

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07237

研究課題名(和文) mRNA翻訳機構によるmTOR阻害剤の抗がん作用への抵抗性獲得メカニズムの解明

研究課題名(英文) The molecular mechanism underlying how cancer cells acquire resistance to anti-tumor drugs through mTORC1-mediated regulation of mRNA translation

研究代表者

森田 斉弘 (Morita, Masahiro)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・客員准教授

研究者番号：50549475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、がん細胞が抗がん剤に対する抵抗性を獲得する分子機構を明らかにすることを目的とする。がん細胞は代謝プログラムを変化させることにより、限られた栄養素を効率的に利用し、タンパク質や脂質・核酸といった娘細胞に必要な構成因子を盛んに合成している。特にタンパク質合成はがん細胞において恒常的に活性化している。本研究課題では、タンパク質合成という細胞にとって普遍的な機構が抗がん剤への抵抗性獲得に重要であることを明らかにした。更に明らかにされた耐性獲得メカニズムを標的にすることにより、現在臨床開発が進められている抗がん剤の抗腫瘍効果を増大させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、がん細胞がどのように抗がん剤への抵抗性を獲得するかの分子機構の一端を示すことができた。タンパク質合成やミトコンドリアの活性を抑制する化合物を抗がん剤と併用することによって抵抗性獲得の分子機構を抑制することにより、その抗腫瘍効果を増強することができた。以上の結果により、抗がん剤治療において新たな治療戦略を提唱することができた。

研究成果の概要(英文)：Current cancer therapies targeting key components of the signaling pathways fail due mostly to the emergence of mutations or activation of compensatory signaling pathways that render these drugs ineffective. Indeed, many patients display resistance to the anti-tumor drugs by activating alternative cancer-promoting pathways. The goal of my research project is to identify alternative cancer-promoting pathways that enable cancer cells resistant to anti-tumor drugs. My research demonstrated that a combination of anti-tumor drugs with chemical inhibitors targeting mRNA translational mechanisms greatly improves its therapeutic benefits for cancer that eventually becomes resistant to treatment. Overall, the proposed research program showed a strong potential to deliver a new generation of therapeutic regimens to the population of the nation.

研究分野：分子生物学

キーワード：抗がん剤 抵抗性 mRNA翻訳 代謝リプログラミング mTOR阻害剤 ミトコンドリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は、栄養状態などの環境に適応しながら異常な増殖を維持するために、代謝を再プログラム化する必要がある。がん細胞を選択的に抑制するために、この正常細胞と癌細胞との代謝の違いを標的とできることが示唆されていた。臨床の現場で抗がん剤として使用される様々なキナーゼ阻害剤(KI)の有効性は、解糖系といった代謝経路への作用と相関することが知られていた。また、様々ながんモデルにおいて抗腫瘍効果を示すメトホルミン(ビグアナイド系薬剤に分類される糖尿病治療薬)は、ミトコンドリアの複合体 I を抑制し、エネルギーストレスの誘発および解糖系の活性化を引き起こすことによって抗がん効果を示すことが報告されていた。同様に抗がん効果を示すビグアナイド系薬剤であるフェンホルミンは、より強力な複合型 I 阻害剤であり、乳酸アシドーシスのリスクはあるが多くの一般的に使用される抗がん剤よりも毒性が低い。ビグアナイド系薬剤の抗がん効果は、KI といった解糖系の抑制剤によって増大する。しかしながら、KI/ビグアナイドの併用治療がどのように相乗的に抗がん作用を示すのかの詳細な作用機序は明らかとなっていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題は、KI/ビグアナイドの併用がどのように相乗的に抗腫瘍効果を示すのかの詳細な作用機序は明らかにすることを目的としている。更に、がんの可逆的代替代謝経路を標的とするキナーゼ阻害剤とビグアナイド系薬剤の併用が、薬剤反応性の低いがんや薬剤抵抗性獲得したがんへの新たな治療法につながる可能性を示すことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) フェンホルミンと KI の併用療法が相乗的かつ選択的に抗がん効果をもつことを示す: フェンホルミンと KI を併用処理が相乗的かつ選択的に抗増殖効果を示すことを証明するために、様々ながん細胞やマウス生体のがんにおいて併用処理を行い、細胞増殖やがんの大きさを調べた。

(2) KI/ビグアナイドの併用療法は、がん代謝を標的とすることにより相乗的抗がん効果を示すことを明らかにする: KI/フェンホルミン併用の相乗的抗がん効果の要因となる代謝経路を同定するために様々なメタボローム解析を行った。KI/フェンホルミン併用が、TCA サイクルの中間代謝物や還元型グルタミン代謝へ影響するかを調べるために、これらの代謝物の量を質量分析器により定量化した。

(3) KI およびフェンホルミン併用が、mTORC1 およびタンパク質合成を相乗的に抑制することを示す: KI/フェンホルミンの相乗的な抗がん効果および代謝への効果の詳細な分子メカニズムを明らかにするために、ポリソームプロファイリング法を用いて mTORC1 標的 mRNA の翻訳活性を定量化した。

(4) mTORC1/4E-BP シグナル伝達経路が、腫瘍増殖を促進する代謝酵素の mRNA 翻訳を制御することを示す: mTORC1 の下流因子である 4E-BP1/2 を欠失したがん細胞を作製し、その欠失の KI/フェンホルミンの相乗的な抗がん効果への影響を調べた。更に 4E-BP1/2 の欠失による KI/フェンホルミン併用療法のがん代謝への影響を調べた。

(5) HIF-1 α によるラパチニブ/フェンホルミン併用に対する感受性への影響を示す: KI/フェンホルミン併用によって強く影響を受ける HIF-1 α の、併用療法の相乗的抗腫瘍効果への影響を調べた。実際には VHL/HIF-1 α のシグナル伝達経路のラパチニブ/ビグアナイドの相乗的な抗腫瘍効果への寄与を確認した。

4. 研究成果

(1) フェンホルミンと KI の併用療法は、相乗的かつ選択的に抗がん効果を示す

KI/ビグアナイドの併用処理は黒色腫細胞において有効であることが報告されていた。これらの知見の一般性を確立するために、ErbB2 (V664E) で形質転換されたマウス乳がん NT2197 細胞、BRAF 変異を持つ黒色腫細胞、BCR-ABL 陽性である骨髄性白血病細胞および結腸直腸がん細胞とにおいて、それぞれに有効な KI とビグアナイドを併用して処理した。KI のひとつであるラパチニブは、乳がんの治療に承認された ErbB2/EGFR チロシンキナーゼの阻害剤である。NT2197 細胞を、ラパチニブ/フェンホルミン単独またはそれらの併用で処理したところ、薬剤を単独で処理した際に比べて併用処理では、低濃度でも細胞増殖を相乗的に抑制し、細胞死を大きく引き起こした(図 1A-B)。この低濃度でのラパチニブ/フェンホルミンの組み合わせは、非がん細胞の増殖にわずかな影響しか及ぼさなかった。併用は、その他のがん細胞においても相乗的な抗がん効果を示すことが観察された。細胞における結果と一致して、NT2197 を移植したマウス生体においても同様の相乗的抗がん効果が確認された(図 1C)。以上のことより、フェンホルミンと KI の併用は抗がん効果を増強することを見い出した。

(2) KI/ビグアナイドの併用療法は、がん代謝を標的とすることにより相乗的抗がん効果を示す

次に、ラパチニブ/フェンホルミン併用の相乗的抗がん効果の要因となる代謝経路の同定を試みた。フェンホルミンは、ミトコンドリアの活性を抑制し TCA サイクルの中間代謝物であるクエン酸およびコハク酸の量を著しく減少させ、その代償的な結果として解糖系を活性化し乳酸の量を増加させた。対照的にラパチニブは、解糖系を抑制し乳酸の量を低下させた。解糖系の活性の指標となるグルコース取り込みおよび乳酸/ピルビン酸比は、フェンホルミンにより増加し、ラパチニブによって減少していた。さらに、ラパチニブは、フェンホルミンによって誘導されるグルコース取り込みおよび乳酸/ピルビン酸比の増加を抑制した。したがって、併用療法は、フェンホルミン処理に対するがん細胞の解糖系代謝への適応を KI が阻害することで、相乗効果をもたらしていることを示唆している。

ラパチニブとフェンホルミンは、ミトコンドリア TCA サイクル中間代謝物であるフマル酸、リンゴ酸、クエン酸、 α -ケトグルタル酸 (α -KG) に対しては、それぞれ反対の効果を示した。このことは、ラパチニブがフェンホルミンによる TCA サイクルの代謝への効果を相殺する可能性を示唆しており、実際に、ラパチニブはフェンホルミンによる TCA サイクル中間代謝物およびアスパラギン酸への効果を減弱させた。

還元型グルタミン代謝は、脂質やアミノ酸合成といった同化代謝のために必要とされる TCA サイクル中間代謝物の産生に寄与している。フェノホルミンは、還元型グルタミン代謝の指標となる α -KG/クエン酸比を増大した。このフェンホルミンの α -KG/クエン酸比への効果は、ラパチニブによって抑制された。より詳細に還元型グルタミン代謝の活性を測定するために、放射性標識された 13C5-グルタミンの追跡実験を行った。予想したように還元型グルタミン代謝はフェンホルミンによって活性化され、その活性化はラパチニブ/フェンホルミン併用療法により減弱した。

KI とフェンホルミンの併用による同様な代謝への効果が、種々のがん細胞でも観察され、NT2197 細胞を移植されたマウスにおいても確認された。以上のことより、KI/フェンホルミンの併用療法は、がん細胞の個々の薬剤への代謝適応を相殺することにより、相乗的に抗がん効果を表すことを示唆している。

(3) KI およびフェンホルミンは、mTORC1 およびタンパク質合成を相乗的に抑制する

次に、KI/フェンホルミンの相乗的な抗がん効果および代謝への効果の詳細な分子メカニズムを明らかにすることを試みた。発がん性のシグナル伝達経路の多くは mRNA 翻訳を活性化し、タンパク質合成を増加させることが知られている。ラパチニブとフェンホルミンの併用は単独と比較してより強く翻訳を抑制した。細胞内外の栄養状態を感知し、mRNA 翻訳を制御するシグナル伝達経路を構成するキナーゼとして、mTORC1 が知られている。予想したように、ラパチニブおよびフェンホルミンは、単独でも mTORC1 のキナーゼ活性の指標となる 4E-BP1 および S6K のリン酸化を抑制し、併用ではより強力に抑制した。mTORC1/4E-BP/eIF4E のシグナル伝達経路が、KI/フェンホルミンの相乗作用に寄与しているかを調べるために、NT2197 細胞において 4E-BP1 および 4E-BP2 を欠損させた。ラパチニブ/フェンホルミンによる相乗的な抗増殖効果およびアポトーシス促進効果は 4E-BP1/2 が欠損した細胞においては減弱していた。このことは、4E-BP が KI /ビグアナイドの作用にとって重要であることを示唆している。研究代表者らはこれまでに、eIF4E の標的 mRNA の網羅的探索を報告しており、eIF4E 感受性 mRNA の翻訳活性に対するラパチニブおよびフェンホルミンの影響を確認した。KI/フェンホルミンの併用は、いずれかの薬物単独よりもより劇的に eIF4E 感受性 mRNA によってコードされるタンパク質 (c-MYC, TFAM, BCL-2) を減少させた。

(4) mTORC1/4E-BP シグナル伝達経路は、腫瘍増殖を促進する代謝酵素の mRNA 翻訳を制御する

次に、KI/フェンホルミンのがん代謝への相乗効果に、mTORC1/4E-BP/eIF4E シグナル伝達経路が関わっているかを調べた。質量分析器を用いたメタボローム解析により、ラパチニブとフェンホルミンの併用は、セリン・グリシンおよびプロリンを増加させ、アスパラギン酸・グルタミン酸およびメチオニン量を低下させた。次に、これらの代謝経路に関与する酵素への薬剤の影響をしらべたところ、KI/フェンホルミン併用は、セリンおよびアスパラギン酸代謝経路におけるホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ (PHGDH) ・ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ 1 (PSAT1) ・ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) およびアスパラギンシンターゼ (ASNS) のタンパク質の発現量を低下させた。重要なことに、KI/フェンホルミン併用によるこれらの代謝酵素への発現抑制効果は、4E-BP1/2 欠損細胞では減弱していた。薬剤未処理のがん細胞では PHGDH ・

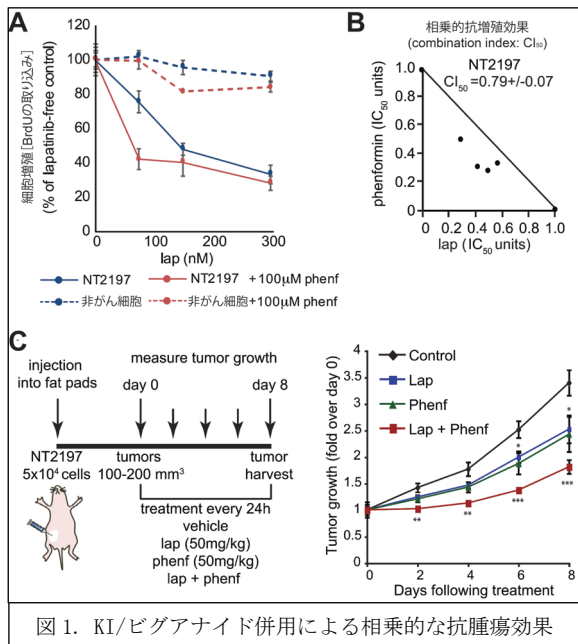


図 1. KI/ビグアナイド併用による相乗的な抗腫瘍効果

PSAT1・PC および ASNA mRNA はポリソーム画分に分布しており高効率で翻訳されているが、ラパチニブ/フェンホルミンの併用はこれらの mRNA の翻訳効率を減少させた。この併用処理による翻訳抑制の効果は、4E-BP1/2 欠損細胞では減弱しており、4E-BP1/2 がラパチニブ/フェンホルミンの翻訳抑制効果を仲介していることが明らかとなった。対照的に、ラパチニブ/フェンホルミンは、eIF4F 非感受性であるβ-Actin mRNA の翻訳に影響を及ぼさなかった。

NT2197 細胞における 4E-BP1/2 の欠損は、アスパラギン酸・グルタミン酸・ピルビン酸およびマレイン酸やフマル酸といった TCA サイクル中間代謝物の量を上昇させた。これまでに示したように、ラパチニブ/フェンホルミンの併用処理は、これらの代謝物の量を変化させたが、4E-BP1/2 欠損細胞では、その変化量が減弱していた。アスパラギン酸およびセリン合成は、核酸やタンパク質合成といった増殖に必要な同化代謝に重要であることが知られている。4E-BP1/2 欠損細胞におけるアスパラギン酸代謝増加を担う代謝経路を同定するために、放射性標識された 13C6-グルコースを用いた追跡実験を行った。放射性標識されたグルコースの追跡実験により、4E-BP1/2 欠損によるアスパラギン酸量の増加は、ピルビン酸カルボキシラーゼを介した代謝経路によってもたらされていることが明らかにされた。この結果は、ピルビン酸カルボキシラーゼをコードする PC mRNA の翻訳活性の上昇を一致している。セリンは、解糖系の中間代謝物によるセリンペントース代謝経路に由来しており、4E-BP1/2 の欠損はセリンの量も増加させる。このことはセリンペントース代謝経路に関わる PHGDH および PSAT1 mRNA の翻訳の増加と一致している。さらに、併用療法へ抵抗性を保持する 4E-BP1/2 欠損細胞において PHGDH の発現量を低下させたところ、4E-BP1/2 欠損細胞の併用療法への感受性が上昇した。したがって、mTORC1/4E-BP/eIF4E によるアスパラギン酸およびセリン合成の制御機構が、KI/フェンホルミンの併用療法の効果を決定することが示唆された。

(5) HIF-1α はラパチニブおよびフェンホルミンに対する感受性に影響する

研究代表者らは、前述のラパチニブ/フェンホルミン併用処理によって強く影響を受けたタンパク質として、転写因子である HIF-1α も同定していた。HIF1a は、正常酸素状態では E3 ユビキチンリガーゼ VHL によって分解され、低酸素状態では発現が誘導される。RCC4 腎臓がん細胞では、VHL が欠損しているため HIF1a が強く発現している。VHL を発現している RCC4-VHL 細胞では HIF1a の発現が抑制されている。ラパチニブ/フェンホルミンの組み合わせは、RCC4 細胞における HIF-1α 発現量を VHL 依存的に減少させた。さらに、併用処理による抗増殖効果は、RCC4-VHL 細胞では見られたものの、VHL 欠損した RCC4 細胞ではあまり顕著でなかった。

ラパチニブ/フェンホルミンによるがん細胞による代謝適応の抑制効果における、VHL/HIF1a の役割を検証した。上記のように、フェンホルミンは副次効果として解糖系を活性化し、ラパチニブ/フェンホルミン併用処理はその誘導された解糖系を抑制する。この効果は RCC4-VHL 細胞でより大きく、VHL を欠損した RCC4 細胞は併用処理に対して抵抗性を示した。還元型グルタミン代謝に関しても、放射性標識された 13C5-グルタミンの追跡実験を行った。上記のようにフェンホルミンは副次的に還元型グルタミン代謝を活性化し、この効果はラパチニブによって抑制される。このフェンホルミン/ラパチニブの併用処理における還元型グルタミン代謝への効果は、RCC4-VHL 細胞でより大きく、VHL を欠損した RCC4 細胞は抵抗性を示した。VHL/HIF-1α シグナル経路が、グルタミン代謝におけるフェンホルミン/ラパチニブの併用効果への感受性を決めている。

本研究課題では、キナーゼ阻害剤 (kinase inhibitor: KI) とビグアナイド系薬剤の併用が種々のがん細胞に対して相乗的かつ選択的に抗がん作用を示すことを明らかにした。KI/ビグアナイドの併用療法は、アスパラギン酸およびセリンといった非必須アミノ酸の合成ならびにグルタミン代謝を標的とすることにより、相乗的に抗がん効果発揮することを見出した(図 2)。KI/ビグアナイドの併用療法は、mTORC1/4E-BP シグナル伝達経路による mRNA 翻訳制御機構を介して非必須アミノ酸の合成を抑制し、VHL/HIF-1α 経路を介してグルタミン代謝を調節することを明らかにした(図 2)。以上の結果より、がん細胞は、代謝の再プログラム化を介して抗がん剤処理に適応することにより抵抗性を獲得することが明らかとなり、がん細胞の代謝可塑性を標的とする KI/ビグアナイドの併用は新たな治療法につながるということが明らかとなった。

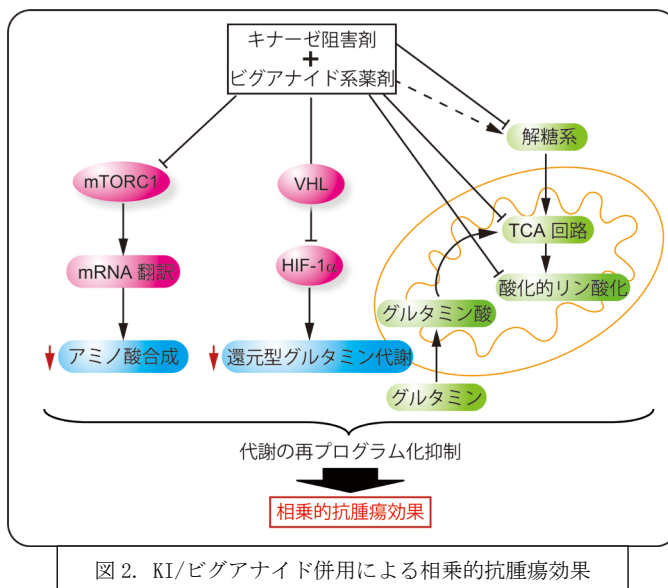


図 2. KI/ビグアナイド併用による相乗的抗腫瘍効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Pearl Dana, Katsumura Sakie, Amiri Mehdi, Tabatabaei Negar, Zhang Xu, Vinette Valerie, Pang Xinhe, Beug Shawn T., Kim Sung-Hoon, Jones Laura M., Robichaud Nathaniel, Ong Sang-Ging, Jia Jian-Jun, Ali Hamza, Tremblay Michel L., Jaramillo Maritza, Alain Tommy, Morita Masahiro, Sonenberg Nahum, Tahmasebi Soroush	4. 巻 204
2. 論文標題 4E-BP-Dependent Translational Control of Irf8 Mediates Adipose Tissue Macrophage Inflammatory Response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2392 ~ 2400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900538	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 *L. Hulea, *S.P. Gravel, *M. Morita, M. Cargnello, O. Uchenunu, Y.K. Im, C. Lehuede, E.H. Ma, M. Leibovitch, S. McLaughlan, M.J. Blouin, M. Parisotto, V. Papavasiliou, C. Lavoie, O. Larsson, et.al., G. Ferbeyre, P. Siegel, R.G. Jones, W. Muller, J. Ursini-Siegel, J. St-Pierre, M. Pollak, I. Topisirovic	4. 巻 28
2. 論文標題 Translational and HIF-1 -Dependent Metabolic Reprogramming Underpin Metabolic Plasticity and Responses to Kinase Inhibitors and Biguanides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 817 ~ 832.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2018.09.001	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 Morita Masahiro, Siddiqui Nadeem, Katsumura Sakie, Rouya Christopher, Larsson Ola, Nagashima Takeshi, Hekmatnejad Bahareh, Takahashi Akinori, Kiyonari Hiroshi, Zang Mengwei, St-Arnaud Rene, Oike Yuichi, Giguere Vincent, Topisirovic Ivan, Okada-Hatakeyama Mariko, Yamamoto Tadashi, Sonenberg Nahum	4. 巻 116
2. 論文標題 Hepatic posttranscriptional network comprised of CCR4-NOT deadenylase and FGF21 maintains systemic metabolic homeostasis	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 7973 ~ 7981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1816023116	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 S.M. Jafarnejad, C. Chapat, E. Matta-Camacho, I.A. Gelbart, G.G. Hesketh, M. Arguello, A. Garzia, S.H. Kim, J. Attig, M. Shapiro, M. Morita, A. Khoutorsky, T. Alain, C. Gkogkas, N. Stern-Ginossar, T. Tuschl, A.C. Gingras, T.F. Duchaine, N. Sonenberg	4. 巻 7
2. 論文標題 Translational control of ERK signaling through miRNA/4EHP-directed silencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e35034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.35034	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 Ito-Kureha Taku, Miyao Takahisa, Nishijima Saori, Suzuki Toru, Koizumi Shin-ichi, Villar-Briones Alejandro, Takahashi Akinori, Akiyama Nobuko, Morita Masahiro, Naguro Isao, Ishikawa Hiroki, Ichijo Hidenori, Akiyama Taishin, Yamamoto Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex safeguards thymic positive selection by down-regulating aberrant pro-apoptotic gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19975-4	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 Chou Chih-Wei, Tan Xi, Hung Chia-Nung, Lieberman Brandon, Chen Meizhen, Kusi Meena, Mitsuya Kohzoh, Lin Chun-Lin, Morita Masahiro, Liu Zhijie, Chen Chun-Liang, Huang Tim Hui-Ming	4. 巻 12
2. 論文標題 Menin and Menin-Associated Proteins Coregulate Cancer Energy Metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2715 ~ 2715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092715	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 O' Dwyer Conor, Yaworski Rebecca, Katsumura Sakie, Ghorbani Peyman, Gobeil Odai Kaelan, Nunes Julia R.C., LeBlond Nicholas D., Sanjana Sabrin, Smith Tyler T.K., Han Shauna, Margison Kaitlyn D., Alain Tommy, Morita Masahiro, Fullerton Morgan D.	4. 巻 4
2. 論文標題 Hepatic Choline Transport Is Inhibited During Fatty Acid-Induced Lipotoxicity and Obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 876 ~ 889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1516	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

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Post-Transcriptional Regulation of Hepatokine FGF21 in Metabolic Syndrome
3. 学会等名 Department of Molecular Medicine, University of Texas Health San Antonio (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Translational control of mitochondria through the mTORC1/4E-BP pathway
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the RNA Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Translational regulation of cancer metabolism by the mTOR signaling pathway
3. 学会等名 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Post-Transcriptional Control of Cancer and Metabolism (mRNA translation and degradation)
3. 学会等名 NASH/HCC Working Group Meeting, University of Texas Health San Antonio (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Morita, Sakie Katsumura, Heidi M. McBride, John J. Bergeron, Nahum Sonenberg
2. 発表標題 Translational control of mitochondrial function and dynamics through the mTORC1/4E-BP signaling pathway
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting; Translational Control (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Translational control of mitochondrial function and dynamics through the mTORC1/4E-BP signaling pathway
3. 学会等名 The Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Morita, Heidi M. McBride, John J. Bergeron, Nahum Sonenberg
2. 発表標題 Translational control of mitochondrial function and dynamics through the mTORC1/4E-BP signaling pathway
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 mTORC1-dependent translational control of cancer and metabolism
3. 学会等名 Department of Cell Systems & Anatomy, University of Texas Health San Antonio (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Systemic metabolic homeostasis is maintained via a hepatic post-transcriptional network comprising of the CCR4-NOT deadenylase and FGF21
3. 学会等名 Department of Cellular and Integrative Physiology, University of Texas Health San Antonio (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-talk between mRNA translation and energy metabolism in cancer
3. 学会等名 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森田 斉弘
2. 発表標題 臓器間・オルガネラ間相互作用を制御するmRNAsによるエネルギー代謝調節
3. 学会等名 群馬大学, 生体調節研究所 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 勝村 早恵・森田 斉弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 月刊「細胞」2019年 8月号	

1. 著者名 勝村 早恵・森田 斉弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 9
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 第72巻第5号	

1. 著者名 森田 斉弘	4. 発行年 2018年
2. 出版社 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター	5. 総ページ数 6
3. 書名 ライフサイエンス 新着論文レビュー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Masahiro Morita - Google Scholar Citations https://scholar.google.com/citations?user=yFXA91UAAAAJ&hl=en ResearchGate www.researchgate.net/profile/Masahiro_Morita キナーゼ阻害剤とピグアノイド系薬剤の併用による相乗的な抗がん作用の分子機構 https://first.lifesciencedb.jp/18863</p>
--

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

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	Karolinska Institutet			
カナダ	McGill University	University of Ottawa	Universite de Montreal	
米国	University of Texas Health San Antonio	University of Illinois at Chicago		
スウェーデン	Karolinska Institutet			
その他の国・地域	Tunghai University			
フランス	Centre en Cancerologie de Toulouse			