

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03040

研究課題名(和文) グリオーマ幹細胞を標的とした独自多面的治療戦略に基づく新規治療法開発の試み

研究課題名(英文) A research project aimed at developing glioma stem cell-targeting therapies through a unique and multi-faceted strategy

研究代表者

北中 千史 (Kitanaka, Chifumi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：70260320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では前課題までの成果に基づき、1) グリオーマ幹細胞特異的脆弱性に着目した選択的殺傷薬の開発・差別的発現分子の同定、2) 幹細胞性抑制・分化誘導薬開発に資するJNK経路阻害法の探索、3) 殺傷薬と分化誘導薬の併用効果の検証、をキーワードに検討を行なった。その結果グリオーマ幹細胞では葉酸代謝関連タンパクが高発現し葉酸代謝拮抗薬メトトレキサートが選択的幹細胞殺傷薬となること、さらには分化誘導薬との併用が有用であることを明らかにした。加えて、グリオーマ幹細胞で高発現するホスホリパーゼC がJNKを介して幹細胞性の維持に寄与しておりグリオーマ幹細胞選択的JNK経路阻害の優れた標的となる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん(悪性新生物)は長年にわたり我が国の死亡原因圧倒的の第1位を維持しており、がんの克服は国家的にも重要な課題である。本課題はがんの再発・転移の主要因と考えられているがん幹細胞に着目し、そのがん幹細胞に作用することで再発・転移を防ぎがん根治が期待できるがん幹細胞治療薬開発を目指そうとする課題である。本課題では特に前課題(18H02908)をキッカケとして着目するようになった、悪性脳腫瘍のがん幹細胞が持つ「アキレス腱」に関する研究をさらに展開した。その結果悪性脳腫瘍の新たな治療標的・治療戦略を見出すことに成功し、本課題の成果は悪性脳腫瘍の治療成績の改善に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, drawing on the findings from our previous projects, we focused on 1) the development of drugs that specifically kills glioma stem cells (GSCs) as well as the identification of molecules differentially expressed between GSCs and non-GSCs, 2) the search for methods to therapeutically target the pathway leading to JNK activation required for stemness maintenance, 3) the demonstration of the efficacy of combining a GSC cytotoxic drug and a differentiation-inducing drug. The results from this project demonstrated that RFC-1 expression, which is critically involved in folate metabolism, was upregulated in GSCs and that methotrexate, an anti-folate metabolite, had cytotoxic activity toward GSCs and showed combinatorial activity with CEP1347 as a differentiation-inducing drug. The results also demonstrated phospholipase C overexpressed in GSCs maintained their stemness through JNK and as such could possibly be an excellent target to selectively block the JNK pathway in GSCs.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：膠芽腫

1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は高度な治療抵抗性と腫瘍創始能を併せ持つがん細胞の小集団であり一見有効な治療後も残存し再発の原因となるため「がんの治癒を阻む最大要因」と考えられている。グリオブラストーマ(GBM)もがん幹細胞の存在が知られるがん種の一つであり、その「根治」を実現するためにはGBMの幹細胞すなわちグリオーマ幹細胞の制御がカギとなる。グリオーマ幹細胞維持に関する近年の分子機序解明の進展とともに *in vitro* レベルではグリオーマ幹細胞治療薬候補が少なからず見出されてはいるものの、そのほとんどは *in vivo* においてグリオーマ幹細胞を標的とする治療効果が実証されておらず、臨床試験へと至った治療薬候補も極めて限られている。

これに対して我々は、グリオーマ幹細胞の維持に MAPK 経路、PI3K 経路の両者が相互補完的に関与しているというユニークかつ先駆的な発見を契機として両経路が転写因子 FoxO3 に収束し、そのリン酸化・不活化を介して幹細胞状態を維持していることを突き止めた。さらにこの独創的成果をもとに FoxO3 活性化薬がグリオーマ幹細胞治療薬となることを提唱し、FoxO3 活性化作用を有する糖尿病治療薬メトホルミンが *in vitro, in vivo* でグリオーマ幹細胞治療効果を持つことを世界に先駆けて実証した。その後メトホルミンの悪性脳腫瘍治療薬としての特許成立を受けて GBM に対するメトホルミンの効果を検証する第 I/II 相臨床試験 (MET study: 主任研究者 = 成田善孝 国立がん研究センター脳脊髄腫瘍科長) が令和2年度AMED革新がんプロジェクトに採択され、現在進行中である。このように我々はグリオーマ幹細胞を標的とした新規 GBM 治療法開発を目標として掲げ、初期の基礎研究段階から臨床への橋渡し研究に至るまで一貫して独創的な研究を着実に展開してきた。

2. 研究の目的

本研究では、我々が以上の研究と並行して別個に展開してきたグリオーマ幹細胞に関する種々のプロジェクトをさらに発展・融合させることにより、これまでとはまた異なったアプローチでグリオーマ幹細胞標的治療法の開発を目指す。具体的には以下の3つを目的とする。

- 1) グリオーマ幹細胞と分化グリオーマ細胞間で差別的に発現する分子を標的としたグリオーマ幹細胞選択的殺傷療法の開発
- 2) JNK経路を標的としたグリオーマ幹細胞治療法(分化誘導療法)の開発
- 3) グリオーマ幹細胞殺傷療法と分化誘導療法の組み合わせ効果の実証

1) に関して、我々は近年図1に示すように、グリオーマ幹細胞では「非」幹細胞グリオーマ細胞と比較してミトコンドリア酸化的リン酸化(Oxidative PHOSphorylation: OXPHOS)の活性が高まっていること、そしてグリオーマ幹細胞は「非」幹細胞グリオーマ細胞とは異なってOXPHOSにその生存を依存していること、さらにはこのような両者の違いがミトコンドリア呼吸鎖複合体II、IIIを構成するサブユニットの差別的発現(「非」幹細胞グリオーマ細胞に比してグリオーマ幹細胞で高発現)に起因している可能性を明らかにしてきた。

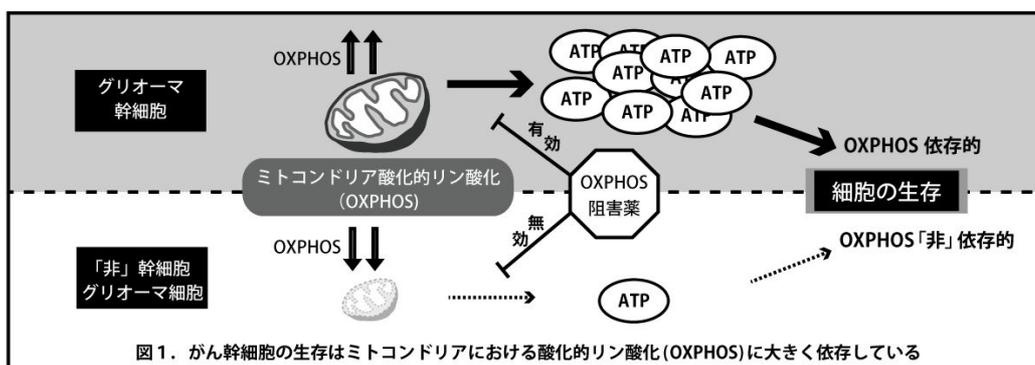


図1. がん幹細胞の生存はミトコンドリアにおける酸化的リン酸化(OXPHOS)に大きく依存している

そしてこの成果は、グリオーマ幹細胞と「非」幹細胞グリオーマ細胞で差別的に発現している分子の探索がグリオーマ幹細胞特異的な脆弱性(グリオーマ幹細胞のアキレス腱)の発見、すなわちグリオーマ幹細胞における新規治療標的の同定につながる可能性があることを示唆するものとなった。そこで本課題では、既に見出したOXPHOSを標的とするグリオーマ幹細胞治療薬の探索を行うと同時に、差別的発現解析を通じて新たなグリオーマ幹細胞治療標的の探索・殺傷療法の開発を試みることにした。

2) について我々はJNKがGBMを含む種々のがん幹細胞の幹細胞性維持に必須の役割を果たすのみならず優れたがん幹細胞治療標的となること、実際JNKを直接阻害するJNK阻害薬がグリオーマ幹細胞の制御(分化誘導)に有効であること、を世界に先駆けて示してきた。し

かしながら JNK が正常組織において重要な生理機能を担っていることを考慮すると、これまで開発されてきた JNK を直接阻害するタイプのいわゆる JNK 阻害薬よりも、グリオーマ幹細胞をはじめ種々のがん幹細胞に特徴的に認められる、JNK 活性の上昇に特異的に関与する分子すなわち JNK シグナル経路の「上流」分子を標的とする (= 間接的に JNK を阻害する) JNK 「経路」阻害薬の方が理論的により高いレベルで効果と安全性の両立 (= 選択性) を期待できる。そこで本課題ではグリオーマ幹細胞に対してより選択性が期待できる JNK 「経路」阻害薬の探索を試みることにした。

3) については、がん幹細胞を選択的に殺傷しても「可逆的な分化段階」にある非がん幹細胞が残存すると再幹細胞化が生じるためがん幹細胞殺傷療法「単独」の効果は限定的と考えられる。一方、分化誘導療法により強制的に分化誘導を行うと不可逆的に分化した細胞の再幹細胞化は防げるものの、一定割合のがん幹細胞は分化を回避して幹細胞のまま残存してしまうため、分化誘導療法の成否はひとえに治療開始時のがん幹細胞数に依存する。以上から理論的な帰結として「がん幹細胞殺傷によりがん幹細胞数を減じた後、完全分化に至っていない残存腫瘍細胞に対して強制的な分化誘導を行うのが最も効果的ながん幹細胞治療である」との考えが導き出されるが、いまだかつてこのような組み合わせがん幹細胞治療が提唱・実証されたことはない。そこで本研究では世界に先駆けてこの「がん幹細胞殺傷→残存がん幹細胞分化誘導」の組み合わせ治療の有用性を、グリオーマ幹細胞を対象とし、殺傷療法、分化誘導療法とも我々が独自開発した治療法を用いて実証することを試みることにした。

3. 研究の方法

実験には患者腫瘍組織に直接由来するグリオーマ幹細胞を用いた。

グリオーマ幹細胞と分化グリオーマ細胞で差分的に発現する分子の探索、あるいはそういった分子を標的としてグリオーマ幹細胞を選択的に殺傷することが期待される薬剤のスクリーニングは、グリオーマ幹細胞とそれを分化誘導条件で培養した細胞(すなわち遺伝的に同一な「非」幹細胞グリオーマ細胞)をペアにして行なった。これにより比較する細胞の遺伝的背景の違いに左右されることなくグリオーマ幹細胞固有の脆弱性とそれに作用する薬剤を探索することが可能となった。

差分的発現解析は基本的にウエスタンブロット法により行い、薬剤スクリーニングはまず WST 法 (= 生細胞のミトコンドリア代謝活性を吸光代謝物質により比色定量) により幹細胞選択的に生存率低下を示す薬剤を候補薬剤として選び出した。次いで候補薬剤について色素排除法による細胞死アッセイにより結果の確認を行い、最終的により多種類のグリオーマ幹細胞において選択的殺傷効果を示す、あるいは殺傷の選択性がより高い薬剤を選ぶ方針とした。

最後に、このようにして選択されたグリオーマ幹細胞選択的殺傷薬剤について、グリオーマ幹細胞分化誘導薬との組み合わせで、*in vivo* におけるがん幹細胞治療効果について検討を行なった。方法としては、(ヌードマウスにヒトグリオーマ幹細胞を移植して作成した)マウス異種移植片モデルに対して連続移植アッセイ (serial transplantation assay) を行うことにより、薬剤の組み合わせが腫瘍中のがん幹細胞量に与える影響を調べた。

4. 研究成果

グリオーマ幹細胞と非幹細胞グリオーマ細胞で差分的に発現する分子、あるいはグリオーマ幹細胞選択的殺傷薬を探索する過程で、我々は葉酸取り込みに関わるトランスポーター RFC-1 がグリオーマ幹細胞で高発現しており、葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサートがグリオーマ幹細胞に対して選択的な殺細胞効果を持つことを明らかにした。特に重要な成果として、我々は連続移植実験を通じてメトトレキサートが単独では腫瘍内のグリオーマ幹細胞を有効に減少できないこと、しかしながらグリオーマ幹細胞に対し分化誘導効果を持つ JNK 阻害薬にメトトレキサートを組み合わせることで JNK 阻害薬のグリオーマ幹細胞減少効果を増強できること、を明らかにした。この結果は、がん幹細胞殺傷薬単独治療では腫瘍中の非がん幹細胞の再幹細胞化によりその治療効果がキャンセルされるのに対し、分化誘導薬を併用すると再幹細胞化が抑制されるためがん幹細胞殺傷薬による治療効果が分化誘導薬による治療効果に上乗せされるといふ我々独自の仮説を裏付ける世界で初めての実験的証拠を供するものとなった。

また差分発現解析からは、グリオーマ幹細胞では非幹細胞グリオーマ細胞と比較してホスホリパーゼ (phospholipase: PL) C ϵ が高発現していること、さらにはその PLC ϵ 高発現がグリオーマ幹細胞の生存・幹細胞性維持に必須の役割を果たしていることも明らかになった。加えて重要なことに、PLC ϵ がグリオーマ幹細胞の幹細胞特性の維持に JNK を介して関与している (JNK 経路上流で機能している) ことも判明し、期せずして PLC ϵ 阻害薬がグリオーマ幹細胞特異的な JNK 「経路」阻害薬として有用となる可能性が浮上してきた。現時点では PLC ϵ の特異的阻害薬は開発されておらず利用・検討はできないが、今後開発された場合にはグリオーマ幹細胞標的治療薬としてその有用性を検討する価値があるものと考えられた。

以上に加えて我々は、グリオーマ幹細胞選択的殺傷薬剤探索の過程で HDAC 阻害薬 domatinostat を見出し、現在 domatinostat が正常細胞や分化グリオーマ細胞に影響を与えずにグリオーマ幹細胞を選択的に殺傷できる分子機序につき解析を進めている段階にあ

る。

また、JNK「経路」阻害薬について探索を行う過程で、我々は JNK 経路上流の MLK を阻害し JNK 経路阻害薬としてはたらく CEP1347 に代表的 p53 抑制分子の一つ MDM4 の発現を抑制する作用があることを偶然にも見出していたが、CEP1347 がもう一つの代表的 p53 抑制分子 MDM2 に対する阻害薬と併用することで GBM を含む悪性脳腫瘍細胞（ただし非幹細胞）の増殖を極めて効果的に抑制できることを明らかにした。さらにこれら薬剤（CEP1347 および MDM2 阻害薬）のグリオーマ幹細胞に対する効果につき検討を進める過程で、グリオーマ幹細胞が「非」幹細胞グリオーマ細胞と比較して MDM2 を高発現しており MDM2 阻害薬に対して高感受性であることが明らかになった。この結果は MDM2 もまた幹細胞と「非」幹細胞で差分的に発現するグリオーマ幹細胞のアキレス腱、すなわちグリオーマ幹細胞を選択的に殺傷するための標的となることを示しており、本研究課題のこれまでの結果と併せて、グリオーマ幹細胞殺傷薬開発における差分発現解析アプローチの有用性を支持するものとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Suzuki Shuhei, Uchida Hiroyuki, Yonezawa Hajime, Higa Nayuta, Takajo Tomoko, Yamada Yuki, Sugai Asuka, Togashi Keita, Seino Shizuka, Okada Masashi, Sonoda Yukihiko, Hirano Hirofumi, Yoshimoto Koji, Kitanaka Chifumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Roles for hENT1 and dCK in gemcitabine sensitivity and malignancy of meningioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 945 ~ 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noab015	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 SUZUKI SHUHEI, YAMAMOTO MASAHIRO, SANOMACHI TOMOMI, TOGASHI KEITA, SEINO SHIZUKA, SUGAI ASUKA, YOSHIOKA TAKASHI, OKADA MASASHI, KITANAKA CHIFUMI	4. 巻 41
2. 論文標題 Lurasidone Sensitizes Cancer Cells to Osimertinib by Inducing Autophagy and Reduction of Survivin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4321 ~ 4331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15237	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 Suzuki Shuhei, Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Yoshioka Takashi, Okada Masashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dexamethasone Sensitizes Cancer Stem Cells to Gemcitabine and 5-Fluorouracil by Increasing Reactive Oxygen Species Production through NRF2 Reduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 885 ~ 885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11090885	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 Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Sato Atsushi, Okada Masashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Gemcitabine radiosensitization primes irradiated malignant meningioma cells for senolytic elimination by navitoclax	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 vdab148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/noajnl/vdab148	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 Okada Masashi, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Yamamoto Masahiro, Kitanaka Chifumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Targeting Folate Metabolism Is Selectively Cytotoxic to Glioma Stem Cells and Effectively Cooperates with Differentiation Therapy to Eliminate Tumor-Initiating Cells in Glioma Xenografts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11633 ~ 11633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111633	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 Yamamoto Masahiro, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Okada Masashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Gemcitabine Cooperates with Everolimus to Inhibit the Growth of and Sensitize Malignant Meningioma Cells to Apoptosis Induced by Navitoclax, an Inhibitor of Anti-Apoptotic BCL-2 Family Proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1706 ~ 1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14071706	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 Nakagawa-Saito Yurika, Saitoh Shinichi, Mitobe Yuta, Sugai Asuka, Togashi Keita, Suzuki Shuhei, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 23
2. 論文標題 HDAC Class I Inhibitor Domatinostat Preferentially Targets Glioma Stem Cells over Their Differentiated Progeny	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8084 ~ 8084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158084	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 Okada Masashi, Nakagawa-Saito Yurika, Mitobe Yuta, Sugai Asuka, Togashi Keita, Suzuki Shuhei, Kitanaka Chifumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Inhibition of the Phospholipase C - c-Jun N-Terminal Kinase Axis Suppresses Glioma Stem Cell Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8785 ~ 8785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158785	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 Ohno Makoto, Kitanaka Chifumi, Miyakita Yasuji, Tanaka Shota, Sonoda Yukihiko, Mishima Kazuhiko, Ishikawa Eiichi, Takahashi Masamichi, Yanagisawa Shunsuke, Ohashi Ken, Nagane Motoo, Narita Yoshitaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Metformin with Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Results of Phase I Study and a Brief Review of Relevant Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4222 ~ 4222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14174222	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 MITOBE YUTA, NAKAGAWA-SAITO YURIKA, TOGASHI KEITA, SUZUKI SHUHEI, SUGAI ASUKA, MATSUDA KEN-ICHIRO, SONODA YUKIHIKO, KITANAKA CHIFUMI, OKADA MASASHI	4. 巻 42
2. 論文標題 CEP-1347 Targets MDM4 Protein Expression to Activate p53 and Inhibit the Growth of Glioma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4727 ~ 4733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15977	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 NAKAGAWA-SAITO YURIKA, MITOBE YUTA, TOGASHI KEITA, SUZUKI SHUHEI, SUGAI ASUKA, KITANAKA CHIFUMI, OKADA MASASHI	4. 巻 43
2. 論文標題 Givinostat Inhibition of Sp1-dependent MGMT Expression Sensitizes Glioma Stem Cells to Temozolomide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16258	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 Nakagawa-Saito Yurika, Mitobe Yuta, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Domatinostat Targets the FOXM1/Survivin Axis to Reduce the Viability of Ovarian Cancer Cells Alone and in Combination with Chemotherapeutic Agents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10817 ~ 10817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241310817	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 Mitobe Yuta, Suzuki Shuhei, Nakagawa-Saito Yurika, Togashi Keita, Sugai Asuka, Sonoda Yukihiko, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 11
2. 論文標題 The Novel MDM4 Inhibitor CEP-1347 Activates the p53 Pathway and Blocks Malignant Meningioma Growth In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1967 ~ 1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11071967	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 Mitobe Yuta, Suzuki Shuhei, Nakagawa-Saito Yurika, Togashi Keita, Sugai Asuka, Sonoda Yukihiko, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Antagonizing MDM2 Overexpression Induced by MDM4 Inhibitor CEP-1347 Effectively Reactivates Wild-Type p53 in Malignant Brain Tumor Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4326 ~ 4326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15174326	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 Togashi Keita, Suzuki Shuhei, Mitobe Yuta, Nakagawa-Saito Yurika, Sugai Asuka, Takenouchi Senri, Sugimoto Masahiko, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 16
2. 論文標題 CEP-1347 Dually Targets MDM4 and PKC to Activate p53 and Inhibit the Growth of Uveal Melanoma Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 118 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16010118	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2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北中 千史
2. 発表標題 基礎研究系領域のトピックス : アップデート
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北中 千史
2. 発表標題 基礎研究系領域のトピックス
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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
---------	---------