

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03517

研究課題名(和文) リゾリン脂質代謝酵素Gdpd3によるがん幹細胞のリポクオリティ制御

研究課題名(英文) Role of lysophospholipid metabolism enzyme Gdpd3 in regulating lipoquality in cancer stem cells

研究代表者

仲 一仁 (Kazuhito, Naka)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：70372688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年のリピドミクス解析の技術進展に伴い、様々な生命現象における脂質代謝の役割が解明されつつある。リゾリン脂質はグリセロール骨格に1本の脂肪酸エステル基を持つ脂質分子であり、シグナル伝達を担うセカンドメッセンジャーとして注目されている。本研究ではゲノム編集技術を用いてリゾリン脂質代謝酵素Gdpd3のノックアウト(KO)マウスを樹立し、慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞における機能解析を実施した。その結果、Gdpd3 KO CML幹細胞では自己複製能、及びTKI抵抗性が低下していることが判明した。従って、Gdpd3によるリゾリン脂質代謝はCML幹細胞の制御に必須な役割を担う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

慢性骨髄性白血病(CML)患者の治療はチロシinkinase阻害薬(TKI)の開発によって飛躍的な改善を遂げた。しかし、TKI治療だけでCMLは根治せず、TKI抵抗性の再発がおこることが重大な課題となっている。CML幹細胞はこのような再発の原因となることが知られている。本研究では、CML幹細胞の自己複製能の維持、及びTKI抵抗性にリゾリン脂質代謝酵素Gdpd3が重要な役割を担うことを解明した。従って、Gdpd3によるリゾリン脂質代謝はCML幹細胞の再発を克服するための新しい治療標的となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Although recent advance on lipidomics technology made it possible to quantitatively measure lipid components, little is known about biological role for how cancer cells govern lipid metabolisms. Here, we found that Gdpd3 gene encoding a lysophospholipase D enzyme was highly expressed in murine chronic myelogenous leukemia (CML) stem cells than hematopoietic stem cells, and that Gdpd3-deficient CML stem cells significantly decreased the disease-relapsing capacity in the transplanted animal in vivo. We found that the Gdpd3-deficiency decreased in the levels of certain lipid mediators in CML bone marrow cells by sophisticated lipidomics analysis, indicating that the lysophospholipid metabolism resulted in producing the lipid mediators. Our results firstly demonstrate that Gdpd3-mediated lysophospholipid metabolic pathway is responsible for the maintenance of CML stem cells, and thus point toward a new biological significance of lysophospholipid biosynthesis for cancer recurrence in vivo.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：CML幹細胞 リゾリン脂質 リゾフォスホリパーゼD Gdpd3 TKI抵抗性 再発 FOXO beta-catenin

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は正常幹細胞と類似の未分化性を有する細胞であり、大量のがん細胞を生み出す能力と抗がん剤治療に対する抵抗性を併せ持つことで再発や転移を引き起こす原因となると考えられている。このがん幹細胞から生み出されたがん細胞は高い増殖能を有するが、がん幹細胞自身は増殖能を低く抑えた特殊な低代謝状態を獲得することで、抗がん剤治療のような低栄養・ストレス環境下でも生存を維持することができる。慢性骨髄性白血病 *Chronic myelogenous leukemia (CML)* は造血幹細胞を起源とする幹細胞疾患であり、原因遺伝子としてフィラデルフィア染色体転座 *t(9;22)(q34;q22)* によって産生される *BCR-ABL1* が知られている。CML 患者の治療はチロシンキナーゼ阻害薬 (*Tyrosine kinase inhibitor; TKI*) メシル酸イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、並びにアシミニブの開発によって劇的に改善した。しかし、TKI 治療だけで CML を根治することは難しく、治療後の再発が臨床上の重大な課題となっている。CML のがん幹細胞 (**CML 幹細胞**) はこのような再発を引き起こす原因になることが知られており、CML 幹細胞の生存維持機構の解明や CML 幹細胞を根治する新しい治療法の開発が必要とされている。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに CML のマウスモデルを用いて、代謝制御に関わる転写因子 *Foxo3a* が CML 幹細胞の維持に重要な役割を担うことを報告した (*Naka et al., Nature* 2010)、また、CML 幹細胞内での栄養素や代謝産物のメタボローム解析を行い、CML 幹細胞は生存維持に必要な栄養素としてジペプチドを吸収していることを発見した (*Naka et al., Nat Commun* 2015)。さらに、RNA-Sequence によって CML 幹細胞に特異的な遺伝子発現を解析した結果、**リゾリン脂質代謝酵素 *Gdgd3*** が高発現していることを発見した。*Gdgd3* は、リゾリン脂質の極性基を加水分解して **LPA** を産生するリゾホスフォリパーゼ D 活性を持つ酵素として知られている。一般に、リン脂質はグセロール骨格において 2 本の脂肪酸エステル基と 1 本の極性基をもつことで脂質二重膜を構成するが、リゾリン脂質は 1 つの極性基と 1 つの脂肪酸エステル基を有していることからリン脂質生合成の中間体に位置付けられてきた。しかし、近年、これらのリゾリン脂質や LPA は親水性が高く、それ自身も生理活性を有する新しいセカンドメッセンジャーとして注目されている。本研究では、リゾリン脂質代謝を担う *Gdgd3* 遺伝子のノックアウト(KO)マウスを樹立し、この *Gdgd3* KO マウス由来の CML のマウスモデルを構築して、生体内での CML 幹細胞の維持におけるリゾリン脂質代謝酵素 *Gdgd3* の役割の解明を目的とする研究を行った。

3. 研究の方法

Gdgd3 ノックアウトマウス由来 CML モデルの樹立

マウス受精卵のゲノム編集技術により *Gdgd3*KO マウスを樹立した (セツロテック社に委託)。この *Gdgd3* KO マウスの骨髄より単核細胞を取得し、抗 CD4 (L3T4)、抗 CD8 (53-6.7)、抗 B220 (RA3-6B2)、抗 TER119 (Ly-76)、抗 Gr-1 (RB6-8C5)、抗 *Mac1* (M1/70)、抗 *Sca-1* (E13-161.7)、並びに抗 *c-Kit* (2B8) 抗体を用いた染色を行った。これらの細胞から、セルソーター (FACS Aria III BD 社)を用いて、マウス造血幹細胞 (*cKit⁺Scal⁺Linage⁻*細胞; KSL 細胞)を純化した。この KSL 細胞にレトロウイルスベクター

一を用いて *BCR-ABL1-EGFP* 遺伝子を導入した。別途取得したマウス (C57BL/6) の骨髓単核細胞 (マウス 1 匹当たり 5×10^5 細胞) と共に、放射線 (9.5Gy) 照射を行ったレシピエントマウス (C57BL/6) に尾静脈注射により移植を行なって、CML のマウスモデルを構築した (1 次移植)。

次いで、CML 幹細胞の白血病発症能力を解析するため、上記の 1 次移植マウスより CML 幹細胞を純化してレシピエントマウスに 2 次移植を行った。1 次移植において CML を発症したマウスの骨髓、及び脾臓より単核細胞を取得し、CML 幹細胞を含む *BCR-ABL1-EGFP⁺KSL* 細胞を純化した。これらの細胞を、上述と同様の方法により、放射線照射したレシピエントマウス (C57BL/6) に 2 次移植を行った。このマウスの生存期間を 90 日間解析して、CML 幹細胞の白血病発症能力の比較解析を行った。

さらに、CML 幹細胞の TKI 抵抗性における *Gdpd3* の役割を明らかにするため、CML 幹細胞の 1 次移植モデルに対して、TKI の投与を行い、CML の再発を解析した。上記の野生型・*Gdpd3* KO CML モデルに対して、人工胃液 (組成, 993ml 蒸留水, 2.0g NaCl, 7ml 濃塩酸, 3.2g ペプシン) 中でダサチニブ (5 mg/Kg, ブリストルマイヤーズ) を、移植後 8 日から 60 日まで経口投与し、マウスの生存期間 (再発) の解析を行った。

Gdpd3 KO テトラサイクリン制御型 CML マウス由来の長期 CML 幹細胞の純化

Gdpd3 KO マウス由来のテトラサイクリン制御型 CML マウス (tet-CML) モデルを樹立し、未分化な長期 CML 幹細胞の解析を行った。tet-CML マウスモデルは、幹細胞特異的にテトラサイクリン制御性転写活性化因子 (tTA) を発現する *Scl-tTA* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6209) と、tTA によって *BCR-ABL1* 遺伝子の発現をコントロール出来る *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6202) の 2 系統のトランスジェニックマウスからなる CML マウスモデルである。この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスはテトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリン (Dox) (20mg/l; Sigma 社) の投与により *BCR-ABL1* の発現を抑制し、Dox 投与を中止することで *BCR-ABL1* を発現させて CML の発症を誘導することができるテトラサイクリン制御型 CML マウスモデルとして汎用されている。

上記の *Gdpd3* KO マウスと *Scl-tTA*、及び *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスの交配を行い、*Gdpd3* KO・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* マウスを樹立した。野生型、並びに *Gdpd3* KO・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスの Dox 投与を中止し、5 週間後、CML マウスモデルを得た。次いで、これらの CML の発症誘導を行った野生型、並びに *Gdpd3* KO・*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウスから骨髓単核球を取得し、未分化な長期 CML 幹細胞を得るため、抗 CD4 (L3T4)、抗 CD8 (53-6.7)、抗 B220 (RA3-6B2)、抗 TER119 (Ly-76)、抗 Gr-1 (RB6-8C5)、抗 Mac1 (M1/70)、抗 Sca-1 (E13-161.7)、抗 c-Kit (2B8)、抗 CD150/SLAM (TC15-12F12.2)、抗 CD48 (HM48-1)、並びに抗 CD135/Ftk2 (A2F10) 抗体を用いた染色を行った。これらの染色を行った細胞から、セルソーターを用いて長期 CML 幹細胞を含む *CD150⁺CD48⁺CD135⁺KSL* 細胞を単離した。

細胞周期分布の解析

生体内における CML 幹細胞の細胞増殖能の制御における *Gdpd3* の役割を明らかにするため、1 次移植 CML マウスモデルに対して Bromodeoxyuridine (BrdU) のパルスラベ

ルを行い、CML 幹細胞における BrdU の取り込みを解析した。野生型・*Gdpd3* KO CML マウスモデルに対して、BrdU (100 mg /Kg; Sigma 社) の腹腔内投与を行い、3 時間後、マウス脾臓より単核細胞を分離して、EGFP⁺KSL 細胞の sorting を行なった。この CML 幹細胞を固定後、抗 BrdU-FITC 抗体 (1:500, Clone # 3D4, BD Biosciences) と 7-AAD (BD Biosciences) による染色を行い、フローサイトメトリーを用いて BrdU 陽性細胞の頻度を解析して、CML 幹細胞における細胞周期を解析した。

In vitro での CML 幹細胞のコロニー形成能の解析

OP-9 ストローマ細胞 (ATCC[®], CRL-2749) 上、CML 幹細胞を共培養したのちに、メチルセルロース半固形培地を用いて *in vitro* で維持された CML 幹細胞のコロニー形成能の解析を行った。まず、OP-9 ストローマ細胞 100,000 細胞を 24 ウェルプレートで 1 日間培養した。この細胞上にマウス CML 幹細胞 1,500 細胞を加えた。さらに、この培養液に Ginkgolide B (Selleck biotech 社, 最終濃度 2, 5, 10 μ M) を添加し、3%酸素濃度条件下、3 日間、37 $^{\circ}$ C で培養を行った。この後に OP-9 ストローマ細胞上で維持された CML 幹細胞を回収し、リン酸緩衝液を用いて残存する化合物を洗浄後、メチルセルロース半固形培地 (GFM3434; Stem cell technology 社) 中、3%酸素濃度条件下、37 $^{\circ}$ C で 1 週間培養して、コロニー形成能を評価した。さらに、イマチニブ含有条件下、*in vitro* での CML 幹細胞のイマチニブ抵抗性の解析を行った。

4. 研究成果

上記のごとく、RNA-Sequence によって CML 幹細胞に特異的な遺伝子発現を解析した結果、リゾリン脂質代謝酵素 *Gdpd3* が高発現していることを発見した。そこで、マウス正常造血幹細胞と CML 幹細胞との間でリアルタイム qRT-PCR 解析を行い、CML 幹細胞のなかでも最も未分化とされる長期 CML 幹細胞において *Gdpd3* が高発現していることを確認した。次いで、マウス *Gdpd3* 遺伝子を標的とする siRNA を合成し、CML 幹細胞に導入後、低酸素 (3%O₂ 濃度) 環境下、メチルセルロース半固形培地中でコロニー形成能の解析を行った。その結果、*Gdpd3* siRNA を導入した CML 幹細胞はコロニー形成能が低下していることが明らかとなった。

そこで、ゲノム編集技術により *Gdpd3* KO マウスを樹立して、生体内における CML 幹細胞の機能解析を行った。野生型・*Gdpd3* KO マウスから造血幹細胞を純化し、ヒト CML の原因遺伝子である *BCR-ABL1* 遺伝子を導入後、放射線照射を行ったレシピエントマウスに移植して CML のマウスモデルを構築した。この 1 次移植 CML マウスモデルを用いた解析において、*Gdpd3* KO CML 幹細胞を移植したマウスは、野生型マウス由来 CML 幹細胞を移植したマウスと同様の CML 発症能を有していた。ところが、これらのマウスから CML 幹細胞を純化して 2 次移植を行った結果、野生型 CML 幹細胞では CML 発症能が維持されていたのに対して、*Gdpd3* KO CML 幹細胞は CML 発症能を喪失していることが明らかとなった。さらに、これらの 2 次移植を行ったマウスでの CML 幹細胞の細胞数を解析した結果、野生型 CML 幹細胞では CML 幹細胞が維持されているのに対して、*Gdpd3* KO CML 幹細胞では CML 幹細胞が失われていることが明らかとなった。これらの結果から、*Gdpd3* によるリゾリン脂質代謝は、CML 幹細胞の長期間の維持に重要な役割を担うことが判明した。

次いで、CML 幹細胞の長期間の自己複製能の維持における *Gdpd3* の役割を明らかに

するため、*Gdgd3* KO 幹細胞において CML 幹細胞の維持に必須な細胞周期の休眠状態 (G0 期)での制御を解析した。上記の野生型・*Gdgd3* KO CML 幹細胞の 1 次移植を行った CML 発症マウスに対して BrdU のパルスラベルを行い、生体内での CML 幹細胞における細胞周期分布の解析を行った。その結果、野生型 CML 幹細胞と比較して、*Gdgd3* KO CML 幹細胞では DNA 合成期 (S 期) の細胞頻度が増加していることが判明した。また、蛍光免疫染色を行い、細胞増殖に関わる Akt と S6 リボソーマルタンパク質のリン酸化状態を解析した。その結果、野生型マウス由来の CML 幹細胞では Akt や S6 のリン酸化が低下しているのに対して、*Gdgd3* KO マウス由来の CML 幹細胞では、Akt と S6 のリン酸化レベルが亢進していることが明らかとなった。従って、*Gdgd3* KO CML 幹細胞では PI3K-Akt-mTORC1 経路が活性化して細胞周期の S 期の細胞頻度が増加していると考えられる。興味深いことに、野生型 CML 幹細胞において、幹細胞性の未分化性の維持に関わる Foxo3a が細胞核に局在して活性化状態にあることが判明した。それに対して *Gdgd3* KO CML 幹細胞では Foxo3a は細胞核から細胞質へと排出され、活性を喪失していることが明らかとなった。また、野生型 CML 幹細胞では Foxo3a と β -catenin との相互作用が検出されたが、*Gdgd3* KO CML 幹細胞では Foxo3a と β -catenin との相互作用が低下していた。

さらに、野生型・*Gdgd3* KO CML 幹細胞を用いて、CML 幹細胞の TKI 抵抗性における *Gdgd3* の役割を解析した。上記の CML 幹細胞を移植したマウスに対して TKI ダサチニブを投与して、マウスの生存期間 (再発) を解析した。その結果、野生型マウス由来の CML 幹細胞を移植したマウスでは、移植から 90 日で再発を起こしてマウスは死亡した。それに対して、*Gdgd3* KO CML 幹細胞を移植したマウスでは、ダサチニブ治療後の白血病発症能が低下し、生存期間が延長していることが判明した。これらの野生型・*Gdgd3* KO マウス由来の CML 幹細胞を移植したマウスにおいて、ダサチニブ投与後に残存している TKI 抵抗性 CML 幹細胞の解析を行った。その結果、野生型マウス由来の CML 幹細胞はダサチニブ投与後も残存しているのに対して、*Gdgd3* KO マウス由来の CML 幹細胞は、ダサチニブ投与後、減少していることが明らかとなった。

これらの野生型、及び *Gdgd3* KO CML 幹細胞における脂質代謝産物の解析を行った結果、血小板活性化因子 (PAF) 経路が低下していることが明らかとなった。そこで、PAF 経路に関わる Ginkgolide B (Selleck Chem 社) を用いて CML 幹細胞の抑制効果を解析した。テトラサイクリン誘導型 CML マウスモデル (Scl-tTA・tetO-BCR-ABL1 ダブルトランスジェニックマウス) から最も未分化な長期 CML 幹細胞を純化し、生体内環境を模倣した OP-9 ストローマ細胞との共培養を用いて CML 幹細胞に対する Ginkgolide B の抑制効果の解析を行った。その結果、Ginkgolide B 処理によって CML 幹細胞のコロニー形成能が低下していることが判明した。さらに、TKI (イマチニブ・ダサチニブ) 存在下、Ginkgolide B の処理を行うと、TKI 抵抗性 CML 幹細胞が低下することが明らかとなった。従って、PAF 経路は、*Gdgd3* の下流で CML 幹細胞の自己複製能の維持や TKI 抵抗性に関わっており、*Gdgd3* の下流の代謝経路を抑制する CML 幹細胞の治療標的となると考えられる。

以上の結果から、*Gdgd3* によるリゾリン脂質代謝は CML 幹細胞の未分化性の維持、並びに TKI 抵抗性に重要な役割を担うことが明らかとなった。本研究成果を基盤として、今後、CML 幹細胞特異的なリゾリン脂質代謝経路の解明、及びこれらを標的とする副作用の少ない CML 幹細胞に特異的な治療法の開発へと発展させる計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kawakami S, Tsuma-Kaneko M, Sawanobori M, Uno T, Nakamura Y, Matsuzawa H, Suzuki R, Onizuka M, Yahata T, Naka K, Ando K, Kawada H	4. 巻 12
2. 論文標題 Pterostilbene downregulates BCR/ABL and induces apoptosis of T315I-mutated BCR/ABL-positive leukemic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-04654-1	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 Masuda T, Maeda S, Shimada S, Sakuramoto N, Morita K, Koyama A, Suzuki K, Mitsuda Y, Matsuo H, Kubota H, Kato I, Tanaka K, Takita J, Hirata M, Karaoke T, Nakahata T, Adachi S, Hirai H, Mizuta S, Naka K, Imai Y, Kimura S, Sugiyama H, Kamikubo Y	4. 巻 113
2. 論文標題 RUNX1 transactivates BCR ABL1 expression in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 529 ~ 539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15239	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 Jang H-J*, Woo YM*, Naka K*(*contributed equally), Park J-H, Han H-J, Kim H-J, Kim S-H, Ahn JS, KimTH, Kimura S, Zarabi S, Lipton JH, Minden MD, Jung CW, Kim H-J, Kim J-W, Kim DDH.	4. 巻 13
2. 論文標題 Statins Enhance the Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia when Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5543 ~ 5543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13215543	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 Naka K	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of Lysophospholipid Metabolism in Chronic Myelogenous Leukemia Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3434 ~ 3434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13143434	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 Naka K	4. 巻 113
2. 論文標題 New routes to eradicating chronic myelogenous leukemia stem cells by targeting metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 648 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03112-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 仲 一仁	4. 巻 79
2. 論文標題 慢性骨髄性白血病幹細胞	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1769-1775
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 仲 一仁	4. 巻 278
2. 論文標題 慢性骨髄性白血病幹細胞におけるリゾリン脂質代謝	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 716-717
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 Naka K. (Corresponding author), Ochiai R., Matsubara E., Kondo C., Yang K.-M., Hoshii T., Araki M., Araki K., Sotomaru Y., Sasaki K., Mitani K., Kim D.-W., Ooshima A., Kim S.-J.	4. 巻 11
2. 論文標題 The lysophospholipase D enzyme Gdpd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 4681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18491-9.	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 Ukai S., Honma R., Sakamoto N., Yusuke Yamamoto Y., Thang P.Q., Harada K., Takashima T., Taniyama D., Asai R., Fukada K., Naka K., Tanabe K., Ohdan H., Yasui W.	4. 巻 39
2. 論文標題 Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids; KHDRBS3 contributes to the attainment of features of cancer stem cell	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 7265-7278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01492-9	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 Sakamoto N., Sekino Y., Fukada K., Thang P.Q., Honma R., Taniyama D., Ukai S., Takashima T., Hattori T., Naka K., Tanabe K., Ohdan H., Yasui W.	4. 巻 23
2. 論文標題 Uc.63+ contributes to gastric cancer progression through regulation of NF-kappaB signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 863-873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01070-8.	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 Ukai S, Sakamoto N, Taniyama D, Harada K, Honma R, Maruyama R, Naka K, Hinoi T, Takakura Y, Shimizu W, Ohdan H, Yasui W.	4. 巻 112
2. 論文標題 KHDRBS3 promotes multi-drug resistance and anchorage-independent growth in colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1196-1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14805	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 仲 一仁	4. 巻 275
2. 論文標題 FOXOによるがん幹細胞の制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 397-403
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 仲 一仁	4. 巻 82
2. 論文標題 CML幹細胞研究の最前線	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 271-277
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 Tamai M, Fujisawa S, Nguyen Thao TT, Komatsu C, Kagami K, Kamimoto K, Omachi K, Kasai S, Harama D, Watanabe A, Akahane K, Goi K, Naka K, Kaname T, Teshima T, and Inukai T	4. 巻 30
2. 論文標題 Generation of Philadelphia chromosome in human leukemia by DNA breaks on the BCR and ABL1 genes using CRISPR/Cas9 system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 38-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-022-00522-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 -

〔学会発表〕 計12件(うち招待講演 4件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 Lipid Metabolism Specific to CML Stem Cells
3. 学会等名 The 12th Japanese Society of Hematology International Symposium 2021, Kamakura, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 The lysophospholipid metabolism enzyme Gdpd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The lysophospholipid metabolism enzyme Gdpd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells, FASEB Science Research Conference "The Lysophospholipid and Related Mediators Conference, Ireland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 CML幹細胞の脂質代謝メカニズム
3. 学会等名 第1回 Basic and Clinical Researcher 支援セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka, Ryosuke Ochiai, Eriko Matsubara, Chie Kondo, Kyung-Min Yang, Akira Ooshima and Seong-Jin Kim
2. 発表標題 Lysophospholipid metabolism is essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 The lysophospholipid metabolism enzyme Gpd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 23rd Annual John Goldman E-Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 リゾリン脂質代謝によるCML幹細胞の制御メカニズム
3. 学会等名 第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka
2. 発表標題 The lysophospholipid metabolism enzyme Gpd3 maintains chronic myelogenous leukemia stem cells.
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 Shoichi Ukai, Naoya Sakamoto, Ririno Honma, Daiki Taniyama, Quoc Thang Pham, Tsuyoshi Takashima, Kenji Harada, Kazuhiro Naka, Kazuaki Tanabe, Hideki Ohdan, Wataru Yasui
2. 発表標題 Establishment and molecular biological analysis of 5-FU resistant gastric cancer organoids
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 仲 一仁
2. 発表標題 CML幹細胞の脂質代謝メカニズム
3. 学会等名 島津テクノリサーチWebinar
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Naka, Ryosuke Ochiai, Eriko Matsubara, Chie Kondo, Kyung-Min Yang, Akira Ooshima and Seong-Jin Kim,
2. 発表標題 Lysophospholipid metabolism is essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 リゾリン脂質代謝によるCML幹細胞の未分化性維持機構
3. 学会等名 第95回 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲 一仁
2. 発表標題 G protein-coupled receptor 48 (Gpr48)/Lgr4 is essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells
3. 学会等名 The 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 仲 一仁	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 572
3. 書名 EBM 血液疾患の治療 2023-2024	

〔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	坂本 直也 (Sakamoto Naoya) (20571798)	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)	

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