

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	抗がん剤抵抗性がん幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略
研究機関・部局・職名	金沢大学・がん進展制御研究所・准教授
氏名	仲 一仁

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年 3月 31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	118,000,000	118,000,000	0	118,000,000	118,000,000	0	
間接経費	35,400,000	35,400,000	0	35,400,000	35,400,000	0	
合計	153,400,000	153,400,000	0	153,400,000	153,400,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	12,426,100	64,650,750	17,849,279	13,731,325	108,657,454
旅費	0	72,650	221,700	586,760	881,110
謝金・人件費等	72,200	105,450	62,700	0	240,350
その他	0	171,150	2,168,021	5,881,915	8,221,086
直接経費計	12,498,300	65,000,000	20,301,700	20,200,000	118,000,000
間接経費計	0	3,634,074	6,166,133	25,599,793	35,400,000
合計	12,498,300	68,634,074	26,467,833	45,799,793	153,400,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
倒立型リサーチ顕微鏡	オリンパス社・IX71N-22F/PH	1	2,352,000	2,352,000	2011/3/29	金沢大学
CO2インキュベータ	アステック社・WCI-165R	1	981,750	981,750	2011/3/30	金沢大学
低酸素インキュベータ	アステック社・APM-30DR	1	704,550	704,550	2011/3/30	金沢大学
クリーンベンチ	三洋電機社・MCV-B91S	2	729,750	1,459,500	2011/3/25	金沢大学
バイオハザード対策用キャビネット	三洋電機社・MHE-131AJ	1	1,182,720	1,182,720	2011/3/25	金沢大学
超低温フリーザー	三洋電機社・MDF-U384	1	927,360	927,360	2011/3/25	金沢大学
ユニバーサル冷却遠心機	久保田製作所社・5922	1	560,385	560,385	2011/3/23	金沢大学
液体窒素保存容器	米国テイラーワートン社・LS3000	1	504,000	504,000	2011/3/30	金沢大学
オートクレーブ	トミー精工社・SX-500	1	597,975	597,975	2011/3/22	金沢大学

様式20

分光光度計	米国GEヘルスケア社 GeneQuant 100	1	623,700	623,700	2011/6/10	金沢大学
グローブボックス	アステック 特別 仕様	1	714,000	714,000	2011/6/30	金沢大学
マルチガスインキュベータ	アステック APM- 30D	1	605,325	605,325	2011/6/30	金沢大学
窒素ガス発生装置	十慈フィールド NGS-40	1	885,675	885,675	2011/6/30	金沢大学
自動細胞解析分取装置	米国ベクトン・ディッキン ソン社 BD FACS Aria III セルソーター 2レー ザー3カラータイプ	1	41,055,000	41,055,000	2011/7/19	金沢大学
共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス株 製 FV10i-DOC	1	9,450,000	9,450,000	2011/12/13	金沢大学
顕微鏡デジタルカメラ	・オリンパス社製 Stander組合せ DP73- SET-A(17型LCDモニタ S1721-XSHBKを除く)	1	1,179,150	1,179,150	2012/4/18	金沢大学
リアルタイムPCRシステム	・米国アジレント・テクノロジ ーズ・インク製 Mx3000P QPCRSystem	1	2,499,000	2,499,000	2012/4/25	金沢大学
405nmレーザー増設キット	・米国ベクトン・ディッキン ソン社製 649592 (375nmレ ザー未搭載 BD FACS Aria III用)	1	5,801,250	5,801,250	2012/6/18	金沢大学
集細胞遠心装置 サイトスピン 4	・米国サーモフィシャー サイエンティフィック社製 A78300003	1	1,005,900	1,005,900	2012/8/2	金沢大学
ChemiDoc MP ImageLab PC システム	米国バイオ・ラッド ラボラトリーズ 社 170-8280J1	1	4,179,000	4,179,000	2013/6/18	金沢大学

5. 研究成果の概要

慢性骨髄性白血病(CML)患者の治療は分子標的医薬の開発によって劇的に改善した。しかし、治療後、根絶を免れたCML幹細胞が再びCML細胞を生み出して再発を引き起こす。
本研究プロジェクトでは、最新のCMLマウスモデルを用い、CML幹細胞の維持に重要な役割を担うTGF-β-FOXOシグナルの制御分子を発見した(特願2012-131328)。さらに、この分子の制御メカニズムを抑制する経口投与可能な新規CML幹細胞治療薬の候補化合物を得ることに成功した(投稿準備中)。
当該成果は、将来、がんの再発の克服に寄与することが期待され、安心して健康に暮らせる社会を実現するライフ・イノベーションに貢献する。

課題番号	LS050
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	抗がん剤抵抗性がん幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略
	Novel Therapeutic Strategies for Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-resistant Cancer Stem Cells
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	金沢大学・がん進展制御研究所・准教授
	Kanazawa University, Cancer Research Institute, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	仲 一仁
	Kazuhito Naka

研究成果の概要

(和文):

がん患者の治療は分子標的医薬の開発によって改善されつつあるが、治療後の再発や転移は患者の生命を奪う重大な問題となっている。がん幹細胞はがん細胞の供給源となる細胞であり、治療後、残存した抗がん剤抵抗性のがん幹細胞は再発を引き起こす原因となる。本補助事業では、最新の慢性骨髄性白血病(CML)マウスモデルを用い、CML 幹細胞(CML のがん幹細胞)の維持に重要な役割を担う TGF-β-FOXO シグナルの制御分子を発見した(特願 2012-131328)。さらに、この分子メカニズムを標的とする経口投与可能な CML 幹細胞治療薬の候補化合物を得ることに成功した(投稿準備中)。本成果は、将来、がんの再発の克服に寄与することが期待され、安心して健康に暮らせる社会を実現するライフ・イノベーションに貢献する。

(英文):

Although the discovery of the tyrosine kinase inhibitor (TKI) has significantly improved the prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) patients, a complete cure is not possible due to the existence of a rare population of CML stem cells known to be resistant to TKI therapy. We have previously reported that TGF-β-FOXO axis is essential for the TKI-resistance of CML stem cells *in vivo* (Naka *et al.* **Nature** 2010). In this study, we investigated the molecular mechanisms governing TKI-resistance of CML stem cells, and found a novel bioavailable inhibitor against TGF-β-FOXO signaling in CML stem cells. Our results will hopefully be the development of novel agents that can specifically suppress in CML stem cells, and thereby provide a novel avenue for curative CML patient therapy.

1. 執行金額 153,400,000 円
(うち、直接経費 118,000,000 円、 間接経費 35,400,000 円)

2. 研究実施期間 平成 23 年 2 月 10 日～平成 26 年 3 月 31 日

3. 研究目的

がんは国民の 3 人に 1 人が死亡する疾患であり、がん患者の治療を困難とする再発や転移の克服は急務の課題となっている。従来の抗がん剤は大多数の増殖活性の高いがん細胞を標的としてきた。しかし、がん細胞の供給源となる**がん幹細胞**は増殖活性が低く、従来の抗がん剤が効きにくい特性を有している。治療後、根絶を逃れたがん幹細胞が再びがん細胞を生み出して再発や転移を引き起こす原因となる。従って、がん患者の予後を改善するためには、がん幹細胞における抗がん剤抵抗性メカニズムを解明し、その分子メカニズムを選択的なターゲットとする新しいがん幹細胞治療法を開発することが必要である。

慢性骨髄性白血病(CML)の発症原因として恒常的チロシンキナーゼ活性を示す BCR-ABL 融合タンパク質が知られており、CML 患者の治療にはチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が用いられている。補助事業者は、CML のマウスモデルを用い、CML 幹細胞の TKI 抵抗性に TGF- β -FOXO シグナルが重要な役割を担うことを世界にさきがけて発見した (Naka *et al.*, **Nature** 2010)。本補助事業では、当該研究成果を基盤として、以下を目的とする研究を実施した。

- (1) 最新のテトラサイクリン誘導型 CML 幹細胞マウスモデルを用い、CML 幹細胞の抗がん剤抵抗性メカニズムを制御する TGF- β -FOXO シグナルの制御分子を明らかにする。
- (2) 当該 TGF- β -FOXO シグナル制御分子をターゲットとする新しい経口投与可能な CML 幹細胞治療薬を開発する。
- (3) 乳がん自然発症マウスモデルを用いて乳がん幹細胞を純化し、CML 幹細胞の制御メカニズムを乳がん幹細胞の維持機構の解明に応用できないか検討する。

4. 研究計画・方法

計画・方法

- (1) テトラサイクリン誘導型 CML マウスモデルから CML 幹細胞を純化し、CML 幹細胞の維持に関わる TGF- β -FOXO シグナル制御分子を明らかにする。
- (2) この TGF- β -FOXO シグナル制御分子をターゲットとする新しい経口投与可能な阻害薬を用い、CML 幹細胞に対する治療効果を解析する。
- (3) CML 幹細胞と上皮性腫瘍のがん幹細胞の間には、休眠状態での制御や抗がん剤抵抗性といったがん幹細胞に共通の特性が存在するのではないかと考えられる。そこで、上皮性腫瘍のマウスモデルとして乳がんモデル MMTV-PyVT マウスを用い、CML 幹細胞の研究で明らかになった研究成果を手掛りとして、マウス乳がん幹細胞の維持機構の解明に応用できないか検討する。

5. 研究成果・波及効果

研究成果

(1) CML 幹細胞における制御メカニズムの解明

① CML 幹細胞における FOXO 制御分子の探索

CML 幹細胞の維持には FOXO が重要な役割を担う。この FOXO の活性は、周囲の微小環境（ニッチ）細胞に由来する TGF- β シグナルによって制御される。しかし、TGF- β シグナルによる FOXO の活性制御メカニズムは明らかでない。

補助事業者は、TGF- β によって活性化される分子が、FOXO とタンパク間相互作用し、FOXO の活性を制御する可能性を着想した。そこで、マウス CML モデルよりフレッシュに純化した CML 幹細胞を用い、FOXO と相互作用する TGF- β シグナル分子の検索を行った。その結果、CML 幹細胞において FOXO と相互作用する TGF- β -FOXO シグナル制御分子を見出した(特願 2012-131328)。

② *In vitro* での CML 幹細胞における TGF- β -FOXO シグナル制御分子の機能解析

In vitro において、CML 幹細胞における上記の TGF- β -FOXO シグナル制御分子の機能解析を行った。フレッシュに純化した CML 幹細胞に対して、レトロウイルスを用いて TGF- β -FOXO シグナル制御分子、並びにその不活性化変異体を導入後、GFP 陽性の遺伝子導入 CML 幹細胞における *in vitro* でのコロニー形成能を解析した。その結果、当該 TGF- β -FOXO シグナル制御分子の不活性化変異体を導入した CML 幹細胞では *in vitro* でのコロニー形成能が亢進していることが明らかとなった。さらに、この分子は CML 幹細胞の細胞周期の静止期維持に関わることを見出した。

③ 生体内での CML 幹細胞の制御における FOXO 制御分子の機能解析

上記の TGF- β -FOXO シグナル制御分子の *in vivo* での CML 幹細胞の維持における役割について検討した。CML マウスモデルよりフレッシュに純化した CML 幹細胞に対して、

TGF- β -FOXO シグナル制御分子，並びにその不活性化変異体を導入後，放射線を照射したレシピエントマウスに移植を行った．1ヶ月後，生体内で維持された GFP を発現する遺伝子導入 CML 幹細胞を解析し，生体内での CML 幹細胞の維持における当該分子メカニズムの意義について解析した．その結果，TGF- β -FOXO シグナル制御分子の変異体を導入することによって，*in vivo* での CML 幹細胞の自己複製能が低下することを見出した．すなわち，この TGF- β -FOXO シグナル制御分子は，生体内での CML 幹細胞の自己複製能の維持に重要な役割を担うと考えられる．

(2)TGF- β -FOXO シグナル制御分子をターゲットとする CML 幹細胞治療薬の開発

① マウス CML 幹細胞に対する TGF- β -FOXO シグナル阻害薬の探索

上記の TGF- β -FOXO シグナル制御分子に対する阻害薬を用い，マウス CML 幹細胞に対する抑制効果を解析した．BCR-ABL 遺伝子を導入した CML マウスモデルより CML 幹細胞を純化し，この細胞を OP-9 ストローマ細胞上で共培養した．この培養液に TGF- β -FOXO シグナル分子の阻害薬を添加して，CML 幹細胞の自己複製能に対する抑制効果を解析した．その結果，この阻害剤は，*in vitro* において，CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できることを見いだした．さらに，マウス CML 幹細胞に対して，上記の阻害剤と TKI との併用処理の効果を解析した．その結果，イマチニブやダサチニブなどの TKI 単独投与では TKI 抵抗性 CML 幹細胞が残存したが，当該阻害剤と TKI を併用処理すると，TKI 抵抗性 CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できることを見いだした．

② ヒト CML 幹細胞に対する TGF- β -FOXO シグナル阻害薬の治療効果

ヒト CML 患者の CML 幹細胞 に対する TGF- β -FOXO シグナル阻害薬の治療効果を検討した．その結果，*in vitro* において当該化合物はヒト CML 幹細胞のコロニー形成能を抑制できることを見出した．さらに，TKI 存在下，ヒト CML 幹細胞を培養すると TKI 抵抗性 CML 幹細胞が残存したが，当該化合物を処理することでヒト CML 患者由来の TKI 抵抗性 CML 幹細胞を抑制できることを見出した．

③TKI 耐性 CML 幹細胞に対する上記阻害薬の治療効果

CML 幹細胞における TKI 耐性の変異の発生は再発の原因となる．そこで，代表的な TKI 耐性変異として知られている T315I 変異型 BCR-ABL を用いて TKI 耐性 CML マウスモデルを構築した．このマウスより TKI 耐性 CML 幹細胞を純化し，OP-9 ストローマ細胞上で共培養して TGF- β -FOXO シグナル阻害薬の抑制効果を検討した．その結果，当該阻害薬は TKI 耐性 CML 幹細胞に対しても抑制効果を有していることを見出した(投稿準備中)．

(3)TGF- β -FOXO シグナルによるマウス乳がん幹細胞の維持機構の解析

① マウス乳がん幹細胞への遺伝子導入と移植システムの構築

乳がんモデル MMTV-PyVT マウスより乳がん幹細胞(CD24⁺CD14⁺cKit⁻分化マーカー陰性細胞)を純化し，蛍光タンパク質 GFP の遺伝子導入を試みた．その結果，低酸素(3%O₂)条

件で培養を行うことで、乳がん幹細胞の維持能力が向上し、GFP 導入乳がん幹細胞を得ることに成功した。さらに、この GFP 導入乳がん幹細胞をレシピエントマウスの乳腺脂肪組織(Cleared fat pad)に移植し、GFP を発現する乳がんを発症させることに成功した。

② マウス乳がん幹細胞の維持における TGF- β -FOXO シグナルの阻害効果

生体内での乳がん幹細胞の自己複製能の制御における TGF- β -FOXO シグナルの役割を検証した。乳がんモデルマウスより乳がん幹細胞を純化し、低酸素(3%O₂)環境下、FOXO の機能を阻害するドミナントネガティブ (dnFOXO) 変異体を導入して、レシピエントマウスの乳腺脂肪組織に移植を行った。4 ヶ月後、遺伝子を導入した乳がん幹細胞由来の乳がん腫瘍組織の解析を行った。その結果、dnFOXO を導入した乳がん幹細胞は生体内での自己複製能が低下していることを見出した。従って、TGF- β -FOXO シグナルは乳がん幹細胞の維持にも関与していると考えられる。

波及効果

上記のごとく、本補助事業により、CML 幹細胞の維持に関わる TGF- β -FOXO シグナル制御分子を発見した。興味深いことに、このシグナルの活性化はがん幹細胞自身によらず、周囲のがん微小環境(ニッチ)細胞の TGF- β シグナルによって活性化される。すなわち、CML 幹細胞の抗がん剤抵抗性は周囲のニッチ細胞による非自律的なメカニズムによって制御されており、このニッチシグナルを抑制することで、CML 幹細胞を治療できることが期待される。この発見は、CML 幹細胞のみならず、将来、がん微小環境によって休眠状態で維持されている多くのがん幹細胞の維持機構の解明につながることを期待され、先進性が極めて高い。

上記のように、このニッチ由来の TGF- β -FOXO シグナルに対する阻害薬が、CML 幹細胞に対する治療効果を有することを見出しており、本補助事業は高い優位性を有する(特願 2012-131328)。さらに、この治療法は、当初の予想を超えて、TKI 耐性 T315I 変異型の CML 幹細胞に対しても治療効果を有することを見出した(投稿準備中)。将来、当該治療薬が臨床応用できれば、再発 CML 患者の治療法となることが期待され、当初の目的を超えたブレイクスルーであると言える。

さらに、当該プロジェクトでは、上皮性腫瘍における休眠状態のがん幹細胞の TGF- β -FOXO シグナルによる維持機構の解明を目的とした研究を行った。すなわち、CML 幹細胞の研究成果は、再発・転移を克服する上皮性腫瘍のがん幹細胞の治療法の開発に応用できることが期待される。チロシンキナーゼの異常による増殖シグナルの活性化は、肺がん、乳がんなどの上皮性腫瘍の発症原因となる。本補助事業によって治療効果が明らかになった TGF- β -FOXO シグナルをターゲットとする新しいコンセプトのがん幹細胞の治療薬は、将来、増殖活性の低い多くの上皮性腫瘍のがん幹細胞の再発や転移の克服に応用できることが期待される。

従来の抗がん剤はがん細胞に対する特異性が少なく、正常細胞にもダメージを与え、患者に重篤な副作用を引き起こす。本補助事業で開発されたがん幹細胞治療薬はがん幹

細胞に特異的な TGF- β -FOXO シグナルをターゲットとするため、正常幹細胞への副作用が少ない治療薬になることが期待される。本研究成果により、がん細胞の増殖能を標的とする治療（再発・転移，副作用がある）から、がん幹細胞選択的治療（再発・転移を克服，副作用が少ない）へのパラダイムシフトを実現し、がん医療を向上させることで、ライフイノベーションの推進に寄与する。

現在、がん患者の増加に伴い、本邦における医療費は増加の一途を辿っている。がんの再発治療薬を開発できれば、国家・国民の医療費削減、並びに健康労働人口の増加により、計り知れない経済上の波及効果をもたらす。がん患者の抗がん剤抵抗性の再発・転移の治療を改善することは、国民の安心・安全で質の高い社会に直接的に貢献することにつながり、将来、健康長寿社会の実現に寄与する。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 13 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takeishi S., Matsumoto A., Onoyama I., <u>Naka K.</u>, Hirao A., and Nakayama KI. (2013) Ablation of Fbxw7 Eliminates Leukemia-Initiating Cells by Preventing Quiescence. Cancer Cell. 23(3), 347-361. doi: 10.1016/j.ccr.2013.01.026 2. Baba T., <u>Naka K.</u>, Morishita S., Komatsu N., Hirao A., Mukaida N. (2013) MIP-1α/CCL3-mediated maintenance of leukemia initiating cells in the initiation process of chronic myeloid leukemia. J Exp. Med. 210 (12): 2661-2673. doi: 10.1084/jem.20130112 3. Oshima H., Ishikawa T., Yoshida G., Naoi K., Maeda Y., <u>Naka K.</u>, Ju X., Yamada Y., Minamoto T., Mukaida N., Saya H., and Oshima M., (2013) TNF-α/TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells. Oncogene. doi: 10.1038/onc.2013.356. 4. Uema N., Ooshio T., Harada K., Naito M., <u>Naka K.</u>, Hoshii T., Tadokoro Y., Ohta K., Ali M.A.E., Katano M., Soga T., Nakanuma Y., Okuda A., and Hirao A. (2013) Abundant nucleostemin expression supports the undifferentiated properties of germ cell tumors. Am J. Pathol. 183(2): 592-603. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.04.018 5. Jin G., Hamaguchi Y., Matsushita T., Hasegawa M., Huu D., Ishiura N., <u>Naka K.</u>, Hirao A., Takehara K., and Fujimoto M. (2013) BLNK expression contributes to controlling allergic and autoimmune diseases by mediating IL-10 production in regulatory B cells. J Allergy Clin Immunol. 131(6):1674-1682 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.044 6. <u>伸 一仁</u>, CML stem cells, 臨床血液, 54(10), 158-167, 2013. (総説) 7. Shugo H., Ooshio T., Ohmura M., <u>Naka K.</u>, Hoshii T., Tadokoro Y., Muraguchi T., Tamase A., Uema N., Yamashita T., Nakamoto Y., Suda T., Kaneko S., and Hirao A. (2012) Nucleostemin in injury-induced liver regeneration. Stem Cells and Development. 21(16):3044-3054. doi: 10.1089/scd.2011.0725. 8. Hoshii T., Tadokoro Y., <u>Naka K.</u>, Ooshio T., Muraguchi T., Sugiyama N., Soga T., Araki K., Yamamura K., and Hirao A. (2012) mTORC1 is essential for leukemia-propagation but not stem cell self-renewal. J Clin Invest. 122(6):2114-2129. doi:10.1172/JCI62279. 9. <u>Naka K.</u>, Hoshii T., Tadokoro Y., and Hirao A. (2011) Molecular Pathology of
------------------------	--

	<p>Tumor-initiating Cells: Lessons from Philadelphia-positive leukemia Pathology International. 61(9) 501-508.</p> <p>10. <u>Naka K.</u>, and Hirao A. (2011) Maintenance of genomic integrity in hematopoietic stem cells. International Journal Hematology. 93 (4): 434-439. (掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 3 件</p> <p>11. Imai Y., Takahashi A., Hanyuu A., Hori S., Sato S., <u>Naka K.</u>, Hirao A., Ohtani N., and Hara E. (2014) Crosstalk between the RB-pathway and AKT signaling forms a Quiescence-Senescence switch, Cell Report. In press</p> <p>12. Hoshii T., Kasada A., Hatakeyama T., Ohtani M., Tadokoro Y., <u>Naka K.</u>, Ikenoue T., Ikawa T., Hiroshi Kawamoto H., Araki K., Yamamura K., Matsuda S., and Hirao A. (2014) Loss of mTORC1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</p> <p>13. Ju X., Ishikawa T., <u>Naka K.</u>, Ito K, Ito Y., Oshima M. (2014) Activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in Kato III gastric cancer cells. Cancer Sci. in press</p>
<p>会議発表 計 17 件</p>	<p>専門家向け 計 12 件</p> <p>1. <u>Kazuhito Naka</u>, A Novel Therapeutic Approach for Targeting CML Stem Cells, International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, Kanazawa Japan, January 25-26th 2014.</p> <p>2. <u>仲 一仁</u>, CML stem cells (教育講演). 第 75 回日本血液学会学術集会, 平成 25 年 10 月 11-13 日, 札幌市</p> <p>3. <u>Kazuhito Naka</u>, and Atsushi Hirao, Role of TGF-β-FOXO Signaling in CML Stem Cells, Fifteen International Conference on Chronic Myeloid Leukemia Biology and Therapy, September 26-29th 2013, Estoril, Portugal.</p> <p>4. <u>仲 一仁</u>, TGF-β-FOXO シグナルによる CML 幹細胞の維持機構. 第 86 回日本生化学会大会, 平成 25 年 9 月 11-13 日 横浜市</p> <p>5. <u>仲 一仁</u>, TGF-βシグナルを標的としたCML幹細胞複合治療戦略. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 平成25年8月29-31日 仙台市</p> <p>6. <u>Kazuhito Naka</u>, A Role of TGF-β-FOXO Signaling in CML Stem Cells, International Symposium on Carcinogenic Spiral and Tumor Biology in Kanazawa, Kanazawa Japan, January 24th-25th 2013</p> <p>7. <u>仲 一仁</u>, TGF-β-FOXOシグナルによるCML幹細胞の維持機構. 第11回秋田分子病態研究会, 平成24年11月27日 秋田市</p>

	<p>8. <u>Kazuhiro Naka</u>, A Role of TGF-β-FOXO Signaling in CML Stem Cells, The 17th Annual Meeting of Korean Society of Cancer Prevention, November 9th-10th 2012, Seoul, Korea</p> <p>9. <u>仲 一仁</u>, TGF-β-FOXOシグナルによるがん幹細胞の抗がん剤抵抗性機構. 北海道大学遺伝子病制御研究所ジョイントシンポジウム, 平成24年11月5日, 札幌市</p> <p>10. <u>仲 一仁</u>, がん幹細胞におけるTGF-β-FOXOシグナルの役割. 愛媛大学プロテオ医学研究センター ProMRes研究会, 平成24年7月19日, 松山市</p> <p>11. <u>Kazuhiro Naka</u>, A Role of TGF-β-FOXO Signaling in CML Stem Cells, CHA University CHA Research Institute Seminar Series, Seoul, Korea, February 20th 2012</p> <p>12. <u>仲 一仁</u>, がん幹細胞の治療抵抗性メカニズム, 神戸大学第 35 回膜生物学 GCOE 学術講演会, 平成 23 年 11 月 11 日, 神戸市</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>13. <u>仲 一仁</u>, 市民公開講座「幹細胞とがん」, 平成 25 年 5 月 18 日, 金沢市</p> <p>14. <u>仲 一仁</u>, 「がんの多層性・幹細胞とがん」, 第 24 年度国立大学附置研究所・センター長会議第二部会シンポジウム, 平成 24 年 10 月 26 日, 金沢市</p> <p>15. <u>仲 一仁</u>, 市民公開講座「幹細胞とがん」, 平成 24 年 5 月 26 日, 金沢市</p> <p>16. <u>仲 一仁</u>, 『金沢大学まちなかサイエンスセミナー』(平成 23 年 12 月 23 日)</p> <p>17. <u>仲 一仁</u>, 市民公開講座『幹細胞とがん』(平成 23 年 5 月 21 日)</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p><u>Naka K</u> (corresponding author), Hirao A, TGF-β signaling in Leukemogenesis. TGF-β in human disease, Moustakas A, Miyazawa K eds., Springer: 189-207, 2013</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 1 件 【発明者】仲 一仁 【出願者】金沢大学 【名称】慢性骨髄性白血病治療剤及びそのスクリーニング方法 【出願日】2012年6月8日 【出願番号】特願2012-131328</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://cancerstem55.w3.kanazawa-u.ac.jp/ http://www.youtube.com/watch?v=vwjz4p1ZChM (動画サイト)</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 国民との科学・技術対話を推進するため, 上記の一般市民を対象とした, 市民公開講座を実施した.</p> <p>2. 下記のごとく, 新聞誌面にて本研究内容を紹介した.</p> <p>3. 応募のあった小学生親子を対象に『理科好き小学生の研究室見学』を実施した(平成23年8月27日・9月17日, 平成24年8月12日).</p> <p>4. 一般国民を対象とした, 上記のホームページと動画サイトを作成した.</p> <p>5. 文部科学省スーパーサイエンスハイスクール指定高校(茗溪学園高等学校)の</p>

様式21

	生徒に、当該研究の内容の説明を行った。
新聞・一般雑誌等掲載計4件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成23年9月9日、北國新聞にて当該発表内容の紹介記事が掲載された。 2. 平成24年10月27日、北國新聞にて当該発表内容の紹介記事が掲載された。 3. 平成26年3月6日、日本経済新聞にて当該発表内容の紹介記事が掲載された。 4. 平成26年3月5日、北國新聞にて本研究の紹介記事が掲載された。
その他	<ol style="list-style-type: none"> 1. 補助事業者の論文が 科学技術振興機構(JST) 研究開発戦略センター(CRDS) 研究開発の俯瞰報告書ライフサイエンス・臨床医学分野2013において紹介された。 2. 第72回日本癌学会学術総会(平成25年10月3-5日、横浜市)では『がん幹細胞のニッチ』の座長を行った。 3. 第75回日本血液学会学術集会(平成25年10月11-13日、札幌市)では教育講演『CML stem cells』を行った。

7. その他特記事項

当該研究成果をさらに発展させるため、平成26年2月21日に(株)カルナバイオサイエンス社との共同研究契約締結を発表し、新規CML幹細胞治療薬の開発研究を開始した。

URL: http://www.carnabio.com/output/irlibrary/310_ja.pdf