

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03722

研究課題名(和文)正常とは異なるオルガネラからのがん増殖シグナル発信機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of cancer proliferation mechanisms based on signal transduction from organelles different from normal cells

研究代表者

西田 俊朗(Nishida, Toshiro)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト・客員研究員

研究者番号：40263264

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)：本研究の目的は、変異キナーゼの細胞内局在異常の分子機構を明らかにすることである。

本研究では、KITの小胞体・ゴルジ体の小胞輸送の責任分子群をsiRNA等で同定した。次に、消化管間質細胞腫(GIST)では、活性化した変異KITはゴルジ周辺に異常局在する。共免疫沈降法やsiRNA等で、このGISTの変異KITのトランスゴルジ局在に関与する幾つかのゴルジ局在分子(3キナーゼと複数のアンカー分子)を同定し、これらが連続してリン酸化し、特定のアンカー分子に繋ぐことで変異KITが異常局在することを見出した。今後、三次元超解像解析等にて、変異KITの詳細部位とそこでの増殖シグナル発生機構の解明を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膜型チロシンキナーゼを始め殆どの膜タンパク質は、小胞体で作られゴルジを通り細胞膜等に小胞輸送される。本研究でKITの小胞体からゴルジ体への小胞輸送に関連する分子を同定したことで、KIT特異的に小胞体・ゴルジの小胞輸送を阻害する抗癌剤開発の可能性が確認できた。また、リン酸化した変異KITのゴルジ異常局在に関与するキナーゼ群を見つけ、これらの阻害剤は変異KIT特異的に作用し、細胞死を導いた。これら阻害剤は、二次遺伝子変異等で耐性になった様々なGISTにも幅広く効果のある薬剤として期待される。この手法は、他のチロシンキナーゼ変異をドライバーとして持つ癌腫の新規治療薬の開発としても期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study is to elucidate the molecular mechanism of intracellular localization of mutant kinases. In this study, we identified the molecules responsible for transport of KIT from ER to the Golgi apparatus using methods, such as siRNA. Next, in GIST, activated mutant KIT is abnormally localized around the Golgi apparatus. Our data obtained from immune-coprecipitation and siRNA indicate that several molecules (3 kinases and multiple anchor proteins) are involved in abnormal localization of mutant KIT in the trans-Golgi and that these molecules are sequentially phosphorylated and finally activated mutant KIT is transferred to specific anchor molecules to localize in trans-Golgi. In near future, we will elucidate detailed subcellular localization of mutant KIT and mechanism of proliferation signaling from there using a three-dimensional super-resolution analysis.

研究分野：外科

キーワード：Receptor tyrosine kinase Driver mutation オルガネラ シグナル伝達機構 KIT GIST

1. 研究開始当初の背景

がんゲノム医療の体制整備と遺伝子パネルの保険診療の承認により、進行再発がん患者に対しがんに関連する 30~400 遺伝子の解析が同時に可能なパネル解析が行われている。これまでの研究から三学会ガイダンスの 3A 以上に分類される変異が、50%以上の患者に発見されている。特に、Actionable 遺伝子変異の多くは、これまでの薬剤開発の経緯からチロシンキナーゼ (TK) に見つかることが多い。特に、がんドライバー遺伝子産物に対して治療薬が開発されているものの中では受容体チロシンキナーゼ (RTK) が最も多く、診断や治療のターゲットとなっている。

本研究代表者らは、マスト細胞白血病、急性骨髄性白血病 (AML)、消化管間質細胞腫 (GIST) において、RTK である KIT の活性化変異体が、これまで考えられてきた正常の KIT が発現する細胞膜ではなく、エンドサイトーシス後のエンドソーム系あるいは輸送途上の小胞体-ゴルジ体等、正常とは異なる細胞内オルガネラに集積し、そこで増殖シグナル発信していることを見出した (Obata & Nishida et al., 2014; 2017; 2018)。他の RTK でも似た仕組みを見出しており、これまでの研究で固形がんと血液がんでは変異 RTK (KIT, PDGFRA, EGFR, FLT3, FGFR3) がそれぞれの癌腫で細胞内の別の場所に集積し活性化していること示してきた。既報 (Choudhary et al., 2009; Chung et al., 2009; Toffalini et al., 2010; Bahlawane et al., 2015) と併せると、これらの変異 RTK は、そのカウンターパートである野生型とは質的に異なる細胞内のオルガネラに集積して活性化し、がん細胞の無限増殖を促していることが考えられる。以上の研究結果から、「変異キナーゼの細胞内局在異常が機能獲得型の変異 RTK に普遍的か」、「集積する具体的分子メカニズム」、「そのオルガネラをシグナル発信の場とする必然性や条件、並びにがん原性との関係」などの重要な課題を解決するため、本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肺がん、消化器がん、血液がん等の患者で検出されるキナーゼ遺伝子変異体について、その細胞内局在とシグナル発信の関係を解明することである。本研究代表者らは、受容体チロシンキナーゼである KIT の活性化変異体が、正常 KIT が分布する細胞膜ではなく、エンドソーム系あるいはゴルジ体等の細胞内オルガネラに集積し、シグナルを発信していることを見出した。そこで、本研究では、1. 他のがん種でのドライバーチロシンキナーゼ変異体のゴルジ体やエンドソームに集積状態を明らかにし、そのオルガネラで増殖シグナル発信できる環境、集積や停留の分子メカニズムなどの解明を計画した。

3. 研究の方法

がん細胞は、内在性 RTK の検討を目的に、患者から樹立された細胞株を主に用いた。細胞内局在の解析のために、4%パラホルムアルデヒドまたは冷却メタノール (100%) で固定した細胞を、シグナル分子に対する抗体およびオルガネラマーカー (核、小胞体、ゴルジ装置、初期/リサイクリング/後期エンドソーム、多胞体、リソソーム等をラベル) で免疫蛍光染色し、共焦点レーザースキャン蛍光顕微鏡を用い測定、データ取得した。細胞内シグナル伝達の解析のために、チロシンキナーゼ阻害剤や種々の細胞内

輸送ブロッカー（プレフェルジン A、モネンシン、パフィロマイシン A1、ダイナソー、サイトカラシン D、ノコダゾール、EIPA、スタチン等）を処理した細胞由来のライセートに対し、抗リン酸化抗体等によるイムノプロットをおこなった。分子間結合については、共免疫沈降法、*in vitro* pulldown、近接ライゲーションアッセイ（PLA）で検討した。局在異常メカニズムの検討のために、停留解除を誘導する化合物のスクリーニング（数十種類からの候補選定）、それら化合物のターゲットの同定を試みた。化合物のターゲットの探索のために、siRNA を用いたノックダウンをおこない、フェノコピーの確認をおこなった。

4. 研究成果

(1) 変異型 RTK の細胞内局在およびシグナルプラットフォームについて

GIST は、追加で二種の細胞株を入手しており、抗リン酸化 KIT 抗体により、それら細胞でも KIT 変異体のゴルジ体での活性化が確認された。このゴルジ体での KIT 変異体の活性化は、三次元超解像解析でも確認された（図 1A,B）。KIT 変異ノックインマウスの盲腸の凍結切片での解析も実施し、ノックインマウスのサンプルでもゴルジ領域での KIT 活性化がサポートされた。PDGFRA が共発現しているケースでは、KIT によるトランス活性化が示唆されており、活性化した PDGFRA のゴルジ局在が認められた。AML の変異型 KIT は、トランスフェリン受容体が分布するエンドソームにも認められた。しかし、生化学的な実験を重ね、下流活性化についてはゴルジ領域で起きていることを明らかにした（図 1C）。多発性骨髄腫の FGFR3、AML の FLT3 の活性化変異体もゴルジ領域に局在異常を示し、停留したゴルジ領域からのシグナル発信を確認するデータを得ている。

実臨床で用いられているチロシンキナーゼインヒビター（TKI；イマチニブ、ミドスタウリン等）を処理し、共焦点レーザー顕微鏡またはフローサイトメーターで RTK 変異体の細胞内分布を調べたところ、異常局在していたオルガネラの RTK 変異体が顕著に減少し、その分、細胞膜への局在が増加していた（図 2）。即ち、RTK 変異体は、自身のチロシンキナーゼ活性に依存して特定オルガネラに移行・停留することが明らかになった。現在、EGFR、MET（肺腺がん、大腸がん等）、FGFR3（多発性骨髄腫）について変異した場合の細胞内局在に関し同様の解析をおこなっている。更には非 RTK 分子（RAS、SRC 等）にも、変異した場合、上記と同様のことが起こっているか、予備検討を進めている。

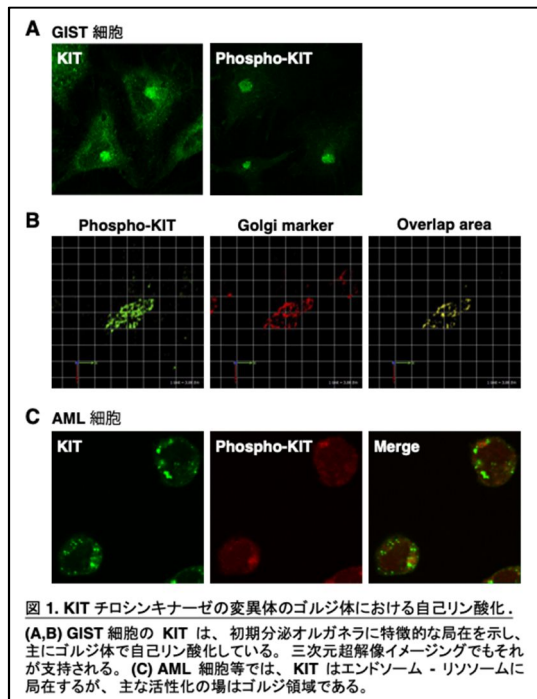


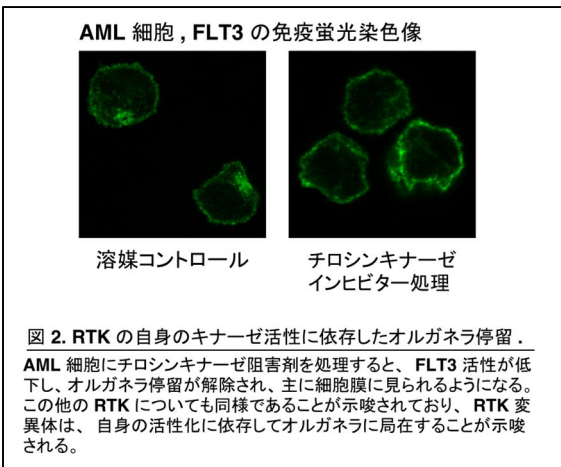
図 1. KIT チロシンキナーゼの変異体のゴルジ体における自己リン酸化。
 (A,B) GIST 細胞の KIT は、初期分泌オルガネラに特徴的な局在を示し、主にゴルジ体で自己リン酸化している。三次元超解像イメージングでもそれが支持される。(C) AML 細胞等では、KIT はエンドソーム - リソソームに局在するが、主な活性化の場はゴルジ領域である。

(2) シグナル発信できるオルガネラ要件

GIST 細胞（GIST-T1、GIST-R9）や AML 細胞（Kasumi-1、MV4-11 等）に、ceramide-C6 を処理し、正常な脂質ラフト形成の阻害を試みたところ、ゴルジ体における RTK の下流のシグナルが顕著に低下した。一方、KIT がエンドソームでシグナル伝達するマスト細

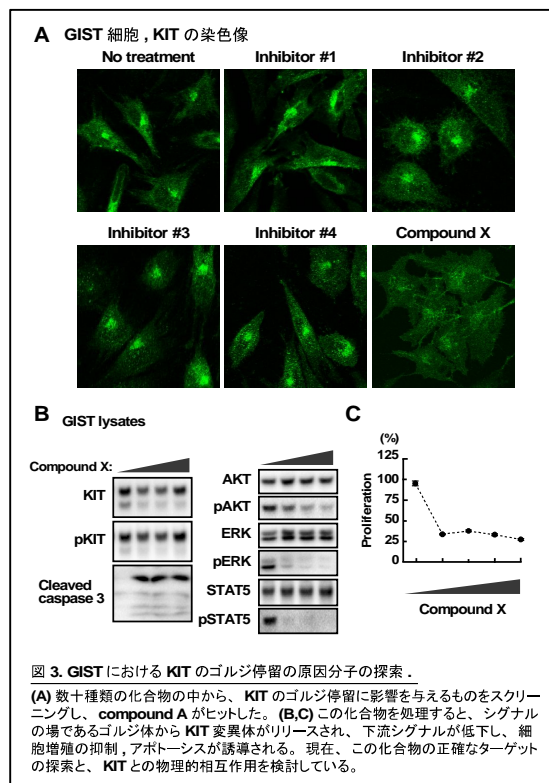
胞白血病株 (HMC-1.2) では、脂質ラフト形成の阻害は、KIT シグナルを抑制しなかった。則ち、ゴルジ体での増殖シグナル発信には、脂質の微小環境が重要な役割を果たすことが示唆される。現在、分子メカニズムの解明を目的に、脂質ラフト等の構成タンパク質である Flotillin/caveolin メンバー等の機能阻害を試みている。

タンパク質の新規合成の場である小胞体に分布する RTK 変異体は、一部リン酸化はしても全活性を維持できず、脱リン酸化状態にあった。小胞体に停留させた KIT に、チロシンホスファターゼ阻害剤 (オルソバナデート) を処理し、イムノプロットをおこなうと、特定のチロシン残基 (Y703 等) のリン酸化がリカバリーした。追加の根拠は必要ではあるが、RTK 変異体がシグナル発信できない小胞体のようなオルガネラでは、脱リン酸化機構等の負の調節が機能している可能性が示唆される。ゴルジ体やエンドソームでは、脱リン酸化活性が低いか、或いは、無いかの可能性もある。現在、各シグナルプラットフォームで欠損ないし低下しているホスファターゼの存在と同定を、siRNA によるノックダウンを計画している。



(3) 変異 RTK のオルガネラ停留の分子メカニズムの解明

変異 RTK の局在異常の分子メカニズムの解明を目的に、はじめに、GIST の KIT 変異体のゴルジ停留の分子メカニズムの解析に取り組んだ。数十種類の低分子化合物の中から、KIT のゴルジ停留を解除するものをスクリーニングした。検討した殆どは、KIT の局在を劇的に変化させることはなかったが、その中から、GIST の KIT 変異体をゴルジ体から開放し、細胞膜へ移行させる化合物の一つを見出した (図 3A)。ゴルジマーカを調べた限りは、この化合物は、ゴルジ体の形態には顕著な影響を与えていないことを確認した。重要なことに、KIT がゴルジ体から移動すると、KIT がリン酸化し活性化していても下流分子 (AKT、ERK、STAT5) を活性化できず、細胞増殖がストップし、アポトーシスが誘導されることが明らかになった (図 3B,C)。その化合物のターゲット分子については、オンターゲット/オフターゲット含めて複数種類が予想される。標的分子である可能性が高いものから siRNA によってノックダウンし、化合物処理の効果の一つの分子で説明可能なフェノコピーを得ることができた。さらに、複数種類の GIST 細胞株で、似た結果を得た。興味深いことに、この標的分子は、マスト細胞白血病や AML の KIT のエンドソームへの集積とシグナルには役割



を有さず、GIST の KIT のゴルジ停留の特異的な原因分子であることを示唆するデータを得ている。抗 KIT 抗体を用いた共免疫沈降法と、二つの抗体を用いる PLA 法によって、本分子と GIST の KIT は、ゴルジ領域で物理的相互作用することが明らかになった。siRNA によるフェノコピー探索を試み、介在分子、下流エフェクターについて解析し、幾つかのゴルジ局在分子(3 つ程のキナーゼと複数のアンカー分子)を同定した。本課題で見出した分子が、他のがん種の RTK 変異体のゴルジ停留の原因になっている可能性があり、現在、AML の FLT3、多発性骨髄腫の FGFR3 の変異体について、解析を進めている。現時点では、同じ分子が他の癌腫での RTK 変異体のゴルジ停留の原因になっている可能性は低いと考えられる。尚、依然としてエンドソーム停留型の RTK 変異体の局在の原因となる分子メカニズムが不明であり、引き続き検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nishida T, Doi T.	4. 巻 21
2. 論文標題 A New Approach to Refractory GIST with Diverse Acquired Mutations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet Oncol.	6. 最初と最後の頁 864-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(20)30209-6.	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 Okuma HS, Yonemori K, Narita SN, Sukigara T, Hirakawa A, Shimizu T, Shibata T, Kawai A, Yamamoto N, Nakamura K, Nishida T, Fujiwara Y.	4. 巻 108
2. 論文標題 MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers through a Platform Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther.	6. 最初と最後の頁 596-605.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1817.	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 Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nishigaki T, Sugase T, Koh M, Ishida T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Nakajima K, Yamasaki M, Hirota S, Naka T, Mori M, Doki Y.	4. 巻 122
2. 論文標題 TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 658-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0688-y	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 Kawai A, Higashi T, Shibata T, Yoshida A, Katoh Y, Fujiwara Y, Nishida T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Rare cancers in Japan: definition, clinical features and future perspectives.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 970-975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa121.	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 Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nishigaki T, Sugase T, Koh M, Ishida T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Nakajima K, Yamasaki M, Hirota S, Naka T, Mori M, Doki Y.	4. 巻 122
2. 論文標題 TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br. J. Cancer	6. 最初と最後の頁 658-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0688-y.	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 Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 118-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-019-00966-4.	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 Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, Yamagata Y, Morita S, Katai H, Nishida T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Is surgery alone sufficient for treating T1 gastric cancer with extensive lymph node metastases?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 e450-e457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-019-01006-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 Watanabe S, Shimomura A, Kubo T, Sekimizu M, Seo T, Watanabe SI, Kawai A, Yamamoto N, Tamura K, Kohno T, Ichikawa H, Yoshida A.	4. 巻 33
2. 論文標題 BRAF V600E mutation is a potential therapeutic target for a small subset of synovial sarcoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod. Pathol.	6. 最初と最後の頁 1660-1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-0530-3.	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 Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, Takikawa H, Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Large-Scale, Prospective Observational Study of Regorafenib in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Clinical Setting.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncologist	6. 最初と最後の頁 450-457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0377	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 Doi T, Kurokawa Y, Sawaki A, Komatsu Y, Ozaka M, Takahashi T, Naito Y, Ohkubo S, Nishida T.	4. 巻 121
2. 論文標題 Efficacy and safety of TAS-116, an oral inhibitor of heat shock protein 90, in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour refractory to imatinib, sunitinib and regorafenib: a phase II, single-arm trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur. J. Cancer	6. 最初と最後の頁 29-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.08.009.	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 Obata Y, Hara Y, Shiina I, Murata T, Tasaki Y, Suzuki K, Ito K, Tsugawa S, Yamawaki K, Takahashi T, Okamoto K, Nishida T, Abe R.	4. 巻 17
2. 論文標題 N822K- or V560G-mutated KIT activation preferentially occurs in lipid rafts of the Golgi apparatus in leukemia cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Commun. Signal.	6. 最初と最後の頁 29-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0426-3.	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 Ohata H, Shiokawa D, Obata Y, Sato A, Sakai H, Fukami M, Hara W, Taniguchi H, Ono M, Nakagama H, Okamoto K.	4. 巻 28
2. 論文標題 NOX1-dependent mTORC1 activation via S100A9 oxidation in cancer stem-like cells leads to colon cancer progression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1282-1295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.085.	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 Nishida T, Holmebakk T, Raut CP, Rutkowski P.	4. 巻 26
2. 論文標題 Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 1669-1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07297-9	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 Yagishita S, Kato K, Takahashi M, Imai T, Yatabe Y, Kuwata T, Suzuki M, Ochiai A, Ohtsu A, Shimada K, Nishida T, Hamada A, Mano H.	4. 巻 112
2. 論文標題 Characterization of the large-scale Japanese patient-derived xenograft (J-PDX) library	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2454-2466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14899	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 Yuan Jiayin, Kihara Takako, Kimura Neinei, Hashikura Yuka, Ohkouchi Mizuka, Isozaki Koji, Takahashi Tsuyoshi, Nishida Toshiro, Ito Akihiko, Hirota Seiichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Differential Expression of CADM1 in Gastrointestinal Stromal Tumors of Different Sites and with Different Gene Abnormalities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology and Oncology Research	6. 最初と最後の頁 602008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/pore.2021.602008	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 Ishida T, Takahashi T, Kurokawa Y, Nishida T, Hirota S, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Teranishi R, Saito T, Yamashita K, Tanaka K, Yamamoto K, Makino T, Yamasaki M, Nakajima K, Eguchi H, Doki Y.	4. 巻 125
2. 論文標題 Targeted therapy for drug-tolerant persister cells after imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1511-1522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01566-9	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 Yamawaki K, Shiina I, Murata T, Tateyama S, Maekawa Y, Niwa M, Shimonaka M, Okamoto K, Suzuki T, Nishida T, Abe R, Obata Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 FLT3-ITD transduces autonomous growth signals during its biosynthetic trafficking in acute myelogenous leukemia cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 22678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02221-2	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 -

1. 著者名 Cho H, Nishida T, Takahashi T, Masuzawa T, Hirota S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of the KIT PDGFRA genotype on prognosis in imatinib naive Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 241-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12527	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 Ishida T, Takahashi T, Nishida T, Ohnishi H, Tsuboyama T, Sato S, Nakahara Y, Miyazaki Y, Takeno A, Kurokawa Y, Saito T, Yamashita K, Tanaka K, Yamamoto K, Makino T, Yamasaki M, Motoori M, Kimura Y, Nakajima K, Eguchi H, Doki Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 New response evaluation criteria using early morphological change in imatinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 218-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01234-0	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Toshirou Nishida
2. 発表標題 New Advances in GIST Treatment in Japan and Value of Long-Term Adjuvant Treatment for High Risk GISTs
3. 学会等名 GISTour (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田俊朗
2. 発表標題 希少がん診療の現状
3. 学会等名 令和2年度 第1回大阪府がん診療連携協議会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小幡裕希, 原 泰志, 椎名 勇, 村田貴嗣, 津川 翔, 山脇康平, 高橋 剛, 岡本康司, 西田俊朗, 安部 良
2. 発表標題 変異型Kitチロシンキナーゼのゴルジ体への異常局在とそこから発信される増殖シグナル ~ GIST・急性骨髄性白血病におけるオルガネラシグナル ~
3. 学会等名 第19回 日本蛋白質科学会年会・第71回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川量雄, 中野明彦
2. 発表標題 ゴルジ体内の積荷タンパク質輸送の可視化
3. 学会等名 第19回 日本蛋白質科学会年会・第71回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuo Kurokawa
2. 発表標題 Visualization of cargo transport from the ER to the Golgi and within the Golgi.
3. 学会等名 RIKEN symposium: Cutting edge of membrane traffic (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川量雄
2. 発表標題 成熟するゴルジ槽内のゾーン形成と積荷タンパク質輸送の可視化
3. 学会等名 第38回 日本糖質学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川量雄
2. 発表標題 4Dイメージングによる小胞体 - ゴルジ体間, ゴルジ体内の蛋白質輸送機構
3. 学会等名 日本遺伝学会 第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	小幡 裕希 (Obata Yuuki) (20609408)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット長 (82606)	細胞培養実験・遺伝子導入・免疫染色
研究分担者	市川 仁 (Ichikwa Hitoshi) (30201924)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長 (82606)	遺伝子解析・変異遺伝子作成
研究分担者	黒川 量雄 (Kurokawa Kazuo) (40333504)	国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・専任研究員 (82401)	蛍光測定・細胞内局在解析

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	眞鍋 史乃 (Manabe Shino) (60300901)	星薬科大学・薬学部・教授 (32676)	蛍光薬剤等の標識の有機合成

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