

25-A-2 がんの代謝異常（メタボローム異常）に基づく革新的治療法の開発  
岡本 康司 国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野

研究の分類・属性

発がん・がん生物学

研究の概要

がん細胞の多くが解糖系に依存したエネルギー代謝を行う Warburg 効果が古くから知られる一方で、近年になって、がんの代謝異常について様々な報告がなされている。さまざまながん腫において、解糖系やその側鎖経路の活性のみならず、最近ではアミノ酸代謝や脂質代謝等の変化と発がん過程の関連を示唆する報告が相次いでいる。これらの変化は、以前はがん細胞のおかれた劣悪な環境、すなわち低酸素状態や低栄養状態に対する細胞の受動的な反応と考えられていたが、最近の研究により、これらの代謝変化は、がん細胞の能動的な生存増殖戦略、すなわち代謝状態を積極的に変える事により、生体内でのアドバンテージを得るための変化であることが明らかになりつつある。実際、解糖系の亢進に代表される代謝動態の変化は、Myc、p53、Akt 等のがん関連遺伝子の制御を受ける事が報告されており、代謝動態の変化が発がん過程に促進的に働くと予想される。興味深い事に、がん幹細胞において解糖系亢進等の代謝変化が報告されており、がん幹細胞の有する造腫瘍性、治療抵抗性等の特質との関連が示唆されている。

急性骨髄性白血病やグリオーマでは、好氣的代謝に重要な TCA 回路の制御因子 IDH1/2 の変異が高頻度で見られ、その結果生じる異常な代謝産物（2HG）ががんの発症に関与することが示唆されているが、申請者らは、急性骨髄性白血病で高頻度に見られる NPM 変異が IDH2 変異と協調して白血病を発症させることを見いだしている。また、大腸がん等の固形がん腫やそのがん幹細胞においても、解糖系やその側鎖である PPP 経路が亢進していることが、申請者らや他のグループより報告されている。

このような研究背景に鑑み、本研究では、さまざまながん腫におけるがん幹細胞または幹細胞の特性を有する細胞の研究グループと、メタボローム解析を中心とした代謝動態の解析を行うグループとの協力体制のもと、がんの代謝異常の本態を明らかにし、今後の治療戦略へ向けた新たな方向性を呈示する事を主目的とする。進歩する代謝産物を測定する革新的技術を応用し、異常代謝産物の診断マーカーへの応用を検討するとともに、がん特異的な代謝異常を標的とした革新的治療薬の開発をめざす。

研究経費

年 度	研究経費
平成 25 年度	13,016 千円
平成 26 年度	12,002 千円
平成 27 年度	9,501 千円
総 計	34,519 千円

## 研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
岡本 康司	研究所・がん分化制御解析分野・分野長	大腸がん幹細胞及び大腸発がんのメタボローム解析による代謝動態の解析
市村 幸一	研究所・脳腫瘍連携研究分野・分野長	グリオーマの網羅的メタボローム解析
濱田 哲暢	研究所・臨床薬理部門・部門長	がん関連代謝物質の質量分析による定量法の確立
島 豊	研究所・造血器腫瘍研究分野・研究員	急性骨髄性白血病のメタボローム解析
佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部・教授	脳腫瘍幹細胞のメタボローム解析による代謝動態の解析
曾我 朋義	慶應義塾大学先端生命科学研究所・教授	網羅的メタボローム測定法の確立

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

#### (目的と到達目標)

##### (目的)

1. 脳腫瘍、大腸がん、白血病の発がん進展過程における代謝異常の包括的解析を、メタボローム技術を用いて行い、新たな知見に基づいた治療薬の開発をめざす。
2. 脳腫瘍、白血病における IDH 変異による代謝状態への影響をメタボローム解析で検証し、発がんメカニズムの理解を深めるとともに、IDH 変異と同様の代謝異常を持つがん腫に対する治療戦略の構築に努める。
3. 網羅的な代謝産物のメタボローム測定法、及び代謝産物の MS イメージング法の開発を通じて、発がん進展過程における、より詳細な代謝動態の解明をめざす。

##### (到達目標)

#### 1. がん悪性化過程における代謝異常の包括的解析

脳腫瘍、大腸がん、骨髄性白血病等の、さまざまながん腫において、がん幹細胞を頂点とした階層性の存在が知られている。がん幹細胞は、がん組織の造腫瘍性や治療抵抗性を担う事が知られているが、近年の報告により、これらのがんの悪性化に関わる特性と代謝状態の変化（解糖系の亢進等）の間に密接な関連がある事が明らかになりつつある。従って、これらのがん腫、とりわけ悪性度の高い症例において、幹細胞性を有する細胞集団に特徴的な代謝状態を、メタボローム解析により包括的に検証し、治療標的となりうる分子群を同定する。さらに各がん腫における代謝動態を比較し、がん腫を超えてがん幹細胞に共通する代謝異常の有無を検討する。これらの

解析により、難治がんの特徴的かつ治療標的となりうる代謝異常の同定に努める。又、可能であれば、代謝異常を誘導する遺伝子変異あるいはエピジェネティック変化を同定し、創薬にむけた検討を行なう。

## 2. IDH 変異による発がん促進メカニズムの研究

一部のグリオーマや骨髄性白血病は IDH1/2 変異を持ち、変異の結果産生されるメタボライト (2HG) が発がん進展に関わる事が示唆されているが、その作用機序については未だ不明の点が多い。そこで、IDH1 変異の代謝状態への影響をメタボローム解析で検証するとともに、変異 IDH1 による分子メカニズムを解析する。得られた知見を基に、IDH 変異による代謝異常の是正等による創薬をめざす。

## 3. 革新的メタボローム測定法による、代謝動態の高精度解析法の開発

細胞中の代謝産物は、それぞれ違った化学的性質、量比、分子量を呈しており、従って広範かつ高感度な代謝産物の解析法の確立は技術的な困難を伴う。しかしながら、網羅的、包括的なメタボローム解析法の確立は細胞中の代謝状態の全体像を理解する上で不可欠である。そこで、より高精度な代謝産物の抽出法、メタボローム測定法の確立につとめる。確立された高精度メタボローム解析技術を、各グループにおける代謝産物の解明に役立てる。さらに、従来の MS イメージング装置に顕微鏡を加えた質量顕微鏡を用いて、メタボローム解析で同定されたがん特異的代謝産物等の組織学的解析を実施することで、ミクロレベルでの代謝動態の変動を解析する。

### (第3年次評価時点の実績要点)

#### がん悪性化過程における代謝異常の包括的解析

大腸がん、グリオーマ、骨髄性白血病において、幹細胞性を有する細胞集団に特徴的な代謝状態を、メタボローム解析により包括的に検証した。

大腸がんにおいては、大腸がん幹細胞の肝転移性と、トリプトファン代謝経路の産物であるキヌクレニン、及びその合成酵素である TDO2 が相関している事を見出し、これらの代謝特性と転移能の関連が強く示唆された。

グリオーマにおいては、マウス脳腫瘍幹細胞モデルの研究により、酸化リン酸化経路と解糖系経路の双方を可塑的に行き来できる細胞が存在する事、エネルギー代謝において解糖系を優位に用いているクローンだけでなく、酸化リン酸化経路を用いているクローンが存在していて、代謝的見地からがん幹細胞の不均一性が存在する事を明らかにした。このようながん幹細胞の可塑性、すなわち微小環境の変化に対応して代謝経路が変化する事が、治療に対する抵抗性に関与するのではないかと考察された。

白血病においては、NUP98 融合遺伝子を有する白血病細胞において、NUP98 融合タンパク質によって FASN の活性が負に制御され、脂肪酸合成が阻害されていることが示された。一方で、脂肪酸はミトコンドリアでのβ酸化の過程で、アシル CoA、アシルカルニチンに変換されるが、この白血病細胞においてアシル CoA、アシルカルニチン量は逆に高いことから NUP98 融合遺伝子を有する白血病細胞においては、β酸化が異常となっている可能性が示唆された。

#### IDH 変異による発がん促進メカニズムの研究

パイロシークエンス法を使った高精度の変異 IDH1/2 アッセイ法を開発し、グリオーマ臨床検体 909 例に対して IDH1/2 変異の解析を行い、322 例で IDH 変異(35.4%)を認めた。また、臨床検体を用いたマススペクトロメトリーによる 2HG の定量法を確立し、脳腫瘍組織において、IDH 変異群 における 2HG 濃度が野生型群に比べ有意に高い事を明らかにした。脳腫瘍患者 17 例の血漿中 2HG 濃度の測定煮ておいては、有意差は得られなかったが、IDH 変異群の血中においてやや高い濃度の 2HG が検出された。

#### 革新的メタボローム測定法による、代謝動態の高精度解析法の開発

メタボローム解析の基盤整備を行い、代謝産物の抽出法、高精度なメタボローム測定法の確立し、代謝解析の基盤技術を整備した。これまでに開発してきたキャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) 法を改良し、シーストレス CE-MS 法を新規に開発することによって、数倍の高感度化を達成した。また、CE-MS 法では測定が困難なオンコメタボライト D,L-2HG の分析条件を 光学分割カラムを用いた LC-MS) で確立し、実試料で確認した。

### (研究終了時点の実績要点)

1. 大腸がん幹細胞のメタボローム解析の結果、トリプトファン代謝経路の産物であるキヌクレニン、及びその合成酵素である TDO2 の発現と、肝転移性の相関が認められた。従って、がん幹細胞における TDO2 の発現誘導が、その代謝産物であるキヌクレニンの上昇及び転移巣形成に促進的に働くと考えられた。
2. マウス脳腫瘍幹細胞モデルにおけるエネルギー代謝の解析の結果、により、グリオーマがん幹細胞は解糖

系優位なクローンの他に、酸化リン酸化経路を用いているクローンが存在していて、代謝的見地から不均一性が存在することが分かった。酸化リン酸化経路を用いているクローンは可塑性が高く、微小環境の変化に対応して代謝経路が変化することが治療に対する抵抗性に関与すると考察された。

3. 白血病モデルマウスの解析を行い、NUP98 融合遺伝子発現白血病細胞においては、脂肪酸合成酵素の活性低下、脂肪酸合成の抑制が認められ、脂肪酸合成阻害が治療ターゲットとなりうる可能性が示された。PML-RAR $\alpha$ 融合遺伝子を有する白血病細胞においては、inosine 等の代謝物質の産生が亢進していた。IDH 変異を持つ白血病モデルマウスにおいては、TCA 回路とアミノ酸代謝の低下が生じる一方で、hypoxia pathway が活性化していることを明らかにした。
4. 変異型 IDH により産生される 2HG の解析について、LC-MS/MS を用いて血中および組織中の 2HG 濃度測定手法を確立し、脳腫瘍患者血漿 17 例の 2HG 濃度を測定したが、変異型 IDH 群と野生型群では有意な差は認められなかった。しかしながら、当初の目的である、解析基盤の確立は概ね達成された。
5. メタボローム解析の基盤整備を行い、代謝産物の抽出法、高精度なメタボローム測定法、代謝解析の基盤技術を整備した。網羅的代謝物質解析法の方法論としては、これまでに開発してきたキャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) 法を改良し、シーストレス CE-MS 法を新規に開発した。また、CE-MS 法では測定が困難なオンコメタボライト D,L-2HG の分析条件を 光学分割カラムを用いた LC-MS) で確立し、実試料で確認した。

## 研究成果と考察

### 全期間 (研究終了時)

さまざまながん組織中に存在する幹細胞性を有する細胞集団は、がんの造腫瘍性、転移性、治療抵抗性などががんの悪性度を規定する特性に深く結びついている。これらの細胞集団における代謝状態を網羅的に解析し、がん幹細胞としての特質と関連する特定の代謝物質を同定する事は、がんの診断のみならず、難治がんの革新的治療を構築する上で非常に重要な基盤的情報を提供しうると期待される。従って、本研究課題においては、がん幹細胞性を有する細胞集団における包括的な代謝物質の定量的解析を、大腸がん、グリオーマ、白血病細胞を中心に進めた。

大腸がん幹細胞においては、転移巣及びその原発巣、又は肝転移のない大腸がん原発巣より検体を採取し、sphere 培養法による培養したがん幹細胞を解析対象とした。これらの細胞の網羅的メタボローム解析 (CE/MS) を行なった所、トリプトファン代謝経路の産物であるキヌクレニンが、転移性大腸がん幹細胞で上昇している事を見つけた。実際、キヌクレニン合成酵素である TDO2 の発現は、転移性がん幹細胞において有意に上昇しており、個体マウスでの肝転移実験により TDO2 の過剰発現が肝転移を促進する事を確認した。従って、がん幹細胞における TDO2 の発現誘導が、その代謝産物であるキヌクレニンの上昇及び転移巣形成に促進的に働くと考えられた。

グリオーマ幹細胞の解析に関しては、マウス脳腫瘍幹細胞モデルにより、がん幹細胞はエネルギー代謝に必ずしも解糖系を優位に用いているのではなく、酸化リン酸化経路を用いているクローンが存在していて、代謝的見地から不均一性 (heterogeneity) が存在することが分かった。その上、酸化リン酸化経路を用いているクローンは可塑性が高く、微小環境の変化に対応して代謝経路が変化することが治療に対する抵抗性に関与するのではないかと考察された。

白血病細胞においては、白血病モデルマウスを用いてメタボローム解析を行なった。とりわけ白血病細胞における NUP98 融合遺伝子に注目した。この融合遺伝子を有する白血病細胞では、脂肪酸合成酵素の活性が低下し、脂肪酸合成が抑制されていることが明らかとなった。この脂肪酸合成が阻害されている理由として $\beta$ 酸化の異常が示唆され、脂肪酸合成阻害が NUP98 融合遺伝子を有する白血病において治療ターゲットとなりうる可能性が示された。また、PML-RAR $\alpha$ 融合遺伝子を有する白血病細胞においては、他の白血病細胞や正常造血細胞とは全く異なる代謝動態を示し、inosine 等の代謝物質の産生が亢進していた。IDH 変異を持つ白血病モデルマウスにおいては、TCA 回路とアミノ酸代謝の低下が生じる一方で、hypoxia pathway が活性化していることが明らかとなった。本研究から得られたこれらの知見から、白血病細胞には古くから知られる Warburg 効果以外のがん特異的な代謝異常が存在するが、白血病細胞がもつ遺伝子異常によってその代謝異常は異なることが示唆された。従って、治療戦略を考える上では、白血病細胞の遺伝子異常を元にその代謝異常を判断して、治療標的を設定する必要があると考えられる。

以上のがん幹細胞の代謝状態に関する探索的研究に加えて、既に臨床的な重要性が提唱されている変異型 IDH 酵素による 2HG 産生について下のような各種の基盤的研究を行い、下のような知見を得た。

グリオーマにおいては、パイロシーケンス法を用いた多数の臨床検体から高精度かつ効率的に全ての IDH1 および IDH2 の変異を検出するアッセイ法を開発した。このアッセイを用いて 160 例のグリオーマでサンガーシーケンスの結果と比較したところ、サンガーシーケンスの検出限度が 20%であったのに比べ、パイロシーケンス法では 5%以下であることが示され、本アッセイ の有用性が明らかにされた。IDH 変異は星細胞腫、乏突起膠腫で高頻度に見られる一方、原発性膠芽腫で稀であるなど、グリオーマの亜型と IDH 変異の有無は強い相関があり、従って IDH 変異を正確に検出することは極めて重要であり、このアッセイ法の確立は臨床上大きな意義を持つと考えられた。このアッセイを用いてグリオーマにおいては、累積で 900 例あまりに対して IDH1/2 変異の解析を行い、うち 35%で IDH 変異を認めた。従って、グリオーマにおいては、極めて高い頻度で IDH 変異が認められる事が明らかとなった。

変異型 IDH により産生される 2HG の解析については、LC-MS/MS を用いて血中および組織中の 2HG 濃度測定手法の確立に貢献した。本研究で確立した解析技術を用いて、脳腫瘍患者血漿 17 例 (変異型 IDH:8 例, 野生型 IDH: 9 例) の 2HG 濃度を測定したが、変異型 IDH 群と野生型群では有意な差は認められなかった。今後は脳腫瘍患者血中の 2HG 濃度と、同一患者の脳腫瘍内の 2HG 濃度を測定し、その相関を見ることで 2HG が変異型 IDH の指標として血中脳腫瘍マーカーとして有用であるか検討する必要がある。本研究において、当開発費の当初の目的である、解析基盤の確立は概ね達成された。

最後に、メタボローム解析の基盤整備を行い、代謝産物の抽出法、高精度なメタボローム測定法の確立し、代謝解析の基盤技術を整備した。網羅的代謝物質解析法の方法論としては、これまでに開発してきたキャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) 法を改良し、シーストレス CE-MS 法を新規に開発することによって、数倍の高感度化を達成した一方、放電の問題など解決しなければならない点が判明した。現在、陰イオン性シーストレス CE-MS 法専用のプローブを作成中である。また、CE-MS 法では測定が困難なオンコメタボライト D,L-2HG の分析条件を 光学分割カラムを用いた LC-MS) で確立し、実試料で確認した。今後はさらなる技術的な深化に加えて、研究者間の情報交換、研究協力により、国際的にも強い競争力を有するがん代謝物質の研究基盤の確立を目指す。

結論としては、本研究において、がん幹細胞を主な解析対象とした、脳腫瘍、大腸がん、白血病の発がん進展過程における代謝異常の包括的解析を、メタボローム技術を用いて行い、革新的治療法開発へ繋がると期待される様々な知見を得た。これらの知見は今後競争的資金の獲得により、さらなる研究の進展につなげる事が妥当であると考えられる。一方、変異型 IDH により産生される 2HG の解析については、IDH 遺伝子のゲノム解析、及び 2HG メタボライトのツマムスペクトロメトリーによる解析により、その解析手法の確立に貢献した。今後は、確立した解析技術を用いて、臨床検体を用いた検証を行うが、当開発費の当初の目的である、解析基盤の確立は概ね達成されたと考えられる。

これらの理由により、本研究の研究継続の予定は無い。

## 倫理面への配慮

ヒト遺伝子及びヒト腫瘍サンプルを用いた実験、解析を実施する際には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立がん研究センターの遺伝子解析研究倫理審査委員会において研究計画の審査を受け、委員会の承認が得られた上で研究を実施する。手術材料より得た細胞を使用するにあたっては患者に不利益の生じないように、連結可能匿名化し、またインフォームドコンセントを得るなどの配慮をし、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得ている。細胞への遺伝子導入にあたっては、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき申請し、国立がん研究センター遺伝子組換え実験安全委員会の審査を経て、理事長の承認を受ける。本研究に必要な動物実験については「国立がん研究センターにおける動物実験に関する指針」に従い動物実験倫理委員会に申請を行う。遺伝子組み換え実験に関しては、「遺伝子組み換え実験に関する指針」に従い、カルタヘナ法の遵守を徹底する。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### 第 1 年次

(雑誌論文)

英文論文

Shimma S, Takashima Y, Hashimoto J, Yonemori K, Tamura K, Hamada A. Alternative two-step matrix

application method for imaging mass spectrometry to avoid tissue shrinkage and improve ionization efficiency. **J Mass Spectrom.** 48:1285-1290, 2013.

Osuka S, Sampetean O, Shimizu T, Saga I, Onishi N, Sugihara E, Okubo J, Fujita S, Takano S, Matsumura A and Saya H: IGF1 receptor signaling regulates adaptive radioprotection in glioma stem cells. **Stem Cells** 31: 627-640, 2013

#### 英文総説

曾我朋義：オンコメタボライト-フマル酸によるがんの代謝制御「**細胞工学**」Vol.33, No2, pp133-138, 2014.

(学会発表)

曾我朋義 「がん抑制遺伝子の変異とがんの代謝」第36回日本分子生物学会 ワークショップ：がんの代謝はどこまで解明されたか？、神戸国際展示場、2013年12月5日

曾我朋義 特別講演「メタボローム解析とがんの代謝研究」**Atherosclerosis & Cardiovascular Research Conference**、ハイアットリージェンシー東京 B1F 天平、2013年11月30日

曾我朋義 特別講演「CE-MS メタボロミクスによるオンコメタボライトの発がん機序解析」第24回クロマトグラフィー科学会議、第33回キャピラリー電気泳動シンポジウム、東京大学本郷キャンパス、武田先端知ビル、2013年11月13日

曾我朋義 「がん抑制遺伝子とがんの代謝」第1回がんと代謝研究会、鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホール、2013年10月30日

佐谷秀行 「がん幹細胞マーカーCD44による細胞内グルタチオン制御」第1回がんと代謝研究会、鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホール、2013年11月1日

市村幸一 「神経膠腫におけるIDH突然変異の意義」第1回がんと代謝研究会、鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホール、2013年10月30日

曾我朋義 「Metabolomics and Cancer Metabolism」第72回日本癌学会学術総会、**Cancer Cell Metabolism Symposium**、パシフィコ横浜、2013年10月5日

曾我朋義 「メタボロミクスによるがんの代謝研究」第8回メタボロームシンポジウム、九州大学医学部百年講堂、2013年10月3日

曾我朋義 「メタボロミクスによるがんの代謝解析」第86回日本生化学会大会、シンポジウム：がんのシステム制御、パシフィコ横浜、2013年9月12日

曾我朋義 「メタボロミクスによるがんの創薬標的探索」第53回日本臨床化学会年次学術集会、あわぎんホール、徳島、2013年8月31日

曾我朋義 特別講演「メタボロミクスによるがんの創薬標的探索」日本レチノイド研究会第24回学術集会、星薬科大学百年記念館、2013年8月30日

曾我朋義 「メタボロミクスとがんの代謝」第4回富山ライフサイエンスシンポジウム、富山国際会議場、2013年7月20日

## 第2年次

(雑誌論文)

### 英文論文 (謝辞なし)

1. Saga I, Shibao S, Okubo J, Osuka S, Kobayashi Y, Yamada S, Fujita S, Urakami K, Kusuhara M, Yoshida K, Saya H and Sampetean O: Integrated analysis identifies different metabolic signatures for tumor-initiating cells in a murine glioblastoma model. **Neuro-Oncol** 6: 1048-1056, 2014
2. Tabata, S., Ikeda, R., Yamamoto, M., Shimaoka, S., Mukaida, N., Takeda, Y., Yamada, K., **Soga, T.**, Furukawa, T., Akiyama, S., "Thymidine phosphorylase activates NFκB and stimulates the expression of angiogenic and metastatic factors in human cancer cells" **Oncotarget advance online**, 2014.
3. Yang, M., Su, H., **Soga, T.**, Kranc, K.R., Pollard, P.J. "Prolyl hydroxylase domain enzymes: important regulators of cancer metabolism" **Hypoxia** 2, 127-142, 2014.
4. Arita H, Narita Y, Matsushita Y, Fukushima S, Yoshida A, Takami H, Miyakita Y, Ohno M, Shibui S, Ichimura K. "Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas." **Brain Tumor Pathol** [Epub ahead of print] 2014

## 英文総説

1. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. "IDH1/2 mutation detection in gliomas." *Brain Tumor Pathol* [Epub ahead of print] 2014

## 日本語総説 (謝辞なし)

1. 曾我朋義：がん細胞はなぜ解糖系？—がん細胞の代謝「実験医学増刊 驚愕の代謝システム」 Vol32 No.15 pp72-77, 2014.
2. 平山明由、曾我朋義：メタボローム解析技術とがんの代謝解析への応用 「実験医学」 Vol.32 No.8, pp1205-1209 羊土社, 2014.

## (学会発表)

1. 島豊、北林一生「FASN は NUP98 融合遺伝子により誘導される白血病細胞の維持に必須である」第 2 回 がん代謝研究会、東京理科大学葛飾キャンパス講堂、2014 年 7 月 10 日
2. 島豊、北林一生「FASN is critical for maintenance of NUP98 fusion-induced eukemias」第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、2014 年 10 月 31 日
3. 島豊、北林一生「FASN は NUP98 融合遺伝子により誘導される白血病細胞の維持に必須である」第 37 回分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2014 年 11 月 26 日
4. 島豊、北林一生「FASN is critical for maintenace of NUP98 fusion-induced leukemias」56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition、Moscone Center, San Francisco、2014 年 12 月 7 日
5. 島豊、北林一生「FASN is important for maintenace of NUP98 fusion-induced leukemia」2015 Keystone Symposia Conference J1: Integrating Metabolism and Tumor Biology、Fairmont Hotel Vancouver、Vancouver、2015 年 1 月 16 日
6. 岡本康司「肝転移巣由来の大腸がん幹細胞に特徴的な代謝プロファイルの検索」第 2 回がん代謝研究会 (東京理科大学)、2014 年 7 月 11 日
7. 曾我朋義「オンコメタボライトとがんの代謝」第 37 回日本分子生物学会年会、ワークショップ：がんの代謝の分子メカニズム、パシフィコ横浜、2014 年 11 月 26 日
8. 曾我朋義「オンコメタボライト-フマル酸によるがんの代謝制御」第 87 回日本生化学会大会、シンポジウム：がんにおける代謝プログラミング、国立京都国際会館、2014 年 10 月 16 日
9. 曾我朋義「CE-MS メタボロミクスによるがん研究」日本分析化学会第 63 年会、広島大学東広島キャンパス、2014 年 9 月 17 日
10. 曾我朋義「オンコメタボライト-フマル酸によるがんのエピジェネティック制御」第 2 回がん代謝研究会、東京理科大学葛飾キャンパス講堂、2014 年 7 月 10 日
11. 曾我朋義「メタボロミクスによるがんの代謝研究」第 61 回日本生化学会近畿支部例会、京都産業大学神山ホール、2014 年 5 月 17 日
12. 市村幸一「遺伝子変異にもとづく成人神経膠腫の分子診断とその課題」第 32 回日本脳腫瘍病理学会学術集会、あわぎんホール、徳島、平成 26 年 5 月 23-24 日
13. 市村幸一「脳腫瘍におけるバイオマーカー解析の現状と今後の展望」日本脳神経外科学会第 73 回学術総会、グランドプリンスホテル新高輪、東京、平成 26 年 10 月 9-11 日

## 第 3 年次

### (雑誌論文)

## 英文論文 (謝辞なし)

1. Ogawara Y, Katsumoto T, Aikawa Y, Shima Y, Kagiya Y, Soga T, Matsunaga H, Seki T, Araki K, Kitabayashi I. IDH2 and NPM1 Mutations Cooperate to Activate Hoxa9/Meis1 and Hypoxia Pathways in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Res.*, **75**, 2005-16 (2015)
2. Uetaki, M., Tabata, S., Nakasuka, F., Soga, T., Tomita, M., "Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress" *Sci. Rep.* **5**, 13896, 2015.
3. Ogawara, Y., Katsumoto, T., Aikawa, Y., Shima, Y., Kagiya, Y., Soga, T., Matsunaga, H., Seki, T., Araki, K., \*Kitabayashi, I., "IDH2 and NPM1 mutations cooperate to activate Hoxa9/Meis1 and hypoxia pathways in acute myeloid leukemia" *Cancer Res.* **75**, 2005-2016, 2015.
4. Shimizu T, Sugihara E, Yamaguchi-Iwai S, Tamaki S, Koyama Y, Kamel W, Ueki A, Ishikawa T,

Chiyoda T, Osuka S, Onishi N, Ikeda H, Kamei J, Matsuo K, Fukuchi Y, Nagai T, Toguchida J, Toyama Y, Muto A and Saya H: IGF2 preserves osteosarcoma cell survival by creating an autophagic state of dormancy that protects cells against chemotherapeutic stress. *Cancer Res* 74: 6531-6541, 2014 (doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0914)

英文総説 (謝辞なし)

1. Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE. "Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers." *Acta Neuropathol* 129:789-808, 2015
2. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. "IDH1/2 mutation detection in gliomas." *Brain Tumor Pathol* 32:79-89, 2014

日本語総説 (謝辞なし)

1. 相川博明、北野滋久、山下万貴子、濱田哲暢：がん代謝研究の現状とがん代謝を標的とした治療戦略への応用 「腫瘍内科」 Vol.15 (6) : 608-613, 2015
2. 曾我朋義:CE-MS メタボロミクスとがん研究「電気泳動」特集 電気泳動のフロンティア 2015 Vol.59, No.2, pp67-69, 日本電気泳動学会、2015

(学会発表)

1. 相川博明、大野誠、林光博、大内真由、市村幸一、成田善孝、濱田哲暢「LC-MS/MS analysis of plasma 2HG as a diagnostic marker for relapsed glioma with IDH mutation」第74回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、平成27年10月8-10日
2. Saya H: Heterogeneity and plasticity of cancer metabolism. Symposium 3 "Cancer Metabolism: From basic to bedside", 74<sup>rd</sup> Annual Meeting of Japanese Cancer Association, 10/08/2015, Nagoya Congress Center, Nagoya
3. 佐谷秀行：がん幹細胞を標的とする新たながん治療開発の展望。教育講演2。第53回日本癌治療学会学術集会。10/29/2015、国立京都国際会館、京都
4. 佐谷秀行：がん幹細胞の代謝特性を標的とした治療戦略の考案。特別講演。第6回癌・炎症と抗酸化研究会。11/14/2015。ホルトホール大分。大分