活性を反映するリン酸化状態について解析を行った。mTOR Ser2448, S6K Thr359, S6 Ser235/Ser236 については、それぞれ飢餓条件下でリン酸化が抑制され、通常培地に戻すことによって、リン酸化が誘導された。逆に AMPK Thr172 のリン酸化は、飢餓条件下で誘導され、通常培地に戻すことによって、リン酸化が抑制された。これら因子のリン酸化状態の変化は、A549 細胞だけでなく、GAK-KO 細胞においても観察されることから、細胞内栄養状態を感知しオートファジー制御に関わる mTOR 経路および AMPK については、GAK ノックアウトの影響は限定的であると考えられた。

(1)-3. 透過電子顕微鏡観察において、GAK-KO 細胞では、細胞質に空胞が観察された。また、抗 LAMP2 抗体を用いた免疫染色において、LAMP2 陽性の構造物 (リソソーム、オートリソソームなど) の膨化が観察され、飢餓条件下では、この LAMP2 陽性構造物の膨化はさらに亢進した。さらに、GAK-KO 細胞に GAK 遺伝子を再導入することにより、LAMP2 陽性構造物の膨化は抑制された。したがって、GAK ノックアウトがリソソーム・オートリソソームの形態変化に繋がることが明らかとなった。

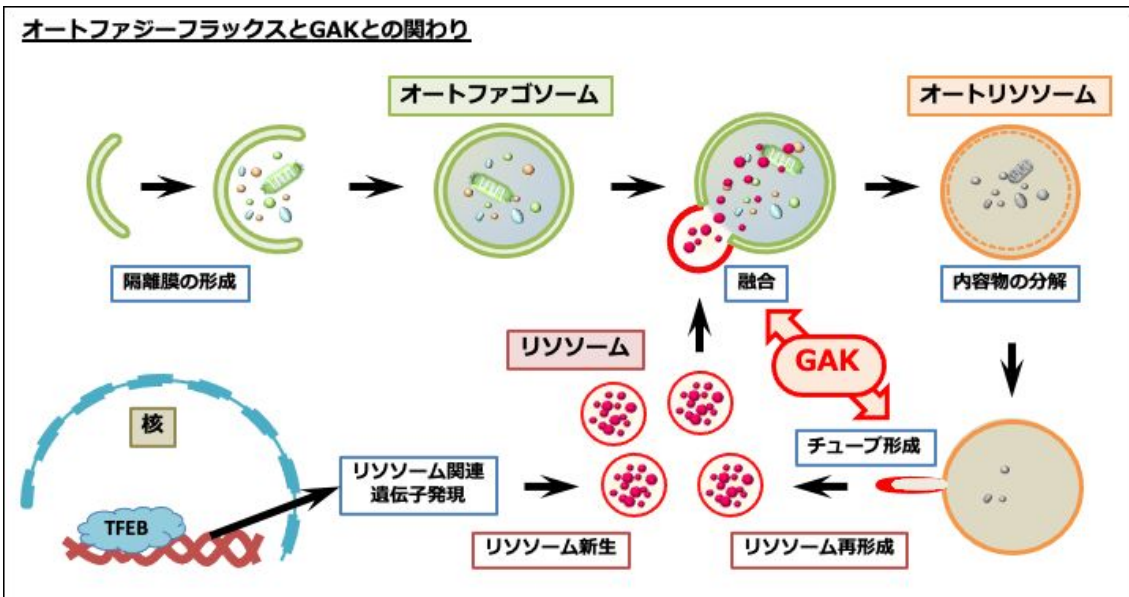
(1)-4. リソソームの膨化は、リソソーム機能の低下に繋がるとする報告もある。酸性オルガネラに集積する LysoTracker の染色は、A549 細胞と比較して、GAK-KO 細胞で減弱していたが、飢餓条件下では、いずれの細胞においても染色性は増強し、細胞間の違いも見られなかった。また、成熟カテプシン B の発現量は、A549 細胞と比較して、GAK-KO 細胞で減少が見られたが、成熟カテプシン D の発現量は、細胞間で差が見られなかった。また、p62/SQSTM1 の分解速度についても、細胞間で差が見られなかった。以上のことから、GAK ノックアウトによってリソソーム内環境に変化が見られるものの、リソソーム内のタンパク質分解能は維持されていた。したがって、GAK ノックアウトによるリソソーム内環境の変化が、オートファジーフラックス遅滞の主な原因とは考えにくいと推察された。

(1)-5. 飢餓条件下において、抗 LAMP2 抗体と抗 LC3B 抗体とを用いた免疫染色を行うと、GAK-KO 細胞では、LAMP2 陽性構造物の膨化とともに、LC3B 陽性構造物 (オートファゴソーム) の膨化が観察された。膨化した LC3B 陽性構造物の多くは、LAMP2 陽性構造物に接するように観察された。さらに、GAK-KO 細胞に GAK 遺伝子を再導入することによって、LAMP2 陽性構造物の膨化が抑制されるとともに、LC3B 陽性構造物の膨化も抑制された。GAK-KO 細胞におけるオートファゴソーム・オートリソソームの膨化は、透過電子顕微鏡による観察でも確認された。さらに、ヒドロキシクロロキンによってリソソーム機能を阻害することで、オートファゴソームとリソソームとの融合過程を見やすくすると、A549 細胞と比較して、GAK-KO 細胞では、この融合が遅滞していることが明らかとなった。したがって、GAK ノックアウトによるオートファゴソームとリソソームとの融合過程の遅滞が、オートファジーフラックスの遅滞に繋がっていると考えられた。

(1)-6. mTOR 活性の指標となる S6K Thr389 のリン酸化状態を解析した。飢餓条件下では S6K Thr389 のリン酸化は抑制されるが、A549 細胞では、飢餓誘導 8 時間後には、リン酸化状態 (つまり mTOR の活性) は元に戻っていた。これはオートリソソームからリソソームが再形成されるために必要な反応である。ところが GAK-KO 細胞では、飢餓誘導 8 時間後においても S6K Thr389 のリン酸化状態は低下したままであった。また、飢餓誘導 8 時間後の免疫染色において、A549 細胞では、LAMP2 陽性構造物の変形が観察されるのに対し、GAK-KO 細胞では、ほぼ球形を維持したままであった。これは、A549 細胞では、リソソーム再形成時のチューブ形成が生じているのに対し、GAK-KO 細胞では、チューブ形成が生じておらず、リソソーム再形成が滞っていると推察された。したがって、GAK ノックアウトによるリソソーム再形成の遅滞も、オートファジーフラックスの遅滞に繋がっていると考えられた。

(2)TKIs 分子標的の新規スクリーニングと検証・解析

GAK の解析とは別に、各種 TKIs (ゲフィチニブ、イマチニブ、エルロチニブ) に対する新規分子標的の探索を行った。各種 TKIs は光反応性クロスリンカーを介して機能性ナノビーズに固相化し、特異的結合因子のマスマスペクトル解析によって、複数の候補因子を同定した。GAK に関する解析が順調に進んだため、GAK とリソソームとの関連に焦点を絞り、新規に同定された候補因子についての解析は、いったん保留にしている。しかしながら、これまで分子標的として報告されていない分子が複数同定されており、今後、オートファジーとの関連について解析を進めることによって、EGFR-mTOR 経路や、本研究で明らかになった GAK と繋がるか、あるいは新規経路の発見に繋がるか、いずれにしろ、オートファジー制御の理解が深まることに貢献すると考えられる。



以上、本研究において、GAKは、オートファゴソームとリソソームとの融合および、リソソーム再形成時のチューブ形成、つまりリソソームの動態制御を通して、オートファジーフラックスの制御に関わっていることが示された。GAKとオートファジーとの関わりは、これまで全く解析されておらず、新たなオートファジー制御因子として、各種疾患の治療標的にもなり得ると考えられる。神経変性疾患との関連については進めなかったものの、解析の過程で、がんの進展との関連が見いだされ、現在解析を進めている。

ゲフィチニブにはオートファジーを亢進する作用と、オートファジーを抑制する作用とが報告されている。ゲフィチニブは、その主たる分子標的EGFRを阻害することで、EGFR下流のmTOR活性が抑制され、それによってオートファジーが誘導されると考えられている。一方、本研究で解析を行ったGAKは、ゲフィチニブの副次的標的分子であり、ゲフィチニブによって活性が抑制される。本研究で明らかになったように、GAKノックアウトによってオートファジーフラックスが遅滞することから、ゲフィチニブによるオートファジー抑制作用は、GAKを阻害することで発揮されていると考えられる。したがって、ゲフィチニブは少なくとも、EGFRを介したオートファジー誘導作用、GAKを介したオートファジー抑制作用を有しており、ゲフィチニブによってオートファジーが誘導されるか、抑制されるかは、細胞の遺伝的・環境的要因によって左右されると推察される。

本研究に関しては、計画を微修正しながらも、ほぼ順調に推進できたと考えている。今後、GAKによるオートファジーフラックスの調節機構と、神経変性疾患および、がんとの関連について研究を展開し、治療・創薬に結びつけていく予定である。

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 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takeda Atsuo, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Abe Akihisa, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Macrolide antibiotics enhance the antitumor effect of lansoprazole resulting in lysosomal membrane permeabilization-associated cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5138	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 Yokota Ayuka, Hiramoto Masaki, Hino Hirotsugu, Tokuhisa Mayumi, Miyazaki Masaya, Kazama Hiromi, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 531
2. 論文標題 Sequestosome 1 (p62) accumulation in breast cancer cells suppresses progesterone receptor expression via argonaute 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 256 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.058	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 Cho Jaeyong, Hiramoto Masaki, Masaike Yuka, Sakamoto Satoshi, Imai Yoichi, Imai Yumi, Handa Hiroshi, Imai Takeshi	4. 巻 527
2. 論文標題 UGGT1 retains proinsulin in the endoplasmic reticulum in an arginine dependent manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 668 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.158	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 Hino Hirotsugu, Iriyama Noriyoshi, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Aizawa Shin, Miyazawa Keisuke	4. 巻 111
2. 論文標題 Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2132 ~ 2145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14419	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 Tanaka Hideki, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Kazama Hiromi, Miyazaki Masaya, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparison of autophagy inducibility in various tyrosine kinase inhibitors and their enhanced cytotoxicity via inhibition of autophagy in cancer cells in combined treatment with azithromycin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100750	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 Udagawa Haruhide, Hiramoto Masaki, Kawaguchi Miho, Uebanso Takashi, Ohara Imaizumi Mica, Nanno Takao, Nishimura Wataru, Yasuda Kazuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of the taste receptor related G protein, gustducin, in pancreatic cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 814 - 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13214	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 Ota Kohki, Okuma Takashi, Lorenzo Alberto, Yokota Ayuka, Hino Hirotsugu, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Fingolimod sensitizes EGFR wild-type non-small cell lung cancer cells to lapatinib or sorafenib and induces cell cycle arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7140	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 Tsugawa Yoji, Hiramoto Masaki, Imai Takeshi	4. 巻 511
2. 論文標題 Estrogen induces estrogen receptor expression and hepatocyte proliferation in late pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 592-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.119	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 Nammo Takao, Udagawa Haruhide, Funahashi Nobuaki, Kawaguchi Miho, Uebanso Takashi, Hiramoto Masaki, Nishimura Wataru, Yasuda Kazuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Genome-wide profiling of histone H3K27 acetylation featured fatty acid signalling in pancreatic beta cells in diet-induced obesity in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 2608-2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-018-4735-7	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 -

1. 著者名 Kazama Hiromi, Hiramoto Masaki, Miyahara Kana, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 501
2. 論文標題 Designing an effective drug combination for ER stress loading in cancer therapy using a real-time monitoring system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 286-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.001	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22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hino H, Iriyama N, Kokuba H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Aizawa S, Miyazawa K.
2. 発表標題 CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces non-apoptotic cell-death with cytoplasmic vacuolar formation by acidification and swelling of lysosomes.
3. 学会等名 第14回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takano N, Hiramoto M, Hino H, Miyazawa K.
2. 発表標題 Azithromycin as an autophagy inhibitor and its potential application in cancer therapy.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hino H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces atypical cell-death with vacuolar formation by impairing lysosomal functions.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田歩香, 平本正樹, 日野浩嗣, 徳久真弓, 宮崎誠也, 風間宏美, 高野直治, 宮澤啓介.
2. 発表標題 SQSTM1/p62はArgonaute 2を介したプロゲステロン受容体の発現を抑制する.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎誠也, 平本正樹, 日野浩嗣, 徳久真弓, 風間宏美, 高野直治, 宮澤啓介.
2. 発表標題 クラスリン脱被覆タンパク質GAKによるオートファジー・リソソーム系の制御.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野直治, 山田裕美子, 徳久真弓, 日野浩嗣, 國場寛子, 平本正樹, 宮澤啓介.
2. 発表標題 細胞骨格タンパク質を介したアジスロマイシンによるオートファジー阻害機構の解析.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日野浩嗣, 入山規良, 國場寛子, 風間宏美, 森谷昇太, 高野直治, 平本正樹, 相澤信, 宮澤啓介.
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソームの酸性化、膨化により空胞形成を起こし、新規形式の細胞死を誘導する.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 西村渉, 今泉美佳, 植木浩二郎, 安田和基.
2. 発表標題 内臓脂肪組織優位に発現する転写因子Gata5による酸化ストレス防御機構.
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 西村渉, 植木浩二郎, 安田和基.
2. 発表標題 Gata5はグルタチオン-S-トランスフェラーゼの発現を増強させ内臓脂肪の酸化ストレスを調節する.
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiramoto M, Takano N, Kazama H, Hino H, Miyazawa K.
2. 発表標題 Actin cytoskeleton reorganization mediated by a cellular target of gefitinib.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takano N, Miyahara K, Kazama H, Hino H, Hiramoto M, Kuroda M, Ishikawa T, Miyazawa K.
2. 発表標題 Mitochondrial damage induces BRCA1 degradation in breast cancer cells.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hino H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 Lysosome-targeted atypical cell-death with vacuolar formation by CDK4/6 inhibitor abemaciclib.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野直治, 宮原か奈, 山田裕美子, 風間宏美, 徳久真弓, 日野浩嗣, 藤田浩司, Barroga E, 平本正樹, 半田宏, 黒田雅彦, 石川孝, 宮澤啓介.
2. 発表標題 乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージによって誘導されるBRCA1の新規分解機構.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野浩嗣, 入山規良, 國場寛子, 風間宏美, 森谷昇太, 高野直治, 平本正樹, 宮澤啓介.
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibによるリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死誘導.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 西村渉, 松本健治, 関洋介, 笠間和典, 安田和基.
2. 発表標題 内臓脂肪組織の酸化ストレス防御機構に対する転写因子Gata5の機能解析.
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南茂隆生, 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 川口美穂, 上番増喬, 平本正樹, 西村渉, 安田和基.
2. 発表標題 自然発症糖尿病モデルマウスにおいて環境因子が膵島エピゲノムに及ぼす影響の網羅的検討.
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 Identification of intracellular target of azithromycin as an autophagy inhibitor
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hino H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K.
2. 発表標題 Lysosome-targeted cytotoxic effect of CDK4/6 inhibitor abemaciclib
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 チロシキナーゼ阻害薬ゲフィチニブによるオートファジー調節作用に関わる分子標的探索
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 日野浩嗣、入山規良、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、高野直治、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソーム由来の空胞形成を伴った細胞死を誘導する
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 宇田川陽秀、舟橋伸昭、西村渉、平本正樹、南茂隆生、安田和基
2. 発表標題 インスリン分泌抑制因子Necab1のGRを介した発現調節機構
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南茂隆生、宇田川陽秀、舟橋伸昭、川口美穂、上番増喬、平本正樹、西村渉、安田和基
2. 発表標題 高脂肪食にて活性増加する膵島cis調節領域の網羅的検討から見出された結合因子Nuclear respiratory factor 1 (Nrf1)の機能的検討
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科大学 分子標的探索センター
<http://www.tokyo-med.ac.jp/target/>

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
研究協力者	宮澤 啓介 (Miyazawa Keisuke) (50209897)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究協力者	高野 直治 (Takano Naoharu) (80445410)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究協力者	大島 秀規 (Oshima Hideki) (20328735)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究協力者	坂本 聡 (Sakamoto Satoshi) (30419270)	東京工業大学・生命理工学院・助教 (12608)	

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