

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01033

研究課題名(和文)代謝調節によるがんステムネス制御の分子基盤

研究課題名(英文) Identification of critical metabolic pathways and metabolites that regulate therapeutic resistance and stemness

研究代表者

平尾 敦 (Hirao, Atsushi)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：90343350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、発がんに寄与する代謝経路やメタボライトの特定、治療抵抗性とステムネスを制御する代謝経路の特定を進め、がんステムネスの獲得・維持機構を明らかにすることを目的とした。その結果、白血病および脳腫瘍において、リソソームによる代謝制御ががんの悪性形質に重要な役割を果たすことを見いだした。リソソーム異常はクロマチン制御にも密接に連動することから、運命決定に寄与することが示唆された。また、リソソームを標的とした新規治療法の開発にも寄与できる知見を得た。今後、本研究を展開することで、がんの本態解明にとって有効な切り口となると期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今、がんの代謝制御の重要性が認知され、国内外で精力的に研究が進められている。特に、代謝酵素は治療標的としての創薬に直結する可能性が高いため、産業的な発展を念頭に精力的に研究が推進されている。今回の研究では、このような代謝制御ががん細胞の運命決定に寄与していることを明らかにできた。今後、代謝経路の同定、新規のメタボライトの同定とその制御機構、代謝物によるがんの不均一生という観点での研究を展開することで、新規がん診断・治療薬の開発につながると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to identify metabolic pathways and metabolites that contribute to tumorigenesis and regulate therapeutic resistance and stemness. We found that metabolic regulation by lysosomes plays an important role in malignant properties in leukemia and brain tumors. We found that lysosome activity was closely linked to chromatin regulation, suggesting that it contributes to fate determination. The findings also contribute to the development of novel therapeutic strategies targeting lysosomes. Further investigation based on this study will provide an effective opening for elucidating the true nature of cancer.

研究分野：腫瘍学

キーワード：代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの発生や悪性化プロセスにおける幹細胞特性・未分化形質(ステムネス)の獲得は重要な生物学的特徴であり、その制御機構の解明は、がんの本態解明の手掛かりとなる。がんにおける代謝制御の重要性は、ワーバーク効果をはじめ、古くより議論されてきた。アミノ酸、糖、脂質などの栄養素を感知するシグナルは、エネルギーの産生と消費のバランス調節を介して、細胞の生存や増殖の制御に深く関与する。食餌として取り入れられた栄養素は体内でより小さな分子に変換され、代謝という生命維持に必要な一連の化学反応に利用される。食物や燃料を分解してエネルギーを得る反応を異化反応といい、より小さな分子から大きな分子を合成する反応を同化反応という。同化反応は、異化反応によって生じたエネルギーを消費するため、生命維持には両反応の協調的な制御が重要である。増殖の活発ながん細胞では、酸素と糖を利用した効率のよいエネルギー産生経路を使い、それらが枯渇・欠乏した場合は、炭素や窒素源から核酸・アミノ酸・脂質(バイオマス)への流れを司る代謝回路のダイナミックなシフトが作動し生存適応を図る。栄養飢餓状態では、消費エネルギーを最小化し耐久するモードにスイッチする代謝リプログラミング機構が存在し、がんの悪性化を支える重要なシステムとして認知されている。さらに、近年のがん代謝研究では、代謝物そのものに重要な生物学的役割があることが判明している。大きな転機となったのは TCA 経路に位置する IDH1/2 の変異の発見である。IDH 変異により生じるメタボライト 2-hydroxyglutarate (2HG)が、 α -ketoglutarate 依存的酵素群の機能を阻害することによって発がんの原因となること、IDH 阻害薬は、白血病幹細胞・脳腫瘍幹細胞の分化誘導を促し治療効果を発揮することが判明した。この事実は、メタボライトが、脇役ではなく、Oncogenic driving force としての主役に躍り出たことを意味する。以上のように、がんの悪性化形質において、がん代謝経路および代謝物機能の双方が相まって重要な役割を果たすと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、発がんに寄与する代謝経路やメタボライトの特定、治療抵抗性とステムネスを制御する代謝経路の特定を進め、がんステムネスの獲得・維持機構を明らかにすることを目的とした。がんにおける代謝調節機構の理解は、がんの本態解明にとって有効な切り口となり、さらに今後治療法の発見にもつながるように研究を進めた。

3. 研究の方法

研究項目 1. リソソームを標的とした代謝調節の解析

がん患者から摘出した腫瘍組織由来培養細胞に関する実験手法を確立した。主に既存薬スクリーニングを実施し、特定の経路や分子の役割を同定することを目指した。本研究では、細胞内代謝のハブとして重要な役割を果たすリソソーム機能を評価対象として、Lysotracker 染色を指標として機能解析を進めた。

研究項目 2. 細胞分化を標的とした代謝調節の解析

白血病分化制御の解明の目的で、KEGGなどを参考に、すべての代謝経路に関わる代謝酵素および代謝物の輸送に関わるトランスポーター分子など、約 3,000 分子を網羅した独自の CRISPR/CAS9 ライブラリーを作製した。急性骨髄性白血病細胞株に導入後、分化誘導形質を示す細胞を分取し、次世代シーケンサーにより解析にて、分化誘導を惹起する sgRNA と同定し、その後の解析を進めた。

研究項目 3. メタボライトを指標としたがん不均一性の解析

体内でニコチンアミドは、ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(NAD⁺)の生合成に使われると同時に、代謝酵素 NNMT によって 1-メチルニコチンアミド(1-MNA)となる。一部の 1-MNA は、さらにアルデヒドオキシダーゼによって酸化され、2py (N1-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド)あるいは 4py (N1-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド)となり、最終的に 1-MNA、2py、および 4py はいずれも尿中に排泄される。一方で、最近の研究から、NNMT はさまざまながんで発現が亢進しており、がんの進展や悪性化に NNMT が関与していることが明らかになっており、またその代謝産物である 1-MNA もユニークな機能を持つことが示されている。本研究では、1-メチルニコチンアミド(1-MNA)の特異的検出法の開発を通してがん不均一性の理解を進めた。

4. 研究成果

(1) 脳腫瘍におけるライソファジーにより制御されるリソソーム膜の堅牢性の役割

リソソームは、細胞内の消化器官として機能し、高分子のリサイクル、小胞輸送、代謝のリプログラミングおよびシグナル伝達など、細胞の増殖・生存に深く関与している細胞小器官である。また、がんの治療抵抗性や転移促進など、がんの悪性進展にも寄与していることが示されている。そのため、がん治療の標的となる可能性が示唆されてきたが、未だ具体的な戦略は

示されていない。悪性神経膠芽腫（グリオーマ）は、極めて悪性度の高い脳腫瘍であり、多くの遺伝子の変異や様々なシグナル伝達経路の異常が生じている。オートファジーもそのひとつであり、グリオーマの悪性進展において重要な役割を果たす。本研究では、オートファジー活性制御に関与し、さらにグリオーマに対して治療効果を発揮する FDA 承認薬として、Ifenprodil（脳血管傷害後のめまいに対する治療薬）に着目し、その制御機構の解明に取り組んだ。まず、Ifenprodil は、低濃度でグリオーマのスフェロイド形成を効率的に阻害すること、オートファジー阻害との併用効果を発揮することを見出した。解析において、1) Ifenprodil は、細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させ、ミトコンドリア活性酸素種を介した細胞死を誘導したこと、2) Ifenprodil による Ca²⁺上昇は、リソソーム膜透過性亢進により誘導されたこと、3) Ifenprodil による Ca²⁺の放出は、オートファジー阻害により増強されたことから、Ifenprodil の標的はリソソーム膜であること、一方、オートファジーは、そのような刺激に対してリソソーム膜堅牢性の維持に重要な役割を果たしていることが判明した。さらに、リソソーム膜損傷を誘導する薬剤を同定する目的で、765 種類の FDA 承認薬をスクリーニングした結果、抗うつ剤である Amoxapine も Ifenprodil と同様の効果を有することを見出した。両化合物ともリソソーム膜蛋白質の分解を誘導することが判明した。これらの現象は、オートファジー阻害により抑制されることが知られていることから、リソソームの品質管理に、リソソームを標的としたオートファジー（いわゆる Lysophagy）が重要な役割を果たしていることが示された。さらに、興味深いことに、特定のアミノ酸がリソソーム活性を制御することで、治療感受性を規定していることを見だし、そのメカニズム解明と治療法応用への足がかりとなる成果を得た。

（2）白血病細胞分化とリソソーム

急性骨髄性白血病（AML）は、造血幹・前駆細胞から生じる悪性腫瘍で、骨髄球系細胞の異常増殖と分化不全を特徴とする。AML には幹細胞的細胞集団が存在することも知られ、その分化制御機構の解明は、有効性の高い治療薬開発に向けて重要な課題とされる。我々は、白血病の分化不全に関わる代謝経路を同定する目的で、KEGG の全代謝分子を標的とした sgRNA ライブラリーを作成し、CRISPR 機能スクリーニングを実施した結果、複数のリソソーム関連遺伝子が分化不全の関与する機能分子として同定した。これらの分子を遺伝子破壊、あるいは阻害剤処理により機能阻害すると、白血病細胞の分化が誘導されたことから、リソソームは白血病の分化不全に重要であることが示唆された。このリソソーム阻害による分化誘導機構を解析する目的で、遺伝子発現プロファイリングを実施したところ、リソソーム阻害により、エピゲノム修飾を介したクロマチンリモデリングの変化、さらに複数のスーパーエンハンサーが顕著に影響を受けていることを見いだした。現在、詳細なメカニズム解析を進めており、これらの経路に関する知見は、新たな白血病分化誘導療法の開発につながると期待される。

（3）メタボライト検出法の開発

今回、1-MNA の簡便な測定方法を開発する目的で、超分子化学（生越教授：京都大学）の研究者らと共同研究を行い、水溶性ピラー[6]アレーン（P6A）が 1-MNA と特異的に結合し、この結合により P6A の蛍光が消光することを発見した。P6A は生越教授らの研究グループによって最初に報告された超分子化合物“ピラーアレーン”が 1-MNA のような分子サイズの陽イオン分子と結合するように設計した化合物で、1、4-ジアルコキシベンゼンがパラ位で結合した柱型環状化合物から合成される。ピラーアレーンは分子中央の電子豊富な空洞を持ち、その空洞サイズの適した陽イオン分子と安定した錯体を形成することが知られている。我々はプロトン核磁気共鳴（¹H NMR）および等温滴定型カロリメトリー（isothermal titration calorimetry）解析から、P6A は 1:1 の割合で 1-MNA と安定な錯体を形成することを見出した。P6A の結合は高い選択性があり、化学構造が非常に類似しているニコチンアミドや 2py とはほとんど結合しないことを明らかにした。さらに、NNMT の無細胞反応系や、Nnmt 欠損マウスを用いた解析から、P6A は夾雑物が含まれる酵素反応液や尿試料中でも 1-MNA と特異的に結合し、1-MNA 濃度に依存して蛍光が消光することを発見し、簡便に、質量分析計を用いた従来法と同等の結果が得られることを確認した。これらの成果は、がん細胞の表層や内部の代謝物を直接観ることができるナノプローブの開発やがんの診断や治療に有用な全く新しいバイオセンサー開発に寄ると考えられた。

（今後の展開）

今回の研究では、脳腫瘍と白血病双方において、リソソームの重要性を明らかにすることができた。それぞれ、アミノ酸代謝やクロマチン制御などと深く関与することから、さらに深掘りすることにより、がん悪性化の本体の理解が進むと考えられた。今後、具体的な分子を同定することで新たながん治療の標的の発見につながると期待される。

1-MNA については、現在、本センサーを搭載した走査型顕微鏡の開発を進めており、将来的にはがん代謝物イメージング法を確立したい。1-MNA は腫瘍細胞と間質細胞あるいは免疫細胞の間で介在する重要なメディエーターであることが知られるようになり、今後、がん微小環境を解明する点でユニークなアプローチとなるよう研究を推進する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tanabe Mikoto, Hosokawa Kohei, Nguyen Mai Anh Thi, Nakagawa Noriharu, Maruyama Kana, Tsuji Noriaki, Urushihara Ryota, Espinoza Luis, Elbadry Mahmoud I., Mohiuddin Md, Katagiri Takamasa, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi, Chonabayashi Kazuhisa, Yoshida Yoshinori, Yamazaki Hirohito, Hirao Atsushi, Nakao Shinji	4. 巻 36
2. 論文標題 The GPI-anchored protein CD109 protects hematopoietic progenitor cells from undergoing erythroid differentiation induced by TGF-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 847 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01463-3	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 Tadokoro Yuko, Hirao Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 The Role of Nutrients in Maintaining Hematopoietic Stem Cells and Healthy Hematopoiesis for Life	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1574 ~ 1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031574	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 Hiraiwa Manami, Fukasawa Kazuya, Iezaki Takashi, Sabit Hemragul, Horie Tetsuhiro, Tokumura Kazuya, Iwahashi Sayuki, Murata Misato, Kobayashi Masaki, Suzuki Akane, Park Gyujin, Kaneda Katsuyuki, Todo Tomoki, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi, Hinoi Eiichi	4. 巻 5
2. 論文標題 SMURF2 phosphorylation at Thr249 modifies glioma stemness and tumorigenicity by regulating TGF-receptor stability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-021-02950-0	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 4.Fukasawa K, Kadota T, Horie T, Tokumura K, Terada R, Kitaguchi Y, Park G, Ochiai S, Iwahashi S, Okayama Y, Hiraiwa M, Yamada T, Iezaki T, Kaneda K, Yamamoto M, Kitao T, Shirahase H, Hazawa M, Wong RW, Todo T, Hirao A, Hinoi E	4. 巻 40
2. 論文標題 CDK8 maintains stemness and tumorigenicity of glioma stem cells by regulating the c-MYC pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01745-1	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 Baba Tomohisa, Yoshida Takeshi, Tanabe Yamato, Nishimura Tatsunori, Morishita Soji, Gotoh Noriko, Hirao Atsushi, Hanayama Rikinari, Mukaida Naofumi	4. 巻 12
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 -
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 Fukasawa Kazuya et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 CDK8 maintains stemness and tumorigenicity of glioma stem cells by regulating the c-MYC pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01745-1	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 Nomura Naho, Ito Chiaki, Ooshio Takako, Tadokoro Yuko, Kohno Susumu, Ueno Masaya, Kobayashi Masahiko, Kasahara Atsuko, Takase Yusuke, Kurayoshi Kenta, Si Sha, Takahashi Chiaki, Komatsu Masaaki, Yanagawa Toru, Hirao Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-021-81076-z	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 Ueno Masaya, Tomita Takuya, Arakawa Hiroshi, Kakuta Takahiro, Yamagishi Tada-aki, Terakawa Jumpei, Daikoku Takiko, Horike Shin-ichi, Si Sha, Kurayoshi Kenta, Ito Chiaki, Kasahara Atsuko, Tadokoro Yuko, Kobayashi Masahiko, Fukuwatari Tsutomu, Tamai Ikumi, Hirao Atsushi, Ogoshi Tomoki	4. 巻 3
2. 論文標題 Pillar[6]arene acts as a biosensor for quantitative detection of a vitamin metabolite in crude biological samples	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	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) 10.1038/s42004-020-00430-w	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 Tanabe Yamato, Kawamoto Shimpei, Takaku Tomoiku, Morishita Soji, Hirao Atsushi, Komatsu Norio, Hara Eiji, Mukaida Naofumi, Baba Tomohisa	4. 巻 4
2. 論文標題 Expansion of senescent megakaryocyte-lineage cells maintains CML cell leukemogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 6175 ~ 6188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003117	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 Jiapaer Shabierjiang, Furuta Takuya, Dong Yu, Kitabayashi Tomohiro, Sabit Hemragul, Zhang Jiakang, Zhang Guangtao, Tanaka Shingo, Kobayashi Masahiko, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Identification of 2-Fluoropalmitic Acid as a Potential Therapeutic Agent Against Glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 4675 ~ 4684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612826666200429092742	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 Hasegawa Tetsuo, Kikuta Junichi, Sudo Takao, Matsuura Yoshinobu, Matsui Takahiro, Simmons Szandor, Ebina Kosuke, Hirao Makoto, Okuzaki Daisuke, Yoshida Yuichi, Hirao Atsushi, Kalinichenko Vladimir V., Yamaoka Kunihiro, Takeuchi Tsutomu, Ishii Masaru	4. 巻 20
2. 論文標題 Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1631 ~ 1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0526-7	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 該当する

1. 著者名 Kitabayashi Tomohiro, Dong Yu, Furuta Takuya, Sabit Hemragul, Jiapaer Shabierjiang, Zhang Jiakang, Zhang Guangtao, Hayashi Yasuhiko, Kobayashi Masahiko, Domoto Takahiro, Minamoto Toshinari, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of GSK3 inhibitor kenpauillone as a temozolomide enhancer against glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-019-46454-8	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 Harada Yosuke, Sujino Tomohisa, Miyamoto Kentaro, Nomura Ena, Yoshimatsu Yusuke, Tanemoto Shun, Umeda Satoko, Ono Keiko, Mikami Yohei, Nakamoto Nobuhiro, Takabayashi Kaoru, Hosoe Naoki, Ogata Haruhiko, Ikenoue Tunes, Hirao Atsushi, Kubota Yoshiaki, Kanai Takanori	4. 巻 25
2. 論文標題 Intracellular metabolic adaptation of intraepithelial CD4+CD8 + T lymphocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104021 ~ 104021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104021	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 Jing Yongwei, Kobayashi Masahiko, Vu Ha Thi, Kasahara Atsuko, Chen Xi, Pham Loc Thi, Kurayoshi Kenta, Tadokoro Yuko, Ueno Masaya, Todo Tomoki, Nakada Mitsutoshi, Hirao Atsushi	4. 巻 113
2. 論文標題 Therapeutic advantage of targeting lysosomal membrane integrity supported by lysophagy in malignant glioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2716 ~ 2726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15451	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 Pham Loc Thi, Peng Hui, Ueno Masaya, Kohno Susumu, Kasada Atsuko, Hosomichi Kazuyoshi, Sato Takehiro, Kurayoshi Kenta, Kobayashi Masahiko, Tadokoro Yuko, Kasahara Atsuko, Shoulkamy Mahmoud I., Xiao Bo, Worley Paul F., Takahashi Chiaki, Tajima Atsushi, Hirao Atsushi	4. 巻 621
2. 論文標題 RHEB is a potential therapeutic target in T cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 74 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.06.089	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 Fukasawa Kazuya, Lyu Jiajun, Kubo Takuya, Tanaka Yuki, Suzuki Akane, Horie Tetsuhiro, Tomizawa Akane, Osumi Ryoma, Iwahashi Sayuki, Tokumura Kazuya, Murata Misato, Kobayashi Masaki, Todo Tomoki, Hirao Atsushi, Hinoi Eiichi	4. 巻 3
2. 論文標題 MEK5-ERK5 Axis Promotes Self-renewal and Tumorigenicity of Glioma Stem Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Research Communications	6. 最初と最後の頁 148 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2767-9764.CRC-22-0243	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 Noguchi Masafumi, Kohno Susumu, Pellattiero Anna, Machida Yukino, Shibata Keitaro, Shintani Norihito, Kohno Takashi, Gotoh Noriko, Takahashi Chiaki, Hirao Atsushi, Scorrano Luca, Kasahara Atsuko	4. 巻 14
2. 論文標題 Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma-resistant cell line	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	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) 10.1038/s41419-023-05768-2	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 Tamai Sho, Ichinose Toshiya, Jiapaer Shabierjiang, Hirai Nozomi, Sabit Hemragul, Tanaka Shingo, Kinoshita Masashi, Kobayashi Masahiko, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Therapeutic potential of pentamidine for glioma initiating cells and glioma cells through multimodal antitumor effects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.15827	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14件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Atsushi Hirao
2. 発表標題 Cell fate decision by metabolic regulation in hematopoietic stem cell homeostasis and leukemogenesis.
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Hirao
2. 発表標題 Cell fate determination mediated by nutrient-derived metabolites in tumor development and malignant progression.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 栄養代謝による細胞運命決定とがん
3. 学会等名 第94回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 Critical role of metabolic regulation in self-renewal of hematopoietic stem cells and leukemogenesis
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林昌彦、平尾敦
2. 発表標題 Investigation of the roles of OLIG2 in stemness property of glioblastoma
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 倉吉健太、上野将也、平尾敦
2. 発表標題 Development of a novel approach inducing differentiation in leukemic stem cells by targeting FOXO's-downstream genes
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 倉吉健太、上野将也、高瀬雄介、布施香子 大田久美子、田所優子、平尾敦
2. 発表標題 Development of a novel approach inducing differentiation in LSCs by targeting FOXOs-downstream genes
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 Critical regulation of metabolites for hematopoietic homeostasis and leukemogenesis
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Hirao
2. 発表標題 Critical roles of gut microbiota in self-renewal of hematopoietic stem cells and leukemogenesis
3. 学会等名 2nd Japan-German symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 Critical role of nutrient signals in hematopoietic stemness and malignancy
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 幹細胞
3. 学会等名 研修医のための血液学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 栄養シグナルとステムネス - 造血幹細胞制御機構の解明から疾患の理解へ -
3. 学会等名 日本生化学会東北支部例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Hirao
2. 発表標題 Cell fate determination mediated by nutrient-derived metabolites in malignant progression.
3. 学会等名 2023 Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平尾敦
2. 発表標題 栄養および免疫制御を介した造血幹細胞の発がん・老化
3. 学会等名 第8回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 腫瘍治療用医薬組成物	発明者 1.平尾敦, Jing Y, 小林昌彦, 中田光俊	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-151703	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 1 メチルニコチンアミドの測定方法及びニコチンアミド - N - メチル基転移酵素阻害剤 のスクリーニング方法	発明者 生越友樹、上野将 也、平尾敦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-174186	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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