

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07207

研究課題名（和文）癌ゲノムデータベース解析に基づいた癌幹細胞における新規解糖系制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of a novel regulatory axis of glycolysis in cancer stem cells based on cancer genomics database analysis

研究代表者

秋本 和憲 (Akimoto, Kazunori)

東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・教授

研究者番号：70285104

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）：新規解糖系制御機構（本機構）の詳細として、PKC による転写調節因子Xの直接リン酸化がプロテアソーム分解から回避することでXタンパク質の細胞内での安定化に関わること及び本機構がALDH1陽性乳癌細胞における解糖系とペントースリン酸経路の主要調節機構の一つであることを明らかにした。更に派生した研究成果として、本機構がALDH1陽性癌幹細胞の非対称分裂に関与することを明らかにするとともに乳癌の新たな層別化が進んだ。一連の研究成果は、癌幹細胞の糖代謝機構や薬物代謝機構の研究の進展に寄与するとともに、新たな癌のバイオマーカーや分子標的薬の開発に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

公共の癌ゲノムデータベース解析を起点にしてデータサイエンス手法（主に統計学的手法とバイオインフォマティクス）と癌生物学的手法を融合するかたちで研究を進めた。一連の研究成果は、乳癌の新たな層別化とともに、癌幹細胞の糖代謝機構や薬物代謝機構の研究の進展に寄与する。本研究で用いたアプローチはグローバルで蓄積しつつある公共のビッグデータや医療データの解析研究に新たな切り口を提供するとともに、癌の新たなバイオマーカーや分子標的の同定に役立ち、癌治療における新たな診断法や治療薬の開発に貢献する。

研究成果の概要（英文）：It is revealed the details of a new glycolytic regulatory mechanism. Specifically, direct phosphorylation of transcription factor X by PKC is involved in the intracellular stabilization of protein X by avoiding proteasomal degradation, and that this mechanism is related to the glycolytic and pentose phosphate pathways and was one of the major regulatory mechanisms of their pathways in ALDH1-positive breast cancer stem cells. In addition, it was also revealed that the novel mechanism is involved in the asymmetric cell division of ALDH1-positive cancer stem cells, and a new stratification of breast cancer has also progressed. The series of the results will contribute to the detailed understanding on the glycolytic and drug metabolisms of cancer stem cells, as well as the development of new biomarkers and molecular targeted drugs for cancer.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：癌の層別化 公共の癌ゲノムデータ 癌幹細胞 解糖系 データサイエンス手法

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

癌患者の治療情報やゲノム情報等に基づいて精密な医療を提供する癌ゲノム医療が始まった。しかしながら現状は、限られた種類の遺伝子変異パネルに依拠しており、精密な医療提供の範囲に限界がある。癌ゲノム医療の進展のためには、更なる有用な遺伝子変異情報に加え、遺伝子発現パターン等の情報も加味して、詳細に癌患者を分類（層別化）する必要がある。そのためにも、癌ゲノムデータ解析によって抽出した事象と癌との因果関係を証明することが重要となる。

癌のたねである癌幹細胞は、通常の抗癌剤や放射線治療に対して耐性があり、転移や再発の原因となる。そのため、癌ゲノムデータ解析により、癌幹細胞の生存機構に関与する候補遺伝子を抽出し、その詳細な分子機構を明らかにすることは、重要な課題である。一方、解糖系は癌細胞で亢進（Warburg 効果）しており、癌細胞の生存等に重要な役割を果たしている。癌幹細胞においても、非癌幹細胞の癌細胞に比較して解糖系が亢進していることが分かってきた。しかしながら、癌幹細胞における解糖系の亢進が癌幹細胞の生存にどのような役割を果たすかについての詳細は不明な点が多く、その詳細の解明は、将来の癌幹細胞を標的とした治療法の開発や患者層別化を行うために重要である。

申請者は、癌ゲノムデータ解析（乳癌 1904 検体）に起因した詳細な分子機構の解析から、癌幹細胞マーカーである ALDH1 の発現と活性が高い ALDH1 陽性癌幹細胞の生存機構として、PKC $\lambda$  依存的な転写調節因子 X の Y 位 Serリン酸化を介した PFKP 遺伝子発現制御機構（PKC $\lambda$ -X axis、以下「本 axis」）の存在を明らかにしつつある。具体的には、①PKC $\lambda$  依存的な活性酸素種 ROS 産生抑制を介した ALDH1 陽性癌幹細胞の生存機構の存在、②その生存機構に解糖系分子 PFKP が関与すること、③この PFKP 遺伝子発現制御に、転写因子 X が関与すること、④その制御に PKC $\lambda$  依存的な X の Y 位 Serリン酸化が関与することである。しかしながら、未解決課題として次の3つが残った。課題(1)PKC $\lambda$  依存的な X の Y 位 Serリン酸化の X 機能における役割、課題(2)癌幹細胞代謝系におけるこの axis の位置付け、課題(3)癌患者におけるこの axis の意義付け——であり、これら未解決課題の解明に取り組み、複雑な癌幹細胞代謝機構の新たな側面を明らかにすることは、患者層別化や新しい治療法の開発に寄与する可能性を秘め、より精密な癌ゲノム医療の発展につながる。

### 2. 研究の目的

本申請研究では、上記未解決課題の解明に取り組み、複雑な癌幹細胞代謝機構の新しい側面を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 課題(1) PKC $\lambda$ 依存的な X の Y 位 Serリン酸化の X 機能における役割

- ① 転写調節因子 X の Y 位 Serリン酸化を検出するリン酸化抗体を作成し、PKC $\lambda$  が転写調節因子 X を直接リン酸化するか否かについて精製酵素を用いた生化学的実験により検証した。
- ② Y 位 Ser のリン酸化による標的遺伝子の転写調節領域への結合能への関与を明らかにするために、Y 位 Ser のリン酸化を模擬する Glu に置換した X 変異体 (X-SE) や Y 位 Ser を Ala に置換した変異体 (X-SA) を用いて ChIP 法により標的遺伝子 PFKP への結合能の変化を調べた。
- ③ 複数箇所のリン酸化依存的に X が核移行したり、細胞質でユビキチン-プロテアソーム系による分解から回避したりすることが報告されているが、同定した X の Y 位リン酸化の役割は不明である。X-SE や X-

SAを用い核移行の変動、プロテアソーム阻害剤による各変異体のタンパク質量の変動、タンパク質合成阻害剤存在下におけるX変異体 タンパク質の時間依存的なタンパク質量の変化を調べた。

#### 課題（2）PKC $\lambda$ -転写調節因子X axis（本axis）の癌幹細胞代謝系における役割の解明

- ① 本axisの標的遺伝子についてPFKP以外の解糖系遺伝子発現に関与するか否かについてデータサイエンス手法により候補遺伝子を抽出し、ChIP法とsiRNAを用いた機能阻害実験により検証した。
- ② ALDH1陽性癌幹細胞の解糖系以外の代謝経路における本axisの役割について、PKC $\lambda$ 機能阻害による生化学実験、細胞生物学的実験手法により調べた。特に解糖系傍経路、ミトコンドリアでの TCA 回路・電子伝達系と薬物代謝酵素であるALDH1による細胞内アルデヒド代謝における本axisの役割について検証した。

#### 課題（3）癌患者における本 axis の役割の解明

- ① 公共の乳癌ゲノムデータベース [ (TCGA, n=593) と (METABRIC, n=1904) ] を用いて、乳癌患者における遺伝子発現レベルや病理学的因子との相関の有無、予後解析を行う。また他癌のがんゲノムデータベースを用いて本axisの乳癌以外の癌種で働いているか否かについて検証する。このようにして本 axis の臨床的役割と患者層別化を進めた。
- ② ①で用いたデータサイエンス手法を応用し、乳癌や他の癌の新たな層別化を進め、新たな治療後の予後予測バイオマーカーや分子標的の同定を進めた。

### 4. 研究成果

#### 課題（1）PKC $\lambda$ 依存的なXのY位Serリン酸化のX機能における役割

- ① PKC $\lambda$  が転写調節因子XのY位Serを直接リン酸化することを明らかにした。
- ② 野生型X(wt-X)はPFKPの転写調節領域に結合した。この結合はsiRNAによるPKC $\lambda$ 機能阻害によって変化しなかった。さらに、X-SE変異体やX-SA変異体も標的遺伝子PFKPへ結合した。このことは、PKC $\lambda$ による転写調節因子XのY位Serの直接リン酸化は転写調節因子Xの標的遺伝子の転写調節領域への結合には関与しないことが明らかになった。
- ③ リン酸化抗体によって検出されたY位Serリン酸化Xタンパク質は主に核に局在した。wt-X及び内在性Xタンパク質は主に核に局在し、この核局在はsiRNAによるPKC $\lambda$ 機能阻害によって変化しなかった。さらに、X-SEやX-SAも核局在した。以上からPKC $\lambda$ による転写調節因子XのY位Serの直接リン酸化は転写調節因子Xの核局在に顕著には関与しなかった。プロテアソーム阻害剤により内在性転写調節因子Xのタンパク質量が蓄積した。siRNAによるPKC $\lambda$ 機能阻害によってXのタンパク質量が減少し、プロテアソーム阻害剤により回復した。細胞に導入した野生型X、X-SA変異体もプロテアソーム阻害剤によりタンパク質量が蓄積した。一方で、X-SE変異体はプロテアソーム阻害剤によりタンパク質量が変化しなかった。次にタンパク質合成阻害剤存在下における野生型X、X-SA変異体とX-SE変異体タンパク質量の変化を時間経過を追って調べたところ、X-SA変異体 タンパク質の半減期が最も短く不安定で、X-SE変異体タンパク質の半減期が最も長く安定的であった。このように本axisにおけるPKC $\lambda$ による転写調節因子XのY位

リン酸化はXタンパク質のプロテアソーム分解を回避するのに寄与することが明らかになった（論文投稿準備中）。

### 課題（2）PKC $\lambda$ -転写調節因子x axis（本axis）の癌幹細胞代謝系における役割の解明

- ① 本axisのPFKP以外の解糖系標的遺伝子について、公共癌ゲノムデータベースを用いて乳がんにおいてPKC $\lambda$  遺伝子発現と遺伝子発現が正の相関を示す解糖系遺伝子を抽出し、公共のChIPseqデータベースであるChIP-Atlasを用いて転写調節因子Xが転写調節領域に結合する解糖系遺伝子を絞り込んだ。それら遺伝子の転写調節領域に実際にXが結合することをChIP法により確認した。さらにsiRNAを用いた機能阻害実験により、PFKP以外の本axisの解糖系標的遺伝子6遺伝子と解糖系傍経路であるペントースリン酸経路の1遺伝子の合計7遺伝子を同定した。以上から本機構がALDH1陽性乳癌細胞における解糖系のマスター調節機構の一つであることが示唆された（課題(1)の成果とともに論文投稿準備中）。
- ② ALDH1陽性癌幹細胞の解糖系以外の代謝経路における本axisの役割について、PKC $\lambda$  機能阻害による生化学実験、細胞生物学的実験手法により調べた。先ずミトコンドリア膜電位の解析を進め、本機構がミトコンドリア機能の抑制に関与し、これによりALDH1陽性癌幹細胞におけるROS産生抑制に寄与していることがわかった（Nozaki et al., PLOS ONE 2020）。次に、解糖系傍経路に位置するGL01とPKC $\lambda$  遺伝子発現が共に高い後期ステージ乳癌が予後不良であった。さらにPKC $\lambda$  とGL01及び癌幹細胞マーカーALDH1A3を高発現する患者が乳癌全体の11%(209/1904)、予後の悪いTNBCの17.4%(52/299)に存在することを明らかにし、両分子の阻害剤の実験からPKC $\lambda$  とGL01がALDH1陽性乳癌幹細胞の有望な治療標的であることを明らかにした。これにより両分子が共同して乳癌の進行とALDH1陽性乳癌幹細胞機能に重要な役割を果たしていることを明らかにした（Motomura et al., Oncology letters 2021; Motomura et al., Anticancer Res. 2021）。さらに、転写調節因子XがALDH1A3遺伝子の転写調節領域に結合し、本axisがALDH1A3遺伝子発現を促進的に制御していることを明らかにした。このことは、本axisが乳癌幹細胞性維持の根源的な制御に深く関わっていることを示唆するとともに、特に癌幹細胞の薬物耐性機能に重要な役割を果たしていることを示唆している（論文準備中）。このように、ALDH1陽性乳癌幹細胞の代謝系における本axisの位置付けと重要性を明らかにした。

### 課題（3）癌患者における本 axis の役割の解明

- ① 公共の乳癌ゲノムデータベース [(TCGA, n=593) と (METABRIC, n=1904)] を用いて、PKC $\lambda$  とALDH1A3の遺伝子発現が相関すること、ともに高発現した後期ステージ乳癌は予後不良であることを明らかにし、PKC $\lambda$  がALDH1A3陽性乳癌幹細胞の生存、細胞運動能、腫瘍形成や非対称分裂に重要な役割を果たすことを明らかにした（Nozaki et al., PLoS ONE, 2020）。PKC $\lambda$  とGL01及び癌幹細胞マーカーALDH1A3を高発現する患者が乳癌早期ステージ(ステージI)の10.7%(51/475)存在することを明らかにし、乳癌後期ステージばかりではなく、早期ステージからPKC $\lambda$  とGL01が共同して乳癌の進行に関わる可能性を示し、本機構が早期乳癌の分子標的になりうる可能性を示すことができた（Motomura et al., Anticancer Res. 2021）。さらに、公共の膵臓癌ゲノムデータベース（TCGA, n=177）の解析からPKC $\lambda$  とALDH1A3共高発現膵臓癌が予後不良であること明らかにした（Kasai et al., BBRC 2023）。このようにして本axis の臨床的役割と癌の層別化を進めた。

- ② 本機構の解析で用いたデータサイエンス手法を応用し、乳癌と前立腺癌の新たな層別化を進め、新たな治療後の予後予測バイオマーカーや分子標的候補の同定を進めた。リン酸トランスポーターであるSLC20A1が、Claudin-lowとBasal-like型乳癌サブタイプの子後予測因子、治療選択のバイオマーカー及びALDH1A3陽性Claudin-low/Basal-like型乳癌幹細胞の分子標的となりうることを明らかにした(Onaga et al., Anticancer Res. 2021)。さらにSLC20A1が、ER陽性型乳癌の早期ステージ及び内分泌療法と放射線療法の治療後の晩期再発のバイオマーカーとなり得ることを明らかにした(Onaga et al., PLOS ONE 2022, Onaga et al., CDP 2022)。また、このSLC20A1が前立腺癌(TCGA, n=493)において放射線治療のバイオマーカーになり得ることを明らかにした(Okamoto et al., CDP 印刷中)。PKC $\lambda$ 結合分子p62とALDH1A3共高発現LuminalB乳癌が予後不良であること、p62がALDH1陽性LuminalB型乳癌幹細胞の生存に寄与していることも明らかにした(Ozaki et al., Anticancer Res. 2022)。同様にして、CD58とALDH1A3共高発現したBasal-like型乳癌が予後不良であること、CD58がALDH1陽性Basal-like型乳癌幹細胞の生存に寄与していることも明らかにした(Xiong et al., Anticancer Res. 2022)。このようにして、本機構の解析に用いたデータサイエンス手法を応用することで、癌の新たな層別化が進み、新たなバイオマーカーと分子標的候補の同定が進んだ。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 HITOMI MOTOMURA, AYAKA OZAKI, SHOMA TAMORI, CHOTARO ONAGA, YUKA NOZAKI, YUKO WAKI, RYOKO TAKASAWA, KAZUMI YOSHIKAWA, YASUNARI MANO, TSUGUMICHI SATO, KAZUNORI SASAKI, HITOSHI ISHIGURO, YOHEI MIYAGI, YOJI NAGASHIMA, KOUJI YAMAMOTO, KEIKO SATO, TAKEHISA HANAWA, SEI-ICHI TANUMA, SHIGEO OHNO and KAZUNORI AKIMOTO	4. 巻 22
2. 論文標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.12808	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 HITOMI MOTOMURA, SHOMA TAMORI, MASA-AKI YATANI, AYANO NAMIKI, CHOTARO ONAGA, AYAKA OZAKI, RYOKO TAKASAWA, YASUNARI MANO, TSUGUMICHI SATO, YASUSHI HARA, KEIKO SATO, XIONG YUYUN, YOSUKE HARADA, TAKEHISA HANAWA, SEI-ICHI TANUMA, KAZUNORI SASAKI, SHIGEO OHNO and KAZUNORI AKIMOTO	4. 巻 41
2. 論文標題 GLO 1 and PKC Regulate ALDH1-positive Breast Cancer Stem Cell Survival	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ANTICANCER RESEARCH	6. 最初と最後の頁 5959-5971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15415	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 Li-Ping Liu, Dong-Xu Zheng, Zheng-Fang Xu, Hu-Cheng Zhou, Yun-Cong Wang, Hang Zhou, Jian-Yun Ge, Daisuke Sako, Mi Li, Kazunori Akimoto, Yu-Mei Li, and Yun-Wen Zheng	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcriptomic and Functional Evidence Show Similarities between Human Amniotic Epithelial Stem Cells and Keratinocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11010070	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 SATO KEIKO, TAHATA KOUJI, AKIMOTO KAZUNORI	4. 巻 40
2. 論文標題 Five Genes Associated With Survival in Patients With Lower-grade Gliomas Were Identified by Information-theoretical Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2777 ~ 2785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14250	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 Nozaki Yuka, Motomura Hitomi, Tamori Shoma, Kimura Yumiko, Onaga Chotaro, Kanai Shotaro, Ishihara Yuka, Ozaki Ayaka, Hara Yasushi, Harada Yohsuke, Mano Yasunari, Sato Tsugumichi, Sato Keiko, Sasaki Kazunori, Ishiguro Hitoshi, Ohno Shigeo, Akimoto Kazunori	4. 巻 15
2. 論文標題 High PKC expression is required for ALDH1-positive cancer stem cell function and indicates a poor clinical outcome in late-stage breast cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0235747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235747	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 Kobayashi Masaki, Ishizaki Yuka, Owaki Mika, Matsumoto Yoko, Kakiyama Yuri, Hoshino Shunsuke, Tagawa Ryoma, Sudo Yuka, Okita Naoyuki, Akimoto Kazunori, Higami Yoshikazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Nutlin-3a suppresses poly (ADP-ribose) polymerase 1 by mechanisms different from conventional PARP1 suppressors in a human breast cancer cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1653 ~ 1665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27581	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 ONAGA CHOTARO, TAMORI SHOMA, MOTOMURA HITOMI, OZAKI AYAKA, MATSUDA CHIKA, MATSUOKA IZUMI, FUJITA TAKUMA, NOZAKI YUKA, HARA YASUSHI, KAWANO YOHEI, HARADA YOHSUKE, SATO TSUGUMICHI, MANO YASUNARI, SATO KEIKO, AKIMOTO KAZUNORI	4. 巻 41
2. 論文標題 High SLC20A1 Expression Is Associated With Poor Prognoses in Claudin-low and Basal-like Breast Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14750	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 Onaga Chotaro, Tamori Shoma, Matsuoka Izumi, Ozaki Ayaka, Motomura Hitomi, Nagashima Yuka, Sato Tsugumichi, Sato Keiko, Xiong Yuyun, Sasaki Kazunori, Ohno Shigeo, Akimoto Kazunori	4. 巻 17
2. 論文標題 High expression of SLC20A1 is less effective for endocrine therapy and predicts late recurrence in ER-positive breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0268799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0268799	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 ONAGA CHOTARO, TAMORI SHOMA, MATSUOKA IZUMI, OZAKI AYAKA, MOTOMURA HITOMI, NAGASHIMA YUKA, SATO TSUGUMICHI, SATO KEIKO, TAHATA KOUJI, XIONG YUYUN, NAKANO YOSHIO, MANO YASUNARI, MIYAZAKI SATORU, SASAKI KAZUNORI, OHNO SHIGEO, AKIMOTO KAZUNORI	4. 巻 2
2. 論文標題 High SLC20A1 Expression Is Associated With Poor Prognosis for Radiotherapy of Estrogen Receptor-positive Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 429 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10126	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 OZAKI AYAKA, MOTOMURA HITOMI, TAMORI SHOMA, ONAGA CHOTARO, NAGASHIMA YUKA, KOTORI MAHO, MATSUDA CHIKA, MATSUDA AKARI, MOCHIZUKI NANAKO, SATO TSUGUMICHI, HARA YASUSHI, SATO KEIKO, MIYAGI YOHEI, NAGASHIMA YOJI, HANAHA TAKEHISA, HARADA YOHUSUKE, XIONG YUYUN, SASAKI KAZUNORI, OHNO SHIGEO, AKIMOTO KAZUNORI	4. 巻 42
2. 論文標題 High Expression of p62 and ALDH1A3 Is Associated With Poor Prognosis in Luminal B Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3299 ~ 3312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15818	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 XIONG YUYUN, MOTOMURA HITOMI, TAMORI SHOMA, OZAKI AYAKA, ONAGA CHOTARO, HARA YASUSHI, SATO KEIKO, TAHATA KOUJI, HARADA YOHUSUKE, SASAKI KAZUNORI, ZHENG YUN-WEN, OHNO SHIGEO, AKIMOTO KAZUNORI	4. 巻 42
2. 論文標題 High Expression of CD58 and ALDH1A3 Predicts a Poor Prognosis in Basal-like Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5223 ~ 5232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16029	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 Kasai Takahiro, Tamori Shoma, Takasaki Yuta, Matsuoka Izumi, Ozaki Ayaka, Matsuda Chika, Harada Yohsuke, Sasaki Kazunori, Ohno Shigeo, Akimoto Kazunori	4. 巻 669
2. 論文標題 High expression of PKC and ALDH1A3 indicates a poor prognosis, and PKC is required for the asymmetric cell division of ALDH1A3-positive cancer stem cells in PDAC	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 85 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.05.086	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 TAIKI OKAMOTO, CHOTARO ONAGA, IZUMI MATSUOKA, AYAKA OZAKI, CHIKA MATSUDA, TAKAHIRO KASAI, YUYUN XIONG, YOHSUKE HARADA, TSUGUMICHI SATO, YOSHIO NAKANO, YASUNARI MANO, SATORU MIYAZAKI, HITOSHI ISHIGURO, KEIKO SATO, SHOMA TAMORI, KAZUNORI SASAKI, SHIGEO OHNO and KAZUNORI AKIMOTO	4. 巻 3
2. 論文標題 High SLC20A1 Expression Indicates Poor Prognosis in Prostate Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	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) なし	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26件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Kazunori Akimoto
2. 発表標題 NEW APPROACH FOR BREAST CANCER STRATIFICATION BASED ON CANCER GENOMICS DB
3. 学会等名 The 9th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayaka Ozaki, Shoma Tamori, Kazunori Akimoto
2. 発表標題 High expression of p62 and ALDH1A3 is associated with poor prognosis in luminal B breast cancer
3. 学会等名 The 9th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chotaro Oaga, Shoma Tamori, Kazunori Akimoto
2. 発表標題 High expression of SLC20A1 is less effective for endocrine therapy and predicts late recurrence in ER-positive breast cancer
3. 学会等名 The 9th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多森 翔馬、秋本 和憲
2. 発表標題 4. がん幹細胞の非対称分裂制御機構の解明 Analysis of novel molecular mechanisms regulating asymmetric division of cancer stem cells
3. 学会等名 日本薬学会 第143回年会 一般シンポジウム S55 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 葛西 隆広、多森 翔馬、高崎 湧太、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 PKC は膵臓がん幹細胞の非対称分裂制御に関与する
3. 学会等名 日本薬学会 第143回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾崎 綾菜、本村 瞳、多森 翔馬、翁長 朝太郎、長島 佑夏、小鳥 真歩、松田 千佳、松田 あかり、望月 菜々子、佐藤 嗣道、原 泰志、佐藤 圭子、宮城 洋平、長嶋 洋治、花輪 剛久、原田 陽介、熊 御云、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 p62とALDH1A3遺伝子共高発現luminal B型乳癌は予後不良である
3. 学会等名 日本薬学会 第143回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 熊 御云、本村 瞳、多森 翔馬、尾崎 綾菜、翁長 朝太郎、原 泰志、佐藤 圭子、田畑 耕治、原田 陽介、佐々木 和教、鄭 允文、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 CD58とALDH1A3の高発現はBasal-like型乳がん患者の予後不良に関与する
3. 学会等名 日本薬学会 第143回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 翁長朝太郎、多森翔馬、尾崎綾菜、本村瞳、佐々木和教、大野茂男、秋本和憲
2. 発表標題 SLC20A1高発現はER陽性型乳がんのホルモン療法抵抗性と晩期再発に関わる
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 尾崎 綾菜、本村 瞳、多森 翔馬、翁長 朝太郎、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 p62とALDH1A3遺伝子共高発現Luminal B型乳癌は予後不良である
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 尾崎 綾菜、多森 翔馬、本村 瞳、翁長 朝太郎、長島 佑夏、小鳥 真歩、松田 あかり、望月菜々子、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 p62とALDH1A3遺伝子共高発現Luminal B型乳癌は予後不良である
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長島 佑夏、多森 翔馬、本村 瞳、尾崎 綾菜、翁長 朝太郎、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 がんゲノミクスデータ解析によるProtein Kinase C (PKC) の乳がん幹細胞における役割の解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松岡 泉、翁長 朝太郎、多森 翔馬、石井 雅貴、佐藤 圭子、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 がんゲノミクスデータ解析を起点とした無機リン酸共輸送体SLC20A1のALDH1陽性膵臓がん幹細胞における役割解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motomura H., Ozaki A., Tamori S., Onaga C., Nozaki Y., Akimoto K.
2. 発表標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C1 as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer
3. 学会等名 International Research Network Initiative (IRNI) & International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (IPoPS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamori S., Nozaki Y., Motomura H., Onaga C., Ozaki A., Sasaki K., Ohno S., Akimoto K.
2. 発表標題 High PKC expression is required for asymmetric cell division of ALDH1-positive cancer stem cells and indicates poor clinical outcome in late-stage breast cancer patients
3. 学会等名 International Research Network Initiative (IRNI) & International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (IPoPS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onaga C., Tamori S., Motomura H., Ozaki A., Matsuda C., Matsuoka I., Fujita T., Nozaki Y., Hara Y., Kawano Y., Harada Y., Sato T., Mano Y., Sato K., Akimoto K.
2. 発表標題 High SLC20A1 expression is associated with poor prognosis in claudin-low and basal-like breast cancers
3. 学会等名 International Research Network Initiative (IRNI) & International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (IPoPS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ozaki A., Motomura H., Tamori S., Onaga C., Matsuda C., Matsuda A., Mochizuki N., Sasaki K., Ohno S., Akimoto K.
2. 発表標題 High p62 and ALDH1A3 expressions are associated with poor prognosis in luminal B breast cancer
3. 学会等名 International Research Network Initiative (IRNI) & International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (IPoPS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitomi Motomura-Shiina*, Ayaka Ozaki, Shoma Tamori, Chotaro Onaga, Yuka Nozaki and Kazunori Akimoto
2. 発表標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer
3. 学会等名 7TH EDITION - WEBINAR ON BREAST CANCER (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本村 瞳、尾崎 綾菜、多森 翔馬、野崎 優香、高澤 涼子、佐々木 和教、石黒 斉、宮城 洋平、長嶋 洋治、田沼 靖一、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 Glyoxalase 1 and protein kinase C as potential therapeutic targets for late-stage breast cancer
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 尾崎綾菜、多森翔馬、今岡宏太郎、山口淳三、樋上賀一、秋本和憲
2. 発表標題 TNBC型乳癌におけるPKC とGATA4の免疫組織学的解析
3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 翁長朝太郎、多森翔馬、本村瞳、藤田拓真、真野泰成、佐藤嗣道、田畑耕司、佐藤圭子、秋本和憲
2. 発表標題 乳がんゲノムデータベースを用いたSLC20A1遺伝子発現と予後の検討
3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本村瞳、野崎優香、翁長朝太郎、尾崎綾菜、多森翔馬、秋本和憲
2. 発表標題 ステージ - 乳癌におけるc-Met, PKC , ALDH1A3共発現患者は予後不良である
3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本村 瞳、尾崎 綾菜、多森 翔馬、野崎 優香、高澤 涼子、佐々木 和教、石黒 斉、宮城 洋平、長嶋 洋治、田沼 靖一、大野 茂男、秋本和憲
2. 発表標題 Correlation between Glyoxalase 1 and PKC is predictive of poor clinical outcomes in late-stage breast cancer ステージIII-IV乳癌におけるGLO 1 - PKC 共発現患者は予後不良である
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 多森 翔馬、野崎 優香、本村 瞳、翁長 朝太郎、尾崎 綾菜、佐々木 和教、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 PKC 高発現はALDH1A3陽性乳癌幹細胞の非対称分裂能に關与する High PKC expression is required for asymmetric cell division of ALDH1A3-positive breast cancer stem cell
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本村 瞳、尾崎 綾菜、多森 翔馬、翁長 朝太郎、野崎 優香、和氣 由布子、高澤 涼子、吉澤 一巳、真野 泰成、佐藤 嗣道、佐々木 和教、石黒 斉、宮城 洋平、長嶋 洋治、山本 紘司、佐藤 圭子、花輪 剛久、田沼 靖一、大野 茂男、秋本 和憲
2. 発表標題 ステージIII-IV乳癌におけるGLO 1 - PKC 共発現患者は予後不良である Correlation between Glyoxalase 1 and Protein kinase C is predictive of poor clinical outcomes in late-stage breast cancer
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 翁長 朝太郎、多森 翔馬、本村 瞳、尾崎 綾菜、松田 千佳、松岡 泉、藤田 拓真、野崎 優香、原 泰志、河野 洋平、原田 陽介、佐藤 嗣道、真野 泰成、佐藤 圭子、秋本 和憲
2. 発表標題 Claudin-low型、Basal-like型乳がんにおけるSLC20A1高発現は乳がん患者の予後不良に關与する High SLC20A1 Expression is Associated with Poor Prognoses in Claudin-low and Basal-like Breast Cancers
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾崎 綾菜、多森 翔馬、今岡 宏太郎、山口 淳三、樋上 賀一、秋本 和憲
2. 発表標題 TNBC型乳癌においてPKC とGATA4のタンパク質発現は逆相関し、PKC タンパク質高発現かつGATA4タンパク質低発現患者は予後不良である Inverse correlation between PKC and GATA4 at protein level indicates poorer clinical outcomes in TNBC patients
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 多森翔馬、翁長朝太郎、秋本和憲	4. 発行年 2023年
2. 出版社 東京理科大学	5. 総ページ数 4
3. 書名 Science Forum 科学フォーラムvol. 433 2023年2月号 「情報論を切り口とした晩期再発乳がんのバイオマーカーの探索」	

1. 著者名 秋本 和憲・多森 翔馬・翁長 朝太郎・野崎 優香・本村 瞳・尾崎 綾菜・熊御雲・田畑耕治・佐藤 圭子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 4
3. 書名 月刊「Precision Medicine」11月号 リキッドバイオブシーによるゲノム医療 情報論・統計解析手法を用いたがんゲノムクスデータ解析による乳がん患者層別化	

1. 著者名 秋本 和憲・多森 翔馬・翁長 朝太郎・野崎 優香・本村 瞳・尾崎 綾菜・熊御雲・田畑耕治・佐藤 圭子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 4
3. 書名 「Precision Medicine」臨時増刊号 ゲノム情報とオミックス情報を活用した「予防医学」 情報論・統計解析手法を用いたがんゲノムクスデータ解析による乳がん患者層別化	

1. 著者名 多森 翔馬、本村 瞳、野崎 優香、尾崎 綾菜、翁長朝太郎、佐藤 圭子、秋本 和憲	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊「細胞」 10月臨時増刊号 新規細胞死機構が制御する生体応答 がんゲノムクスデータ解析を起点としたがん幹細胞の生存機構の解明	

1. 著者名 多森 翔馬、本村 瞳、野崎 優香、佐藤 圭子、秋本 和憲	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊「細胞」 特集 ゲノムデータを駆使した医学研究 がんゲノムクスデータ解析を起点としたがん幹細胞の生存機構の解明	

1. 著者名 小茂田昌代、秋本和憲、斎藤光江	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 18
3. 書名 図解 腫瘍薬学 第13章10 (p534 - 552)	

1. 著者名 秋本和憲	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 18
3. 書名 図解 腫瘍薬学 6章2-3 (p130-148)	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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