

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：72602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19486

研究課題名（和文）がん細胞の糖代謝と相同組換え修復に注目した合成致死誘導の分子基盤

研究課題名（英文）Molecular basis for synthetic lethality focusing on glucose metabolism and homologous recombination repair in cancer cells

研究代表者

富田 章弘（TOMIDA, Akihiro）

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター ゲノム研究部・部長

研究者番号：40251483

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題においては、がん細胞の解糖系阻害によって起こる相同組換え（HR）修復不全に着目し、その分子機序を明らかにし、治療標的としてのPOC（Proof Of Concept）を取得することを目指し研究を進めた。そして、HR修復不全様の誘導作用を発揮し、抗がん剤シスプラチンとの合成致死作用を示す代謝阻害剤の同定に成功した。また、オミクス解析や細胞生物学的解析を駆使し、代謝阻害によるHR修復不全誘導のメカニズムに関する基盤情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的特色は、がん細胞の解糖系阻害によって起こるHR修復不全という独自の知見に基づき、糖代謝を制御し治療効果に結びつけるための新たな戦略を提案しようという点にある。こうした観点から、HR修復不全を誘導できる代謝阻害剤の同定に至った点は、大変意義深いものと考えられる。また、がんは死亡原因の首位に位置し、有効な治療法の開発は社会的な要請となっているが、本研究はこうした社会的要請に応えるものとして位置づけられるものである。

研究成果の概要（英文）：In this research project, focusing on homologous recombination (HR) repair deficiency induced by glycolysis inhibition in cancer cells, we proceeded the research to clarify the molecular mechanisms and to establish the POC (Proof Of Concept) as a therapeutic target. Consequently, we succeeded in identifying metabolic inhibitors that induce a cellular phenotype of HR repair deficiency and exhibit a synthetic lethal effect with the anticancer drug cisplatin. Further, by conducting omics and cell biological analyses, we obtained basic information on the mechanisms inducing HR repair failure by metabolic inhibition.

研究分野：腫瘍治療学（がん分子標的治療）

キーワード：がん細胞 代謝異常 相同組換え修復 合成致死

## 1. 研究開始当初の背景

近年のがん代謝研究の進展に伴い、がん細胞には様々な代謝異常が認められることが明らかになってきた。本研究で着目する糖代謝については、がん細胞や臨床検体を用いたメタボローム解析により、がん細胞には、正常細胞とは異なる特有の代謝機構が存在することが実証されてきた。例えば、がん細胞は、酸素の有無に関係なく、主に解糖系でエネルギーを産生するが、こうした Warburg 効果と呼ばれる形質は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異の結果として起こる。そのため、がんの糖代謝機構は格好の治療標的となるものと期待されている。しかし、糖代謝機構をどのように制御し治療効果に結びつけるかという点については、必ずしも明確な戦略は確立されていない。実際、がん細胞の異常な糖代謝機構を治療へ応用しようという動きは活発化しつつあるが、個々の分子異常に着目したアプローチに限定されている。しかし、糖代謝のネットワーク全体から見た場合、がんにおける分子異常は極めて多様で、糖代謝機構をどのように制御し治療効果に結びつけるかという、治療標的化の戦略が必要となっている。

我々は、グルコース飢餓や低酸素といった腫瘍内微小環境ストレスに注目し、がん治療への貢献という観点から研究を行ってきた。特に、グルコース飢餓に対する細胞応答としてストレス応答 UPR (unfolded protein response) に着目し研究を展開し、UPR の新規制御因子の同定や、グルコース飢餓選択的に UPR を抑制し抗腫瘍効果を示す化合物の同定に成功してきた。さらに、これらの化合物を用いた研究等から、ストレス応答や糖代謝制御、また腫瘍形成におけるミトコンドリア機能の重要性を明らかにしてきた。他方で我々は、グルコース飢餓や解糖系の阻害により、トポイソメラーゼ II 標的抗がん剤等、多くの様々な抗がん剤に対して耐性が誘導されるのに対し、シスプラチンについては、逆に高感受性化すること、また、解糖系を阻害されたがん細胞ではシスプラチン DNA 付加体の除去能が低下することを見出し報告してきた。最近になって、このシスプラチン高感受性化の機序として、相同組換え (Homologous Recombination: HR) 修復機構の不全が関与する可能性を見出した。

重要なことに、HR 修復不全については、乳がんや卵巣がんのゲノム解析等により、がん抑制遺伝子 BRCA 変異や RAD51 の機能低下等によりしばしば認められることが明らかになってきた。また HR 修復不全は、PARP 阻害剤やシスプラチン等の抗がん剤が合成致死を誘導する原因となること、さらに、これら薬剤の良好な治療効果と関係することが明らかになってきた。こうした中、我々は、がん治療標的として確固たる地位を築きつつある HR 修復不全に着目し、治療戦略として、がん特有の糖代謝機構を制御し HR 修復不全に導くことが有用であるという着想を得た。こうした独自の研究成果に立脚し、近年のがん代謝研究やゲノム研究の成果を取込むことを通じ、糖代謝機構を制御し HR 修復不全を利用して合成致死に導くという、新しい治療戦略の具現化が可能と考えられ、本計画を立案した。

## 2. 研究の目的

近年のがん代謝研究の進展に伴い、がん細胞特有の糖代謝機構が見出され、治療応用への期待が高まっている。興味深いことに、がん細胞の解糖系を阻害すると、抗がん剤シスプラチンに高感受性化する。この機序として、我々は最近、相同組換え (homologous recombination: HR) 因子 BRCA1 や RAD51 の発現低下等を介した HR 修復不全の関与を見出した。一方、がんゲノム研究の進展により、BRCA 変異等による HR 修復不全は、PARP 阻害剤やシスプラチン等の抗がん剤が合成致死を誘導する原因となること、さらに、その臨床上的有用性も明らかになってきた。そこで本研究では、がんの代謝研究とゲノム研究を融合し新潮流を生み出すことを視野に入れ、解糖系阻害によって起こる HR 修復不全の分子機序を明らかにし、治療標的としての POC を取得することを目的とする。同時に、HR 修復不全を利用し、種々のがん種に適応可能な、糖代謝を標的とする新たな合成致死誘導法の考案を目指す。

## 3. 研究の方法

目的達成のため、研究項目として、「柱1.糖代謝阻害によるHR修復不全誘導を基盤とした治療法のPOC取得」と「柱2.HR修復不全誘導を制御する分子機序の解析」の大きく二つの柱をたて、各項目間の相互連携を図りつつ、研究を推進した。具体的な研究の方法について、項目ごとに分けて以下に記す。

「柱1.糖代謝阻害によるHR修復不全誘導を基盤とした治療法のPOC取得」

本研究項目では、ヒトがん細胞移植マウスモデルを用いた治療実験に利用可能な化合物を同定し、想定した分子機序で抗腫瘍効果に結びつくかを検証することを目指し研究を実施した。これまでに我々は、糖代謝阻害剤 2-Deoxy-D-glucose (2DG) 処理により、抗がん剤シスプラチンへの感受性が上昇するがん細胞株が存在すること、このシスプラチン高感受性化と合致して、細胞内では HR 因子 BRCA1 や RAD51 の発現減少や DNA 2 本鎖切断の蓄積を認め、HR 修復不全様の表現型が誘導されることを見出している。しかし、2DG は正常組織への作用による副作用が強く、動物レベルでの薬効評価には適していない。そこで、本研究項目では、2DG と同様に合成致死作用を示し、動物レベルでの抗腫瘍効果を評価できる化合物の同定を目指した。具体的には、糖代謝経路及びグルタミン代謝経路に注目し、これらの経路に対する阻害化合物等について、まず培養細胞レベルで、抗がん剤シスプラチンに対する高感受性化を指標に評価し選別した。さらに、RNAi 技術を用いて、ヒットした阻害剤の標的をノックダウンした際のシスプラチン感受性を検討し、候補化合物の絞り込みを行った。そして、ヒトがん細胞移植マウスを用い、選別された化合物とシスプラチンとの併用について、抗腫瘍効果の評価を行った。さらに作用機序解析の一環として、選別された阻害剤とシスプラチンとを併用した際のがん細胞の性状について、2DG との比較解析を進めた。

#### 「柱 2 . HR 修復不全誘導を制御する分子機序の解析」

本研究項目では、合成致死誘導に対する細胞間の感受性の違いに着目し、その分子機序の解析を進め、バイオマーカーや新規分子標的の同定を目指し研究を実施した。具体的には、がん研究会内で樹立された、全 39 の細胞株で構成されるヒトがん細胞パネル JFCR39 を中心に、2DG とシスプラチンによる合成致死効果が誘導されるか否かを指標に検討し、合成致死誘導に感受性のがん細胞株と非感受性のがん細胞株に分け、種々の臓器由来のがん細胞株を大きく 2 つの群に層別化した。この層別化情報を基礎として、既に取得済みのトランスクリプトームデータを活用し、分子機序解析や層別化バイオマーカーの同定を試みた。加えて、新規分子標的の同定を目指し、感受性の異なる細胞株間で発現の異なる long non-coding RNA (lncRNA) に焦点を当て、HR 因子の BRCA1/2 や RAD51 の発現制御や、シスプラチンをはじめとする DNA 損傷性の抗がん剤感受性制御に関与するものを探索した。

## 4 . 研究成果

得られた研究成果について、項目ごとに分けて以下に記す。

#### 「柱 1 . 糖代謝阻害による HR 修復不全誘導を基盤とした治療法の POC 取得」

2DG と同様に、シスプラチンとの合成致死効果を示す糖関連代謝阻害剤の探索を開始するにあたり、注目すべき代謝経路についての検討を行った。がん細胞において認められる、正常細胞と異なる特徴的な代謝異常として、解糖系の亢進に加え、グルタミン代謝の亢進がよく知られている。また、がん細胞の解糖系が阻害された場合には、グルタミン代謝経路への依存性が上昇することで解糖系阻害への抵抗性を獲得することが知られており、糖代謝とグルタミン代謝は密接に関連している。そこで、解糖系を阻害する 2DG とシスプラチンとの合成致死効果が見られる肺がん細胞株 A549 ならびに H460 を用いて、グルコース飢餓あるいはグルタミン飢餓時におけるシスプラチン感受性の変化を検討した。その結果、いずれの飢餓条件でも、シスプラチンに対して 2-5 倍程度の高感受性化が認められた。

上記の代謝経路に関する検討結果を踏まえ、糖代謝阻害剤に加えてグルタミン代謝阻害剤を含め、動物レベルでの治療実験への展開を見据えて計 12 種類の糖関連代謝阻害剤を選択した。これらの阻害剤を用い、シスプラチンとの合成致死効果を有するか否かについてスクリーニングした。その結果、A549 細胞株において、2DG と同様に、2 倍以上のシスプラチン高感受性化を誘導する化合物を複数見出すことに成功した。これらのうち、グルコースの細胞内への取り込みに関与するトランスポーター GLUT1 の阻害剤、また、グルタミンをグルタミン酸に変換するグルタミナーゼ (GLS1) の阻害剤については、複数の異なる阻害化合物がシスプラチン高感受性化の活性を有することを認めた。また、これらの阻害剤によるシスプラチンへの高感受性化は H460 細胞でも誘導された。一方、2DG 処理によってシスプラチンへの感受性が変化しない肺がん細胞株 H226 においては、同定した阻害化合物によっても同様にシスプラチンへの高感受性化が誘導されなかった。さらに、同定した阻害剤の標的分子のノックダウン実験を進めたところ、GLUT1 ノックダウンではシスプラチン感受性に有意な変化を認めなかったが、GLS1 ノックダウンではシスプラチンへの高感受性化が顕著に認められることが明らかとなった。以上の結果などから、GLS1 阻害剤を選択し、以下の研究を進めた。

次に、GLS1 阻害剤とシスプラチンとの合成致死に、HR 修復不全が関与しているか検討を行っ

た。免疫染色により核内のリン酸化 H2AX の foci 形成を測定したところ、GLS1 阻害剤とシスプラチンを処理した際には、シスプラチン単独処理と比較して顕著に増加しており、DNA 2 本鎖切断の蓄積が確認された。さらに、シスプラチン処理後のがん細胞の細胞周期について解析したところ、GLS1 阻害剤併用時には、シスプラチン単独処理と比較し、S 及び G2/M 期への停滞を認められた。これらのことから、GLS1 阻害剤は、2DG 同様に HR 修復不全様効果を細胞に誘導することが明らかとなった。そこで、GLS1 阻害剤とシスプラチンとの合成致死効果が *in vivo* でも見られるかについて、A549 細胞を移植したマウスゼノグラフトモデルを用いて検討した。その結果、GLS1 阻害剤とシスプラチンの併用群においては、コントロール群と比較して、腫瘍増殖が抑制される傾向にあることを見出した。しかしながら、*in vitro* の培養条件下で見られたような顕著な併用効果は認められなかった。この理由についての詳細は不明であるが、A549 細胞のゼノグラフトモデルは、他のゼノグラフトモデルと比較しシスプラチンに抵抗性であり、使用した投与条件では、抗腫瘍効果を発揮するために十分なシスプラチンの投与量とならなかった可能性が考えられた。また、用いた GLS1 阻害剤のバイオアベイラビリティが必ずしも良好ではないことも一因と考えられた。今後、投与経路や投与スケジュールの改善や、より有効な GLS1 阻害剤の探索を通じ、さらなる検討を進めたいと考えている。

薬効評価の検討に加え、作用機序解析の一環として、シスプラチンと合成致死を誘導する 2DG と GLS1 阻害剤について比較解析を行った。2DG は糖代謝、GLS1 阻害剤はグルタミン代謝を阻害し、それぞれ異なる代謝経路を標的としていることから、まず代謝に対する影響にどのような共通点があるのかについて、メタボローム解析を実施した。具体的には、糖、アミノ酸、核酸など中心エネルギー代謝に関係する 116 の主要な代謝物質について、2DG 及び GLS1 阻害剤を 18 時間処理した H460 細胞の抽出物を用いて測定した。その結果、解糖系を阻害する 2DG 処理によってグルコース 6 リン酸の顕著な蓄積が見られた一方で、GLS1 阻害処理によってはグルタミン酸の減少やグルタミンの蓄積が見られた。これらの代謝物質の変動から、いずれの阻害化合物も想定どおりの効果を発揮していることを確認できたものと考えている。引き続き、2DG と GLS1 阻害剤によって共通して誘導される代謝変動に着目して解析を進めた。コントロールと比較して 2 倍以上の変化を認めた代謝物質について、MetaboAnalyst 等のデータベースを活用して関連する代謝経路を調べた結果、興味深いことに、グルタミン代謝経路の異常が両化合物処理によって共通して認められることが明らかになった。実際、2DG と GLS1 阻害剤は、いずれも、細胞内のグルタミンの蓄積を促すとともに、TCA 中間体を顕著に減少させており、こうした代謝物質の変動を通じて HR 修復不全に導く可能性が考えられた。

次に、トランスクリプトーム解析によって、2DG と GLS1 阻害剤処理によって共通に発現変動する遺伝子について検討した。具体的には、A549 細胞ならびに H460 細胞を用い、2DG あるいは GLS1 阻害剤を 18 時間処理した後、細胞から RNA を回収しマイクロアレイ解析により網羅的な遺伝子発現データを得た。そして、両化合物の処理によって共通して発現変動する遺伝子(119 遺伝子)を抽出した。DAVID や Metascape といった公共データベースを用いて Gene Ontology 解析を進めたところ、これらの化合物処理で共通して、細胞内のストレス適応機構の一つである Integrated stress response (ISR) のシグナル経路が活性化されることが示唆された。ISR は、double-stranded RNA dependent protein kinase (PKR)、PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)、general control non-derepressible 2 (GCN2)、heme-regulated inhibitor (HRI) の 4 つの eIF2 キナーゼが、それぞれ異なるストレスにより活性化されることを起点とし活性化される。そして、eIF2 のリン酸化を介して転写因子 ATF4 の発現が誘導され、その結果、ストレス応答に必要な様々な遺伝子の発現が誘導されることが知られている。実際、Metascape での解析から、2DG や GLS1 阻害剤によって発現変動した遺伝子を制御する上流因子として ATF4 がヒットし、ATF4 の関与の可能性が示唆された。そこで、実際に ISR が活性化しているかを確認するためウエスタンブロットで検討したところ、2DG 処理時には小胞体ストレスにより活性化される PERK、GLS1 阻害剤処理時にはアミノ酸飢餓ストレスにより活性化される GCN2 が活性化し、下流の転写因子 ATF4 が誘導されることが明らかとなった。さらに、PERK あるいは GCN2 に対する選択的阻害剤を用いて検討したところ、PERK を阻害すると 2DG とシスプラチンとの合成致死効果が減弱し、GCN2 を阻害すると GLS1 阻害剤とシスプラチンとの合成致死効果がそれぞれ減弱することが明らかとなった。しかしながら、こうした ISR 阻害によっては合成致死効果が完全に消失することはなかったことから、合成致死性の誘導には ISR 以外の他の経路やメカニズムも関与することが考えられた。

## 「柱 2 . HR 修復不全誘導を制御する分子機序の解析」

上記の研究成果を含め、複数の肺がん細胞株を用いたこれまでの解析から、2DG とシスプラチンとの合成致死が誘導されやすい高感受性のがん細胞株と、誘導されにくい抵抗性のがん細胞

株が存在することがわかってきた。興味深いことに、抵抗性を示す肺がん H226 細胞株においても、HR 修復因子である BRCA1 や RAD51 をノックダウンするとシスプラチンへの感受性は上昇することから、こうした 2DG による合成致死誘導に抵抗性を示す細胞株においては、糖代謝と HR 修復を結び制御機構が欠損している可能性が考えられた。そこで、合成致死性の誘導に対する感受性の違いを基礎として糖代謝と HR 修復との関係を検討するため、ヒトがん細胞パネル JFCR39 を用いることとした。そして、全 39 細胞株について、2DG とシスプラチンとの併用による合成致死誘導を指標に検討した。その結果、約半数のがん細胞株で合成致死性が確認された。また、合成致死性誘導に高感受性を示す細胞株では、2DG 処理によりシスプラチンによる DNA 2 本鎖切断の蓄積や細胞周期の S 及び G2/M 期への停滞などの HR 修復不全様の現象が確認されたが、抵抗性を示す細胞株ではこうした現象は認められなかった。こうした JFCR39 がん細胞パネルを用いた解析から、2DG による合成致死性の誘導は、がんが発生した元の臓器とは関係なく、がん種横断的に認められることが明らかになった。また、大腸がん細胞株は調べた 5 株全てにおいて合成致死性の誘導に感受性を示したが、他のいずれのがん種においても、2DG による合成致死性誘導に感受性の細胞株と抵抗性の細胞株が存在することが分かった。さらに、合成致死性誘導の感受性と通常培養条件下でのシスプラチンに対する感受性との関係について検討したが、明確な相関関係は見出せなかった。

次に、2DG とシスプラチンとの合成致死誘導に対する JFCR39 細胞株間の感受性の違いに着目し、トランスクリプトームデータを活用して、感受性と相関する遺伝子群についての検討を行った。具体的には、上記の検討により、2DG 処理によってシスプラチンに対して 3 倍以上高感受性化した細胞株（高感受性群 6 株：肺がん細胞 2 株、大腸がん細胞 2 株、メラノーマ細胞 1 株、脳腫瘍細胞 1 株）と感受性変化がほとんど認められなかった細胞株（抵抗性群 6 株：卵巣がん細胞 2 株、肺がん細胞 1 株、胃がん細胞 1 株、前立腺がん細胞 1 株、脳腫瘍細胞 1 株）について、両群で発現の異なる遺伝子の解析を行った。まず、通常培養条件下での発現強度が異なる遺伝子を抽出し Gene Ontology 解析を行ったところ、高感受性群においては、ミトコンドリア機能の維持やミトコンドリア代謝に関わる因子の発現が高い傾向が認められた。こうしたミトコンドリア代謝関連因子の発現が多い傾向については、柱 1 の研究で明らかになった 2DG 及び GLS1 阻害剤処理によって TCA 中間体の代謝物が顕著に減少することと符合しており、合成致死性誘導の感受性にミトコンドリア代謝が強く関与している可能性が示唆され、大変興味深いものと考えられた。次に、2DG 処理時の遺伝子発現情報を用いて同様に高感受性群と抵抗性群との比較解析を行ったところ、高感受性細胞群においては、2DG 処理により mRNA のプロセッシングや細胞周期の制御に関わる遺伝子群が強く発現抑制されることが明らかとなった。HR 修復系は細胞周期に依存したシステムであり、こうした 2DG 存在下での遺伝子発現制御の違いを通じ、高感受性群と低感受性群の違いが説明できる可能性が考えられた。

さらに、新たな分子標的の同定に向けて、HR 修復制御に関与する lncRNA の探索を試みた。我々は、HR 修復不全を誘導する核酸阻害剤を用いた検討から、HR 修復能の変化と相関して発現の変動する lncRNA 候補を得ていたが、そのうち 5 種類については、ノックダウンによって HR 修復不全を誘導することを見出した。そこで、これらの lncRNA について、2DG 処理時の発現変動を調べたところ、いずれも顕著な発現変動は観察されなかったが、1 つの lncRNA は、2DG とシスプラチンによる合成致死性に感受性の細胞群において、発現が低い傾向を示すことが明らかになった。次に、A549 細胞ならびに H460 細胞を用い、2DG あるいは GLS1 阻害剤を 18 時間処理した際に共通して発現変動する lncRNA を探索し、10 種類(増加 7 種、低下 3 種)の lncRNA を見出した。これらの機能等についての知見は未だ少ないが、発現が強く誘導された lncRNA の 1 種は、がん抑制遺伝子であり、放射線治療やシスプラチン感受性に関与するとの報告があるものであった。今後、これら同定に成功した lncRNA が、どのような機序で HR 修復制御に関与するのか、また、代謝阻害による HR 修復不全誘導にどのように関与するかを明らかにすることによって、新たなレイヤーの HR 修復制御機構が明らかになり、治療法研究への発展が期待される。

以上のように本研究では、がん細胞の解糖系阻害によって起こる HR 修復不全に焦点をあて、その分子機序を明らかにするとともに、糖代謝を標的とする新たな合成致死誘導法を基礎とした治療法の開発を目指して研究を進めた。その結果、HR 修復不全様の効果を誘導し、合成致死作用を示す新たな代謝阻害剤の同定に成功するとともに、HR 修復不全様の効果の誘導メカニズムについて、トランスクリプトームやメタボローム解析、および細胞生物学的解析から新たな知見を多く得ることができた。これらの成果に基づき、糖関連代謝を制御し HR 修復不全に導く新たながん治療法開発に向けて、今後も研究を継続発展させていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Y, Kunimasa K, Takahashi M, Harada A, Nagasawa I, Osawa M, Sugimoto Y, Tomida A.	4. 巻 98
2. 論文標題 GZD824 Inhibits GCN2 and Sensitizes Cancer Cells to Amino Acid Starvation Stress.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 669-676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/molpharm.120.000070	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 肺がん細胞株におけるシスプラチン感受性を増強する代謝阻害剤
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 解糖系阻害剤2DGによるcisplatin高感受性化へのDNA 2本鎖切断の蓄積の関与
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本有加, 富田章弘
2. 発表標題 2-デオキシグルコースによるシスプラチン高感受性化におけるDNA 相同組換え修復欠損の関与
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国政和宏, 塚原里美, 富田章弘.
2. 発表標題 ミトコンドリア機能はグルコース飢餓下での膵がん細胞の生存に必須である
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部 <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/genome/index.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/genome/index.html</a> 公益財団法人がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部 <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/genome/index.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/genome/index.html</a>
--

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