

ストレス応答を介したがん幹細胞ニッチシグナルの 解明

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-12-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hirao, Atsushi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00059911

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



ストレス応答を介したがん幹細胞ニッチシグナルの解明		Publicly
		All▼
Project Area	Development of Novel Treatment Strategies Targeting Cancer Stem Cells	
Project/Area Number	25130705	
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area)	
Allocation Type	Single-year Grants	
Review Section	Biological Sciences	
Research Institution	Kanazawa University	
Principal Investigator	平尾 敦 金沢大学, がん進展制御研究所, 教授 (90343350)	
Project Period (FY)	2013-04-01 – 2015-03-31	
Project Status	Completed (Fiscal Year 2014)	
Budget Amount *help	¥15,600,000 (Direct Cost: ¥12,000,000、Indirect Cost: ¥3,600,000) Fiscal Year 2014: ¥7,800,000 (Direct Cost: ¥6,000,000、Indirect Cost: ¥1,800,000) Fiscal Year 2013: ¥7,800,000 (Direct Cost: ¥6,000,000、Indirect Cost: ¥1,800,000)	
Keywords	微小環境 / がん幹細胞	
Outline of Annual Research Achievements	本研究では、がんの未分化形質を制御する微小環境シグナルを特定することを目標として、白血病や脳腫瘍細胞に焦点を当てて研究を進めた。昨年に引き続き、脳腫瘍において、高頻度に活性化がみられるmTORシグナルの役割について検討した。活性型EGFRの強制発現とp16/p19欠損の組み合わせにおいて発生する脳腫瘍において、タモキシフェン誘導的にTsc1を欠損させ、in vivoでのmTORC1の更なる活性化を誘導した。その結果、mTORC1の過剰活性化は、スフィア形成細胞能を有する腫瘍細胞の頻度を上昇させた。同時に、大脳基底核への再移植を限界希釈法にて行ったところ、腫瘍発生能を有するいわゆるtumor-initiating cellの頻度は有意に上昇していた。このことから、mTOR活性化が脳腫瘍幹細胞の増幅を誘導するということが判明した。さらに、本実験系において、遺伝子発現解析、蛋白解析、代謝解析を行ったところ、mTORC1の活性化によって、蛋白合成の顕著な亢進とともにミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の亢進が認められた。このように、脳腫瘍幹細胞制御にmTORを介したエネルギー代謝制御が重要であることが明らかとなった。また、患者サンプル由来脳腫瘍において、Notch阻害剤の感受性を解析したところ、サンプル間で大きく反応が異なること、感受性を示すサンプルではAKTのリン酸化が低下していること、さらに、CD133やCD44などの幹細胞抗原の発現パターンと有意に相関することが認められた。以上のように、脳腫瘍幹細胞の制御には、微小環境からのmTOR、Notchシグナルが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。	
Research Progress Status	26年度が最終年度であるため、記入しない。	
Strategy for Future Research Activity	26年度が最終年度であるため、記入しない。	

Report

(2 results)

2014

Annual Research Report

2013

Annual Research Report

Research Products

(14 results)

		All	2015	2014	2013
All	Journal Article	Presentation			
[Journal Article] Strong therapeutic potential of c-secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells			2015	▼	
[Journal Article] Pleiotropic roles of mTOR complexes in haemato-lymphopoiesis and leukemogenesis.			2014	▼	
[Journal Article] Association of prognosis of acute myeloid leukemia patients with leukemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity			2014	▼	
[Journal Article] Crosstalk between the Rb Pathway and AKT Signaling Forms a Quiescence-Senescence Switch.			2014	▼	
[Journal Article] mTORC1 controls the cell cycle of the earliest T-lineage-committed cells and its inactivation eradicates acute Lymphoblastic T-cell leukemia in mice			2014	▼	
[Journal Article] oss of Tsc1 accelerates malignant gliomagenesis when combined with oncogenic signals.			2014	▼	
[Journal Article] MIP-1α/CCL3-mediated maintenance of leukemia-initiating cells in the initiation process of chronic myeloid leukemia			2013	▼	
[Presentation] Role of c-Kit signal modulation in the control of self-renewal and aging of hematopoietic stem cells.			2015	▼	
[Presentation] The signaling pathways for the determination of hematopoietic stem cell fate.			2014	▼	

[Presentation] The nutrient sensing signaling in the cancer stem cells.	2014 ▼
[Presentation] The nutrient sensing signaling pathways in the hematopoietic and leukemia stem cells.	2014 ▼
[Presentation] The nutrient sensing signaling pathways in the hematopoietic stem cells and leukemia.	2013 ▼
[Presentation] The nutrient sensing signaling pathways in the hematopoietic stem cells and leukemia.	2013 ▼
[Presentation] 栄養センサーシグナルと幹細胞制御	2013 ▼

URL:

Published: 2013-05-15 Modified: 2019-07-29