

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting edge research (4)〕—

がん幹細胞発生のメカニズムとそれを標的としたがん治療法の開発：
先端医学研究所 遺伝子制御学部門

田中 信之

日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門

はじめに：がん抑制因子 p53 について

われわれの研究室は、がん抑制因子 p53 の機能解析を進めることで、がん化およびがん抑制の分子機構を解明することを目的に研究を開始した。p53 は多くのヒトがん細胞で遺伝子変異が見つかった代表的ながん抑制遺伝子であり、p53 遺伝子欠損マウスが極めて高い頻度で腫瘍が発生することから、実験的にも強力ながん抑制機能を持つことが証明されている。また、若年性に多臓器にがんを発症する Li-Fraumeni 症候群の責任遺伝子の一つであることが明らかとなっている。p53 は非常に不安定なタンパクであるが、DNA の損傷や様々なストレスに応答して安定化・活性化し、核内で様々な遺伝子の発現を誘導する転写活性化因子として機能していることが明らかとなっている。この p53 が誘導する標的遺伝子の解析から、p53 は細胞増殖（細胞周期）の停止、細胞死（アポトーシス）の誘導、DNA 修復の促進等を行っていることが明らかとなっている。このことから、p53 は DNA 損傷にตอบสนองして活性化して、細胞増殖を停止して DNA 修復を促すと共に、修復しきれない細胞に細胞死を誘導して排除することで遺伝子の変異が蓄積しないように働く、すなわちゲノムの守護神（guardian of the genome：p53 の発見者の一人 David Lane がこう表現した）として働いていると考えられていた。その後、p53 はがん遺伝子が活性化して細胞増殖制御機構が破綻した細胞を積極的に排除する機能を有しており、この機構によってがん化を抑制しているということが理解されるようになってきた。正常の細胞は、DNA 損傷が起こると p53 依存性に細胞増殖が停止するが、c-MYC 等のがん遺伝子を発現させた細胞は、p53 によって速やかに細胞死が誘導される。また、がん遺伝子 RAS を発現させた細胞は、p53 によって細胞の老化が起こり、細胞増殖は停止することが明らかとなっている。細胞は、様々な遺伝子の変異原にさらされており、細胞増殖の誘導に働く原がん遺伝子に変異が入ってがん遺伝子に変わることも起こる可能性がある。このような変異を有

する細胞は、がん細胞に形質転換するリスクが極めて高い。p53 はこのような異常細胞に対して積極的に細胞死や老化の誘導によって排除することでがん化を抑えているのではないかと、言い換えると p53 によるがん化の監視機構が存在するのではないかと考えられるようになってきた。実際に多くのがんで遺伝子の変異により p53 の機能（転写誘導活性）が失われており、また様々な要因で p53 の機能が抑制されている。例えば、子宮頸がんはパピローマウイルス感染によって誘導されるが、p53 はパピローマウイルスの E6 タンパクによって分解が誘導される。従って、ほとんどのがんが発生する際に p53 による監視機構が抑制され、このことによってがん化のリスクが高まるのではないかと考えられた。

p53 によるアポトーシスの制御機構の解析

私は日本医科大学を卒業し、同第三内科学教室で血液グループに所属していたが、1985年に東京大学医学部生化学教室の大学院生として遺伝子の転写制御機構の研究、特に基本転写因子の同定のためのタンパクの精製を行った。1989年に大学院を卒業し、大阪大学細胞工学センターの谷口維紹教授の研究室に移った。ここで、インターフェロンβ 遺伝子の転写制御因子の候補であった IRF-1 が細胞増殖を抑制すること、アポトーシスを誘導することを発見した^{1,2}。この研究の過程で、当時作成されたばかりの p53 欠損マウスの解析を並行して行った。その研究の中で、p53 欠損マウスから調整した胎児線維芽細胞が、がん遺伝子 RAS 単独でトランスフォームしてヌードマウスに腫瘍を作る能力（腫瘍形成能）を獲得することを見いだした¹。当時は、p53 の機構についての詳細な分子機構は明らかではなかったが、p53 のがん抑制の機構、即ち DNA の変異を防ぐ、あるいは異常細胞を排除するという防衛的・排他的な機構が解明されてからも、なぜ p53 が機能しないと積極的に腫瘍を作る能力を獲得しやすくなるのかは説明出来なかった（後述）。

その後、谷口教授が東京大学医学部免疫学教室に移動したのに伴い、1997年に助教授として東大に移動した。ここで、研究の中心をp53に移して、p53の標的遺伝子の同定を進め、p53によるアポトーシスの実行分子NOXAを同定した³。NOXAはDNA損傷にตอบสนองしてp53依存性に発現が誘導し、p53によってNOXA遺伝子のプロモーターのp53認識配列を介して直接転写が誘導された。NOXAはアポトーシス制御に重要なBCL2ファミリーの中で、アポトーシスを誘導するBH3 only因子に属する新たな分子であった。実際、NOXAの強制発現により多くの細胞種でアポトーシスの誘導が見られ、BH3ドメインのアミノ酸配列を置換した変異体ではアポトーシスの誘導が見られなかった。更に、p53によるアポトーシスはNOXAの発現を抑えることにより抑制される事から、NOXAはp53によるアポトーシスの制御に働く新たな因子であると考えられ、これを報告した。更に、NOXA遺伝子欠損マウスを作製し、p53依存性のアポトーシスの誘導に重要であることを明らかにした⁴。われわれのNOXAの発見の後、NOXAと同じBH3 only因子に属する新たなp53誘導性因子PUMAが同定され、p53によるアポトーシスの誘導機構の概要が明らかになった。一方で、われわれの解析を含めて、これらのアポトーシス誘導分子の欠損マウスは、p53誘導性の細胞周期抑制因子p21欠損マウスと同様に、p53欠損マウスのような非常に高頻度な腫瘍の発生を認めることはなかった。従って、この研究からもp53によるがん化の抑制には、p53による細胞の監視機構とは別の機構が関与しているのではないかと考えられた。

p53によるグルコース代謝の制御とがん抑制

現在の研究所でp53の解析を中心に研究を行ったが、p53欠損細胞を解析する過程で、p53欠損マウスの胎児線維芽細胞では転写因子NF-κBのDNA結合能および転写活性化能が恒常的に活性化していること、NF-κBの活性化酵素IKKαおよびβの活性が恒常的に高いことを見出した。同じ現象は、正常の胎児線維芽細胞にp53の変異体を遺伝子導入した時にも観察されたことから、p53の機能が無くなるとIKK-NF-κB経路が活性化すると考えられた。NF-κBの恒常的な活性化は多くの種類のがんで報告されており、がんへの関わりが指摘されていたことから、前述のp53欠損細胞ががん遺伝子RAS単独でトランスフォームして腫瘍形成能を獲得する現象にNF-κBの活性化が関与するのではないかと想像した。そこで、p53に加えてNF-κBを形成するサブユニットの一つのp65を同時に欠損し

た胎児線維芽細胞にがん遺伝子RASを発現させたところ、p53が機能しないにも関わらずトランスフォームすることはなかった⁵。一方で、細胞増殖能には差はみられなかった。それでは、NF-κBががん化にどのように働いているのであろうか。

そこで様々な解析を試みた結果、p53欠損細胞では正常細胞に比べてグルコース消費量、即ち解糖系が亢進していること、この増大はp53/NF-κBp65両欠損細胞やNF-κBp65の発現を抑制した細胞では抑えられることを見出した。がん細胞での代謝系の変化、特に解糖系を主なエネルギー源としていることはワールブルグ効果と呼ばれ1920年代ごろから解析されている。細胞に取り込まれたグルコース1分子からは解糖系によりピルビン酸と2分子のATPが産生され、好気的な条件下ではミトコンドリアで酸素を消費する呼吸によってピルビン酸から36分子のATPが産生される。一方で、がん細胞では代謝経路の変化により解糖系によるエネルギー産生が亢進して、ミトコンドリアでの呼吸が低く抑えられている。この現象は、エネルギー産生の面からは非効率的なシステムであるが、血管から離れて酸素分圧が低くなったところでも酸素の消費を抑えてがん細胞が塊として大きくなることができるという利点をもっている。同時に、解糖系の亢進によるプロトンの産生やピルビン酸から作られる乳酸の産生増加は、がん組織周辺の微小環境でのアシドーシスを引き起こす。正常の細胞が酸性の状態にさらされると細胞死が誘導されるが、がん細胞、特にp53の機能が欠損した細胞は細胞死に抵抗性になっている。従って、がん組織周辺ではアシドーシスによって正常の細胞や細胞外マトリックスが障害を受け、それによって腫瘍の増大やがん細胞の浸潤が容易になると考えられている。更に研究を進めた結果、グルコーストランスポーターGLUT3の発現がp53欠損細胞でNF-κB依存的に上昇していること、GLUT3の誘導がp53の機能が無い細胞でのグルコース代謝の増大と癌化の起こりやすさに関与していることを明らかにした⁶。更に興味あることに、p53欠損細胞でのIKKの活性の亢進は、NF-κBの活性を抑制すると見られなくなること、解糖系の阻害剤を用いるとNF-κB活性化酵素IKKの活性が抑制されること、即ち、p53の機能が無い状態ではIKK-NF-κB-グルコース代謝のポジティブフィードバックによるグルコース代謝の亢進が起こっていることを見いだした。この機構を使って、がん細胞では自己増幅的にグルコース代謝の増大が起こり、エネルギーを膨大に作り出す機構が働いていることが考えられた。このポジティブフィードバックの機構として、

われわれは IKK β の 733 番目のセリンがタンパクの糖修飾の一種である O-GlcNAc (O-linked-N-acetylglucosamine) 修飾を受けること、この修飾が IKK β の恒常的な活性化を引き起こすことを見いだした⁶。O-GlcNAc 修飾自体は解糖系が亢進すると増大するものであり、p53 が機能欠損してグルコース代謝が亢進すると機能しだすのではないかと考えられる。おそらく、このような機構を介して、がん細胞は膨大なエネルギーを作り出しているのではないかと考えられた。それではグルコース代謝経路の増大がどのようにしてがん化を誘導しているのであろうか。

がん幹細胞の発生と p53

がん組織中には少数のより未分化な幹細胞の性質を持つがん幹細胞が存在し、この細胞が分化して増殖の速いがん細胞となり腫瘍を形成すると考えられている。がん幹細胞は、自己複製能 (self-renewal capacity) を有すること、腫瘍開始 (tumor initiation) 能力を有すること、腫瘍内のがん細胞の大部分を構成する非腫瘍形成性がん細胞 (nontumorigenic cancer cell) に分化することを特徴としている。がん幹細胞は非常にゆっくりと自己複製を行い、多くの抗癌剤に抵抗性を示している。また、がん幹細胞は幹細胞状態と非幹細胞状態との間で可逆的に移行する可塑性を有していることが知られつつある。このことによって、化学療法で腫瘍が消失しても残存するがん幹細胞によってがんが再発する、あるいはがん幹細胞を標的として特異的に除去しても、残存するより分化した非腫瘍形成性がん細胞からがん幹細胞が発生することによって、がんの再発が起こると考えられている。従って、化学療法によって効果的にがん細胞を除去し再発を防ぐためには、通常の抗がん剤による非腫瘍形成性がん細胞の除去、がん幹細胞の除去、がん幹細胞の発生の抑制の 3 方向からの治療を考える必要がある。

正常の分化した細胞がリプログラミング因子である 4 つの転写因子 (c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4) を強制発現することで多能性幹細胞 (iPS 細胞) に変わることが山中らによって示された。なぜ細胞の運命がリプログラムされるかについては、これらの転写因子が作用する DNA 周辺のクロマチンを、転写因子複合体自体やそれに作用するクロマチン修飾因子群が段階的にエピジェネティックに改変することで細胞のリプログラムが起こると考えられている。正常の分化した細胞ががん幹細胞になる過程は、iPS 細胞が出来る過程とよく似ている。実際、iPS 細胞の発生に必要なリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素群の発現が

様々ながん幹細胞でも高いこと、iPS 細胞発生過程で起こるクロマチンのエピジェネティックな変化ががん幹細胞でもみられることが数多く報告されている。がんは細胞増殖制御の破綻など様々ながんの特徴 (Hanahan と Weinberg によって示された hallmarks of cancer) を引き起こす遺伝子群の変化を段階的に受けることによって発生すると考えられている。従って、さまざまながん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の機能喪失は、最終的にリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素に働くことでがん幹細胞を発生させるように働くと考えられる。それではその機能喪失により高頻度にごがんが発生することが実験的に証明されている p53 はがん幹細胞の発生を抑えているのであろうか。これに関して、2009 年に山中らをはじめとする 5 つのグループが同時に p53 を抑制すると iPS 細胞の発生効率が上昇することが報告された。その後、p53 のへの関与や間葉系幹細胞の分化の調節機能も示され、分化、脱分化両面での細胞の運命決定を制御する重要な因子であること、p53 の機能的喪失は、脱分化を誘導し、細胞の幹細胞性 (stemness) を維持することが示された。

がん幹細胞の発生におけるグルコース代謝経路の役割

生体を構成する様々な幹細胞と同様に、がん幹細胞は微小環境内の特定のニッチ (niche) と呼ばれる至適の環境を提供する支持細胞群に囲まれて存在している。慢性的な炎症ががんを誘発することは実験的にも広く知られており、炎症の微小環境ががんの発生、即ちがん幹細胞の発生に重要だと推測される。このニッチには免疫系細胞、間質幹細胞、がん関連線維芽細胞などから形成されていると考えられており、これらの細胞からは様々な炎症性サイトカインや細胞増殖因子などが産生され、それらががん幹細胞の維持に至適の環境を形成している。更に、炎症ががんを誘発することから考えて、これらの炎症の微小環境ががん幹細胞へのリプログラムに働いていると想像される。実際、炎症により幹細胞が失われた腸上皮組織で、分化した細胞が炎症の存在下で幹細胞化して組織を再生することがマウス実験系で示されている。一方で、培養がん細胞ではこのようなニッチが存在しなくてもがん幹細胞が維持されている。このことから、培養がん細胞のがん幹細胞では、それ自身が産生するサイトカインや細胞増殖因子によって維持されているのではないかと、言い換えればそのような性質を獲得した細胞のみが培養がん細胞として造腫瘍能力を持つ細胞として存在し得たのではないかと仮説を立てた。そこでわれわれ

は、大腸がんや肺がん細胞のがん幹細胞で特異的に産生されるサイトカイン・ケモカインを、抗体アレイを用いて解析したところ、共通してケモカインである IL-8 (CXCL8) が産生されていることを見出した。がん細胞が産生する IL-8 が GLUT3 の発現を誘導しグルコースの取り込みを亢進させること、同時に GFAT (fructose-6-phosphate amidotransferase) の発現を誘導して細胞内に流入したグルコースをヘキソサミン合成経路へ誘導して O-GlcNAc 修飾を亢進させることを見出した。同時に、IL-8 から O-GlcNAc 修飾に至る経路を阻害するとがん幹細胞が維持出来なくなることを見出した。更に、これらのがん細胞を O-GlcNAc 修飾阻害剤で処理すると、このがん細胞はヌードマウスでの造腫瘍能を喪失することを見出した⁷。がん幹細胞を始めとする様々な幹細胞の維持にグルコース代謝の亢進が必要であるという報告はいくつかあり、グルコース代謝の亢進による O-GlcNAc 修飾の亢進ががん幹細胞の発生・維持に重要ではないかと考えられた。

p53 によるがん抑制機構 (再考)

p53 の代謝の制御とがん抑制の関連については、いくつかの研究によっても示唆されてきた。p53 による細胞内代謝経路の制御に関しては、グルコース代謝の制御以外にも脂質代謝、アミノ酸代謝など様々な代謝経路の制御に関わっている可能性を示す報告がいくつかなされている。もちろん、グルコース代謝、TCA 回路、電子伝達系、脂質代謝、アミノ酸代謝はそれぞれオーバーラップする経路を通して関連しながら相互に制御していると考えられている。この全体の代謝経路の制御にあたって、p53 は全体から考えると抑制的に、表現を変えると全体のバランスを保つためのリミッターとして機能しているのではないかと考える。われわれが明らかにしたグルコース代謝の制御でも、エネルギー産生の暴走を抑えるための安全装置として機能していることが推測される。p53 は DNA 損傷、細胞増殖の過度の誘導による DNA 複製ストレス、代謝の異常などによって活性化される。われわれは p53 の誘導がグルコースの取り込みを強力に抑制することを見出しているが、これに加えて様々な代謝経路を抑制することで、細胞の活動に必要なエネルギー産生の制限、細胞増殖に必要な代謝産物の生成の抑制などによって細胞の異常な増殖を抑制していると考えられる。更には、p53 による代謝の制御はヒストン修飾の改変 (O-GlcNAc 修飾、脂質代謝からのアセチル化、アミノ酸代謝からのメチル化等) によるエピジェネティックな制御機構の改変を阻止することで、がん幹細胞の発

生を抑制することが想像される。

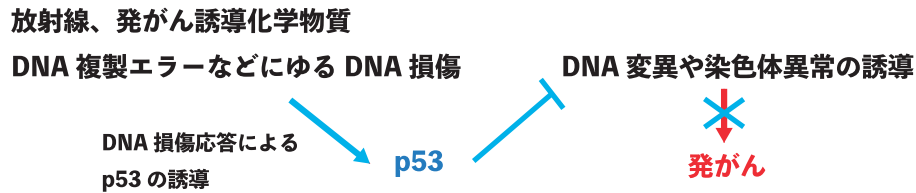
iPS 細胞の作成過程では、4つのリプログラミング因子 c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4 を発現させることで、正常の分化した細胞から多能性幹細胞が出来る。しかし、これらの転写因子を発現させた細胞の全てが iPS 細胞になるわけではなく、一定の確率で iPS 細胞が発生する。この因子の中にグルコース代謝をはじめとする様々な代謝経路のアクセラレーターとして機能する c-MYC が含まれること、代謝のリミッターである p53 が無いと iPS 細胞発生効率が上昇することも、リプログラミングにおける代謝の重要性を示唆するものであり、この考えを支持する様々な研究結果も報告されている。がん化は、主に細胞増殖に関わる様々ながん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異によって生じるが、これらのがん化のシグナルはリプログラミング因子の誘導とエピジェネティック制御機構の改変を引き起こすことで、一定の確率でがん幹細胞を発生させると想像される。分化した非腫瘍形成性がん細胞でもこれらの変化は起こっているため、非腫瘍形成性がん細胞からもがん幹細胞が発生することは理解できる。p53 の誘導遺伝子 p21 や PUMA 欠損細胞も iPS 細胞の発生効率が上昇するという報告もあるので、p53 による増殖制御の破綻した細胞の排除機構の関与もあるが、p53 は細胞内代謝の制御によってエピジェネティック制御を介したがん幹細胞化を抑制することがその主要ながん抑制機構ではないかと推測する。従って、これらの p53 の研究を介して、がん遺伝子からリプログラミング因子の誘導に至る経路および細胞内代謝経路を標的とすることががんの治療、特に再発の予防につながるのではないかと考えた。

がん治療の開発を目指した研究

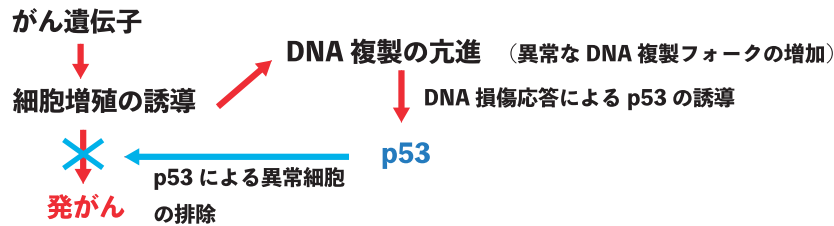
そこで、われわれの研究部門の現在の研究を紹介する。

われわれは肺がんや胃がん等の多くのがんで恒常的に活性化している HEDGEHOG シグナルが、転写因子 GLI1 を介して p53 の分解を促進することで癌化の誘導に働くことを見出していた⁸が、この GLI1 の制御機構を解析する過程で、GLI1 がアダプター分子 MEP50 を介してアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作って GLI1 分子をメチル化して活性化すること、HEDGEHOG シグナルに加えて多くのがん遺伝子による GLI1 の活性化にはこの機構が重要であることを見出した⁹。GLI1 は様々な幹細胞の維持に関わる重要な転写制御因子であり SOX2 などのリプログラミング因子の発現を誘導することが知られている。そこで、が

1. DNA 変異や染色体異常の抑制（ゲノムの守護神としての働き）



2. DNA 変異や染色体異常の抑制（がん化の監視者としての働き）



3. 代謝の制御による細胞のリプログラムの抑制

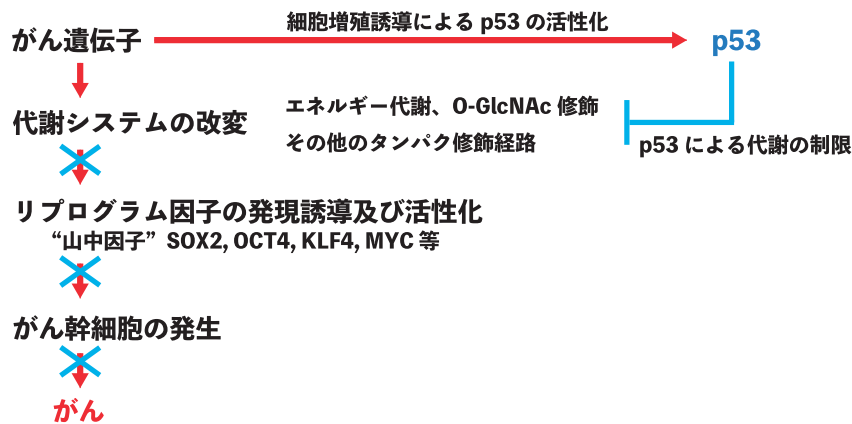


図1 p53によるがん抑制のメカニズム

ん治療の標的として抑制剤の開発が試みられているが、まだ臨床応用に至っていないものはない。われわれは、GLI1とMEP50の結合を阻害すると様々ながん細胞の幹細胞が枯渇することを見出し、現在GLI1とMEP50の結合を阻害する薬剤スクリーニングに向けた研究を行っている。

炎症性腸疾患（IBD）患者の発がんリスクは高く、腸腫瘍検体でp53の変異が高頻度で見られること、次世代シーケンシングによりIBD患者検体の89%に（潰瘍性大腸炎83%、クローン病94%）p53変異が入っていることが報告された。また、大腸がんの発生には粘膜バリア破綻による腸内細菌の感染およびToll様受容体シグナルが重要であることが示されている。そこでToll様受容体のシグナル伝達分子MYD88活性化型

変異体のがん化に及ぼす影響を調べた結果、MYD88はp53が機能しない状態で、低酸素応答転写因子HIF-1のサブユニットであるHIF-1 α の活性化とそれによるOCT4の誘導を介してがん幹細胞が発生することを見出した¹⁰。更にわれわれは、肺がん細胞の治療過程で低酸素応答による安定化した状態のHIF-1 α を分解する機構が存在すること、この機構を誘導すると肺がん幹細胞が減少することを見出した。この機構を誘導する薬剤はそれ自体ではがん細胞に対する抑制効果は弱いですが、マウス移植腫瘍で抗がん剤治療後の腫瘍の再発を抑制する効果があることを見出して、研究を続けている。更にわれわれは、p53欠損細胞を活性化型RAS単独でがん幹細胞を発生させる機構の解析を進めて、SOX2の発現誘導が重要であること、更に既知の抗が

ん剤ではあったがこの発現誘導を抑制する薬剤を同定した。

これらの研究に並行して、われわれは代謝の制御によるがん幹細胞の発生抑制を目指して研究を続けている。一つは O-GlcNAc 修飾阻害薬の同定であるが、既知の修飾阻害薬は毒性が強く臨床応用には至っていない。そこで現在、グルコース代謝、ヘキサミン合成経路に作用する候補薬剤を解析している。これとは別に、O-GlcNAc 転移酵素の分解を促進して O-GlcNAc 修飾を阻害する毒性の少ない薬剤を見出して現在解析している。代謝経路の阻害薬は、様々なものが解析されている。一方で、代謝経路は複雑に関連しており一つの酵素を阻害しても別の経路から補完されることが多い。従って、がん幹細胞の発生を抑制するためにいくつかの阻害剤を組み合わせたことも検討している。p53 による代謝の制御ががんの抑制に極めて重要であることを考えると、細胞障害性の毒性の強い薬剤とは異なる緩徐な代謝の調節でも有効にがん幹細胞の発生、がん治療後の再発の予防が可能ではないかと考えている。この発想のもとに、現在研究を続けている。研究の全体を図で示す (図 1)。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. Tanaka N, Ishihara M, Kitagawa M, et al.: Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1. *Cell* 1994; 77: 829-839.
2. Tanaka N, Ishihara M, Lamphier MS, et al.: Cooperation of the tumour suppressors IRF-1 and p53 in response to DNA damage. *Nature* 1996; 382: 816-818.
3. Oda E, Ohki R, Murasawa H, et al.: Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 2000; 288: 1053-1058.
4. Shibue T, Takeda K, Oda E, et al.: Integral role of Noxa in p53-mediated apoptotic response. *Genes Dev* 2003; 17: 2233-2238.
5. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N: p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 611-618.
6. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N: Loss of p53 enhances catalytic activity of IKK β through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3431-3436.
7. Shimizu M, Tanaka N: IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells. *Oncogene* 2019; 38: 1520-1533.
8. Abe Y, Oda-Sato E, Tobiume K, et al.: Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4838-4843.
9. Abe Y, Suzuki Y, Kawamura K, Tanaka N: MEP50/PRMT5-mediated methylation activates GLII in Hedgehog signalling through inhibition of ubiquitination by the ITCH/NUMB complex. *Commun Biol* 2019; 2: 23.
10. Tanimura A, Nakazato A, Tanaka N: MYD88 signals induce tumour-initiating cell generation through the NF- κ B-HIF-1 α activation cascade. *Sci Rep* 2021; 11: 3991.

(受付 : 2021 年 9 月 7 日)

(受理 : 2021 年 9 月 21 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。