

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K07298  
研究課題名（和文）マクロライド系抗生剤の新規オートファジー阻害活性機序の解明とがん治療への応用展開

研究課題名（英文）Elucidation of autophagy inhibitory mechanisms of azithromycin and its tumor inhibitory effect in the mice model for cancer therapy.

研究代表者  
高野 直治（Takano, Naoharu）  
東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80445410  
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）：本研究では、マクロライド系抗生物質であるアジスロマイシン（AZM）が細胞骨格との相互作用を介してリソソームの成熟を阻害しオートファジーを阻害することを明らかとしたほか、現在臨床で唯一オートファジー阻害薬として使われているハイドロキシクロロキン（HCQ）との比較し、HIF-1aの誘導やがん幹細胞マーカーの発現上昇効果が抑えられている事を示した。そして担癌マウスモデルにAZMを経口投与し、単剤にて抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、オートファジーががん治療の標的の一つとして注目されており、抗がん剤とオートファジー阻害薬を併用する様々な治験が行われている。しかしながら、現在までに臨床で利用可能なオートファジー阻害薬はハイドロキシクロロキンのみであり、選択の余地が無い。本研究で日常的に長く臨床の場で用いられてきた抗生物質であるアジスロマイシンのオートファジー阻害機構が明らかとなり、またマウスモデルを用いた実験で経口投与による抗腫瘍効果も観察された。今後、本研究成果はアジスロマイシンをがん治療に用いる新規治療法を開発する上での基盤となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated that azithromycin (AZM), which is one of the macrolide antibiotics, interacts with cytoskeletal proteins and disrupts lysosomal maturation, and inhibited autophagy. We also investigated that although hydroxychloroquine (HCQ) which is the autophagy inhibitor only available in clinical settings induced HIF-1a and cancer stem cell markers, AZM did not. Additionally, we found that oral administration of AZM suppressed tumor development in the xenograft mice model.

研究分野：オートファジー

キーワード：オートファジー リソソーム がん マクロライド

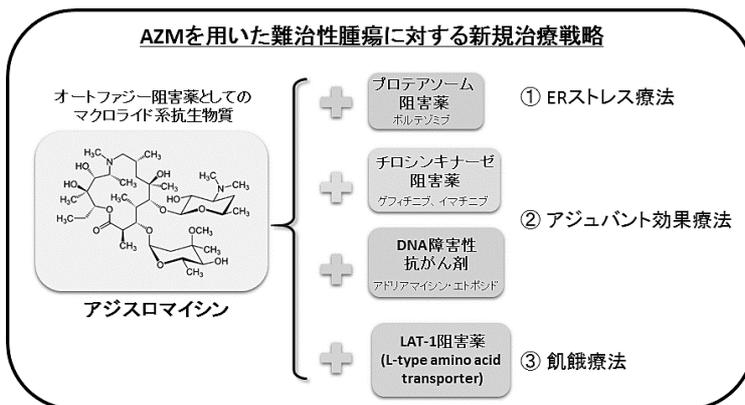
## 1. 研究開始当初の背景

近年、様々な抗がん剤とオートファジー阻害剤を組み合わせたがん治療に注目が集まっている。最近では、分子標的薬がほとんど存在しないRASに変異を持つがんにおいて、RAS下流に位置するMEKの阻害剤とオートファジー阻害剤の併用が、がん細胞に対して選択的に強い殺細胞効果の増強を示すことが報告され、RAS変異を持つがんへのオートファジー阻害薬の臨床応用が期待される (Kinsey CG, et al., *Nat Med.* 2019, 25, 861)。

これまで申請者らは、オートファジー及びユビキチン・プロテアソーム系のタンパク質分解系の制御を介した新規がん治療法の開発を目指してきた。

興味深いことに、アジスロマイシン (AZM) を中心とするマクロライド系抗生物質は、本来の抗菌活性の他にオートファジー阻害効果を有し、他の抗がん剤と併用することで、以下の

～の条件下で強い殺細胞効果を発揮することを発見してきた。



**(1) プロテアソーム阻害剤とマクロライドとの併用によるERストレス増強効果：**多発性骨髄腫、転移性乳がん細胞株を用い、AZMやクラリスロマイシン (CAM) と、ユビキチン・プロテアソーム系阻害剤のボルテゾミブ (BZ) とを併用し、細胞内の二大タンパク質分解系を同時阻害することでERストレス負荷が著増し、細胞死が強力に誘導される効果を見出した。 (*Biochem Biophys Res Commun.* 2013, 437, 41; *Int J Oncol.* 2015, 46, 474)

**(2) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) や DNA 障害性抗がん剤に対するマクロライドのアジュバント効果：**膵がん、肺がん由来細胞株を用い、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬のゲフィチニブや BCR-ABL 阻害剤であるイマチニブが、薬剤の分子標的とは独立して細胞保護的なオートファジーを誘導することと、マクロライドを併用することで、がん細胞への殺細胞効果が著しく増強することが明らかとなった (*Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 461, 28; *Int J Oncol.* 2016, 49, 1848)。さらに、DNA 障害性抗がん剤であるアドリアマイシン、エトポシド、ゲムシタピンが細胞保護的なオートファジーを誘導し、AZM 処理によりオートファジー阻害と連動してアポトーシスが増強することを見出した。

**(3) マクロライドによる“飢餓療法”の可能性：**アミノ酸飢餓培地での培養条件下に AZM や CAM のマクロライドを添加培養することで、頭頸部腫瘍由来細胞株の細胞死を顕著に増強させることを明らかとした。 (*PLoS One.* 2016, 11, e0164529)

このように、がん細胞に様々な抗がん剤とオートファジー阻害剤を併用することで、タンパク質分解系の破綻による細胞死増強や、細胞保護的なオートファジーの阻害による細胞死増強を引き起こすことを示している。さらに、化学療法後の再発に深く関わる「がん幹細胞」の維持にも、オートファジーが関与することも示唆されている。 (Gong C, et al., *Oncogene.* 2013, 32, 2261)

また、マウスモデルを用いた報告では、オートファジー機能を欠損した腫瘍は成長・悪性化が阻害されること、また、腫瘍を持つ宿主マウスでのオートファジー欠損もまた、腫瘍の成長を阻害することが明らかとなり、**がん、そしてがんを持つ個体でのオートファジー抑制が、がん治療の有望な標的である**ことを示している (Amaravadi R, et al., *Genes Dev.* 2016, 30, 1913)。

これら一連の報告は、がん治療における「オートファジー阻害剤」が、当初の予想を遙かに上回る幅広い臨床応用の可能性を示すものである。しかしながら、現在臨床試験が進行中のオート

ファジー阻害剤は、リソソームを標的とした CQ または、その誘導体で水溶性が上昇し毒性の軽減された HCQ のみである。両薬剤の網膜症や角膜炎などの副作用や、オートファジー非依存的な毒性が報告されている中、**実臨床で使用可能な有効かつ安全な新規オートファジー阻害剤が望まれている。**

## 2. 研究の目的

本研究は、AZM のオートファジー阻害機構を明らかとすることで、AZM が HCQ とは異なる作用機序のオートファジー阻害剤であることを示す。さらに、がん細胞移植マウスモデルを用いて抗がん剤との併用による抗腫瘍効果の増強を示し、臨床で用いることのできる新しいオートファジー阻害剤の選択肢を提示することを目指すものである。

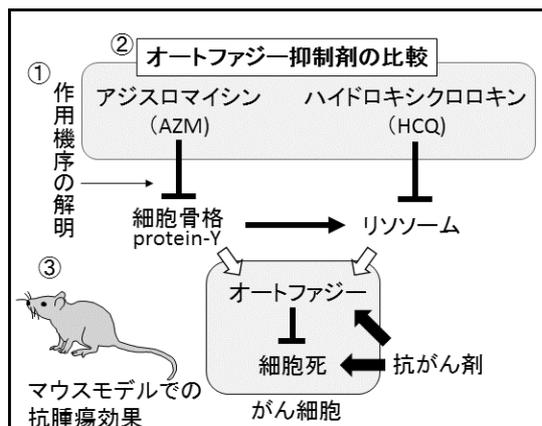
本研究では、以下のことを明らかとする。(右図参照)

### AZM のオートファジー阻害機構の解明

### HCQ と AZM の細胞へ与える影響の比較

### 担がんマウスモデルを用いた、AZM と抗がん剤との併用による抗腫瘍効果の増強の検証。

AZM のオートファジー阻害の作用機序を明確にすることは、「新規オートファジー阻害剤」として実臨床で用いる上で重要である。既に申請者は AZM の細胞内標的候補を 2 つ同定し(細胞骨格関連タンパク質; Keratin-18,  $\alpha/\beta$ -tubulin) HCQ とは全く異なるオートファジー阻害機構を明らかとすつある。



## 3. 研究の方法

### (1) AZMによるオートファジー阻害作用機序の解明

申請者は AZM を磁性ナノビーズ (FG ビーズ) に固定した AZM ビーズを用い、アフィニティー精製と LC/MS/MS を組み合わせることで、AZM 結合標的候補として 2 つの細胞骨格関連タンパク質を同定した (Keratin-18,  $\alpha/\beta$ -tubulin)。本研究では以下の点を調べ、AZM によるオートファジー阻害機構を明らかとする。

- AZM 標的タンパク質と AZM の相互作用 (結合部位の決定など)
- AZM による標的タンパク質の機能変化
- 標的タンパク質のオートファジーへの関与 (ロックダウンによるオートファジーの変化)

### (2) AZM と HCQ 処理による細胞内変化の比較

オートファジー阻害の作用機序の違いが、細胞内の様々なシグナル伝達系、遺伝子発現にどのような違いを与えるのか検証を行う。HCQ や CQ が、がん細胞の増殖や悪性化に関係するリン酸化 ERK、HIF-1 $\alpha$ 、そして、がん幹細胞マーカーの上昇を引き起こすと報告があるため、それらに着目し AZM 及び HCQ の特性を比較する。

抗がん剤処理後のがん幹細胞増加を抑制できるのか、様々な抗がん剤と AZM、HCQ 併用処理後のがん幹細胞含有割合の変化を調べ、両薬剤のがん幹細胞へ与える影響を比較する。(がん幹細胞マーカーの発現変化を FACS、WB、qPCR で検証する。)

AZM と HCQ 処理による転写因子の HIF-1 $\alpha$  発現への影響を調べ、がんの悪性化に重要な遺伝子発現への影響を比較する。

### (3) AZM を用いた多剤併用療法の抗腫瘍効果の検証

応募者は既に AZM 単剤の経口投与による担癌マウスに対する抗腫瘍効果を確認している。本研究では、複数の抗がん剤と AZM を併用投与することでより強い抗腫瘍効果が発揮されるか検証する。そのため、免疫不全マウスの腫瘍移植モデルを用いた以下の実験を行う。

免疫不全ヌードマウス (BALB/cAJcl-nu/nu) に A549 細胞を皮下移植し、その後、プロテアソーム阻害薬、TKI 阻害薬、または DNA 障害性抗がん剤と AZM を併用投与し、腫瘍の成長を

測定し、AZM を投与しない群と比較する。薬剤投与による毒性をモニターするため、マウスの体重測定も同時に行う。

腫瘍内がん細胞のオートファジーが AZM 投与によって抑えられているか、摘出腫瘍を用いて、LC3、p62 抗体を用いた免疫染色により検証する。

#### 4 . 研究成果

申請者は、AZM が肺がん由来 A549 細胞内において Keratin-18(KRT18),  $\alpha/\beta$ -tubulin と相互作用することを見出し、その相互作用とオートファジー阻害の関係について検証を行ったところ、KRT18 ノックダウンがオートファジーを阻害することを明らかとした。また、KRT18 の N 末側、Head ドメインと結合することを明らかとした。そして、蛍光標識した KRT18 の細胞内動態の変化を AZM 処理前後で検証したところ、KRT18 のダイナミックな細胞内の動きが阻害されることを明らかとした。以上のことから、AZM が KRT18 の細胞内動態を阻害することによりオートファジーを阻害していることが考えられた。また、KRT18 を発現しない細胞において AZM がどのようなタンパク質と相互作用しているのかアフィニティー解析を行ったところ、A549 細胞同様に AZM が  $\alpha/\beta$ -tubulin と相互作用することを明らかとした。 $\alpha/\beta$ -tubulin は細胞内におけるリソソーム輸送の足場となっていることが知られている。そこで、蛍光標識したリソソームの細胞内輸送を検証したところ、その動きが AZM 処理により優位に低下することが明らかとなり、AZM は  $\alpha/\beta$ -tubulin 上のリソソーム輸送の阻害をしていることも示された。

その他、詳細なオートファジーの各ステップの検証から、AZM はオートファゴソームとリソソームの融合は阻害せず、また、リソソーム内の pH 変化には依存せず、リソソーム内酵素の成熟を阻害し、リソソーム活性を阻害することでオートファジーを抑制することが明らかとなった。そのようなリソソーム阻害は KRT18 ノックダウン細胞においても一部再現された。

既存のオートファジー阻害薬である HCQ との比較を行ったところ、HIF-1 $\alpha$  の発現、ERK のリン酸化、p62 のリン酸化など、複数のシグナルにおいて差異を見出すことができた。その中の 1 つ、HIF-1 $\alpha$  の発現への影響を検証したところ、AZM がオートファジーの 1 つの様式であるシャペロン介在性オートファジーを HCQ と比べ阻害しないことが明らかとなった。現在その詳しいメカニズムを検証している。実際、AZM に比べ、HCQ による HIF-1 $\alpha$  下流の遺伝子発現増強が強く行われていた。これは、がんの悪性化やがん幹細胞の維持に重要である HIF-1 $\alpha$  の発現を HCQ が引き起こすが、AZM にはそのような活性が低いことを示し、がん治療においては HCQ よりも AZM の方が安全であることを示唆するデータである。また、同時に HCQ 処理により誘導されるがん幹細胞マーカー遺伝子の発現上昇は AZM においては見られず、現在、HIF-1 $\alpha$  発現誘導との関係を検証中である。

最後に免疫不全マウスの皮下へ移植した腫瘍への抗腫瘍効果の検証を行った。AZM 単剤の経口投与により腫瘍の成長を有意に抑制し、また、取り出した腫瘍内部での p62 の蓄積が免疫染色から確認できたことから、マウス個体内における AZM のオートファジー阻害効果および抗腫瘍効果を検証することができた。培養細胞レベルにおいて TKI と AZM の併用による殺細胞効果の増強が見られた複数のがん細胞株を用いてマウス移植モデルを用いた抗腫瘍効果の増強効果を検証したが、経口投与の手技的な問題や、適切な薬剤濃度、溶媒の選択に時間がかかり、今後の課題として残った。引き続き検討を行う。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Yamada Yumiko, Kokuba Hiroko, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotosugu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Azithromycin, a potent autophagy inhibitor for cancer therapy, perturbs cytoskeletal protein dynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	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/s41416-023-02210-4	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 Yamashita Gai, Takano Naoharu, Kazama Hiromi, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 8
2. 論文標題 p53 regulates lysosomal membrane permeabilization as well as cytoprotective autophagy in response to DNA-damaging drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	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/s41420-022-01293-x	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 Miyake Keitaro, Takano Naoharu, Kazama Hiromi, Kikuchi Hiroyuki, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 60
2. 論文標題 Ricolinostat enhances adavosertib-induced mitotic catastrophe in TP53 mutated head and neck squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	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) 10.3892/ijo.2022.5344	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 Toriyama Kazutoshi, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Hiramoto Masaki, Abe Shinji, Miyazawa Keisuke	4. 巻 112
2. 論文標題 Azithromycin enhances the cytotoxicity of DNA damaging drugs via lysosomal membrane permeabilization in lung cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3324 ~ 3337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14992	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 Hattori Kazuhiro, Takano Naoharu, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Miyake Keitaro, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Induction of synergistic non-apoptotic cell death by simultaneously targeting proteasomes with bortezomib and histone deacetylase 6 with ricolinostat in head and neck tumor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	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) 10.3892/ol.2021.12941	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 Miyazaki Masaya, Hiramoto Masaki, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Takemura Jun, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsumu, Kazama Hiromi, Miyazawa Keisuke	4. 巻 48
2. 論文標題 Targeted disruption of GAK stagnates autophagic flux by disturbing lysosomal dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	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) 10.3892/ijmm.2021.5028	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 Suzuki Sumire, Ogawa Masato, Miyazaki Masaya, Ota Kohki, Kazama Hiromi, Hirota Ayako, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 47
2. 論文標題 Lysosome-targeted drug combination induces multiple organelle dysfunctions and non-canonical death in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	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) 10.3892/or.2021.8251	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 Miyahara Kana, Takano Naoharu, Yamada Yumiko, Kazama Hiromi, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsumu, Fujita Koji, Barroga Edward, Hiramoto Masaki, Handa Hiroshi, Kuroda Masahiko, Ishikawa Takashi, Miyazawa Keisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-87698-7	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 Takeda Atsuo, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Abe Akihisa, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Macrolide antibiotics enhance the antitumor effect of lansoprazole resulting in lysosomal membrane permeabilization?associated cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5138	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 Yokota Ayuka, Hiramoto Masaki, Hino Hirotsugu, Tokuhisa Mayumi, Miyazaki Masaya, Kazama Hiromi, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 531
2. 論文標題 Sequestosome 1 (p62) accumulation in breast cancer cells suppresses progesterone receptor expression via argonaute 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 256 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.058	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 Hino Hirotsugu, Iriyama Noriyoshi, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Aizawa Shin, Miyazawa Keisuke	4. 巻 111
2. 論文標題 Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2132 ~ 2145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14419	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 Hideki, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Kazama Hiromi, Miyazaki Masaya, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparison of autophagy inducibility in various tyrosine kinase inhibitors and their enhanced cytotoxicity via inhibition of autophagy in cancer cells in combined treatment with azithromycin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100750 ~ 100750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100750	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 Teraoka Saeko, Muguruma Masako, Takano Naoharu, Miyahara Kana, Kawate Takahiko, Kaise Hiroshi, Yamada Kimito, Miyazawa Keisuke, Ishikawa Takashi	4. 巻 250
2. 論文標題 Association of BRCA Mutations and BRCAness Status With Anticancer Drug Sensitivities in Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 200 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.12.040	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 Miyazawa Shinsuke, Moriya Shota, Kokuba Hiroko, Hino Hirotsugu, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Vitamin K2 induces non-apoptotic cell death along with autophagosome formation in breast cancer cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 225 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-01012-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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山下凱、高野直治、風間宏美、塚原清彰、宮澤啓介
2. 発表標題 DNA障害性薬剤により活性化されたp53は、リソソーム膜透過性の亢進と細胞保護的なオートファジーを同時に誘導する
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高野直治 風間宏美 宮澤啓介
2. 発表標題 DNA-damaging anticancer drugs induce cytotoxic lysosomal membrane permeabilization and cell protective autophagy via p53
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 鳥山和俊、高野直治、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、平本正樹、阿部信二、宮澤啓介
2. 発表標題 アジスロマイシンはリソファジ を阻害しリソソーム膜透過性を亢進させることでDNA障害性薬剤による細胞死を増強する。
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野 浩嗣、田中 良法、竹谷 浩介、高野 直治、平本 正樹、相澤 信、宮澤 啓介、江藤 真澄、平井 宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する空胞の形成メカニズムの検討
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平本正樹、宮崎誠也、高野直治、國場寛子、武村淳、徳久真弓、日野浩嗣、風間宏美、宮澤啓介
2. 発表標題 サイクリンG関連キナーゼGAKによるオートファジー・リソソーム系の調節にはアクトミオシンの制御が関与する
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoharu Takano, Masaki Hiramoto, Hiromi Kazama, Shota Moriya, Keisuke Miyazawa
2. 発表標題 Azithromycin enhances DNA-damaging drug-induced lysosomal membrane permeability and cytotoxicity
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 Masato Ogawa, Sumire Suzuki, Masaki Hiramoto, Hiromi Kazama, Naoharu Takano, Keisuke Miyazawa
2. 発表標題 Fingolimod enhances lapatinib-induced cell death in pancreatic cancer cells with multiple organelle dysfunctions
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 Naoharu Takano, Masaki Hiramoto, Hirotsugu Hino, Keisuke Miyazawa.
2. 発表標題 Azithromycin as an autophagy inhibitor and its potential application in cancer therapy.
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 Hirotsugu Hino, Hiromi Kazama, Shota Moriya, Naoharu Takano, Masaki Hiramoto, Keisuke Miyazawa
2. 発表標題 CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces atypical cell-death with vacuolar formation by lysosome targeting
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 高野直治、山田裕美子、徳久真弓、日野浩嗣、國場 寛子、平本正樹、宮澤啓介
2. 発表標題 細胞骨格タンパク質を介したアジスロマイシンによるオートファジー阻害機構の解析
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日野 浩嗣、入山 規良、國場 寛子、風間 宏美、森谷 昇太、高野 直治、平本 正樹、相澤 信、宮澤 啓介
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソームの酸性化、膨化により空胞形成を起こし、新規形式の細胞死を誘導する
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田歩香、平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、宮崎誠也、風間宏美、高野直治、宮澤啓介
2. 発表標題 SQSTM1/p62はArgonaute 2を介してプロゲステロン受容体の発現を抑制する
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoharu Takano, Yumiko Yamada, Mayumi Tokuhisa, Hirotsugu Hino, Masaki Hiramoto, Keisuke Miyazawa.
2. 発表標題 Identification of the molecular target of azithromycin as an autophagy inhibitor and its potential application in cancer therapeutics.
3. 学会等名 AACR2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kana Miyahara, Naoharu Takano, Takashi Ishikawa, Keisuke Miyazawa
2. 発表標題 BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells
3. 学会等名 AACR2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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