

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07659

研究課題名(和文) 化学療法誘導性転移の新規分子機構の解明と予防法の確立

研究課題名(英文) Exploring novel mechanisms of chemotherapy-induced metastasis

研究代表者

坂本 毅治 (SAKAMOTO, Takeharu)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：70511418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞傷害性抗がん剤を用いた化学療法によりむしろがん転移が促進される可能性が報告されているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、マクロファージでがんの転移を促進することが知られているMint3という分子に着目し、Mint3欠損マウスを用いて化学療法誘導性転移を解析した。その結果、Mint3を欠損させたマウスでは化学療法誘導性転移が抑制されることが明らかとなった。さらなる解析の結果、化学療法により活性化したマクロファージがMint3依存的に肺胞II型上皮細胞に分子Xの発現を誘導し、分子Xががん細胞の転移を促進することで化学療法誘導性転移が誘導されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、詳細が不明であった化学療法誘導性転移の分子メカニズムの一端が明らかとなった。特に、マクロファージ 肺胞II型上皮細胞 がん細胞の細胞間相互作用が、肺への化学療法誘導性転移に関わることは、臓器特異性をもった化学療法誘導性転移機構があることを解明した点で学術的に重要な発見である。また、Mint3や分子Xを阻害することで化学療法誘導性転移が抑制されることから、術前化学療法時にこれら分子の阻害剤を併用することで、化学療法誘導性転移のリスクを下げる可能性があるため、今後の臨床応用に向けて社会的意義のある研究成果である。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that chemotherapy using cytotoxic anticancer agents may rather promote cancer metastasis, but the detailed mechanism is unknown. In this study, we focused on the molecule Mint3, which is known to promote cancer metastasis in macrophages, and analyzed chemotherapy-induced metastasis using Mint3-deficient mice. The results showed that chemotherapy-induced metastasis was suppressed in Mint3-deficient mice. Further analysis revealed that chemotherapy-induced metastasis is induced by Mint3-dependent induction of Molecule X expression in alveolar type II epithelial cells by chemotherapy-activated macrophages, and that Molecule X promotes cancer cell metastasis.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：転移 化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

現在、ドライバー変異に対する治療薬や免疫チェックポイント阻害剤など分子標的薬ががんの治療に目覚ましい効果を示している。しかしながら、ドライバー変異に対する分子標的薬の投与対象は特定の変異を有するがん患者に限られており、またいったんは治療によりがんが退縮するものの、新たな変異により抵抗性を獲得し再発することが多い。免疫チェックポイント阻害剤においても適応がん種が限られており、また現在最も治療効果の得られている悪性黒色腫においても適応患者の層別化が不十分なため治療効果が認められる患者が3割にとどまっている。

これらの分子標的薬が限られたがんに有効であるのに対し、**細胞傷害性の抗がん剤はその汎用性から、特定の治療標的分子を持たないトリプルネガティブ乳がんや転移したがんなど、多くのがんでいまだに第一選択薬として使用されている。**細胞傷害性の抗がん剤による化学療法では確かに腫瘍の縮小がみられるが、既知の副作用に加え、近年、**抗がん剤投与によりむしろ転移が促進される「化学療法誘導性転移」という概念が提唱され、抗がん剤の治療効果を下げの一因として着目されている** (Daenen LGM et al., Oncogene, 2014; Ebos JML, Can Res, 2015)。しかしながら、**化学療法誘導性転移のメカニズムの詳細は不明であり、有効な予防法が開発されていない。**

## 2. 研究の目的

報告者らは、これまでのがん微小環境と転移に関わる研究の中で、**転写因子 HIF の活性化分子として独自に Mint3 を同定し** (Sakamoto T et al., JBC, 2009)、Mint3 欠損マウスでは HIF 活性の低下に伴い炎症性モノサイトによる転移ニッチ形成能が抑制され、転移が低下することを明らかにしてきた (Hara T et al., PNAS, 2017)。この研究に関連して、抗がん剤投与による化学療法誘導性転移に Mint3 が関わるかについて予備実験を行ったところ、**実験的肺転移モデルにおいて、Mint3 KO マウスでは乳がんの化学療法誘導性転移がほぼ完全に抑制されることを偶然見出した。**また、予備検討の結果、これまでの研究で明らかにしていた炎症性モノサイトの機能低下による転移抑制だけでは、Mint3 欠損マウスの化学療法誘導性転移惹起不全を説明出来ないことから、**宿主 Mint3 が未知のメカニズムで化学療法誘導性転移の惹起に重要な役割を果たしていることが示唆された。**そこで本研究では、これらの偶然得られた知見をもとに**宿主 Mint3 による化学療法誘導性転移惹起のメカニズム解明を通じて、抗がん剤の治療ポテンシャルを最大化するための分子基盤の創造と化学療法誘導性転移の予防法の確立を目指す。**

## 3. 研究の方法

### マウス

動物実験は所属機関動物実験委員会の承認を得て実施した。野生型マウスとして 6-8 週齢の C57BL/6J マウスを日本クレア (Tokyo, Japan) から購入し、1 週間以上馴化させたのち実験に使用した。C57BL/6J バックグラウンドの Mint3 KO マウスおよび Mint3<sup>fl/fl</sup> マウスは、過去に論文報告したものを使用した (Hara T et al., JBC, 2011)。LysM-Cre マウスは Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, US) から購入した (stock no. 004781)。LysM-Cre マウスと Mint3<sup>fl/fl</sup> マウスを交配し、LysM-Cre; Mint3<sup>fl/fl</sup> マウスを作製した。マウスは 12 時間の明暗周期で自由飲水・摂食、SPF 環境下で飼育された。実験には 8-10 週齢のオス、メス両マウスを使用した。

### 化学療法誘導性肺転移モデル

Doxorubicin (6 mg/kg b.w.)、paclitaxel (20 mg/kg b.w.) をマウス腹腔内に投与し、4 日後にがん細胞 ( $4 \times 10^5$  cells) を尾静脈移植した。がん細胞移植後 14 日目の肺を取り出し、肺にできた転移結節数をカウントした。Naphthofluorescein は 100 mg/kg b.w. で投与した。Control IgG および分子 X 中和抗体は 500  $\mu$ g/kg b.w. で腹腔内投与した。骨髄移植実験では、マウスを X 線照射器で 950 rad の照射を行ったのち、 $1 \times 10^7$  cells の骨髄細胞を移植した。移植後 14 日間 1% vicciline を含む飲み水を自由飲水させたのち、化学療法誘導性肺転移実験に供した。

## 4. 研究成果

### (i) 宿主 Mint3 は化学療法誘導性肺転移に必須である

野生型マウス、Mint3 KO マウスに溶媒 (vehicle)、ドキソルピシン (DOX)、パクリタキセル (PAC) を腹腔内投与、4 日後に E0771 細胞を尾静脈移植し、移植後 14 日目のマウス肺の転移結節数を解析した (図 1A)。その結果、野生型マウスでは vehicle 前投与群に比べて、DOX、PAC 投与群では肺の E0771 細胞転移結節数が有意に増加し、化学療法誘導性転移が観察された (図 1B, C)。一方、Mint3 KO マウスでは、野生型マウスで観察された DOX、PAC 前投与による化学療法誘導性転移が全く観察されなかった (図 1B, C)。別のマウス乳がん細胞株 Py8119 細胞を用いた肺転移実験でも同様に、野生型マウスでは DOX、PAC の前投与により化学療法誘導性転移が誘導されるのに対し、Mint3 KO マウスでは化学療法誘導性転移が誘導されなかった (図 1D, E)。続いて Mint3 による HIF-1 活性化を阻害する化合物 naphthofluorescein (Naph) (Sakamoto T et al., Commun Biol, 2021) の投与実験を行った。野生型マウスに抗がん剤投与 6 時間前、ならびに抗がん剤投与後 24, 48, 72 時間に Naph を投与し、E0771 細胞の尾静脈移植を行ったところ (図 1F)、Naph

投与群では DOX、PAC による化学療法誘導性転移が抑制された(図 1G)。以上の結果から、宿主 Mint3 が化学療法誘導性肺転移に必須であることが明らかとなった。

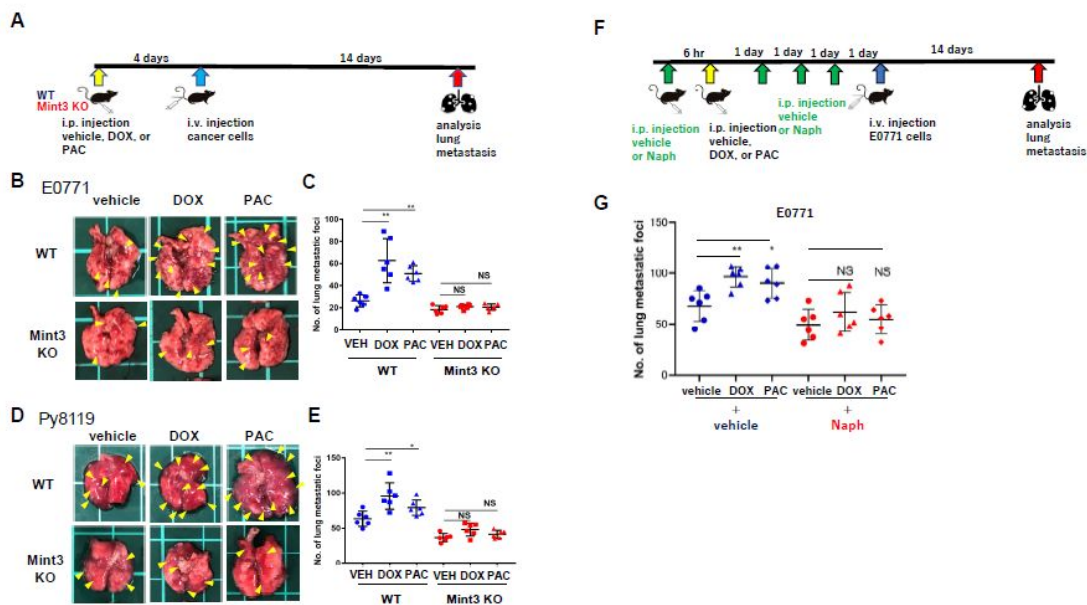


図 1. 宿主 Mint3 は乳がんの化学療法誘導性肺転移に必要である

A. 化学療法誘導性肺転移実験モデルのスキーム。B, C. E0771 細胞の化学療法誘導性転移。B. 代表的な肺転移写真。C. 肺転移結節数。D, E. Py8119 細胞の化学療法誘導性転移。B. 代表的な肺転移写真。C. 肺転移結節数。F. Mint3 阻害化合物 naphthofluorescein (Naph) 投与実験のスキーム。G. E0771 細胞の肺転移結節数。

### (ii) マクロファージにおける Mint3 が化学療法誘導性肺転移を促進する

次に化学療法誘導性肺転移に関わる Mint3 発現細胞の解析を行った。野生型マウスに野生型または Mint3 KO マウスの骨髄細胞を移植し、移植後 14 日目から (i) の実験と同様の化学療法誘導性肺転移の実験を行った(図 2A)。その結果、野生型の骨髄細胞を移植したマウスでは DOX、PAC の前投与により化学療法誘導性肺転移が起きたが、Mint3 を欠損した骨髄細胞を移植したマウスでは化学療法誘導性転移が生じなかった(図 2B)。続いてマクロファージ系細胞特異的 Mint3 KO マウス(Mint3 cKO マウス)を作製し、同様の化学療法誘導性肺転移実験を行った。その結果、Mint3 cKO マウス(LysM-Cre;Mint3<sup>fl/fl</sup>)では化学療法誘導性肺転移が生じなかった(図 2C)。以上の結果から、通常の肺転移と同様に、骨髄由来細胞、特にマクロファージにおける Mint3 の発現が化学療法誘導性肺転移の惹起に必要であることが明らかとなった。

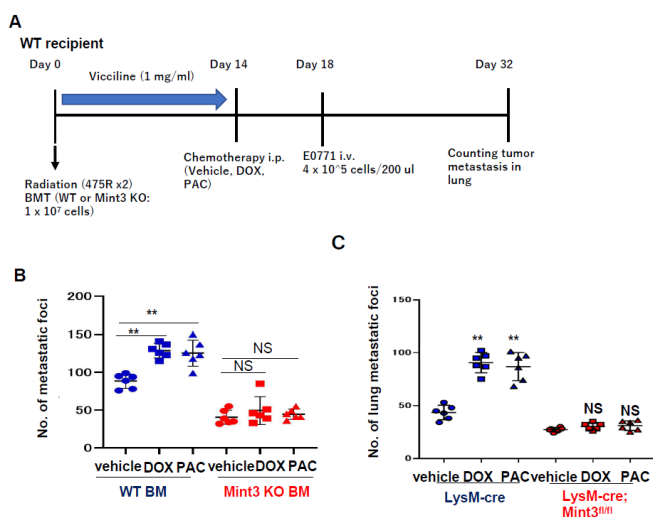


図 2. マクロファージ系細胞における Mint3 の発現が化学療法誘導性肺転移に必要である。

A. 骨髄移植実験のスキーム。B. 骨髄移植実験での E0771 細胞の肺転移結節数。C. マクロファージ系細胞特異的 Mint3 KO マウスでの E0771 細胞の肺転移結節数。

### (iii) 抗がん剤投与により Mint3 特異的に発現誘導される遺伝子の探索

次に、抗がん剤投与後の肺のトランスクリプトーム解析を行った(図 3A)。まず、野生型マウスの肺で、DOX、PAC 投与の両者で 1.5 倍以上に発現上昇・発現低下した遺伝子(抗がん剤応答遺伝子)を抽出し(図 3B, Step 1)次に DOX および PAC 投与マウス肺で、野生型と比べて Mint3 欠損マウスで遺伝子発現がともに上昇・低下していた遺伝子(Mint3 依存性遺伝子)を抽出した

ところ、野生型マウス肺で抗がん剤投与により発現上昇しかつ Mint3 KO マウス肺で発現が低下していた遺伝子 1 個（遺伝子 X）、野生型マウス肺で抗がん剤投与により発現低下しかつ Mint3 KO マウス肺で発現が低下していた遺伝子 1 個を同定した（図 3B, Step 2）。以後遺伝子 X に着目して解析を行った。

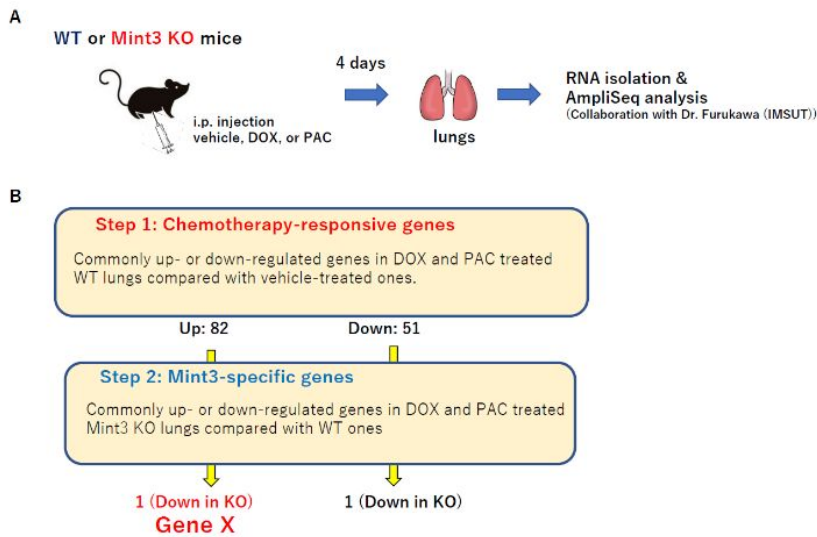


図 3. 抗がん剤投与により Mint3 特異的に発現誘導される遺伝子の探索

- A. 抗がん剤投与とマウス肺のトランスクリプトーム解析のスキーム。  
B. Mint3 依存的抗がん剤応答性遺伝子の抽出手順。

(iv) 分子 X は抗がん剤投与により Mint3 依存的に肺胞 II 型上皮細胞に発現誘導される

遺伝子 X が抗がん剤投与により宿主 Mint3 依存的に肺に発現誘導されるか、定量 PCR で再度検証実験を行った。その結果、野生型マウス肺では DOX、PAC 投与により X mRNA レベルが約 2-3 倍に上昇した。一方、Mint3 KO マウス肺では X mRNA レベルの有意な上昇は起きなかった（図 4A）。タンパクレベルでの分子 X の発現も同様であった（図 4B）。分子 X は分泌タンパクであるため、血中分子 X レベルを調べたところ、野生型マウスにおいても DOX、PAC 投与により血中 X タンパクレベルに有意な変化は観察されなかった（図 4C）。このことから、抗がん剤投与により誘導される X タンパクは肺局所にとどまることが示唆された。この X タンパクの産生細胞について免疫染色法で解析を行った結果、DOX、PAC 投与マウス肺で分子 X と Pro-SP-C の共染色像が観察された（図 4D）。以上の結果から、抗がん剤投与により、宿主 Mint3 依存的に発現誘導される分子 X は、肺胞 II 型上皮細胞で産生されることが明らかとなった。

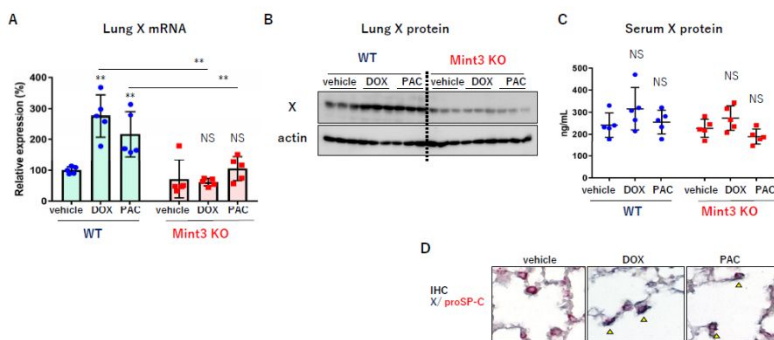


図 4. 分子 X は抗がん剤投与により肺胞 II 型上皮細胞に発現誘導される。

- A. 抗がん剤投与マウス肺における分子 X mRNA レベル。B. 抗がん剤投与マウス肺における分子 X タンパク発現レベル。C. 抗がん剤投与マウス血清中の分子 X タンパク発現レベル。D. 抗がん剤投与マウス肺の分子 X, proSP-C の免疫組織化学染色。

(v) 分子 X は宿主 Mint3 依存的な化学療法誘導性肺転移に必要である

続いて、分子 X が宿主 Mint3 依存的な化学療法誘導性肺転移に関わるかについて、分子 X の中和抗体を用いて解析を行った（図 5A）。その結果、野生型マウスにおいて DOX 投与による転移結節数の増加を有意に抑制した一方、Mint3 KO マウスでは、分子 X 中和抗体は DOX 未投与群、投与群ともに転移結節数に影響を与えなかった（図 5B）。以上の結果から、分子 X は Mint3 依存的な化学療法誘導性肺転移に必要であることが明らかとなった。

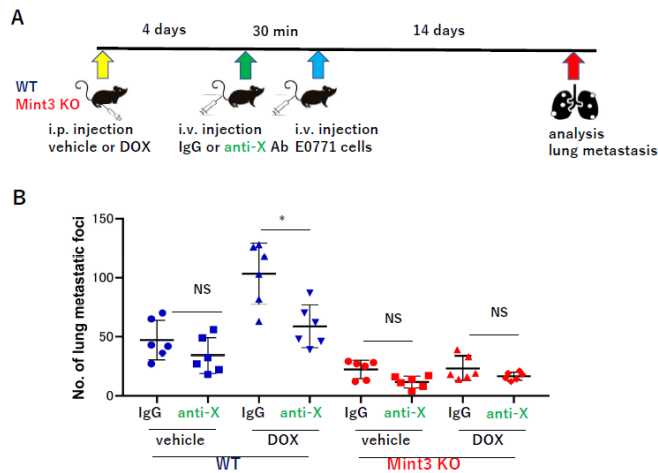


図5. マクロファージ系細胞における Mint3 の発現が化学療法誘導性肺転移に必要なものである。

A. 分子 X 中和抗体を用いた化学療法誘導性肺転移実験のスキーム。B. 分子 X 中和抗体を用いた化学療法誘導性肺転移実験での E0771 細胞の肺転移結節数。

(vi) がん細胞における分子 X の受容体 Y は化学療法誘導性肺転移に必要なものである

最後に、がん細胞における化学療法誘導性肺転移の際の分子 X 受容体の同定を行った。分子 X の主要な受容

体として受容体 Y、受容体 Z が報告されている。そこで、CRISPR/Cas9 を用いてそれぞれの遺伝子をノックアウトした E0771 細胞を作製し (図 6A, C) DOX、PAC 投与による化学療法誘導性肺転移を解析した。その結果、受容体 Y のノックアウトだけで E0771 細胞の化学療法誘導性肺転移が抑制された (図 6B, D)。以上の結果から、化学療法誘導性肺転移において、がん細胞における分子 X の主要な受容体は受容体 Y であることが明らかとなった。

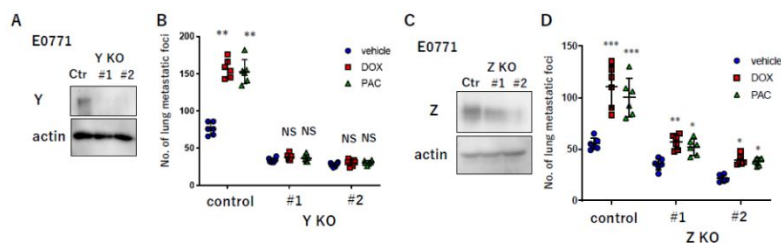


図6. がん細胞における分子 X の受容体 Y は化学療法誘導性転移に必要なものである。

A, 受容体 Y ノックアウト E0771 細胞での受容体 Y 発現。B. 受容体 Y ノックアウト E0771 細胞の肺転移結節数。C. 受容体 Z ノックアウト E0771 細胞

での受容体 Z 発現。D. 受容体 Z ノックアウト E0771 細胞の肺転移結節数。

以上、本研究により宿主 Mint3 を中心とした化学療法誘導性肺転移の分子機構が明らかとなった。本研究で得られた知見を図 7 にまとめる。

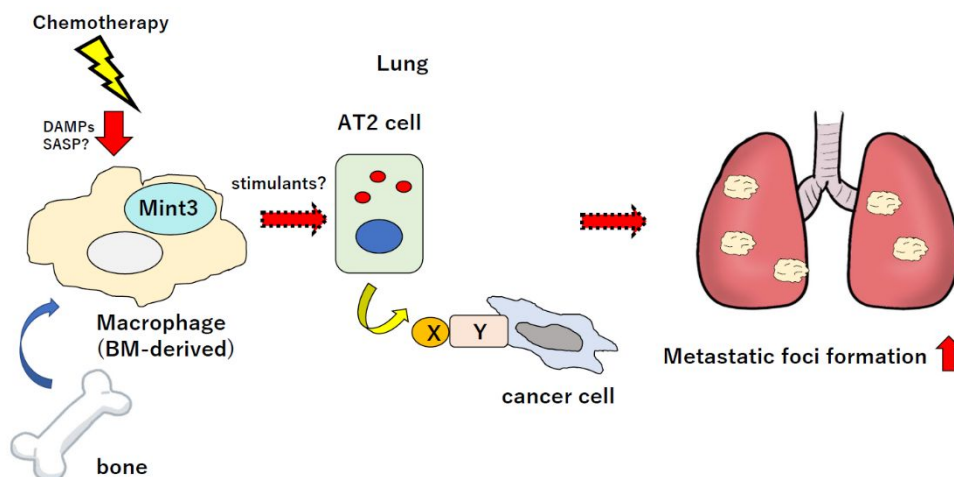


図7. 宿主 Mint3 依存的な化学療法誘導性肺転移の分子機構

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kasai Y, Gan SP, Funaki T, Ohashi-Kumagai Y, Tominaga M, Shiu SJ, Suzuki D, Matsubara D, Sakamoto T, Sakurai-Yageta M, Ito T, Murakami Y.	4. 巻 113
2. 論文標題 Trans-homophilic interaction of CADM1 promotes organ infiltration of T-cell lymphoma by adhesion to vascular endothelium.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1669-1678
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15307.	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 Liu X, Sato N, Shimosato Y, Wang TW, Denda T, Chang YH, Yabushita T, Fujino T, Asada S, Tanaka Y, Fukuyama T, Enomoto Y, Ota Y, Sakamoto T, Kitamura T, Goyama S.	4. 巻 113
2. 論文標題 CHIP-associated mutant ASXL1 in blood cells promotes solid tumor progression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1182-1194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15294.	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 Ten T, Nagatoishi S, Maeda R, Hoshino M, Nakayama Y, Seiki M, Sakamoto T, Tsumoto K.	4. 巻 297
2. 論文標題 Structural and thermodynamical insights into the binding and inhibition of FIH-1 by the N-terminal disordered region of Mint3.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 101304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2021.101304.	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 Sakamoto T, Fukui Y, Kondoh Y, Honda K, Shimizu T, Hara T, Hayashi T, Saitoh Y, Murakami Y, Inoue JI, Kaneko S, Osada H, Seiki M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Pharmacological inhibition of Mint3 attenuates tumour growth, metastasis, and endotoxic shock.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-02701-1.	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 Nakasuka F, Tabata S, Sakamoto T, Hirayama A, Ebi H, Yamada T, Umetsu K, Ohishi M, Ueno A, Goto H, Sugimoto M, Nishioka Y, Yamada Y, Tomita M, Sasaki AT, Yano S, Soga T.	4. 巻 4
2. 論文標題 TGF- $\beta$ -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02323-7.	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 Uematsu T, Tsuchiya K, Kobayashi N, Seiki M, Inoue JI, Kaneko S, Sakamoto T*.	4. 巻 12
2. 論文標題 Mint3 depletion-mediated glycolytic and oxidative alterations promote pyroptosis and prevent the spread of <i>Listeria monocytogenes</i> infection in macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03691-y.	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 坂本 毅治	4. 巻 39
2. 論文標題 MMPを標的としたがん微小環境改変治療法の可能性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 1962-1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Chung Y, Saitoh Y, Hayashi T, Fukui Y, Terada N, Seiki M, Murakami Y, Sakamoto T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Mint3 is dispensable for pancreatic and kidney functions in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100872.	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 Omori S, Wang TW, Johmura Y, ..., Sakamoto T (15番目), ..., Nakanishi M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metab	6. 最初と最後の頁 814-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006.	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 Kanamori A, Matsubara D, Saitoh Y, Fukui Y, Gotoh N, Kaneko S, Seiki M, Murakami Y, Inoue JI, Sakamoto T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Mint3 depletion restricts tumor malignancy of pancreatic cancer cells by decreasing SKP2 expression via HIF-1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6218-6230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01423-8.	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 Yoshino S, Matsui Y, Fukui Y, Seki M, Yamaguchi K, Kanamori A, Saitoh Y, Shimamura T, Suzuki Y, Furukawa Y, Kaneko S, Seiki M, Murakami Y, Inoue JI, Sakamoto T.	4. 巻 10
2. 論文標題 EXOSC9 depletion attenuates P-body formation, stress resistance, and tumorigenicity of cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 9275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66455-2.	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 坂本 毅治	4. 巻 53
2. 論文標題 炎症による転移の制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」2021年 2月号	6. 最初と最後の頁 12-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kamijo A, Saitoh Y, Sakamoto T, Kubota H, Yamauchi J, Terada N.	4. 巻 152
2. 論文標題 Scaffold protein Lin7 family in membrane skeletal protein complex in mouse seminiferous tubules.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 333-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01807-2.	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 Nasu K, Kawakami T, Shinohara A, Sakamoto T, Nangaku M.	4. 巻 35
2. 論文標題 Munc18-1-interacting protein 3 mitigates renal fibrosis through protection of tubular epithelial cells from apoptosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 576-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz177.	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 Terada N, Saitoh Y, Kamijo A, Yamauchi J, Ohno N, Sakamoto T.	4. 巻 1190
2. 論文標題 Structures and Molecular Composition of Schmidt-Lanterman Incisures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 181-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9636-7_12.	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 Yamada T, Saitoh Y, Kametani K, Kamijo A, Sakamoto T, Terada N.	4. 巻 158
2. 論文標題 Involvement of membrane palmitoylated protein 2 (MPP2) in the synaptic molecular complex at the mouse cerebellar glomerulus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 497-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-022-02137-6	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 Ozato Y, Kojima Y, . . . ., Sakamoto T, . . . ., Shimamura T, Mimori K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Spatial and single-cell transcriptomics decipher the cellular environment containing HLA-G+ cancer cells and SPP1+ macrophages in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 111929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111929	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 Ikeda J, Ohe C, Tanaka N, Yoshida T, Saito R, Atsumi N, Kobayashi T, Kinoshita H, Tsuta K, Sakamoto T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Hypoxia inducible factor 1 activator munc 18 interacting protein 3 promotes tumour progression in urothelial carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Transl Discov	6. 最初と最後の頁 e158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ctd2.158	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 Tanaka N, Sakamoto T. 11	4. 巻 11
2. 論文標題 Mint3 as a Potential Target for Cooling Down HIF-1 -Mediated Inflammation and Cancer Aggressiveness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11020549	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 Tabata S, Kojima Y, Sakamoto T, Igarashi K, Umetsu K, Ishikawa T, Hirayama A, Kajino-Sakamoto R, Sakamoto N, Yasumoto KI, Okano K, Suzuki Y, Yachida S, Aoki M, Soga T.	4. 巻 -
2. 論文標題 L-2hydroxyglutaric acid rewires amino acid metabolism in colorectal cancer via the mTOR-ATF4 axis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncogene	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/s41388-023-02632-7	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34件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 坂本毅治, 福井 優也, 近藤 恭光, 本田 香織, 清水 猛, 原 敏朗, 林 哲郎, 齊藤 百合花, 村上 善則, 井上 純一郎, 金子 周一, 長田 裕之, 清木 元治.
2. 発表標題 Mint3-FIH-1相互作用の薬理的阻害は腫瘍の増殖、転移、エンドトキシンショックを減弱させる
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植松崇之、土屋晃介、小林憲忠、清木元治、井上純一郎、金子周一、坂本毅治
2. 発表標題 Listeria monocytogenes感染におけるHIF-1活性化因子Mint3を介した宿主応答機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本毅治
2. 発表標題 がん微小環境の酸素センシング機構を標的とした創薬研究
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 植松崇之、土屋晃介、小林憲忠、坂本毅治
2. 発表標題 Listeria monocytogenes感染におけるHIF-1活性化因子Mint3を介した宿主応答機構の解析
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本毅治
2. 発表標題 宿主Mint3は肺において化学療法誘導性前転移ニッチ形成を促進する
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本毅治
2. 発表標題 Mint3はトリプルネガティブ乳がん細胞の腫瘍組織中での抗がん剤抵抗性を制御する
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 毅治
2. 発表標題 がん細胞と間質細胞での酸素センシング機構の制御はがん進展を制御する
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 毅治
2. 発表標題 Mint3はトリプルネガティブ乳がん細胞の腫瘍組織中での抗がん剤抵抗性を制御する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 毅治
2. 発表標題 がん組織特異的酸素センシング制御機構を標的とした創薬研究
3. 学会等名 AMED/BINDS 利用セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 毅治
2. 発表標題 宿主Mint3は化学療法誘導性転移を促進する
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本毅治
2. 発表標題 Mint3はSKP2発現を介して隣癌細胞の増殖を促進する
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 坂本毅治
2. 発表標題 乳がん化学療法誘導性肺転移の新規メカニズム
3. 学会等名 第3回 乳がん・転移若手研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤百合花, 中岡寛樹, 清木元治, 村上善則, 井上純一郎, 坂本毅治
2. 発表標題 がん細胞の3-Dコラーゲンゲル増殖に関わる遺伝子のゲノムワイドshRNAスクリーニング
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 坂本毅治, 福井優也, 原敏郎, 金森茜, 清木元治, 村上善則, 井上純一郎
2. 発表標題 宿主Mint3は化学療法による前転移ニッチ形成を促進する
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 福井優也, 林哲郎, 村上善則, 井上純一郎, 坂本毅治
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージにおけるHIF活性化因子Mint3の機能解析
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 坂本毅治, 福井優也, 清木元治, 村上善則, 井上純一郎
2. 発表標題 Host Mint3 promotes chemotherapy-induced metastasis
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 坂本毅治
2. 発表標題 Host Mint3 promotes metastatic niche formation
3. 学会等名 第3回がん代謝研究会若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeharu Sakamoto, Yuya Fukui, Yoshinori Murakami, and Jun-ichiro Inoue
2. 発表標題 Host Mint3 controls chemotherapy-induced pre-metastatic niche formation
3. 学会等名 Cell Symposia Hallmarks of Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植松崇之, 山崎大賀, 小林憲忠, 井上純一郎, 清木元治, 坂本毅治
2. 発表標題 Listeria monocytogenes感染におけるHIF-1活性化因子Mint3を介した自然免疫応答機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本毅治
2. 発表標題 化学療法誘導性転移の新規メカニズム
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 坂本毅治, 植松崇之
2. 発表標題 酸素センシング機構によるマクロファージ機能制御のがん、炎症性疾患における役割
3. 学会等名 第32回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中伯享, 坂本毅治
2. 発表標題 KRAS阻害剤ががん微小環境に与える影響に関する検討
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 毅治, 田中 伯享
2. 発表標題 化学療法誘導性肺転移の新規メカニズム
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中伯享, 坂本毅治
2. 発表標題 KRAS阻害剤に対する耐性と転移能に関する解析
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 岡田光, 山下太郎, 坂本毅治, 金子周一
2. 発表標題 Mint3は高分化型AFP陰性肝細胞癌に対する新規治療標的因子になり得る
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本毅治, 田中伯享, 山口貴世志, 松原大祐, 古川洋一
2. 発表標題 Mint3阻害はin vivoでトリプルネガティブ乳がんを化学療法感受性にする
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠井優, 坂本毅治, 伊東剛, 村上善則
2. 発表標題 T細胞リンパ腫と血管内皮細胞間における細胞接着分子CADM1のトランス・ホモ結合は臓器浸潤を促進する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中伯享, 坂本毅治
2. 発表標題 KRAS阻害剤ががん微小環境のリプログラミングにおよぼす影響に関する解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金森茜, 村上善則, 井上純一郎, 坂本毅治
2. 発表標題 Mint3は肺癌でHIF-1を介してSKP2を制御する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田純一, 田中伯享, 齊藤亮一, 小林恭, 木下秀文, 坂本毅治
2. 発表標題 Mint3は尿路上皮癌における予後不良因子である
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中伯享, 坂本毅治
2. 発表標題 がんにおける低酸素応答関連因子に対するKRAS阻害剤の影響
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本毅治, 田中伯享, 山口貴世志, 松原大祐, 古川洋一
2. 発表標題 Mint3の抑制はin vivoでトリプルネガティブ乳がんを化学療法感受性にする
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noritaka Tanaka, Takeharu Sakamoto
2. 発表標題 The collateral effects of KRAS inhibitors on tumor microenvironment
3. 学会等名 The 26th JFCR - ISCC (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikeda J, Ohe C, Tanaka N, Yoshida T, Saito R, Atsumi N, Kobayashi T, Kinoshita H, Tsuta K, Sakamoto T
2. 発表標題 HIF-1 activator Mint3 promotes tumor progression in urothelial carcinoma
3. 学会等名 第38回欧州泌尿器科学会議(EAU23 38th Annual EAU Congress) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 坂本毅治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医試薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 医学のあゆみ 第271巻9号「がん細胞・がん間質細胞特異的な酸素センシング機構を標的としたがん微小環境標的薬剤の開発」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>関西医科大学附属生命医学研究所がん生物学部門HP  <a href="https://take-sakamoto-lab.jimdosite.com/">https://take-sakamoto-lab.jimdosite.com/</a></p>
--

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