

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07654

研究課題名（和文）病因性ミトコンドリアDNA変異によるがん転移促進機序の解析

研究課題名（英文）Analysis of the mechanism of enhancement of metastasis by pathogenic mitochondrial DNA mutation.

研究代表者

竹永 啓三（TAKENAGA, Keizo）

千葉県がんセンター（研究所）・がん先進治療開発研究室・特任研究員

研究者番号：80260256

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：マウス肺癌由来高転移性細胞中の転移促進性変異ミトコンドリアDNA(mtDNA)含有ミトコンドリアが低転移性細胞や間質細胞に細胞外小胞（EV）を介して水平移行することを培養細胞系と腫瘍中で見出した。EVの中でもsmall-EV画分に変異mtDNAとミトコンドリアタンパク質が検出された。一方、ヒトmtDNA欠失0細胞と変異mtDNAを有するヒトがん細胞を共培養すると、変異mtDNAコピー数が増加した0細胞が少数認められ、変異mtDNAの種類によってはこれらの細胞の遊走能の亢進が認められた。これらの結果から、ある種の病理性変異mtDNAの細胞間移行が浸潤・転移能の亢進に関わる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞外小胞を介した転移促進性変異mtDNAの低転移性細胞への伝搬は、低転移性細胞に高転移性を賦与する可能性があり、創薬、治療、転移予測の面から様々な展開を促す可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Mitochondria containing metastasis-enhancing pathogenic mtDNA in mouse high-metastatic lung tumor cells were transferred to low-metastatic cells and stromal cells via extracellular vesicles (EVs) in vitro and in the tumor microenvironment. Among the subpopulations of EVs, the small-EV fraction contained mutant mtDNA and mitochondrial proteins. On the other hand, co-culture of human mtDNA deficient 0 cells with a human cancer cell line with mtDNA mutations resulted in the appearance of a small number of 0 cell colonies with increased copy number of the said mutant mtDNA. Some of the 0 cells, depending on the nature of the transferred mtDNA mutations, showed enhanced cell motility. These results infer an enhancement of metastatic potential by mutant mtDNA intercellular transfer during tumor progression.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：ミトコンドリアDNA 細胞外小胞 細胞間移行 転移 トンネルナノチューブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、マウスおよびヒト高転移性がん細胞株中に存在するミトコンドリア DNA (mtDNA) にコードされる NADH dehydrogenase (ND) 遺伝子の病理性変異 (G13997A や 13885insC) が一部活性酸素種 (ROS) を介して遠隔転移を促進することを報告してきた。さらに、ヒト肺癌および大腸癌において予測病理性 ND 遺伝子変異頻度と遠隔転移頻度に強い正の相関があることも報告した。興味深いことに、がん組織中の病理性 mtDNA 変異の多くが homoplasmy で存在していることを見出した。この結果は、がん組織中の野生型 mtDNA を有するはずの間質細胞を含めたほぼ全ての細胞が同じ病理性 mtDNA 変異を有していることを示唆しており、極めて奇妙な結果である。一方、細胞から放出される細胞外小胞 (EV) 中に全長 mtDNA が内包されていることが報告され、我々の実験結果からも高転移性細胞から放出される細胞外小胞中に病理性変異 mtDNA が存在していることが予備的に示唆された。さらに最近では、細胞間に形成されるトンネルナノチューブ (TNT) を介してミトコンドリアが細胞間移行することも明らかにされてきている。これらのことは、病理性変異 mtDNA を有する高転移性細胞が存在すれば、EV や TNT を介して周囲の野生型 mtDNA を有する低転移性細胞や間質細胞に変異 mtDNA が伝搬され、それが replication advantage を持てば細胞中で heteroplasmy 状態から homoplasmy 状態へ移行する可能性があることを示唆する。病理性 mtDNA 変異の多くが homoplasmy で存在するという知見は、それらの mtDNA が replication advantage を有することに何らかの必然性があることを示唆している。重要なことは、このことが野生型 mtDNA を有する低転移性細胞中で起これば高転移性になりうることである。そこで、EV や TNT を介する病理性変異 mtDNA の低転移性細胞への水平伝搬の有無と、それが高転移性を賦与することになるのか検討することは重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、高転移性細胞が放出する EV や TNT を介した変異 mtDNA の低転移性細胞への伝搬の有無と高転移性の賦与が起きるのかどうかについて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

1. 細胞と細胞培養：マウス肺癌由来の低転移性 P29 細胞と高転移性 A11 細胞、マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7、マウス癌関連線維芽細胞株 WA-mFib (-SMA 陽性)、マウス細胞障害性 T 細胞株 CTLL-2、ヒト肺癌由来 A549 細胞、REF-1c-Ad2 細胞、H358 細胞およびヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞、A3243G mtDNA 変異を有する HeLa 細胞 (HeLamA3243G 細胞) ヒト心筋細胞およびヒト血管内皮細胞を用いた。RAW264.7、WA-mFib および CTLL-2 細胞は Riken BioResource Research Center から、A549、REF-1c-Ad、H358 および HeLa 細胞は ATCC から、ヒト心筋細胞およびヒト血管内皮細胞はそれぞれ PromoCell およ KURABO から入手した。これらの細胞は 10% 牛胎児血清を含む DMEM 培地あるいは専用培地中で培養した。mtDNA 欠損⁰ P29neoR 細胞および⁰ A549neoR 細胞は 0.1 mg/ml ピルビン酸ナトリウムと 0.5 mg/ml ウリジンを含む培地中で培養した。共培養は同数の⁰ 細胞と他の細胞を 24 時間培養することで行った。

2. ミトコンドリア蛍光染色：プロトコールに従って、細胞を MitoTracker Deep Red FM あるいは CellLight mitochondria-GFP (Thermo Fisher Scientific) で標識した。In vivo 実験においては細胞を MitoBright LT Red (Dojindo) で標識した。

3. 培養上清からの EV の調製：細胞を 10% exosome-free FBS を含む DMEM 培地中で 2~3 日間培養した後、培養上清を回収し、400 × g で 10 分間遠心し、その上清をさらに 2,000 × g で 20 分間遠心した。上清を回収し、15,000 × g で 10 分間、4 で遠心し、沈渣を生理的食塩水 (PBS) で洗浄した後、Large EV (L-EV) として用いた。上清は 0.22 μm Millex-GP フィルターを通した後、110,000 × g で 90 分間、4 で遠心し、沈渣を PBS で洗浄し、Small EV (S-EV) として用いた。Total EV は Total Exosome Isolation (from cell culture medium) 試薬 (Invitrogen) を用いて、プロトコールに従って分離した。

4. ウェスタンブロット：ウェスタンブロットは定法に従って行った。用いた抗体は、ウサギ抗 Annexin A1 抗体 (CST)、ウサギ抗 CD9 抗体 (Flarebio Biotech LLC)、ウサギ抗 CD63 抗体 (Flarebio Biotech LLC)、ウサギ抗 CD81 抗体 (CST)、ウサギ抗 LC3B 抗体 (CST)、マウスモノクローナル Lamin A/C 抗体、Membrane Integrity WB Antibody Cocktail (abcam) を使用した。

5. 電子顕微鏡：ネガティブ染色透過型電子顕微鏡およびクライオ電子顕微鏡のサンプル調製と写真撮影は日本電子に受託して行った。

6. mtDNA の PCR 解析：EV 中の mtDNA は、EV を 20 mM NaOH 中で 95 °C、10 分間処理することで溶解し、1M Tris-HCl (pH8.0) で中和したのち PCR 反応に供し検出した。細胞中の mtDNA は、細胞を proteinase K を含む DirectPCR Lysis Reagent (Cell) (Viagen) 中で 55 °C、60 分間処理することで溶解した後 PCR 反応に供し検出した。PCR 反応は、各 ND 遺伝子に特異的なプライマーと GoTaq Hot Start DNA polymerase (Promega) を用いて、94 °C、10 分間を 1 サイクル、94 °C、30 秒間、58 °C、30 秒間、72 °C、30 秒間を 32 サイクルの条件で行った。ND6 G13997A 変異は、変異を含む PCR 断片が制限酵素 AflIII で切断されるように設計した mismatch プライマーを用いた PCR-RFLP 法で検出した。

7. 腫瘍中でのミトコンドリア移行の検証：P29 細胞あるいは EGFP 発現 P29 細胞を C57BL/6 マ

ウスの皮下に移植し腫瘍を形成させた後、MitoBright LT Red 標識 A11 細胞を腫瘍内に注入した。3日後、腫瘍を摘出し、OCT コンパウンドに包埋し凍結した後、クライオミクロトームで凍結切片を作成し、4%パラフォルムアルデヒドで固定した。P29 腫瘍 A11 細胞切片は -SMA 抗体 (Abcam) と AF488 標識 IgG を用いて免疫蛍光染色した。切片はコンフォーカルレーザー顕微鏡で観察した。

4. 研究成果

マウス肺がん由来で野生型ミトコンドリア DNA(mtDNA)を有する P29 細胞および ND6 遺伝子中に G13997A 変異が存在する mtDNA を有する P29 細胞を、それぞれ MitoTracker Deep Red および CellLight mitochondria-GFP で標識し 24 時間共培養を行ったところ、それぞれの蛍光色がお互いの細胞で観察され、ミトコンドリアの移行が細胞間で起きていることが示唆された。また、MitoTracker Deep Red で標識した A11 細胞とマクロファージ細胞株 RAW264.7、癌関連線維芽細胞株 WA-mFib (-SMA 陽性)あるいは細胞障害性 T 細胞株 CTLL-2 と共培養したところ、A11 細胞ミトコンドリアの蛍光色がそれぞれの細胞内で観察された。この現象の解釈として、蛍光が粒子状に観察されたため、細胞外小胞 (EV) を介してミトコンドリアが移行した可能性が考えられた。そこで、A11 細胞が放出する EV 中に mtDNA が存在するかどうかを検討した。EV は通常の超遠心法および市販のキットを用いて調製し PCR を行ったところ、mtDNA の存在が確認された。また、G13997A 変異を特異的に検出するためにミスマッチプライマーを用いた PCR-RFLP 解析を行ったところ、この変異を有する mtDNA が EV 中に存在していることが判った。さらに、他のマウスおよびヒト由来の各種がん細胞および正常細胞が放出する EV 中にも mtDNA が存在することが判ったが、がん細胞の方が多量の mtDNA 含有 EV を放出することが明らかになった。一方、A11 細胞 EV を MitoTracker Red で染色したところ、ある画分の EV が赤色蛍光を発し、それが Antimycin A 処理により消失することが判り、EV 画分中に電位差のあるミトコンドリア膜系が存在する可能性が示唆された。次に、A11 細胞の EV を超遠心法により large-EV (L-EV) と small-EV (S-EV) (CD9 陽性) に分画し性状を検討した。その結果、G13997A mtDNA は L-EV と S-EV の両方に含まれていることが判った。そこで、A11 細胞の L-EV と S-EV を P29 細胞に加えたところ、S-EV のみが細胞内に取り込まれることが分かり、ミトコンドリアの細胞間移行は S-EV によることが示唆された。また、S-EV 中にミトコンドリアタンパク質が存在するのかが否かを調べたところ、内膜タンパク質である CIII Core 1、外膜タンパク質である Porin (1+2) や膜間腔タンパク質である cytochrome c などが検出された。さらに、クライオ電子顕微鏡解析により、二重膜の小胞中にさらに二重膜を有する構造が観察された。この二重膜構造はミトコンドリア膜あるいは核膜由来と考えられたが、核膜タンパク質である lamin A/C が検出されないことからミトコンドリア膜であると考えられた。しかし、ミトコンドリアの特徴であるクリステが認められないことから、変性した極小ミトコンドリアである可能性が示唆された。また、S-EV 画分にオートファジーのマーカーである LC3 が検出された。

一方、同様な現象がヒト由来の細胞でも観察されるのかどうかを HeLa 細胞由来で A3243G 変異 mtDNA を有するサイブリッド細胞(HeLa mtA3243G)を用いて検討した。その結果、MitoTracker Deep Red で標識したミトコンドリアが正常線維芽細胞、心筋細胞や血管内皮細胞に移行すること、S-EV 画分にミトコンドリアタンパク質が検出できること、S-EV 画分に mtDNA が多く含まれることが判った。また、細胞間に TNT が形成されることもわかった。さらに、A3243G 変異 mtDNA を含む EV の遊離が、エクソソーム分泌阻害剤 GW4869 および A3243G 変異を含む DNA 配列を標的にした PI ポリアミド-TPP 複合体 (ピロールとイミダゾールの組合せで任意の DNA 副溝に結合するように設計できる PI ポリアミドとミトコンドリア集積性の triphenylphosphonium TPP を結合させた合成化合物) によって抑制されることも判明した。

次に、腫瘍微小環境内でもがん細胞間およびがん細胞 間質細胞間でミトコンドリアの移行が起きるかどうかを検討するために、EGFP 発現 P29 細胞皮下腫瘍中に MitoTracker Deep Red 標識 A11 細胞を移植し、3 日後に腫瘍切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、A11 細胞と離れた場所に位置する EGFP 陽性細胞中に赤色蛍光が観察された。また、P29 細胞皮下腫瘍に蛍光染色 A11 細胞を移植し、切片を -SMA 抗体で緑色免疫蛍光染色を行ったところ、-SMA 陽性細胞中に赤色蛍光が観察された。従って、腫瘍内においてもミトコンドリアの移行が起きている可能性が示された。

次に、A11 細胞および HeLa 細胞が放出した EV を、それぞれ mtDNA 欠失 ⁰P29 細胞および ⁰HeLa 細胞に処理し、2 日後に細胞内に mtDNA が入っているかどうかを PCR で調べたところ、mtDNA が存在していることが判った。しかし、1 週間後に調べると mtDNA が検出できなくなり、mtDNA が排除されたことが考えられた。実験方法の改良の結果、EV 処理後 2 ヶ月間ほど細胞内に変異 mtDNA が検出されることが判った。しかし、劇的にコピー数が増加するような現象は観察されなかった。

上記の実験ではごく少数の ⁰細胞における mtDNA の変化は検出できない可能性があるため、mtDNA コピー数が十分に増加した細胞のみが検出できる実験系を確立した。すなわち、⁰P29neoR 細胞と A11 細胞を共培養したのち、mtDNA が ⁰P29 細胞に細胞間移行し、選択培地中でコロニーを形成できるものが得られるかどうかを検討した。その結果、同数の ⁰P29neoR 細胞と A11 細胞を 3 日間共培養した後、ピルビン酸・ウリジン不含、G418 含有培地に撒き直し、10 日間以上培養したところ、複数のコロニーが形成されることが判明した。⁰P29neoR 細胞は

ピルビン酸・ウリジン不含培地では死滅し、A11 細胞は G418 で死滅することから、形成されたコロニーは A11 細胞の mtDNA が ⁰P29neoR 細胞に移行し当該選択培地中でも増殖できるようになった細胞から成ることが推察された。さらに、⁰A549neoR 細胞と mtDNA 変異を有する種々のがん細胞（肺癌由来の A549 細胞（ND2 T4587C 変異）、RERF-Lc-Ad2 細胞（ND4 G11453A mtDNA 変異）、H358 細胞（ND1 T4216C および ND5 G13708A 変異）と対象として mtDNA に病理性変異を有しない子宮頸癌由来 HeLa 細胞）を 3 日間共培養した後、ピルビン酸・ウリジン不含、G418 含有培地に撒き直し、10 日間以上培養したところ、複数のコロニーが形成されることが判明した。コロニーから細胞株（A549mtA549co、A549mtRERFco、A549mtH358co、A549mtHeLaco）を樹立し、mtDNA 変異を確認したところ、各々の親がん細胞由来の mtDNA 変異を有することが判った。次に、それぞれの細胞株で浸潤能と関連する細胞遊走能を調べたところ、A549mtHeLaco と比較して、A549mtA549co、A549mtRERFco、A549mtH358co の遊走能が高いことが判った。これらの結果から、mtDNA の細胞間移行によって浸潤・転移能が変化することが示唆された。

5. 考察

本研究では病理性 ND 遺伝子変異が存在する mtDNA が細胞間で移行することが明らかになった。またこの現象に少なくとも S-EVs が関わることも明らかになった。S-EVs 中には LC3 陽性の変性ミトコンドリアが存在することが示唆され、ミトコンドリア品質管理機構であるマイトファジーの過程で、リソソームと融合することなく、いわゆる“secretory autophagy”（LC3 陽性の二重膜オートファゴソームがリソソームと融合されることなく細胞外へ出る現象）で放出されるはずの小胞が S-EV 中に存在するのではないかと推察された。ミトコンドリアのこのような現象は初めて観察されたので、“secretory mitophagy”という呼称を提唱した。本研究では詳細には調べていないが、細胞間で TNT が形成されていることを確認しており、S-EV や TNT を介したミトコンドリアの細胞間移行が起きていることは間違いないと思われる。

しかし、全体的に見ると、⁰細胞に移行した変異 mtDNA は短期間検出されるものの、やがてほとんど検出されなくなることが判った。おそらく、移行したミトコンドリアがマイトファジーにより大部分が細胞から排除された結果だと考えられた。しかし、⁰細胞と変異 mtDNA を有するがん細胞との共培養で、ごく一部の ⁰細胞中では mtDNA が生存・増殖に必要なコピー数にまで達し通常培地中で増殖できるようになることが明らかになった。なぜ少数の細胞に限られるかの解析が必要だが、共培養時の細胞数や培養時間によって生存・増殖できる細胞数が増える可能性が高いと思われる。同様な現象が野生型 mtDNA を有する細胞で起こりうるのかどうかを今後調べる必要がある。

ヒトがん細胞由来の変異 mtDNA が移入され通常培地中で増殖できるようになった ⁰A549 細胞の遊走能を調べると、変異の種類によっては、野生型 mtDNA が移入された細胞と比較して、遊走能が亢進していることが判った。これらの細胞は A549 細胞由来の同一の細胞核を有しているので、この変化は mtDNA の影響だと考えられる。細胞遊走能は浸潤や転移と関係することが知られており、変異 mtDNA の細胞間移行によってこれらの性質が変わる可能性が示唆される。実際の浸潤能や転移能を in vitro マトリゲルアッセイや動物実験で検討することが今後の課題である。

興味深いことに、ミトコンドリアの細胞間移行が腫瘍内のがん細胞 がん細胞間やがん細胞間質細胞間でも起こっていることを示す結果が得られた。もし CAF で病理性変異 mtDNA コピー数が増えると解凍系が亢進し、がん細胞に乳酸などの高エネルギー代謝産物を供給することになる。また、エフェクター T 細胞内で増えると細胞老化が起こることになり、抗腫瘍免疫が減弱する。これらの変化はがんの悪性度進展と密接に関連していることから、そのような変化が実際に腫瘍内で起きているかどうかを検討する必要もある。

一方、変異 mtDNA 内包 EV の放出を抑制する手段を見出すことはがん細胞の浸潤・転移の抑制につながるかもしれない。本研究ではエクソソーム分泌阻害剤 GW4869 が A3243G mtDNA を有する HeLa 細胞からの変異 A3243G mtDNA 内包 EV の放出を抑制することを見出した。加えて、A3243G を標的にした PI ポリアミドも放出を抑制することを見出した。この現象が A3243G 変異に特異的なものなのかは今後検証する必要があるが、このような EV 放出阻害剤の発見は今後の重要な研究課題になるとと思われる。

本研究で解明を目指した EV や TNT を介した転移促進性変異 mtDNA の低転移性細胞への伝搬と高転移性の賦与が証明されれば、全く新しい遠隔転移の促進機序が明らかになり、創薬、治療、転移予測の面から様々な発展が期待される。

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 Yao J, Takenaga K, Koshikawa N, Kida Y, Lin J, Watanabe T, Maru Y, Hippo Y, Yamamoto S, Zhu Y, Nagase H.	4. 巻 152 (5)
2. 論文標題 Anticancer effect of a pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium conjugate selectively targeting a common mitochondrial DNA cancer risk variant in cervical cancer cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 962-976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34319.	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 Tsuji K, Kida Y, Koshikawa N, Yamamoto S, Shinozaki Y, Watanabe T, Lin J, Nagase H, Takenaga K.	4. 巻 113(4)
2. 論文標題 Suppression of non-small-cell lung cancer A549 tumor growth by an mtDNA mutation-targeting pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium and a senolytic drug.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1321-1337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15290	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 Takenaga K, Koshikawa N, Nagase H.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Intercellular transfer of mitochondrial DNA carrying metastasis-enhancing pathogenic mutations from high- to low-metastatic tumor cells and stromal cells via extracellular vesicles.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Molecular and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12860-021-00391-5	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 Takenaga K, Koshikawa N, Akimoto M, Tatsumi Y, Lin J, Itami M, Nagase H.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 MCT4 is induced by metastasis-enhancing pathogenic mitochondrial NADH dehydrogenase gene mutations and can be a therapeutic target.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92772-1	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 Koshikawa N, Yasui N, Kida Y, Shinozaki Y, Tsuji K, Watanabe T, Takenaga K, Nagase H.	4. 巻 112(6)
2. 論文標題 A PI polyamide-TPP conjugate targeting a mtDNA mutation induces cell death of cancer cells with the mutation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2504-2512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14912	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8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本正義、越川信子、木田祐樹、渡部隆義、Lin Jason、竹永啓三、永瀬浩喜。
2. 発表標題 非小細胞肺癌を標的とした変異mtDNA標的PIP-TPPとBcl-xL阻害剤の併用療法の開発。
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS) 2012年度若手支援技術講習会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本正義、辻航平、越川信子、木田祐樹、渡部隆義、リンジェイソン、竹永啓三、永瀬浩喜。
2. 発表標題 変異mtDNA標的PIP-TPPとBcl-xL阻害剤の併用による非小細胞肺癌A549腫瘍のsenotherapy。
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 ヤオジーハン、竹永啓三、越川信子、木田祐樹、永瀬浩喜。
2. 発表標題 ミトコンドリアDNA中のSNPを標的にしたPIP-TPPによる子宮頸がん細胞特異的アポトーシスの誘導。
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 辻航平、竹永啓三、木田祐樹、越川信子、永瀬浩喜.
2. 発表標題 mtDNAを標的としたPIポリアミド-TPPによるA549肺がん細胞の細胞老化と老化細胞除去の誘導.
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 竹永啓三、越川信子、永瀬浩喜.
2. 発表標題 肺癌における転移促進性mtDNA ND遺伝子変異による乳酸トランスポーターMCT4の特異的発現促進.
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 竹永啓三、越川信子、永瀬浩喜.
2. 発表標題 がん細胞が遊離する細胞外小胞にはミトコンドリアDNAが包含される.
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 越川信子、竹永啓三、永瀬浩喜.
2. 発表標題 肺癌における転移促進性mtDNA ND遺伝子変異による乳酸トランスポーターMCT4の特異的発現促進.
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 竹永啓三、越川信子、永瀬浩喜.
2. 発表標題 細胞外小胞を介した細胞間ミトコンドリア移行.
3. 学会等名 第17回がんとハイポキシア研究会
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	越川 信子 (Koshikawa Nobuko) (90260249)	千葉県がんセンター(研究所)・がん遺伝創薬研究室・主任 上席研究員 (82504)	

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