

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08970

研究課題名(和文) 転移難治性乳癌に対するアグリソーム形成を標的とする新規治療法の開発

研究課題名(英文) Targetting aggresome formation in metastatic breast cancer cells

研究代表者

風間 宏美 (Kazama, Hiromi)

東京医科大学・医学部・助手

研究者番号：00339350

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)：難治性乳癌細胞株であるMDA-MB231に、実臨床で使用されているプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ(BTZ)と、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤であるリコリノスタット(RCS)を同時に添加すると、単剤添加と比較して相乗的な殺細胞効果を認めた。小胞体(ER)ストレス経時的定量解析法とWB解析から、2剤併用で顕著にERストレス負荷が増大し、それに伴い細胞死も増加していた。また2剤併用によりROS産生が顕著に上昇した。以上より、両薬剤併用において、ROS産生亢進とERストレス負荷が相互に関連して、強力な乳癌細胞死を誘導していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移・再発乳癌は極めて難治性で、新たな治療法や新薬の開発が望まれている。しかし新薬の開発には莫大な予算・時間・リスクが伴い、前臨床から第I～III相臨床試験を経て承認に至る確率は極めて低い。本研究では乳癌細胞に、既存薬のコンビネーションにより、ERストレス負荷をかけ、かつ強力な殺細胞効果を示し、そのメカニズムの一端を明らかにした。この結果を基に、難治性乳癌の治療成績の向上ならびに他の癌細胞でも応用することが出来れば、費用対効果および社会貢献度は極めて高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Co-administration of Bortezomib (BTZ), a proteasome inhibitor, and Ricolinostat (RCS), an HDAC6 inhibitor, both of which are used in clinical practice, induced synergistic cell death on breast cancer cell line MDA-MB-231 cells. Real-time ER stress monitoring system and western blotting analysis revealed that co-administration of these drugs enhanced ER stress along with cell death rather than a single treatment. Additionally, we observed increased ROS production by the co-administration and the ROS scavenger administration suppressed the ER stress. These data demonstrated that the co-administration of BTZ and RCS promoted ROS production and ER stress, and caused enhanced cell death.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：乳癌細胞 小胞体ストレス ROS HDAC6 プロテアソーム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

転移・再発乳癌の治療法は、アントラサイクリン系、タキサン系、ピンカアルカロイド系等の抗癌剤の他、ホルモン剤、分子標的薬などの薬剤が用いられている。しかし一度、転移・再発をきたした乳癌において、現在の治療法で治癒を目指すことは極めて困難であり、新しい治療概念に則った治療法の開発がのぞまれている。

小胞体 (ER) ストレスとは、正常な立体構造として折り畳みが行われぬ不良タンパク質 (unfolded protein) が小胞体内に蓄積した状態である。これに適応するため、不良タンパク質を小胞体外に搬出し、ユビキチン化してプロテアソームあるいはオートファジーで分解する機構が作動する。しかし、この細胞処理能力を超える不良タンパク質が過度に蓄積すると、転写因子 CHOP の誘導等によりアポトーシスが惹起される。これまでに、転移性乳癌細胞に対して、細胞内の二大タンパク質分解系であるユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系を同時に阻害することで、過度な ER ストレス負荷からアポトーシスが強力に誘導されることを報告した。(Komatsu S. BBRC, 2013、Kazama H. BBRC, 2018)

さらに、乳癌細胞において、行き場を失った不良タンパク質の凝集体 (aggregate) は、ダイニンモータータンパクと HDAC6 とが共同して微小管上を核近傍の中心体へ逆行輸送し、アグリソームとして“封入”する。このアグリソーム形成が ER ストレスの緩和、すなわち、細胞保護的に機能していることを、転移性乳癌細胞株を用いて明らかにした。(Miyahara K, Kazama H. Int. J. Oncol., 2016)

これまでに乳癌細胞において、アグリソーム形成が小胞体 (ER) ストレス緩和に寄与すること、HDAC6 阻害剤等によりアグリソーム形成を阻害することで ER ストレス負荷を介した細胞死が強力に誘導される結果を得ている。これよりこの細胞内 ER ストレス応答を利用した新規の転移・再発乳癌治療の可能性が示唆された。

### 2. 研究の目的

- (1) 本研究では、アグリソーム形成過程における unfolded protein /aggregate の微小管輸送に着目し、微小管重合・脱重合とモータータンパク機能の観点より、効率的なアグリソーム形成阻害法を確立する。さらに、アグリソーム、オートファジー、プロテアソームの3者間の細胞内相互作用(ネットワーク)に着目し、既存薬のコンビネーションを用いて効率的に阻害する手法を確立することで、ER ストレス負荷を最大限に誘導する。特に HDAC6 阻害薬であるリコリノスタット(RCS)とプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブ(BTZ)の組み合わせについて検証を行う。
- (2) またゼブラフィッシュに対する乳癌細胞移植モデル用いて、*in vivo* における薬剤コンビネーションを検証する。これにより転移・再発乳癌に対する「ER ストレス誘導療法」の臨床試験に向けての基礎データとする。

### 3. 研究の方法

アグリソームの経時的定量解析法を確立するために、MDA-MB231 細胞に蛍光標識したピメンチン、ユビキチン、p62 の各タンパク質の安定導入株の作製を行い樹立に成功した。しかしながら、実際に RCS と BTZ 両薬剤を添加後にアグリソームの形成をモニタリングしたところ、ER ストレスが増強されている様子は見られるが、アグリソームの形成阻害と細胞死誘導に相関性が見いだせなかった。

また、ゼブラフィッシュに作製した細胞株を移植後観察を行ったが、ゼブラフィッシュの外側からアグリソームを観察するには蛍光強度が不足しており、定量が困難であった。そこで当初の計画を変更し、両薬剤の併用がどのように ER ストレスを増強し、細胞死を強く誘導するのか、そのメカニズムの解明を試みる実験を行うことにした。

乳癌細胞株である MDA-MB231 細胞に、BTZ と RCS をそれぞれ各種濃度で添加 24 時間後、CellTiter-Blue® Cell Viability Assay を用いて Cell viability の測定を行い、相乗効果についての解析を行った。次に細胞死の種類がアポトーシスであるどうかを調べるため、Annexin-V 陽性/PI 陰性細胞を FACS で検出した。MDA-MB231 (ERAI-XBP1-Venus) プローブを用いた ER ストレス経時的定量解析法から、2 剤併用による ER ストレス負荷を明らかにした。サイトスピン後メイ・グリュンワルド・ギムザ染色、免疫蛍光染色、透過型電子顕微鏡による細胞内小器官の観察、ウエスタンブロットによる ER ストレス関連タンパク質の発現も調べた。細胞内の ROS (CM-H<sub>2</sub>DCFDA) 並びにミトコンドリア内の ROS (MitoSOX™) を FACS にて検出した。

#### 4 . 研究成果

難治性乳癌細胞株である MDA-MB231、MDA-MB468、SKBR3 細胞に、実臨床で使われているプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ(BTZ)と、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤であるリコリノスタット(RCS)を同時に添加すると、単剤添加と比較して相乗的な殺細胞効果を認めた。

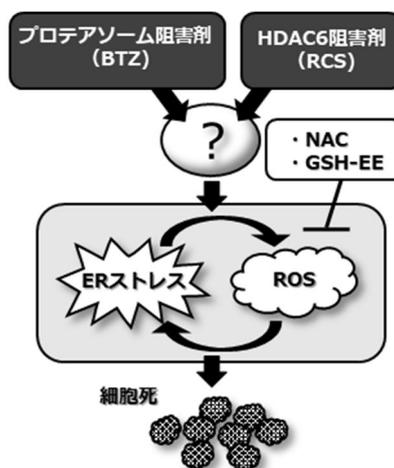
Annexin-V 陽性/PI 陰性細胞の出現パターンならびに caspase-3 の活性化が弱いことから、古典的アポトーシス経路を介さない細胞死誘導が示唆された。一方で、ERAI-XBP1-Venus プローブを用いた ER ストレス経時的定量解析法から、単剤処理に比べ両薬剤併用で顕著に ER ストレス負荷が増大することが明らかとなった。

メイ・グリュンワルド・ギムザ染色、免疫蛍光染色、透過型電子顕微鏡による観察において、2 剤併用細胞における ER の膨化が観察された。

ウエスタンブロットによる ER ストレス関連タンパク質の発現上昇も確認できた。

また、細胞内の ROS (CM-H<sub>2</sub>DCFDA) を FACS で検出したところ、RCS と BTZ の併用により ROS 産生が顕著に上昇するが、ミトコンドリア内の ROS (MitoSOX™) はほとんど検出されなかったため、ROS の産生はミトコンドリア内ではなく、別の場所で産生されていることが示唆された。ROS の scavenger の存在下では、ER ストレス負荷、殺細胞増強効果の全てがほぼ完全にキャンセルされた。

以上から、両薬剤併用において、ROS 産生亢進と ER ストレス負荷が相互に関連して、強力な乳癌細胞死を誘導していると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Moriya Shota, Kazama Hiromi, Hino Hirotsugu, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Aizawa Shin, Miyazawa Keisuke  | 4. 巻<br>18             |
| 2. 論文標題<br>Clarithromycin overcomes stromal cell-mediated drug resistance against proteasome inhibitors in myeloma cells via autophagy flux blockage leading to high NOXA expression | 5. 発行年<br>2023年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>e0295273 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0295273   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |
| 1. 著者名<br>Suzuki Sumire, Ogawa Masato, Miyazaki Masaya, Ota Kohki, Kazama Hiromi, Hirota Ayako, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Miyazawa Keisuke                                    | 4. 巻<br>47             |
| 2. 論文標題<br>Lysosome-targeted drug combination induces multiple organelle dysfunctions and non-canonical death in pancreatic cancer cells   | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>Oncology Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>40       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/or.2021.8251   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |
| 1. 著者名<br>Miyake Keitaro, Takano Naoharu, Kazama Hiromi, Kikuchi Hiroyuki, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke  | 4. 巻<br>60             |
| 2. 論文標題<br>Ricolinostat enhances adavosertib-induced mitotic catastrophe in TP53-mutated head and neck squamous cell carcinoma cells   | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>54       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/ijo.2022.5344  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |
| 1. 著者名<br>Hirose Tomonori, Sugitani Yoshinobu, Kurihara Hidetake, Kazama Hiromi, Kusaka Chiho, Noda Tetsuo, Takahashi Hidehisa, Ohno Shigeo  | 4. 巻<br>149            |
| 2. 論文標題<br>PAR3 restricts the expansion of neural precursor cells by regulating hedgehog signaling   | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>Development  | 6. 最初と最後の頁<br>199931   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1242/dev.199931   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Yamashita Gai, Takano Naoharu, Kazama Hiromi, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke  | 4. 巻<br>8         |
| 2. 論文標題<br>p53 regulates lysosomal membrane permeabilization as well as cytoprotective autophagy in response to DNA-damaging drugs | 5. 発行年<br>2022年   |
| 3. 雑誌名<br>Cell Death Discovery   | 6. 最初と最後の頁<br>502 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41420-022-01293-x   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Miyahara Kana, Takano Naoharu, Yamada Yumiko, Kazama Hiromi, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Fujita Koji, Barroga Edward, Hiramoto Masaki, Handa Hiroshi, Kuroda Masahiko, Ishikawa Takashi, Miyazawa Keisuke | 4. 巻<br>11         |
| 2. 論文標題<br>BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells  | 5. 発行年<br>2021年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>8735 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-021-87698-7   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Toriyama Kazutoshi, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Hiramoto Masaki, Abe Shinji, Miyazawa Keisuke | 4. 巻<br>112               |
| 2. 論文標題<br>Azithromycin enhances the cytotoxicity of DNA damaging drugs via lysosomal membrane permeabilization in lung cancer cells    | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science  | 6. 最初と最後の頁<br>3324 ~ 3337 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14992   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Hattori K, Takano N, Kazama H, Moriya S, Miyake K, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K.   | 4. 巻<br>22        |
| 2. 論文標題<br>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<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>Oncol Lett.   | 6. 最初と最後の頁<br>680 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/ol.2021.12941   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Miyazaki Masaya, Hiramoto Masaki, Takano Naoharu, Kokuba Hiroko, Takemura Jun, Tokuhisa Mayumi, Hino Hirotsugu, Kazama Hiromi, Miyazawa Keisuke | 4. 巻<br>48        |
| 2. 論文標題<br>Targeted disruption of GAK stagnates autophagic flux by disturbing lysosomal dynamics  | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/ijmm.2021.5028  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Hino Hirotsugu, Iriyama Noriyoshi, Kokuba Hiroko, Kazama Hiromi, Moriya Shota, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Aizawa Shin, Miyazawa Keisuke | 4. 巻<br>111               |
| 2. 論文標題<br>Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes            | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science  | 6. 最初と最後の頁<br>2132 ~ 2145 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14419   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yokota Ayuka, Hiramoto Masaki, Hino Hirotsugu, Tokuhisa Mayumi, Miyazaki Masaya, Kazama Hiromi, Takano Naoharu, Miyazawa Keisuke | 4. 巻<br>531             |
| 2. 論文標題<br>Sequestosome 1 (p62) accumulation in breast cancer cells suppresses progesterone receptor expression via argonaute 2            | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biochemical and Biophysical Research Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>256 ~ 263 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2020.07.058   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Tanaka Hideki, Hino Hirotsugu, Moriya Shota, Kazama Hiromi, Miyazaki Masaya, Takano Naoharu, Hiramoto Masaki, Tsukahara Kiyooki, Miyazawa Keisuke   | 4. 巻<br>22                    |
| 2. 論文標題<br>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<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Biochemistry and Biophysics Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>100750 ~ 100750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrep.2020.100750   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉村 詩緒莉、犀川 莉奈、森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、宮澤啓介                    |
| 2. 発表標題<br>多発性骨髄腫細胞に対するベネトクラクスとビタミンK2併用によるアポトーシス誘導増強効果の分子メカニズムの解析 |
| 3. 学会等名<br>日本生化学会大会   |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、宮澤 啓介、岡部 聖一                                    |
| 2. 発表標題<br>ビタミンK2はROS-NOXA-MCL1経路を標的とすることにより急性骨髄性白血病におけるベネトクラクスの殺細胞作用を増強する。 |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学医学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、平本 正樹、宮澤 啓介                               |
| 2. 発表標題<br>細胞内タンパク質分解系の同時阻害はNOXAの分解を抑制することで骨髄腫における間質細胞誘導性ボルテゾミブ耐性を克服する |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高野 直治、風間 宏美、宮澤 啓介                                    |
| 2. 発表標題<br>DNA障害性抗がん剤はp53を介してリソソーム膜透過性の亢進および、細胞保護的なオートファジーを誘導する |
| 3. 学会等名<br>日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平本 正樹、高野 直治、風間 宏美、宮澤 啓介           |
| 2. 発表標題<br>ゲフィチニブの副次的分子標的GAKIによるアクチン細胞骨格の再編成 |
| 3. 学会等名<br>日本癌学会学術総会                         |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉村 詩緒莉、犀川 莉奈、森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、宮澤啓介                       |
| 2. 発表標題<br>多発性骨髄腫細胞に対するvenetoclax とビタミンK2併用によるアポトーシス誘導増強効果とその分子基盤の解明 |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>風間 宏美、高野 直治、平本 正樹、宮澤 啓介  |
| 2. 発表標題<br>乳癌細胞におけるHDAC6阻害剤とプロテアソーム阻害剤との併用によるROS産生と小胞体ストレス負荷を介した新規細胞死誘導法の開発 |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学医学会総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山下 凱、高野 直治、風間 宏美、宮澤 啓介、塚原 清彰   |
| 2. 発表標題<br>p53 regulates lysosomal membrane permeabilization (LMP) and autophagyin response to DNA damage |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学医学会総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>阿部 晃久、森谷 昇太、風間 宏美   |
| 2. 発表標題<br>イソリキリチゲニンはプロテアソームを阻害することにより細胞内タンパク質凝集体の蓄積を誘導するとともにサバイビンの発現を抑制することによりヒトメラノーマ細胞に細胞死を引き起こす |
| 3. 学会等名<br>日本生化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山下 凱、高野 直治、風間 宏美、塚原 清彰、宮澤 啓介                             |
| 2. 発表標題<br>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<br>日本生化学会大会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鳥山 和俊、高野 直治、風間 宏美、森谷 昇太、阿部 信二、宮澤 啓介                                 |
| 2. 発表標題<br>非小細胞肺癌細胞株において、DNA障害性抗癌剤にマクロライド系抗菌薬を併用することで、リソソームの膜障害を介して殺細胞効果は増強される |
| 3. 学会等名<br>第61回日本呼吸器学会学術講演会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮崎 誠也、平本 正樹、風間 宏美、高野 直治、宮澤 啓介                 |
| 2. 発表標題<br>分子標的薬Gefitinibの副次的標的分子GAKによるオートファジーフラックスの制御機構 |
| 3. 学会等名<br>第187回 東京医科大学医学会総会                             |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>三宅恵太郎, 高野直治, 風間宏美, 森谷昇太, 平本正樹, 阿部晃久, 宮澤啓介   |
| 2. 発表標題<br>Combination treatment of adavosertib and ricolinostat enhanced cell death induction in TP53-mutated head and neck squamous cell carcinoma cells via mitotic catastrophe |
| 3. 学会等名<br>第187回 東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮澤啓介, 風間宏美, 廣田綾子, 森谷昇太, 高野直治, 阿部晃久, 平本正樹 |
| 2. 発表標題<br>生化学分野の取り組み-オートファジー制御法の確立と臨床応用-           |
| 3. 学会等名<br>第187回 東京医科大学医学会総会                        |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>日本生化学会大会(Web) 94th 2021年                             |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>アジスロマイシンはリソファジー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<br>日本生化学会大会(Web) 94th 2021年                                 |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>阿部晃久, 森谷昇太, 風間宏美  |
| 2. 発表標題<br>イソリキリチゲニンは小胞体ストレスおよびサバイビン発現のダウンレギュレーションを誘導することによりヒトメラノーマG361細胞に非アポトーシス性細胞死を誘導する |
| 3. 学会等名<br>日本生化学会大会(Web) 94th 2021年  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>廣瀬智威, 杉谷善信, 栗原秀剛, 風間宏美, 日下智保, 野田哲生, 高橋秀尚, 大野茂男    |
| 2. 発表標題<br>大脳発生過程においてPAR3はヘッジホッグ・シグナリングの制御を介して神経前駆細胞の増殖を制限する |
| 3. 学会等名<br>第44回 日本分子生物学会年会                                   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小川雅人, 鈴木董, 平本正樹, 風間宏美, 高野直治, 宮澤啓介                           |
| 2. 発表標題<br>Fingolimodとlapatinibとの併用は膵癌細胞株において複数の細胞小器官の機能障害を伴った細胞死を誘導する |
| 3. 学会等名<br>第80回 日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高野直治, 平本正樹, 風間宏美, 森谷昇太, 宮澤啓介                    |
| 2. 発表標題<br>アジスロマイシンはDNA障害性抗がん剤によるリソソーム膜透過を亢進させ, 殺細胞効果を増強する |
| 3. 学会等名<br>第80回 日本癌学会学術総会                                  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>服部 和裕, 塚原 清彰, 高野 直治, 風間 宏美, 森谷 昇太, 宮澤 啓介                          |
| 2. 発表標題<br>頭頸部扁平上皮癌細胞株に対するHDAC6阻害剤とプロテアソーム阻害剤との相乗的殺細胞効果と非アポトーシス誘導の分子メカニズムの検討 |
| 3. 学会等名<br>第185回 東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鳥山 和俊, 阿部 信二, 高野 直治, 風間 宏美, 森谷 昇太, 宮澤 啓介  |
| 2. 発表標題<br>DNA-damaging drugs in combination with a macrolide antibiotic enhance cytotoxicity for non-small cell lung cancer cells |
| 3. 学会等名<br>第185回 東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮崎 誠也, 平本 正樹, 日野 浩嗣, 徳久真弓, 風間宏美, 高野 直治, 宮澤 啓介 |
| 2. 発表標題<br>クラスリン脱被履タンパク質GAKによるオートファジー・リソソーム系の制御          |
| 3. 学会等名<br>第93回 日本生化学会大会                                 |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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、新規形成の細胞死を誘導する |
| 3. 学会等名<br>第93回 日本生化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>SQSTM1/p62はArgonaute2を介したプロゲステロン受容体の発現を抑制する            |
| 3. 学会等名<br>第93回 日本生化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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, 宮澤 啓介 |
| 2. 発表標題<br>CDK4/6阻害薬abemaciclibによるリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死誘導         |
| 3. 学会等名<br>第78回 日本癌学会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>森谷 昇太, 風間 宏美, 日野 浩嗣, 高野 直治, 平本 正樹, 相澤 信, 宮澤 啓介                   |
| 2. 発表標題<br>ClarithromycinのNOXAのオートファジー分解阻害による骨髓腫のストローマ接着によるbortezomib耐性化の克服 |
| 3. 学会等名<br>第82回 日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮崎 誠也, 平本 正樹, 風間 宏美, 高野 直治, 宮澤 啓介               |
| 2. 発表標題<br>分子標的薬Gefitinib の副次的標的分子GAK によるオートファジーフラックスの制御機構 |
| 3. 学会等名<br>第186回 東京医科大学医学会総会                               |
| 4. 発表年<br>2020年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科大学 医学科 生化学分野  
<https://www.tokyo-med.ac.jp/med/course/16.html>  
分子標的探索センター  
<http://www.tokyo-med.ac.jp/target/>

6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)             | 備考 |
|-------------------|---|-----------------------------------|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 川原 玄理<br><br>(Kawahara Genri)<br><br>(40743331) | 東京医科大学・医学部・准教授<br><br><br>(32645) |    |
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 宮原 か奈<br><br>(Miyahara Kana)<br><br>(90532391)  | 東京医科大学・医学部・講師<br><br><br>(32645)  |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|