

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：13301
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19H03727
研究課題名(和文) 大腸がんの糖代謝改変と細胞核分裂機構を繋ぐ分子経路の解明とがん制御法開発への応用
研究課題名(英文) Investigation of molecular pathways linking aberrant glucose metabolism and mitotic process in colorectal cancer and its application to development of cancer therapy
研究代表者
源 利成 (Minamoto, Toshinari)
金沢大学・がん進展制御研究所・教授
研究者番号：50239323
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞の異常な糖エネルギー代謝(糖代謝改変)と際限のない細胞分裂の繰り返しは、がん増殖の最たる悪性形質である。本研究は、がん促進酵素として我々が見いだしたグリコーゲン合成酵素キナーゼ(GSK)3が両者の悪性形質に作用する細胞のしくみ(分子経路)を見いだした。これにより、GSK3が異常な糖エネルギー代謝と細胞核分裂に作用して、大腸がんの増殖を促進することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまでは、がんの代謝改変と細胞分裂は別々の悪性形質として研究されてきた。本研究は、大腸がんではGSK3が両者の悪性形質を結びつけて増殖を促進することを解明した。このようなGSK3を指標とする大腸がん増殖のしくみは、本酵素を標的とするがん治療法開発の基盤を強化する。

研究成果の概要(英文)：Aberrant glycolysis (metabolic reprogramming) and unlimited cellular mitosis are the major malignant phenotypes that promote cancer proliferation. We previously identified glycogen synthase kinase (GSK)3 as a distinct tumor-promoting enzyme. This study found the biological mechanisms by which GSK3 participates in both malignant phenotypes in colorectal cancer (CRC). These results clarified that GSK3 facilitates CRC progression via interconnecting the metabolic reprogramming and cellular mitosis.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：大腸がん 糖代謝改変 細胞核分裂

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの最たる生物学的特性は無制限で無秩序な細胞増殖である¹⁾。その原動力はがん特有の解糖系亢進(Warburg 効果)による生体高分子合成(複製)²⁻⁴⁾と、cyclin-dependent kinase 1 などの機能性分子による細胞周期や細胞核分裂過程の安定的推進であり⁵⁾、両者はがん治療法開発の新たな経路として重要性が再認識されている²⁾。このように、解糖系亢進と細胞核分裂過多はがん増殖の両輪をなす原動力であるにも拘らず、これまでは別々に研究が進められている²⁻⁵⁾。がん増殖の本態解明と効果的ながん治療法の開発には両者の悪性形質を結びつけて究明することが重要である。

本研究で着目する glycogen synthase kinase (GSK)3 β は糖代謝をはじめさまざまな細胞機能を調節するセリン・スレオニンリン酸化酵素であり、正常細胞では第 9 セリンがリン酸化された不活性化状態で存在する。本酵素の異常活性化は糖尿病、アルツハイマー病、慢性炎症や免疫異常などひろく疾患の発症や病態に関与し^{6, 7)}、これら疾患の創薬のため GSK3 β 阻害剤の開発が国内外で競合的に進められている⁸⁾。GSK3 β は Wnt などのがん促進経路や上皮間葉転換誘導系を抑制すると考えられる⁹⁾が、がん抑制作用を直接示す研究報告はない。

我々は大腸がんをはじめ複数のがん種を対象に GSK3 β の発現や病理作用を検討し、がん細胞で高発現する活性化型 GSK3 β がこれまでに関連が知られていない分子経路に作用し、がんを促進することを見いだした^{10, 11)}。これまでに GSK3 β のがん促進メカニズムとして、細胞不死化やがん抑制分子 p53、Rb など細胞増殖を間接的に制御する経路を見いだした。一方、がん細胞増殖への直接的効果は明らかではない。GSK3 β は糖代謝の起点を調節することから、がんの糖・エネルギー代謝を制御することが推察される。他方で、本酵素は細胞分裂期の核に局在すると報告されている^{12, 13)}。我々は、分裂期に崩壊する核膜孔複合体から translocated promotor region (Tpr) など機能性分子(nucleoporins)が核分裂構成体に動員されることを発見し^{14, 15)}、この過程への GSK3 β の関与について予備結果を得た¹⁶⁾。

2. 研究の目的

上記の背景と我々の先行研究に基づき、本研究は、大腸がん増殖の原動力となる解糖系亢進と細胞核分裂機構に共通のメカニズムを GSK3 β のがん促進作用に着目して解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) がんの糖代謝改変と基幹的代謝酵素に対する GSK3 β の機能解析

ヒト大腸がん細胞の GSK3 β 阻害による解糖系と酸化的リン酸化(TCA)回路の中間代謝産物量、乳酸量、細胞内 pH、ミトコンドリアの機能性分子(過酸化水素、チトクローム C)と膜電位、細胞酸素消費率の変化を解析した。ついで、大腸がん細胞の免疫蛍光二重染色、ミトコンドリア蛍光染色による共焦点レーザー顕微鏡観察と、ミトコンドリア抽出分画の免疫沈降法、近接ライゲーションアッセイ法による解析により、ミトコンドリアにおけるピルビン酸脱水素酵素(PDH)と GSK3 β の局在および相互作用を検討した。PDH の活性化サブユニット PDH-E1 α の GSK3 β 特異的リン酸化配列に対する 4 種類の抗体を用いて、GSK3 β 阻害による PDH-E1 α のリン酸化状態と PDH 活性の変化を比較解析した。さらに、正常細胞と大腸がん細胞を対象に、エネルギーセンサー酵素 AMP-activated protein kinase (AMPK) の第 172, 479 スレオニン(T)のリン酸化(pAMPK-T172, pAMPK-T479)レベルと酵素活性を比較解析し、がん細胞で不活性化型 pAMPK-T479 分画が亢進し、それに伴って酵素活性が低下しているかを検討した。がん細胞の GSK3 β を阻害して、pAMPK-T479 レベルや酵素活性の変化と、mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路分子を解析した。

(2) がん細胞の核分裂構成要素と分裂過程における GSK3 β の機能解析

大腸がん細胞の核分裂微小構造(中心体、紡錘体)と核分裂駆動分子群を蛍光標識し、GSK3 β 阻害による核分裂動態の変化、異常と核分裂崩壊に至る過程を立体的、高解像で記録できる共焦点レーザー走査型顕微鏡により動的(タイムラプス)および、静的に観察した。ついで、GSK3 β 阻害剤の非存在、存在下に同期させた分裂中期のがん細胞から核蛋白質を調整した。そして、核分裂体構成分子の γ -tubulin(中心体)、 α -tubulin(紡錘体)、dynein(紡錘体配列と中心体形成に機能する)や Tpr(核膜孔由来)の発現、安定性、機能性リン酸化および GSK3 β との相互作用、ならびに GSK3 β 阻害による変化、異常を生化学的に解析した。

(3) 動物モデルと臨床検体を用いた結果検証

ヒト大腸がん細胞移植マウスを対象に、GSK3 β 阻害剤による治療実験を行う。対照(dimethyl sulfoxide: DMSO 投与)群と治療群のマウスから、腫瘍組織と主要臓器を摘出し、新鮮組織と固定組織を調整して保管した。がん細胞移植マウスとがん組織検体を対象に、代謝産物量、GSK3 β 、PDH や AMPK のリン酸化と活性、核分裂構成分子の発現を生化学的および免疫組織学的に測定、解析し、細胞と分子レベルで得られる結果の腫瘍における再現性を調べ、病理学的特性と比較した。

4. 研究成果

(1) GSK3 β が大腸がん細胞の解糖系優位の代謝を誘導する。

大腸がん細胞の GSK3 β 阻害により、乳酸量は減少し、TCA 回路の中間代謝産物量は増加した。また、細胞内 pH は酸性から中性に変化し、ミトコンドリア内の過酸化水素とチトクローム C は増加した。そして、ミトコンドリア膜電位の過分極と細胞酸素消費率は改善した。大腸がん細胞の画像観察や生化学的解析では、ミトコンドリアにおいて GSK3 β は PDH と共局在し、GSK3 β が特異的リン酸化により大腸がん細胞の PDH を不活性化していた。また、GSK3 β が特異的リン酸化により大腸がん細胞のエネルギーセンサー酵素 AMPK を不活性化し、それにより mTOR 経路が活性化していた。これらの結果から、GSK3 β は PDH と AMPK を不活性化することにより、大腸がんの糖代謝改変を誘導することが明らかにされた。

(2) GSK3 β が核分裂構成要素を安定化し、分裂過程を推進する。

大腸がん細胞の核分裂微小構造(中心体、紡錘体)と核分裂駆動分子群を高精度画像解析による観察により、GSK3 β ががん細胞の核分裂構成要素を安定化し、分裂過程を推進する所見が認められた。ついで、GSK3 β 阻害剤の非存在、存在下に同期させた分裂中期のがん細胞の生化学的解析により、GSK3 β が核分裂構成因子の γ -tubulin(中心体)、 α -tubulin(紡錘体)、dynein や核膜孔複合体因子の Tpr と機能的に相互作用することを見いだした。以上の結果から、GSK3 β が大腸がん細胞の核分裂構成要素を安定化し、分裂過程を推進することが明らかにされた。

(3) ヒト大腸がん細胞マウス移植腫瘍とヒト大腸がんの組織検体を用いて細胞レベルの結果を検証した。

ヒト大腸がん細胞移植マウスに対する GSK3 β 阻害剤腹腔内投与により、移植腫瘍の増殖は有意に抑制された。そして、細胞と分子レベルの解析で得られた GSK3 β が糖代謝改変や細胞核分裂を促進する機能とそのメカニズムは、マウス移植腫瘍とヒトがん病巣の解析により検証された。

< 文献 >

- 1) Hanahan D, Weiberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- 2) DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv* 2016;2:e1600200.
- 3) Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016;23:27-47.
- 4) Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell* 2017;168:657-69.
- 5) Dominguez-Brauer C, et al. Targeting mitosis in cancer: emerging strategies. *Mol Cell* 2015;60:524-36.
- 6) Patel P, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase 3: a kinase for all pathways? *Curr Top Dev Biol* 2017;123:277-302.
- 7) Beurel E, et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases. *Pharmacol Ther* 2015;148:114-31.
- 8) Saraswati AP, et al. Glycogen synthase kinase-3 and its inhibitors: potential target for various therapeutic conditions. *Eur J Med Chem* 2018;144:843-58.
- 9) McCubrey JA, et al. Diverse roles of GSK-3: tumor promoter-tumor suppressor, target in cancer therapy. *Adv Boil Regul* 2014;54:176-96.
- 10) Miyashita K, et al. An emerging strategy for cancer treatment targeting aberrant glycogen synthase kinase 3 β . *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2009;9:1114-22.
- 11) Domoto T, et al. Glycogen synthase kinase 3 β is a pivotal mediator in cancer invasion and resistance to therapy. *Cancer Sci* 2016;107:1363-72.
- 12) Izumi N, et al. GSK-3 β regulates proper mitotic spindle formation in cooperation with a component of the γ -tubulin ring complex, GCP5. *J Biol Chem* 2008;283:12981-91.
- 13) Fumoto K, et al. GSK-3 β -regulated interaction of BICD with dynein is involved in microtubule anchorage at centrosome. *EMBO J* 2006;25:5670-82.
- 14) Wong RW, D'Angelo M. Linking nucleoporins, mitosis, and colon cancer. *Cell Chem Biol* 2016;23:537-9.
- 15) Kobayashi A, et al. Therapeutic potential of mitotic interaction between the nucleoporin Tpr and aurora kinase A. *Cell Cycle* 2015;14:1447-58.
- 16) Dewi FRP, et al. Colorectal cancer cells require glycogen synthase kinase-3 β for sustaining mitosis via translocated promotor region (Tpr)-dynein interaction. *Oncotarget* 2018;9:13337-52.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

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 kenpauellone 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 10049
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 Abe Kensaku, Yamamoto Norio, Domoto Takahiro, Bolidong Dilireba, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Inatani Hiroyuki, Aoki Yu, Higuchi Takashi, Taniguchi Yuta, Yonezawa Hirotsuka, Araki Yoshihiro, Aiba Hisaki, Minamoto Toshinari, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Glycogen synthase kinase 3 as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 429 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14271	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 Domoto Takahiro, Uehara Masahiro, Bolidong Dilireba, Minamoto Toshinari	4. 巻 9
2. 論文標題 Glycogen synthase kinase 3 in cancer biology and treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9061388	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 Bolidong Dilireba, Domoto Takahiro, Uehara Masahiro, Sabit Hemragul, Okumura Tomoyuki, Endo Yoshio, Nakada Mitsutoshi, Ninomiya Itasu, Miyashita Tomoharu, Wong Richard W., Minamoto Toshinari	4. 巻 10
2. 論文標題 Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3 in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68713-9	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 -

1. 著者名 Uehara Masahiro, Domoto Takahiro, Takenaka Satoshi, Bolidong Dilireba, Takeuchi Osamu, Miyashita Tomoharu, Minamoto Toshinari	4. 巻 111
2. 論文標題 Glycogen synthase kinase 3 participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4405 ~ 4416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14668	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 Abe Kensaku, Shimozaki Shingo, Domoto Takahiro, Yamamoto Norio, Tsuchiya Hiroyuki, Minamoto Toshinari	4. 巻 2020
2. 論文標題 Glycogen synthase kinase 3 biology in bone and soft tissue sarcomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Metastasis and Treatment	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/2394-4722.2020.117	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 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kensaku Abe, Norio Yamamoto, Takahiro Domoto, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Shinji Miwa, Kentaro Igarashi, Takashi Higuchi, Yuta Taniguchi, Hiroataka Yonezawa, Yoshihiro Araki, Toshinari Minamoto, Hiroyuki Tsuchiya.
2. 発表標題 Glycogen synthase kinase-3 is a new therapeutic target in soft tissue sarcoma: a basic research.
3. 学会等名 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堂本貴寛, 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 竹内 修, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 膵がん細胞の薬剤耐性化に伴うがん悪性形質とGSK3 の病理作用.
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小泉恵太, 堂本貴寛, 中尾啓子, 源 利成, 中島日出夫.
2. 発表標題 heat shock protein、Fam107BはGSK3 を介して大腸がん細胞の遊走性を抑制する.
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堂本貴寛, 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 膵がん細胞のゲムシタピン耐性化においてGSK3 は幹細胞性と浸潤能を増強する.
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堂本貴寛, 宮下知治, 竹中 哲, 上原将大, 太田哲夫, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 は膵がんの幹細胞性, 浸潤能, 薬剤耐性獲得にそれぞれ関連する.
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 ディリラバ ポリドン, 堂本貴寛, 上原将大, 奥村智之, 遠藤良夫, イリア ピコ, 宮下知治, 中田光俊, 源 利成.
2. 発表標題 食道扁平上皮がんのGSK3 阻害は細胞周期停止とアポトーシスを誘導する.
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 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリラバ ポリドン, ピコ イリア, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 膵がんのゲムシタピン獲得耐性はglycogen synthase kinase (GSK)-3 に依存する.
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 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 源 利成, 土屋弘行.
2. 発表標題 滑膜肉腫・線維肉腫に対するGSK3 を標的とした新しい分子標的治療.
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堂本貴寛, 宮下知治, Bolidong Dilireba, 上原将大, 竹中 哲, 竹内 修, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 膵がん細胞のゲムシタピン耐性化に伴う悪性進展機構の解明とGSK3 の役割.
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 樋口貴史, 源 利成, 土屋弘行.
2. 発表標題 GSK3 阻害薬による滑膜肉腫・線維肉腫への新しい分子標的治療.
3. 学会等名 第53回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堂本貴寛, 宮下知治, 竹中 哲, 上原将大, ポリドン ディリレバ, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 はゲムシタピン耐性獲得膵がん細胞の幹細胞性と浸潤能に關与する.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリラバ ポリドン, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成.
2. 発表標題 Glycogen synthase kinase (GSK)-3 を標的とする膵がんのゲムシタピン獲得耐性の克服.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリラバ ポリドン, 竹内 修, 宮下知治, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 は膵がんのゲムシタピン耐性獲得に寄与する.
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ポリドン ディリレバ, 堂本貴寛, 上原将大, 奥村知之, 遠藤良夫, 中田光俊, 二宮 致, 宮下知治, ウォン リチャード, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 阻害による食道扁平上皮がんの治療効果とメカニズム.
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Domoto, Masahiro Uehara, Satoshi Takenaka, Dilireba Bolidong, Tatsuhiko Furusawa, Osamu Takeuchi, Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto.
2. 発表標題 GSK3 interconnects the malignant properties in therapy-resistant pancreatic cancer.
3. 学会等名 The 10th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Dilireba Bolidong, Osamu Takeuchi, Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto.
2. 発表標題 Glycogen synthase kinase (GSK)3 participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer.
3. 学会等名 The 10th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Dilireba Bolidong, Takahiro Domoto, Masahiro Uehara, Hemragul Sabit, Tomoyuki Okumura, Yoshio Endo, Mitutoshi Nakada, Tomoharu Miyashita, Richard W. Wong, Toshinari Minamoto.
2. 発表標題 Potential therapeutic effect of targeting glycogen syntase kinase (GSK)3 in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).
3. 学会等名 The 10th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堂本貴寛, 竹中 哲, 上原将大, ポリドン ディレレバ, 古川龍彦, 宮下知治, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 はSTAT3の活性化を介して膵がんのゲムシタピン耐性獲得に寄与する.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堂本貴寛, 上原将大, 竹中 哲, ディリレバ ポリドン, 古川龍彦, 竹内 修, 宮下知治, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 は膵がんの難治性腫瘍形質を連関する.
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリレバ ポリドン, 竹内 修, 宮下知治, 源 利成.
2. 発表標題 Glycogen synthase kinase (GSK)3 は膵がんのゲムシタピン獲得耐性に寄与する.
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ディリレバ ポリドン, 堂本貴寛, 上原将大, アムラ サビット, 奥村知之, 遠藤良夫, 中田光俊, 宮下知治, リチャード ウォング, 源 利成.
2. 発表標題 GSK3 阻害による食道扁平上皮がんの治療効果とメカニズム.
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 源 利成.
2. 発表標題 基調講演: GSK3 のがん生物学とがん治療抵抗性の一隅.
3. 学会等名 第29回日本癌病態治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021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	宮下 知治 (Miyashita Tomoharu) (30397210)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	
研究 分担者	WONG W・R (Wong Richard) (30464035)	金沢大学・ナノ生命科学研究所・教授 (13301)	

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