

第4章 研究活動報告

1. 遺伝子・染色体構築研究分野
2. 腫瘍遺伝学研究分野
3. 腫瘍分子生物学研究分野
4. がん幹細胞探索プロジェクト
5. 細胞機能統御研究分野
6. 分子生体応答研究分野
7. 免疫炎症制御研究分野
8. 腫瘍動態制御研究分野
9. ゲノム分子病態研究分野
10. シグナル伝達研究分野
11. 腫瘍制御研究分野
12. 機能ゲノミクス研究分野
13. 腫瘍内科研究分野
14. 中央実験施設

がん幹細胞研究プログラム 遺伝子・染色体構築研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

教授 平尾 敦 2005年4月～現在

准教授 仲 一 仁 2005年6月～2011年3月

(2010年3月、助教より昇任、2011年より最先端次世代研究プログラムとして独立)

助教 田所 優子 2009年4月～現在

星居 孝之 2007年7月～現在

(2010年4月、非常勤研究員より昇任)

大田 久美子 2012年4月～現在

非常勤

非常勤研究員 村口 輝行 2007年7月～2010年7月

(2008年4月より日本学術振興会特別研究員、2010年より日本学術振興会海外特別研究員としてUCSFに留学)

大塩 貴子 2008年4月～現在

(2010年4月より日本学術振興会特別研究員)

技能補佐員 竹上 美也子 2005年4月～現在

研究補助員 田村 恭子 2009年6月～現在

澤 和恵 2010年4月～現在

2. 研究概要

本研究分野の主なテーマは、「幹細胞の維持メカニズムを知る」ということである。幹細胞は、それを取り巻く微小環境からのシグナルを受け、未分化性を維持している。私たちは、幹細胞のストレス応答、寿命制御、細胞内代謝に興味を持ち、研究を進めている。同時に、幹細胞制御シグナルという観点から、がん研究への展開を模索している。研究の基盤となるのは、「幹細胞維持メカニズムは、がんの生き残り戦略、特に治療耐性と密接に関連しているのではないか」という考えである。幹細胞研究を、がんの発生・治療耐性メカニズムの解明、さらに、がん創薬を含めた治療法開発へとつづることが、研究室のねらいである。2008年以降の研究成果としては、CREST 研究(研究課題「代謝解析による幹細胞制御機構の解明」2005-2010)(JST)を推進した結果、正常および白血病幹細胞の維持においてフォークヘッド転写因子FOXOおよびmTOR複合体1制御シグナルが重要な役割を果たしていることを明らかにした。両分子とも、栄養シグナル経路におけるセンサー分子として機能することから、

幹細胞における栄養代謝が極めて重要であることが示唆され、次のタームの研究室の方向性を決定づける重要な発見となった。さらに、造血系に加えて、神経膠腫、精巣胚細胞性腫瘍、肝細胞がんなどの固形腫瘍を研究対象に、マウス腫瘍モデルおよび患者由来サンプルを解析し、固形腫瘍での未分化・悪性化制御因子の探索を進めた。また、2011年度からは、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」(文科省)からの支援を受け、これまでの研究成果を基に、がん創薬・新規治療法開発を目指した研究を進めている。

3. 主な研究成果

1) FOXO による白血病幹細胞維持メカニズムの解明

BCR-ABL1 融合遺伝子が原因となる慢性骨髄性白血病では、チロシンキナーゼ阻害剤により治療した際、白血病幹細胞は正常幹細胞のように振る舞い、耐性を示すと考えられている。私たちは、慢性骨髄性白血病幹細胞維持および治療抵抗性における FOXO の役割を明らかにした。マウス慢性骨髄性白血病モデルでの Leukemia-initiating cell (LIC: 白血病幹細胞と呼ばれる)は、白血病前駆細胞とは対照的に、AKT の活性が低下していること、それに伴い FOXO の核での局在(活性化)を示すことが観察された。さらに、FOXO3a の欠損により、イマチニブによる治療効果の向上がみられ、本分子が白血病幹細胞の治療抵抗性に寄与していることを明らかにした(Naka K, et al. Nature 463:676-80, 2010)。この研究は、白血病治療耐性克服のための新たな治療法確立の礎となると考えられた。この研究を皮切りに、FOXO は固形腫瘍でも分子標的治療抵抗性の原因となること、大腸がんの転移誘導因子の可能性が報告されるなど、がん治療抵抗性解除の鍵分子となると考えられるようになりつつある。

2)mTOR 活性と白血病幹細胞

mTOR の活性化は多くのがん組織で観察され、がん治療薬として阻害剤の開発が進んでいる。私たちは、がんにおける mTOR の役割を調べるために、薬剤(tamoxifen)誘導性 Raptor 欠損マウスを作成し、白血病モデルで解析を行った。その結果、Raptor 欠損により mTORC1 の活性が抑制された状態では、白血病細胞全体としてはその増殖、生存が著しく障害され、個体レベルでの白血病の発症は顕著に抑制されていた。一方、一部の白血病細胞集団は mTORC1 非依存的に長期的に生存していることが判明した。それらの集団は、これまでに実験的に検証されている白血病幹細胞 (AML-initiating cell) と同様のマーカーを発現していること、Raptor 遺伝子を再導入することにより、コントロールと同様の白血病形質に戻ることを観察した (Hoshii T, et al. J Clin Invest. 122:2114-29, 2012)。これらの結果から、白血病幹細胞は、それ以外の白血病細胞と比較して mTOR シグナルへの依存度が異なることが判明し、白血病幹細胞特有の細胞内代謝状態が存在することが示唆された。この白血病幹細胞制御の詳細を解明することにより、mTOR 阻害剤耐性の克服など、がんの根治に向けた新規治療法開発に貢献するものと考えられた。

3)脳腫瘍悪性進展メカニズムの解明

EGF-RAS 経路の活性化および p16INK4a/ARF の欠失による脳腫瘍モデルを作成し、グリオーマ動態解明および悪性進展制御因子の解析を行った。まず、核小体蛋白 Nucleostemin(NS)

の発現を指標に、脳内におけるグリオーマ幹細胞 (glioma-initiating cell) を特定した。さらに、グリオーマ幹細胞は、血管周囲に位置し、高い運動性や浸潤能を有していることを明らかにした(Tamase A, et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 106: 17163-8, 2009)。また、RAS 経路の活性化が神経幹細胞のグリア系への分化を誘導すること、この分化誘導が阻害されると腫瘍形成が促進されることを観察した (Muraguchi T, et al., Cancer Res, 71:1135-45, 2011)。本モデルを遺伝子改変マウスと組み合わせることによって、ヒトの悪性グリオーマ (グレード III あるいは IV) と同じ病理的特徴を持つ腫瘍を再現させることに成功した。悪性度の高い腫瘍ほど、未分化抗原 (nestin、Sox2) の発現が見られ、一方悪性度の低い腫瘍では、分化抗原の発現がみられた。グレード IV の腫瘍サンプルは sphere 形成能を示すが、III ではその活性が見られないなど、悪性度と未分化状態とが密接に関連することを示した。

4) 精巣性胚細胞腫瘍とその起源細胞における未分化性維持機構の解明

核小体蛋白 Nucleostemin(NS)の発現を生殖細胞系列にて解析したところ、胎生期には始原生殖細胞(PGC)に、新生児期には幹細胞活性(長期再構築能)を持つ細胞に強く発現していることを見出した(Ohmura M. et al. Stem Cells. 26:3237-46, 2008)。PGC は、精巣性胚細胞腫瘍の起源細胞とされるため、腫瘍組織での解析を行った。NS 発現は、精巣性胚細胞腫瘍の中でも、未分化・低分化型腫瘍組織 (胎児性癌・セミノーマ) では高発現を示すものの、分化組織においては発現が見られず、分化程度とよく相関することが判明した。また、その発現は Oct-3/4 とよく一致することが観察された。マウス腫瘍モデルにおいて、NS および Oct-3/4 ノックアウト細胞を用いた解析の結果、NS が精巣性胚細胞腫瘍の悪性形質・未分化性維持に寄与していることが判明した(投稿中)。この結果は、NS を介した未分化性維持機構が腫瘍組織とその起源細胞である胎児組織で共通して機能していることを示唆するものである。

4. 今後の研究目標

本研究分野の次のチームの目標は、「幹細胞と栄養環境」という研究領域を開拓し、さらに深堀りすることである。幹細胞制御における mTOR/FOXO の役割を中心に、栄養代謝シグナルに焦点を当て関連シグナルへと解析を拡大する。また、細胞分化という観点から epigenetic modification の解析を進める。研究対象は、これまでの当研究室で研究蓄積があり、また技術的アドバンテージを有する造血幹細胞および白血病幹細胞を中心に行う。同時に、正常および腫瘍幹細胞研究が盛んにおこなわれている脳腫瘍での解析を並行して行い、造血器腫瘍と固形腫瘍の比較を行う。いずれの腫瘍においても、患者由来サンプルの in vitro, in vivo 評価系をしっかりと構築し、動物モデルで得られた知見をヒトサンプルで検証する。さらに、得られた知見を基に、がん創薬を含めた治療法開発へと繋げる。具体的研究テーマは、以下の通りである。

1) 造血幹細胞の維持メカニズムの解明

栄養環境シグナル分子である AMPK、LKB, Rheb, mTOR、オートファジーなどの造血幹細胞の機能解析を行う。これらは、酸素、糖、アミノ酸、ATP、成長因子からのシグナルから活性制御を受けることから、幹細胞の細胞内代謝との関連を中心に研究を進める。

2)がんメタボリックストレス反応と栄養代謝シグナル

白血病幹細胞の mTOR 複合体 1 および 2 依存あるいは非依存的自己複製制御因子の探索を行う。Raptor, mTOR, Rictor 欠損白血病サンプルを用いて網羅的リン酸化プロテーム解析（慶應義塾大学先端生命科学研究センターとの共同研究）を行い、機能性分子の特定を試みる。mTOR と関連して、白血病および脳腫瘍において、栄養環境シグナル分子である AMPK, LKB, Rheb, オートファジーなどの解析を進める。特に、低栄養から誘導されるメタボリックストレスに対する反応に焦点を当てる。また、代謝変動が起因となるエピジェネティック変化を網羅的エピゲノム解析にて検討する。これらの解析により、がん悪性化のメカニズムの理解と治療抵抗性克服のヒントとなる分子群の特定に取り組む。

3) がん創薬研究の推進

これまでに得られた成果を基に創薬研究を進める。一例として、FOXO の活性調節を行う薬剤探索のため、FOXO 転写活性をモニタリングするハイスループットシステムを構築した。本システムを活用し、薬剤大規模スクリーニングを行う（東京大学創薬オープンイノベーションセンター、産総研との共同研究）。メディシナルケミストリーの専門家と共同で創薬研究を進める。同時に、既存薬、shRNA ライブラリーを用い、FOXO 活性調節のための新規分子の探索に応用する。

5. 共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすことに関連する活動について

共同利用・共同研究拠点活動として、「化合物ライブラリーを用いたがん創薬共同研究支援・推進」を提案し、「金沢大学がん創薬・ケミカルライブラリーユニット」の創設を推進した（H24 年度より運用開始）。本活動は、H22-24 年度、学内重点戦略経費（政策課題対応型研究推進研究：がんの悪性進展制御機構の解明による革新的診断・治療法の開発、代表：平尾敦）として採択され、アカデミアががん創薬を中心としたがん研究シナリオを策定・実践している。具体的な内容は、ハイスループットスクリーニング機器の整備、がん創薬セミナーの開催、創薬共同研究推進の基盤づくりである。これらの活動は、本ユニットを核として、学内外の研究者との共同利用・共同研究拠点としての活動を拡げ、本研究所が、わが国におけるがん研究の拠点の一角を担う存在になるためのものである。

6. 研究業績

原著論文

1. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Sugiyama N, Soga T, Araki K, Yamamura K, Hirao A. mTORC1 is essential for leukemia-propagation but not stem cell self-renewal. *J Clin Invest*. 122:2114-29, 2012.
2. Shugo H, Ooshio T, Naito M, Naka K, Hoshii T, Tadokoro Y, Muraguchi T, Tamas A, Uema N, Yamashita T, Nakamoto Y, Suda T, Kaneko S, Hirao A. Nucleostemin in injury-induced liver regeneration. *Stem Cells and Develop.*, 2012, in press
3. Ohtani M, Hoshii T, Fujii H, Koyasu S, Hirao A, Matsuda S. mTORC1 in Intestinal

- CD11c+CD11b+ Dendritic Cells Regulates Intestinal Homeostasis by Promoting IL-10 Production. *J Immunol.* 188:4736-40,2012
4. Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, Ohtani M, Ichiyama K, Baba Y, Yamada T, Egami S, Hoshii T, Hirao A, Matsuda S, Koyasu S. PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2 axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi-1 expression and nuclear translocation of ROR γ . *Cell Reports.* 1:360-373, 2012
 5. El Ghamrasni S, Pamidi A, Halaby MJ, Bohgaki M, Cardoso R, Li L, Venkatesan S, Sethu S, Hirao A, Mak TW, Hande MP, Hakem A, Hakem R. Inactivation of chk2 and mus81 leads to impaired lymphocytes development, reduced genomic instability, and suppression of cancer. *PLoS Genet.* 7:e1001385, 2011
 6. Sampetean O, Saga I, Nakanishi M, Sugihara E, Fukaya R, Onishi N, Osuka S, Akahata M, Kai K, Sugimoto H, Hirao A, Saya H. Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells. *Neoplasia.* 13:784-91, 2011.
 7. Motohara T, Masuko S, Ishimoto T, Yae T, Onishi N, Muraguchi T, Hirao A, Matsuzaki Y, Tashiro H, Katabuchi H, Saya H, Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis.* 32:1597-606, 2011
 8. Muraguchi T, Tanaka S, Yamada D, Tamase A, Nakada M, Nakamura H, Hoshii T, Ooshio T, Tadokoro Y, Naka K, Ino Y, Todo T, Kuratsu J, Saya H, Hamada J, Hirao A. NKX2.2 suppresses self-renewal of glioma-initiating cells. *Cancer Res.* 71:1135-45, 2011
 9. Su YW, Hao Z, Hirao A, Yamamoto K, Lin WJ, Young A, Duncan GS, Yoshida H, Wakeham A, Lang PA, Murakami K, Hermeking H, Vogelstein B, Ohashi P, Mak TW. 14-3-3sigma regulates B-cell homeostasis through stabilization of FOXO1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:1555-60, 2011
 10. Takeuchi S, Takahashi A, Motoi N, Yoshimoto S, Tajima T, Yamakoshi K, Hirao A, Yanagi S, Fukami K, Ishikawa Y, Sone S, Hara E, Ohtani N. Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression in vivo. *Cancer Res.* 70:9381-90, 2010
 11. Takubo K, Goda N, Yamada W, Iriuchishima H, Ikeda E, Kubota Y, Shima H, Johnson RS, Hirao A, Suematsu M, Suda T. Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* 7:391-402, 2010.
 12. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A. TGF β -FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature.* 463:676-80, 2010
 13. Tamase A, Muraguchi T, Naka K, Tanaka S, Kinoshita M, Hoshii T, Ohmura M, Shugo H, Ooshio T, Nakada M, Sawamoto K, Onodera M, Matsumoto K, Oshima M, Asano M, Saya H, Okano H, Suda T, Hamada JI, Hirao A. Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

106:17163-82009, 2009

14. Yamakoshi K, Takahashi A, Hirota F, Nakayama R, Ishimaru N, Kubo Y, Mann DJ, Ohmura M, Hirao A, Saya H, Arase S, Hayashi Y, Nakao K, Matsumoto M, Ohtani N, Hara E. Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals cross talk with p53. *J Cell Biol.* 186:393-407, 2009.
15. Ohmura M, Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Shugo H, Tamase A, Uema N, Ooshio T, Arai F, Takubo K, Nagamatsu G, Hamaguchi I, Takagi M, Ishihara M, Sakurada K, Miyaji H, Suda T, Hirao A. Identification of Stem Cells During Prepubertal Spermatogenesis Via Monitoring of Nucleostemin Promoter Activity. *Stem Cells.* 26:3237-46, 2008
16. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor-alpha in gastric tumour cells. *EMBO J.*27:1671-81: 2008
17. Takubo K, Ohmura M, Azuma M, Nagamatsu G, Yamada W, Arai F, Hirao A, Suda T. Stem cell defects in ATM-deficient undifferentiated spermatogonia through DNA damage-induced cell cycle arrest. *Cell Stem Cell.* 2:170-182: 2008

著書・総説など

1. 平尾 敦：発がんシグナルパラドックス 細胞工学 31:42-47, 2012
2. Naka K, Hirao A. Maintenance of genomic integrity in hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 93:434-9, 2011.
3. Naka K, Hoshii T, Tadokoro Y, Hirao A. Molecular pathology of tumor-initiating cells: lessons from Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Pathol Int.* 61:501-8, 2011.
4. 平尾 敦：幹細胞標的治療と腫瘍マーカー：慢性骨髄性白血病幹細胞と BCR-ABL1 遺伝子 カレントセラピー 29:31-35, 2011
5. 平尾 敦：チロシンキナーゼ阻害剤は CML 幹細胞を根絶できるか？血液内科 63:248-253, 2011
6. 田所 優子, 平尾 敦：“組織幹細胞システムにおける幹細胞ニッチ” 再生医療, Vol.10, No.4, pp58-59, 2011.
7. 平尾 敦：癌研究フロンティア—癌幹細胞、臨床検査 55:433-439, 2011
8. 平尾 敦：白血病幹細胞を標的とした新たな治療法の開発 臨床血液 52:484-9, 2011
9. 平尾 敦：がん分子標的療法時代のがん幹細胞研究、実験医学増刊号 29:3385, 2011
10. 平尾 敦：白血病幹細胞の治療抵抗性メカニズムとその克服に向けた取り組み 医薬ジャーナル 47:98, 2011
11. 仲一仁、平尾 敦：CML 幹細胞の制御メカニズム、Annual Review 血液 8, 2011
12. 平尾 敦：“幹細胞らしさ”を支える代謝システム 細胞工学、30:47-51, 2011
13. 仲一仁、平尾 敦：がんの“幹細胞らしさ”と治療抵抗性のメカニズム、実験医学増刊号 29:276, 2011
14. Naka K, Hoshii T, Hirao A. Novel therapeutic approach to eradicate tyrosine kinase inhibitor

- resistant chronic myeloid leukemia stem cells. *Cancer Sci.* 101:1577-81, 2010
15. 平尾 敦：新規治療標的分子探索に向けた白血病幹細胞研究、*細胞* 42:574-577, 2010
 16. 仲 一仁、平尾 敦：白血病における TGF- β シグナル、*医学のあゆみ*, 234:963-7, 2010
 17. 仲 一仁、平尾 敦：慢性骨髄性白血病と TGF- β , *医学のあゆみ*, 234:573-6, 2010
 18. 仲 一仁、平尾 敦：がん幹細胞と抗がん剤抵抗性、*腫瘍内科*, 5:518-22, 2010
 19. 仲 一仁、平尾 敦：TGF- β -FOXO シグナルによる白血病幹細胞の抗がん剤抵抗性機構、*細胞* 42:18-21, 2010
 20. 平尾敦：再生医療の将来と産婦人科 6. がんと幹細胞 産科と婦人科巻 76: 1203-1207, 2009
 21. 平尾敦：癌幹細胞研究の動向 がんの起源細胞と階層性、*Biotherapy (Tokyo)* 23:359-363, 2009
 22. 平尾敦：幹細胞ホメオスタシスと酸化ストレス *実験医学* 27:2401-2404, 2009
 23. 平尾敦：寿命制御シグナルと幹細胞、*日本老年医学会雑誌* 巻 46:29, 2009
 24. 平尾敦：がん幹細胞研究の最前線 *日本外科学会雑誌* 110:144-147, 2009
 25. Naka K, Ohmura M, Hoshii T, Muraguchi T, Hirao A. Molecular bases for self-renewal and differentiation of leukemic stem cells. *Curr. Cancer Therapy Rev.* 4,178-187, 2008
 26. Naka K, Muraguchi T, Hoshii T, Hirao A. Regulation of reactive oxygen species (ROS) and genetic stability in hematopoietic stem cells. *Antioxidants Redox Signaling.* 10, 1883-1894, 2008
 27. 平尾敦 組織幹細胞の老化 *細胞工学* 27, 890-93, 2008
 28. 平尾敦 造血幹細胞プールの維持と老化・寿命制御 *血液フロンティア* 18:27-32, 2008
 29. 平尾敦 幹細胞と老化・寿命制御シグナル *血管医学* 9:21-6, 2008
 30. 平尾敦 幹細胞と癌 *細胞 The Cell* 40:2, 2008
 31. 平尾敦 ステムセルとエイジング *AGING MEDICINE* 4:212-5, 2008
 32. 平尾敦 造血幹細胞と酸化ストレス *AGING MEDICINE* 4:372-4, 2008
 33. 仲 一仁、平尾 敦 がん幹細胞のシグナル伝達制御機構, *医学のあゆみ*, 227: 57-61, 2008
 34. 仲 一仁、平尾 敦 がん幹細胞のシグナル伝達制御機構, *血液・腫瘍科*, 56:661-667, 2008
 35. 仲 一仁、平尾 敦 細胞 造血幹細胞の自己複製と白血病化の分子機構, *マウスモデルを中心に. 細胞*, 40:98-101, 2008
 36. 仲 一仁、平尾 敦 がん幹細胞, がん幹細胞マーカーと分子標的, 癌の分子標的治療, *南山堂*, 256-261, 2008
 37. 村口輝行、平尾敦 がん幹細胞の生物学 63:2356-62, 2008
 38. 星居孝之、平尾敦 「mTOR」分子細胞治療 7:460-462, 2008

学会発表など

1. Hirao A. Roles of PI3K-AKT-mTOR signaling in the maintenance of stem cell properties in normal hematopoiesis and leukemia. The 7th International Symposium of the Institute Network. Jun 14-15, 2012, Tohoku University, Miyagi

2. Hirao A. Roles of PI3K-AKT-mTOR signaling in the maintenance of stem cell properties in normal hematopoiesis and leukemia. The 10th Stem Cell Research Symposium. May 30-Jun 2, 2012. The Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo
3. Hoshii T. Acute myeloid leukemia stem cells lacking Raptor self-renew but have defective leukemia initiating capacity in mice. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 10th Annual Meeting. Jun13-16, 2012. Pacifico Yokohama, Kanagawa
4. Tadokoro Y. A competitive advantage of hematopoietic stem cells in the bone marrow microenvironment controlled by Spred-1. The 10th Stem Cell Research Symposium. May 30-Jun 2, 2012. The Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo
5. 星居孝之：mTORC1 シグナルによる造血細胞の増殖・分化制御、平成 24 年 6 月 5-7 日、グランドプリンスホテル広島、広島
6. 星居孝之：急性骨髄性白血病細胞の増殖と幹細胞維持における mTORC1 の機能解析、第 16 回造血器腫瘍研究会、平成 24 年 1 月 28-29 日、国立がん研究センター、東京
7. Hirao A: Roles of PI3K-AKT signaling in the maintenance of stem cell properties in normal hematopoiesis and leukemia, G0 symposium, Oct.24, 2011, Okinawa
8. 平尾 敦：PI3K-AKT シグナルによる白血病幹細胞動態制御メカニズム 第 15 回 造血器腫瘍研究会平成 23 年 2 月 22 日、奈良
9. 平尾 敦：PI3K-AKT シグナルによるがん幹細胞制御機構の解明と治療戦略、日本がん分子標的治療学会 平成 23 年 6 月 25 日、東京
10. 平尾 敦：mTOR シグナルと白血病幹細胞、新学術領域「癌幹細胞」班会議、平成 23 年 9 月 10 日、福岡
11. Hirao A: Role of PI3K-AKT signals in the maintenance of stem cells in normal hematopoiesis and leukemia 第 84 回日本生化学会、平成 23 年 9 月 24 日、京都
12. Hirao A: Molecular mechanisms regulating maintenance of leukemia stem cells by PI3K-AKT pathway 第 70 回日本癌学会 平成 23 年 10 月 3 日、名古屋
13. 平尾 敦：白血病治療抵抗性と幹細胞制御 第 16 回分生研シンポジウム 平成 23 年 10 月 12 日、東京
14. 平尾 敦：白血病治療的抵抗性メカニズムと幹細胞、北海道大学遺伝子病制御研究所 共同研究集会 平成 23 年 9 月 7 日、札幌
15. Hirao A: Molecular mechanisms of the maintenance of normal and leukemia stem cells mediated by PI3K-AKT pathway. USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
16. Hoshii T: Roles of mTORC1 signaling in normal hematopoiesis and leukemogenesis, USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
17. 星居孝之、島山朋樹、田所優子、仲一仁、大塩貴子、村口輝之、平尾敦：Rapamycin inhibits initiation of T-ALL induced by activation of oncogenic K-ras、日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム、平成 23 年 5 月 25-26 日、金沢

18. 星居孝之 : mTOR 複合体 1 (mTORC1) を介した骨髄系細胞分化制御機構の解明、新学術領域「細胞運命制御」班会議、平成 23 年 5 月 31 日 - 6 月 1 日、軽井沢
19. 星居孝之 : 急性骨髄性白血病細胞の増殖と幹細胞維持における mTOR 複合体 1 (mTORC1) の機能解析、新学術領域「細胞運命制御」若手の会、平成 23 年 9 月 23-25 日、軽井沢
20. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: “Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1” USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, February 24-27, 2011, Hayama.
21. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: “Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1” The 9th Stem Cell Research Symposium, May 13-14, 2011, Tokyo.
22. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: “Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1” The 6th International Symposium of Institute Network, June 9-10, 2011, Tokyo.
23. Tadokoro Y, Hirao A, Hoshii T, Naka K, Eto K, Ema H, Yamazaki S, Kato R, Yoshimura A, Nakauchi H: “Enhanced competitive repopulation ability of hematopoietic stem cells by inhibition of Spred-1” 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム, 平成 23 年 5 月 25-26 日, 金沢.
24. Hirao A: Molecular mechanisms regulating maintenance of leukemia stem cells. The 15th Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC), Dec. 2-3, 2010, Tokyo
25. Hirao A: Role of PI3K-AKT signals in the maintenance of normal and leukemia stem cells, Tokyo iPS/Stem cell symposium, Nov.24, 2010, Tokyo
26. Hirao A : Roles of PI3-K signals in the maintenance of normal and leukemia stem cells, ESH-ICMLF Twelfth International Conference. CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA - Biological Basis of Therapy Sep 24-16, 2010, Washignton DC, USA
27. Hirao A: Roles of TGFβ/FoxO in the maintenance of leukemia stem cells, The 59th Fujihara Seminar, Molecular mechanisms of TGF-β signaling and disease, July 14 -17, 2010, Tomakomai, Japan
28. Hirao A: Regulation of hematopoietic stem cell homeostasis and leukemia. AACR/JCA 8th Joint Conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics, Feb 7,2010 Hawaii, USA
29. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Motoyama N, Oshima M, Hirao A:Foxo3a is essential for survival of leukemia-initiating cells in chronic myeloid leukemia. American Association for Cancer Research 101th Annual meeting, Apr. 17th-21st, Washington DC, USA

30. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A :Molecular Mechanism Regulating Foxo In Leukemia Initiating Cells of Chronic Myeloid Leukemia. The 52nd American Society of Hematology Annual meeting and exposition, Dec. 4-7, 2010, Orlando, FL, USA
31. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Araki K, Yamamura K, Hirao A : Critical Roles of mTORC1 signaling in maintenance of hematopoietic stem cells, The Joint Symposium of the 5th International Symposium of Institutes Network, Jun 24th, 2010, Kanazawa
32. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Araki K, Yamamura K, Hirao A: Strict regulation of mTOR signaling is essential for hematopoietic stem cell maintenance in vivo, The 8th Stem Cell Research Symposium Program, May 15, 2010, Awaji
33. Hirao A:Regulation of stem cell homeostasis and tumorigenesis. BMB2010, 平成 22 年 12 月 8 日、神戸
34. 平尾敦：造血幹細胞および白血病幹細胞維持制御メカニズム 日本顕微鏡学会、平成 22 年 11 月 12 日、金沢
35. 平尾敦：腫瘍悪性進展制御と細胞分化、第 48 回日本癌治療学会、平成 22 年 10 月 27 日、京都
36. 平尾敦：代謝解析による幹細胞制御機構の解明、第 3 回公開シンポジウム CREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究領域、平成 22 年 10 月 21 日、東京
37. Hirao A: Molecular mechanisms regulating self-renewal of glioma-initiating cells. 第 69 回日本癌学会、平成 22 年 9 月 22-24 日、大阪
38. 平尾敦：栄養代謝制御シグナルと造血幹細胞、第 31 回日本炎症・再生医学会、平成 22 年 8 月 6 日、東京
39. 平尾敦：白血病幹細胞制御機構の解明と治療戦略 第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会、平成 22 年 7 月 8 日、東京
40. 平尾敦：幹細胞研究に基づいた脳腫瘍の発生・病態制御機構解明へのアプローチ、第 19 回日本がん転移学会学術集会、平成 22 年 6 月 16 日、金沢
41. 平尾敦：寿命制御シグナルと造血幹細胞、第 10 回日本抗加齢医学会総会、平成 22 年 6 月 11 日、京都
42. 平尾敦：フォークヘッド転写因子 FoxO による造血幹細胞および白血病幹細胞制御第 9 回日本再生医療学会、平成 22 年 3 月 19 日、広島
43. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A : Foxo3a is essential for maintenance of chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 第 69 回日本癌学会、平成 22 年 9 月 22-24 日、大阪
44. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A : Foxo3a is essential for maintenance of chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 第 72 回日本血液学会総会、平成 22 年 9 月 24-26 日、横浜
45. 伸 一仁、平尾敦： TGF- β -FOXO シグナルによる白血病幹細胞の抗がん剤抵抗性機構

- の解析, 第 19 回日本がん転移学会, 平成 22 年 6 月 16-17 日、金沢
46. 仲 一仁, 平尾敦: 白血病幹細胞の抗がん剤抵抗性機構の解析、第 19 回日本癌病態治療研究会, 平成 22 年 6 月 30-7 月 1 日、東京
 47. 星居孝之、田所優子、村口輝之、大塩貴子、仲一仁、平尾敦: TSC-mTOR signaling controls the hematopoietic stem cell pool 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、平成22年6月7日 宮城
 48. 星居孝之、畠山朋樹、田所優子、仲一仁、大塩貴子、村口輝之、平尾敦: Rapamycin inhibits initiation of T-ALL induced by activation of oncogenic K-ras 第69回日本癌学会学術総会、平成22年9月22日、大阪
 49. Hirao A: Effects of aging- or senescence-related factors on stem cell function and tissue homeostasis in vivo. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会)、神戸、平成 20 年 12 月 10 日
 50. 平尾敦: 正常および腫瘍組織における幹細胞システム、第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、金沢、平成 20 年 11 月 22 日
 51. Hirao A: Stemness in normal and malignant tissues. 第 67 回日本癌学会学術集会 名古屋、平成 20 年 10 月 27 日
 52. 仲 一仁, 大村昌子, 石原正彦、宮地宏昌、須田年生、平尾 敦: Nucleostemin プロモーター活性による白血病幹細胞の同定 第 67 回日本癌学会学術集会 名古屋、平成 20 年 10 月 27 日
 53. 仲 一仁, 大村昌子, 村口輝行, 星居孝之, 平尾 敦: Nucleostemin-GFP レポーターシステムによる白血病幹細胞の同定, 第 6 回幹細胞シンポジウム, 平成 20 年 5 月 16-17 日, 東京
 54. 仲 一仁, 大村昌子, 村口輝行, 星居孝之, 須田年生, 平尾 敦: Nucleostemin-GFP レポーターシステムによる白血病幹細胞の同定, 第 70 回日本血液学会総会, 平成 20 年 10 月 10-12 日, 京都
 55. Hirao A: Stemness in normal and malignant tissues. Mechanisms of Early Differentiation, Summer School, September 1-5, 2008, Barsinghausen, Germany
 56. Hirao A: Stemness in normal and malignant tissues. 36th Congress of the International Society of Oncology & BioMarkers. October 7, 2008, Tokyo
 57. Hirao A: Stemness in normal and malignant tissues. The third International workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, April 9, 2008, Okinawa
 58. Naka K, Ohmura M, Muraguchi T, Hoshii T, Hirao A, Prospective identification of leukemic stem cells by promoter activity of nucleostemin gene. 6th International Society of Stem Cell Research, June 11-14th 2008, Philadelphia, PA, USA
 59. Naka K, Ohmura M, Muraguchi T, Hoshii T, Hirao A. Identification of tumor-initiating cells by using Nucleostemin promoter activity. Keystone Symposia, Tumor suppressor and stem cell biology, February 24-29, 2008, Vancouver, Canada

特許

名称：白血病治療剤及び該治療剤の新規なスクリーニング方法

発明人：平尾 敦， 仲 一仁

権利者：国立大学法人金沢大学

出願国：日本

出願日：2009年6月4日

出願番号：特願 2009-134714

7. 外部資金受け入れ状況

2012年度

1. 平尾敦：基盤研究(A)「がんの幹細胞特性を支える栄養シグナル制御機構の解明」13,100千円
2. 平尾敦：新学術領域研究(癌幹細胞)「がん幹細胞性獲得・維持機構とニッチシグナルのクロストーク」7,000千円
3. 平尾敦：次世代がん研究戦略推進プロジェクト「幹細胞ストレス応答シグナル制御によるがん根治療法の開発」35,000千円
4. 田所 優子：若手研究(B)「細胞内ATP調節による造血幹細胞制御機構の解明」1,500千円
5. 星居孝之：若手研究(B)「mTOR複合体1による白血病幹細胞自己複製維持メカニズムの解明」1,600千円
6. 星居孝之：新学術領域(細胞運命制御)「mTOR複合体1を介した細胞分化制御機構の解明」1,700千円
7. 大塩貴子：特別研究員奨励費「プリンヌクレオチド合成経路によるがん幹細胞の未分化維持機構の解明」900千円

2011年度

1. 平尾敦：基盤研究(B)「細胞老化・寿命制御シグナルによる白血病幹細胞の発生・維持・分化」4,300千円
2. 平尾敦：新学術領域研究(癌幹細胞)「がん幹細胞性獲得・維持機構とニッチシグナルのクロストーク」7,000千円
3. 平尾敦：挑戦的萌芽研究「マルチオミクス解析システムによる白血病幹細胞分化制御機構の解明」3,100千円
4. 平尾敦：次世代がん研究戦略推進プロジェクト「幹細胞ストレス応答シグナル制御によるがん根治療法の開発」35,000千円
5. 星居孝之：若手研究(B)「mTOR複合体1による正常造血幹細胞・白血病幹細胞制御機構の解明」1,500千円

6. 星居孝之：新学術領域（細胞運命制御）「mTOR 複合体 1 を介した細胞分化制御機構の解明」1,700 千円
7. 田所 優子：若手研究(B)「細胞内ATP調節による造血幹細胞制御機構の解明」1,600千円
8. 大塩貴子：特別研究員奨励費「プリンヌクレオチド合成経路によるがん幹細胞の未分化維持機構の解明」1,000 千円
9. 平尾敦：公益財団法人三菱財団「栄養代謝制御シグナルによる造血幹細胞制御機構の解明 制御機構の解明」8,000 千円

2010 年度

1. 平尾敦：基盤研究 (B)「細胞老化・寿命制御シグナルによる白血病幹細胞の発生・維持・分化」 4,300千円
2. 平尾敦：戦略的創造研究推進事業 代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出「代謝解析による幹細胞制御機構の解明」35,000千円
3. 平尾敦：挑戦的萌芽研究 「腫瘍悪性度進展における未分化性獲得メカニズムの解明」3,000千円
4. 平尾敦：厚生労働省がん研究開発費「mTOR経路調節による白血病治療法の開発」1,000 千円
5. 仲一仁：基盤研究(C)「フォークヘッド転写因子Foxoによる白血病幹細胞の維持機構の解明」1,100千円
6. 田所優子：若手研究(B)「Spred-1 の機能に着目した造血幹細胞及び白血病幹細胞ニッチの解析」1,600 千円
7. 星居孝之：若手研究 (B) 「mTOR 複合体 1 による正常造血幹細胞・白血病幹細胞制御機構の解明」1,500 千円
8. 村口輝行：特別研究員奨励費「発がん防御機構における細胞老化 (O I S) を介した幹細胞分化制御の役割」800 千円
9. 大塩貴子：特別研究員奨励費「プリンヌクレオチド合成経路によるがん幹細胞の未分化維持機構の解明」1,000 千円

2009 年度

1. 平尾敦：戦略的創造研究推進事業 代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出「代謝解析による幹細胞制御機構の解明」45,000 千円
2. 平尾敦：厚生労働科学研究費補助金（3次がん）「がん病理・病態学的特性の分子基盤の解析とそれに基づく診断・治療法の開発に関する研究」（分担）4,500千円
3. 平尾敦：特定領域研究公募研究「普遍的幹細胞制御機構と腫瘍細胞分化」7,100 千円
4. 平尾敦：学術創成研究費 「ガス分子を介した新しい生体制御機構の学際的アプローチによる解明と医学への応用」（分担）3,000 千円
5. 仲一仁：基盤研究(C)「フォークヘッド転写因子Foxoによる白血病幹細胞の維持機構の解

明」1,200千円

6. 村口輝行：特別研究員奨励費「発がん防御機構における細胞老化（O I S）を介した幹細胞分化制御の役割」800千円
7. 平尾敦：公益財団法人住友財団「造血幹細胞プール維持における PI3 キナーゼ-Akt 経路の役割」3,000千円

2008年度

1. 平尾敦：戦略的創造研究推進事業 代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出「代謝解析による幹細胞制御機構の解明」45,000千円
2. 平尾敦：基盤研究（B）「核小体分子の発現・機能解析による正常および白血病幹細胞の未分化性維持機構の解明」4,500千円
3. 平尾敦：厚生労働科学研究費補助金（3次がん）「がん病理・病態学的特性の分子基盤の解析とそれに基づく診断・治療法の開発に関する研究」（分担）5,500千円
4. 仲 一仁：基盤研究(C)「フォークヘッド転写因子Foxoによる白血病幹細胞の維持機構の解明」1,400千円
5. 村口輝行：特別研究員奨励費「発がん防御機構における細胞老化（O I S）を介した幹細胞分化制御の役割」800千円
6. 平尾敦：財団法人持田記念医学薬学振興財団「がん幹細胞の分化制御因子の探索」2,000千円
7. 平尾敦：財団法人内藤記念科学振興財団「活性酸素による造血幹細胞自己複製制御機構の解明」3,000千円

8. 特記事項

1) 受賞

平成23年度文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）

2) 報道

平成22年2月4日掲載、毎日新聞、「白血病治療妨害たんぱく質 薬中断で再発 金沢大学が解明」

平成22年2月4日掲載、日本経済新聞、「白血病再発防止に道 薬の効果低下解明（金沢大）」

平成22年2月26日掲載、科学新聞、「慢性骨髄性白血病の治療抵抗性原因分子 一金沢大の研究グループ発見」

平成22年4月掲載、JST NEWS 4月号、「慢性骨髄性白血病の治療抵抗性原因分子について」