

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22557

研究課題名(和文) がん予防を目指した超早期がん幹細胞ニッチの分子機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism of cancer stem cell niche at the very early stage aiming at cancer prevention

研究代表者

後藤 典子 (Gotoh, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：10251448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：乳腺のごく少数の細胞に細胞内シグナル分子FRS2 が発現していることを見出した。乳腺特異的に細胞膜受容体型チロシンキナーゼHER2/ErbB2を過剰発現することで自然発症する乳がんモデルマウスMMTV-ErbB2を用いて超早期がんの乳腺微小環境を調べた結果、FRS2 は細胞内の小胞上で炎症性マスターレギュレーター転写因子NF- $\kappa$ Bを強く活性化することが分かった。NF- $\kappa$ Bは炎症性サイトカインを産生そこへ間質細胞や免疫細胞が引き寄せられることが分かった。乳がん発症にはFRS2 によって整えられる乳腺微小環境が極めて重要であることが明らかとなり超早期微小環境の実態を紐解く成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、乳がんの早期病変Ductal carcinoma in situ (DCIS)はマンモグラフィで見つけることができる。しかし、その後増殖して悪性の浸潤がんになっていくかどうか見極めがつかないため、手術という侵襲性の高い治療法しか選択肢がなく、実臨床における問題となっている。本研究をさらに発展させることにより、乳がん発症前に整えられている乳腺微小環境を標的とする治療を行うことが可能になると考えられる。ひいては乳がんの発症予防、早期の治療が実現し、従来であれば乳がんにより命を落としていた人々が救われることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We demonstrate that FRS2 an adaptor protein expressed in a small subset of epithelial cells, triggers the pro-inflammatory changes that induce stroma in premalignant mammary tissues and is responsible for the disease onset. FRS2 -deficiency in a mouse mammary tumor virus (MMTV)-ErbB2 mice markedly attenuated tumorigenesis. Importantly, tumor cells derived from MMTV-ErbB2 mice failed to generate tumors when grafted in the FRS2 -deficient premalignant tissues. We found co-localization of FRS2 and the NEMO subunit of the I $\kappa$ B kinase (IKK) complex in early endosomes led to activation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) a master regulator of inflammation. Human breast cancer tissues that express higher levels of FRS2 contain more stroma. The elucidation of the FRS2 -NF- $\kappa$ B axis uncovers a hitherto unknown molecular link between the pro-inflammatory changes and the disease onset.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：乳がん 早期病変 Ductal carcinoma in situ 微小環境 がん予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、がん幹細胞がサイトカインを産生して炎症シグナルを活性化し、周囲の微小環境を構成するニッチ細胞を操り、利己的に増殖して大きながん組織を構築することを示してきた。

別の研究で研究代表者は FRS2beta アダプター分子を 19 年前にクローニングし、その後一貫して FRS2 分子に関して世界をリードした研究を続けている。がん細胞に発現する FRS2beta がハーセプチンなどの HER2 標的治療抵抗性のマーカーであることを見だし、国際特許が成立している (特許成立、日米欧, 2014, 2013, 2012; *Encyclopedia of signaling molecules*, 2011; *Cancer Sci.*, 104, p345, 2013; *Oncogene*, 29, p3087, 2010; *Cancer Sci.*, 99, p1319, 2008; *Oncogene*, 25, p6457, 2006; *PNAS*, 102, p15983, 2005; *FEBS lett.*, 564, p14, 2004)。FRS2beta は、正常乳腺においては、乳腺前駆細胞の一部の細胞にのみ非常に限局した発現を示す。FRS2beta ノックアウトマウスを応募者が作出したところ、大きな表現型は認められなかった。腫瘍化における役割を調べるために、MMTV-HER2 マウスとの掛け合わせを行った。その結果驚いたことに、乳腺前駆細胞の維持に FRS2beta が重要であり FRS2beta 欠損により乳腺前駆細胞が失われると、乳腺腫瘍ができなくなることがわかった。詳細な解析により、乳腺内ではがん幹細胞が増殖を開始する超早期に必要ながん幹細胞ニッチが失われていること、そのがん幹細胞ニッチの実体は炎症性の微小環境であることがわかった。

研究代表者は、ヒト乳がんの臨床検体のスフェロイド培養や、PDX の系を構築している。これらの系は重要であるにも関わらず技術的に困難であるため、両方の系を構築して実験を活発に行っている研究室は、世界的にみても数少ない。

がんの分子標的薬が多く開発され新薬を用いた治療が行われるが、進行がんは治療後に再発が起こるため、がんによる死亡数はなかなか激減しない。このような背景のもと、近年がんの予防や超早期治療の重要性が特に注目されてきている。しかし超早期にがん幹細胞が発生増殖する仕組みに不明な点が多いため、治療標的を設定することが困難な状況である。

## 2. 研究の目的

日本人の死因第一位はがんである。中でも乳がんは、今や日本人女性の 11 人に 1 人が一生のうち一度は罹患するほど身近な病気となり、死亡数も増え続けている。進行したがんは、手術や高額な医療費のかかる抗がん剤によっても根治できずに再発し、予後不良である。がんを予防し超早期に治療できれば、がんを根治することが可能であるため、近年がん予防は世界的に注目されている (*Semin Oncol*, 43, p189, 2016)。しかし、超早期の乳がん細胞が増殖を開始する分子機構が不明のため、乳がんを根治する予防法、超早期治療法は未だ存在しない。

近年の研究の進歩によりがん組織は、幹細胞性を持つがん細胞 (がん幹細胞) が自己複製しつつ分化増殖を繰り返した結果、がん幹細胞を頂点とし様々なレベルの分化段階にあるがん細胞からなることがわかってきた (*Cell Stem Cell*, 17, p260, 2015)。がんの病態の始まりは、がん幹細胞が発生し増殖を開始することと考えられてきている。その際、がん幹細胞は周囲の細胞が作り出す微小環境「がん幹細胞ニッチ」を利用しながら、自己複製し増殖する (*Cell Stem Cell*, 16, p225, 2015)。応募者は最近、前がん状態の乳腺組織内で、乳腺前駆細胞がサイトカインを多く放出して炎症性の微小環境を作り、これが「がん幹細胞ニッチ」としてがん幹細胞の増殖を開始させることをつきとめた。乳腺前駆細胞が、超早期のがん幹細胞ニッチの重要な構成成分であることを世界で初めて見いだした。このことは、乳腺前駆細胞が構築する炎症性の微小環境を制御すれば、がんを予防し、超早期に治療できることを示す。

本研究では、まず研究代表者が作出した、乳腺前駆細胞を欠損するためにがん幹細胞ニッチを欠損した独創的モデルマウスを用いて、がん幹細胞ニッチを作り出すために重要なサイトカインを絞り込み、その分子機構を明らかにする。また、研究代表者がこれまでに収集したヒト乳がん臨床検体の patient-derived xenograft (PDX) モデルを用いて、超早期のがん幹細胞ニッチを解明する。さらに解明した分子機構を基盤に、がん予防法、超早期治療法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

乳腺特異的に HER2/ErbB2 を過剰発現する乳がんモデルマウス MMTV-HER2 と、研究代表者が作出した FRS2beta 分子のノックアウトマウスとの交配マウス(MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>)が、乳腺前駆細胞を欠損し、がん幹細胞ニッチが欠損しているモデルマウスである。MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>マウスの乳腺腫瘍は、MMTV-HER2 の乳腺腫瘍に比較し非常に小さく、良性腫瘍のごとくほとんど大きくならなかった。MMTV-HER2 マウスの乳腺腫瘍を取り出しがん幹細胞を濃縮して、MMTV-HER2 及び MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>マウスの乳腺組織に移植したところ、MMTV-HER2 乳腺内には一ヶ月以内に大きな腫瘍の形成をみたが、MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>乳腺には、腫瘍が全く形成されなかった。

さらに研究代表者は、ヒト乳がんの臨床検体を用いてがん幹細胞を濃縮できる *in vitro* スフェロイド培養や、これを免疫不全マウスに移植する patient-derived xenograft (PDX)の系を構築している。マウスで得られた結果を直ちにヒト検体を用いて確かめることができる。さらに乳腺前駆細胞存在下で構築されてくる、超早期のがん幹細胞ニッチの解明に利用できる。

具体的な計画・方法を以下に示す。

- 1) MMTV-HER2マウスとMMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>マウスの前がん乳腺組織を取り出してスフェロイド培養を行い、トランスクリプトーム解析を行った。Gene set enrichment analysis (GSEA)の結果、MMTV-HER2乳腺スフェロイドにおいて炎症パスウェイの濃縮がみられ、発現レベルがMMTV-HER2 > MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>となる遺伝子のトップリストに多くのサイトカインが見られた。これらのうち重要なサイトカインを絞り込む。MMTV-HER2 腫瘍のスフェロイド細胞を前がん乳腺組織に移植する系を用い、サイトカイン、そのシグナル阻害剤もしくは遺伝子ノックダウンなどを用いて解析し、がん幹細胞の増殖を開始させる分子機構を解明する。得られた鍵候補サイトカインの阻害剤を用いて、PDX モデルを治療し、ヒトにおける評価を行う。有望であれば、がん予防もしくは超早期治療薬としての評価を進める。
- 2) 予後が悪いトリプルネガティブタイプのPDXモデルを用いる。腫瘍細胞を乳腺部位に移植して数日以内の乳腺組織を取り出す。乳腺細胞、間質細胞に分離し、トランスクリプトーム解析、GSEA解析などのパスウェイ解析を行い、鍵分子候補を同定する。エピゲノム解析、メタボローム解析も組み合わせ、前駆細胞存在下にがん幹細胞の増殖を開始させる分子機構を解明する。得られた鍵分子候補については、ノックダウン、CRIPR/Cas9を用いたノックアウト、過剰発現の系などを用いて解析を進める。有望な分子については、評価するPDXモデルをふやし、がん予防もしくは超早期治療薬としての評価を進める。

### 4. 研究成果

(1) MMTV-HER2/*FRS2beta*<sup>-/-</sup>マウスは、がん発症が遅延しておこる。その後の経過より、肺転移が高頻度に行きわたることがわかった。MMTV-HER2/*FRS2beta*<sup>+/+</sup>マウスモデルでは、原発がんの増大は早いですが、肺転移はほとんど起こらず、興味深い。*FRS2beta* に対する標的治療を施したのちの再発がんのモデルとして優れている。

腫瘍増大過程におけるがん組織を採取して、DNA マイクロアレイ解析を行った。GSEA 解析により、MMTV-HER2/*FRS2beta*<sup>-/-</sup>マウス由来の腫瘍は、小さいが Epithelial mesenchymal transition (上皮間葉転換)のパスウェイが上昇しており、個別遺伝子を調べると TGF- $\beta$  の発現が高いことがわかった。qPCR にて、TGF- $\beta$  遺伝子の発現上昇は確認できた。この TGF- $\beta$  シグナルを介して、早期の転移が起こっていることが示唆された。

(2) *FRS2beta* は、初発がんにおいては、前がん状態の乳腺に様々なサイトカインの産生を誘導し、*FRS2beta* を標的とした予防治療が考えられる。一方、再発がんにおいては、*FRS2beta* が発現しているほうがむしろサイトカイン依存性のがんとなり、悪性度は低いことがわかった。我々は、*FRS2beta* に対するモノクローナル抗体を作成しており、バイオマーカーとしての特許取得済みである。まずは、超早期がんのバイオマーカーとしての実用化を目指す。

MMTV-HER2 マウスと MMTV-HER2/*Frs2beta*<sup>-/-</sup>マウスの解析から、IGF1 と CXCL12 が重要な役割を果たすことがわかった。さらに、前がん乳腺 luminal 細胞中で、ErbB2 が局在する early

endosome に FRS2beta と NEMO/IKKgamma が共局在し、NFkappaB を活性化することがわかった。これは、NFkappaB を活性化する新たなメカニズムである。このことによってサイトカインが多く産生され、炎症性の微小環境が構築されることがわかった。

ヒトがんでも、超早期の Ductal carcinoma in situ (DIC) の段階の一群に ErbB2 が強く発現していることが知られている。ここで、FRS2beta が引き金となって NFkappaB が活性化し、慢性炎症様の変化が起きていることが示唆された。

FRS2beta は、腫瘍細胞内ではがん幹細胞に発現していることも示唆されている。FRS2beta は、バイオマーカーとして利用可能かもしれない。今後、臨床応用へ向けて、さらなる解析を行う。

FRS2beta の乳腺細胞での発現の細胞染色による解析、がん組織内のがん間質細胞量の SMA の染色による解析、移植したがんの tumor initiating ability 解析、前がん乳腺内の IGF1, CXCL12 の発現の免疫組織染色による解析など、膨大なデータを再解析、定量化、統計処理を行なった。

リバイズで要求された以下の実験を行なった。腫瘍細胞内で IGF1 または CXCL12 をノックダウンした状態で移植を行い、腫瘍細胞から産生される IGF1 や CXCL12 の寄与を確認した。腫瘍細胞を通常の皮下に移植した際の腫瘍形成の有無を調べ、乳腺環境のないところでは腫瘍が育たないことを確認した。NFkappaB 阻害剤を複数使用し、IGF1 や CXCL12 が NFkappaB 依存的に産生されることを確認した。前がん乳腺の IGF1 と CXCL12 を別な抗体で再度染色を行い、これまでのデータを確かめた。NFkappaB の活性化を確認するため、IKKbeta または TAK1 の局在を調べ、期待通り endosome に局在していた。論文を PNAS に出版した。プレスリリースを行い、日経産業新聞、日刊工業新聞、日テレをはじめ、各種報道機関により取り上げられた。

(3) 予後が悪いトリプルネガティブタイプの PDX モデルを用いる。腫瘍細胞を乳腺部位に移植して数日以内の乳腺組織を取り出した。乳腺細胞、間質細胞に分離し、トランスクリプトーム解析、GSEA 解析などのパスウェイ解析を行い、鍵分子候補を同定している。

また、トリプルネガティブ乳がん PDX の自然肺転移モデルを構築できた。乳がん PDX の自然肺転移モデルは、世界的にも貴重である。これも用いて解析を行う予定である。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Lee Jin, Chen Xiaoxi, Wang Yuming, Nishimura Tatsunori, Li Mengjiao, Ishikawa Satoko, Daikoku Takiko, Kawai Junya, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 584
2. 論文標題 A novel oral inhibitor for one-carbon metabolism and checkpoint kinase 1 inhibitor as a rational combination treatment for breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 7~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.11.001	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 Takeuchi Yasuto, Kimura Natsuko, Murayama Takahiko, Machida Yukino, Iejima Daisuke, Nishimura Tatsunori, Terashima Minoru, Wang Yuming, Li Mengjiao, Kitabayashi Issay, Voon Dominic, Suzuki Takeshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 118
2. 論文標題 The membrane-linked adaptor FRS2 fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103658118	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 Yiming Rehemam, Takeuchi Yasuto, Nishimura Tatsunori, Li Mengjiao, Wang Yuming, Meguro Horike Makiko, Kohno Takashi, Horike Shin ichi, Nakata Asuka, Gotoh Noriko	4. 巻 112
2. 論文標題 MUSASHI 2 confers resistance to third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3810~3821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15036	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 Kozawa K, Sekai M, Ohba K, Gotoh N, Tanino M, Tanaka S, Natsuga K, Soga T, Nakamura T, Yabuta Y, Saitou M, Itoh T, Matsuura K, Tsunoda M, Kikumori T, Iida T, Mizutani Y, Miyai Y, Enomoto A, Fujita Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 The CD44/COL17A1 pathway plays a vital role in the formation of transformed multi-layered epithelia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Biol	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 -

1. 著者名 Makita Haruna, Endo Kazuhira, Kasahara Yoshiya, Nakata Asuka, Moriyama?kita Makiko?, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Gotoh Noriko, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Xenografts derived from patients with head and neck cancer recapitulate patient tumour properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.12646	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 Hirano Mitsuhiro, Imai Yoichi, Kaito Yuta, Murayama Takahiko, Sato Kota, Ishida Tadao, Yamamoto Junichi, Ito Takumi, Futami Muneyoshi, Ri Masaki, Yasui Hiroshi, Denda Tamami, Tanaka Yukihisa, Ota Yasunori, Nojima Masanori, Kamikubo Yasuhiko, Gotoh Noriko, Iida Shinsuke, Handa Hiroshi, Tojo Arinobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-021-01909-7	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 Baba Tomohisa, Yoshida Takeshi, Tanabe Yamato, Nishimura Tatsunori, Morishita Soji, Gotoh Noriko, Hirao Atsushi, Hanayama Rikinari, Mukaida Naofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03587-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 Murayama Takahiko, Takeuchi Yasuto, Li Mengjiao, Marcela Rojas Chaverra N., Nishimura Tatsunori, Ikeda Kazuhiro, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Sugano Sumio, Enomoto Takayuki, Tanabe Masahiko, Tada Kei ichiro, Kanemaki Masato T., Okamoto Koji, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 112
2. 論文標題 MCM10 compensates for Myc induced DNA replication stress in breast cancer stem like cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14776	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 後藤典子	4. 巻 39
2. 論文標題 乳がん幹細胞を再現するバイオロジーとそれに関わるシグナル伝達経路	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 がん微小環境に1細胞レベルで挑む	6. 最初と最後の頁 1831-1836
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 無
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 後藤典子	4. 巻 276(5)
2. 論文標題 乳腺のオルガノイドによるマイ・メディシン」-がん幹細胞研究の立場から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 21810-21816
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 無
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 Yanagi Hisano, Watanabe Takashi, Nishimura Tatsunori, Hayashi Takanori, Kono Seishi, Tsuchida Hitomi, Hirata Munetsugu, Kijima Yuko, Takao Shintaro, Okada Seiji, Suzuki Motoshi, Imaizumi Kazuyoshi, Kawada Kenji, Minami Hironobu, Gotoh Noriko, Shimono Yohei	4. 巻 111
2. 論文標題 Upregulation of S100A10 in metastasized breast cancer stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4359 ~ 4370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14659	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 Kanamori Akane, Matsubara Daisuke, Saitoh Yurika, Fukui Yuya, Gotoh Noriko, Kaneko Shuichi, Seiki Motoharu, Murakami Yoshinori, Inoue Jun-ichiro, Sakamoto Takeharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Mint3 depletion restricts tumor malignancy of pancreatic cancer cells by decreasing SKP2 expression via HIF-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6218 ~ 6230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01423-8	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 Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Kodama Yukinobu, Naito Mitsuru, Gotoh Noriko, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Sasaki Hitoshi, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Proliferation associated long noncoding RNA, TMPO AS1 , is a potential therapeutic target for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2440 ~ 2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14498	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 Andrade Fernando, Nakata Asuka, Gotoh Noriko, Fujita Andr?	4. 巻 43
2. 論文標題 Large miRNA survival analysis reveals a prognostic four-biomarker signature for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0269	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 Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Kodama Yukinobu, Naito Mitsuru, Gotoh Noriko, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Sasaki Hitoshi, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Proliferation associated long noncoding RNA, TMPO AS1 , is a potential therapeutic target for triple negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2440 ~ 2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14498	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 西村 建徳、東條 有伸、後藤 典子	4. 巻 30
2. 論文標題 ミトコンドリア内葉酸代謝酵素を標的としたがん治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 サイトメトリリーサーチ	6. 最初と最後の頁 9 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.30.2_9	査読の有無 無
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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 6(2)
2. 論文標題 微小環境と治療抵抗性メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CANCER BOARD of the BREAST	6. 最初と最後の頁 102-104
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 無
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 後藤典子	4. 巻 273
2. 論文標題 がん幹細胞とそのニッチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 362-367
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 無
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 後藤典子	4. 巻 1
2. 論文標題 がん幹細胞とその微小環境および治療への展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Connect	6. 最初と最後の頁 2-7
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 無
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 Murayama Takahiko, Gotoh Noriko	4. 巻 2
2. 論文標題 Drug resistance mechanisms of cancer stem-like cells and their therapeutic potential as drug targets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/cdr.2019.36	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 Murayama Takahiko, Gotoh Noriko	4. 巻 8
2. 論文標題 Patient-Derived Xenograft Models of Breast Cancer and Their Application	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 621 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8060621	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 Gotoh N	4. 巻 3
2. 論文標題 Elucidation of breast cancer tissue diversity by comprehensive analysis of minimum unit omics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 30-32
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 -

1. 著者名 Tominaga Kana, Minato Hiroshi, Murayama Takahiko, Sasahara Asako, Nishimura Tatsunori, Okamoto Koji, Tanabe Masahiko, Tada Kei-ichiro, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 116
2. 論文標題 Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 625 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1806851116	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 Nishimura Tatsunori, Nakata Asuka, Chen Xiaoxi, Nishi Kurumi, Meguro-Horike Makiko, Sasaki Soichiro, Kita Kenji, Horike Shin-ichi, Saitoh Kaori, Kato Keiko, Igarashi Kaori, Murayama Takahiko, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Mukaida Naofumi, Yano Seiji, Soga Tomoyoshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 38
2. 論文標題 Cancer stem-like properties and gefitinib resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2464 ~ 2481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0589-1	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 西村建徳、東條有伸、後藤典子	4. 巻 45
2. 論文標題 MTHFD2の酵素活性阻害によるがん治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 614-616
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 無
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 村山 貴彦、後藤 典子	4. 巻 29
2. 論文標題 がん関連線維芽細胞によるがん幹細胞制御機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 サイトメトリリーサーチ	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.29.1_1	査読の有無 無
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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 -
2. 論文標題 乳癌などのオルガノイド培養	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	6. 最初と最後の頁 117-159
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 無
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 村山貴彦、後藤典子	4. 巻 -
2. 論文標題 乳がんのPDX	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学別冊：患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	6. 最初と最後の頁 154-159
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 無
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24件（うち招待講演 24件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来モデル及びマウスモデルを用いたがん幹細胞、微小環境構築の解明
3. 学会等名 患者由来がんモデル研究会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 新薬開発へ向けた産学連携の問題点と将来展望
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 Key molecular targets in cancer stem-like cells in triple-negative breast cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 スフェロイド・オルガノイド培養を用いた腫瘍細胞不均一性の解明
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 日本癌学会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 患者由来乳がんのスフェロイド・オルガノイド培養を用いたがん幹細胞エコシステムの解析
3. 学会等名 第33回日本内分泌外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん幹細胞
3. 学会等名 第2回日本チャールス・リバー・ウェビナー（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来がん三次元培養によるマイ・メディシン
3. 学会等名 第20回日本再生医療治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者由来がん三次元培養からがん幹細胞の不均一性に迫る
3. 学会等名 第4回患者由来がんモデル講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん幹細胞を標的とした治療戦略
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん幹細胞標的治療の実現への具体的な道筋
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 固形がんのPatient-derived xenograft (PDX)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 固形がんの1細胞解析-乳がん-
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん臨床検体由来がん幹細胞濃縮細胞群の1細胞解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 One carbon metabolic enzymes play important roles for cancer cells and cancer stem-like cells
3. 学会等名 3rd World Congress on Cancer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 Growth factor signaling regulates cancer stem cells and their niche
3. 学会等名 The 6th Symposium on Anti-tumor Agents and Individual Therapy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん三次元培養を用いたがんの微小環境、不均一性の解明
3. 学会等名 第3回がん三次元培養研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 がん幹細胞標的治療の実現へ具体的な道筋
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がん患者検体由来三次元培養細胞とがん間質細胞の共培養系を用いたがん幹細胞ニッチシグナルの解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Gotoh
2. 発表標題 One carbon metabolic enzymes play important roles for cancer cells and cancer stem-like cells
3. 学会等名 3rd World Congress on Cancer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 プリン合成経路にあるミトコンドリア内酵素MTHFD2は、がん幹細胞性とゲフィチニブ耐性を賦与する
3. 学会等名 第92回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 The replicative factor MCM10 maintains patient-derived breast cancer stem-like cells that constitutively experience DNA replicative stress
3. 学会等名 患者由来がんモデル-基礎研究から臨床応用まで（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 微小環境と治療抵抗性メカニズム
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤典子
2. 発表標題 乳がんの1細胞解析
3. 学会等名 第29日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん幹細胞の分画方法	発明者 後藤典子、西村建 徳、Li Mengjiao	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2021-12049	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野 後藤研 <a href="http://bunshibyotai.w3.kanazawa-u.ac.jp/">http://bunshibyotai.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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