

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05164

研究課題名(和文) Claudin-4標的化抗体によるがん治療法確立の基盤研究

研究課題名(英文) Application of anti-claudin-4 antibody to anti-cancer therapy

研究代表者

國安 弘基 (Kuniyasu, Hiroki)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00253055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において樹立した抗claudin-4抗体4D3を用いたin vitroおよびin vivoの系により、胃癌、大腸癌、膵癌、乳癌において4D3と抗癌剤との併用が相乗効果を示し抗癌剤の抗腫瘍効果を増強することを見出した。さらに4D3はcetuximabのような抗体薬などの作用も増強した。また、4D3併用によりFOLFIRINOXの効果を保持しつつ投与量を減少させることが可能で副作用を軽減させた。また、4D3による腫瘍内微小環境の変化と幹細胞性の低下・腫瘍内浸潤免疫細胞の変化が見られた。さらに、非tight junction claudin-4の癌悪性度促進に関する役割を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Claudin-4標的化のがん治療における有効性を種々のがんにおいて示すことができた。この知見から、現行の化学療法を抗claudin-4抗体を併用することによりその有効性を高め、副作用を軽減することが可能であることが明らかとなった。このことは、がん治療の可能性を拡張する意義がある。また、Claudin-4のtight junction以外での役割、とくにとの相互作用によるYAP活性化に關与することを明らかにし、claudin-4の新規な機能の発見につながった。このように、本研究は、学術的・社会的意義の高い研究と見なされる。

研究成果の概要(英文)：In in vitro and in vivo examinations using the anti-Claudin-4 antibody, 4D3 established in this study, the combination of 4D3 and an anticancer drug shows a synergistic effect in gastric cancer, colon cancer, pancreatic cancer, and breast cancer. 4D3 also enhanced the antitumoral effect of antibody drugs such as cetuximab. In addition, the combined use of 4D3 reduced the dosage while maintaining the effect of FOLFIRINOX, thus reducing the side effects. 4D3 affected the tumor microenvironment to provide decrease stemness and alteration in tumor-infiltrating immune cells. Furthermore, the role of non-tight junction claudin-4 in promoting cancer malignancy was clarified.

研究分野：病理学

キーワード：クローディン タイトジャンクション 抗癌剤 分子標的薬 がん微小環境 細菌 上皮間葉移行 幹細胞性

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Claudin は、tight junction を形成する主要な因子であり、相互に高いホモロジーを有する 27 種のタンパクからなるファミリーをなしている。そのなかには、固形癌において高発現を示すものが見られ、とくに Claudin-4 は膵癌、卵巣癌など多くの癌で過剰発現が報告されている (Michl P, Gastroenterology, 2001)。Tight junction は、細胞の basolateral 側に帯状に形成され、細胞の内腔側と基底側を区分し物質の移動を制御することにより組織内の微小環境を調節している。腫瘍に高発現する claudin は分子標的として優れている (Hashimoto Y, Kuniyasu H, Ann N Y Acad Sci, 2017)。しかし、claudin family タンパクは特に細胞外ドメインのホモロジーが高く、特定の Claudin に対する抗体を作製することが技術的に困難である (Li X, Kuniyasu H, J Pharmacol Exp Ther, 2014)。申請者らは、Claudin-4 細胞外ドメインに対する抗体を作製したが (Kuwada M, Kuniyasu H, Cancer Lett, 2015)、現在使用可能な抗 Claudin-4 細胞外ドメイン抗体は申請者らが作製した抗体のみである。

Claudin-4 を高発現し、発現レベルが癌の進展と相関している膀胱癌に関して、この抗体を用いてヒト膀胱癌細胞株を処理し効果を検討した (Kuwada M, Kuniyasu H, Cancer Lett, 2015)。その結果、癌細胞間の tight junction が障害され、癌組織内に高濃度で貯留している増殖因子などが放出されると同時に組織外からの抗癌剤の癌組織内移行が促進されるため、癌の増殖・浸潤・生存が著明に抑制された。さらに、この抗体が、抗体依存性細胞傷害活性・補体依存性細胞傷害活性を有していることが認められた。さらにヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いて治療効果を検討すると、併用によるシスプラチンの抗腫瘍効果の増強が認められた。また、組織学的に抗体の細胞境界への分布と血管内から癌組織内への透過性の亢進が認められた。また、安全性の点でも抗体の分布は腫瘍内に特異的に見られた (Hashimoto Y, Kuniyasu H, Pharmacol Res Perspect, 2016)。

### 2. 研究の目的

癌細胞に発現する Claudin は、細胞表面に存在することから抗体による分子標的治療の良い対象となると考えられるとともに、tight junction の有する機能的役割の障害により得られる効果が、抗体による免疫学的抗腫瘍効果に上乘せされることが期待される。われわれが開発した抗 Claudin-4 細胞外ドメイン抗体は、単独ならびにとくに抗癌剤との併用により優れた抗腫瘍効果を有することが認められた。既存の抗がん剤の増感効果を示す分子標的薬は少なく、claudin targeting に特異的な有効性と考えられた。この優れた特徴を有する抗体をより治療薬に近づけるため抗がん剤・分子標的療法薬との併用療法、および、安全性確認における基礎的知見を蓄積することが、本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

これまでに施行した 1300 に及ぶ免疫染色で Claudin-4 の発現を確認した種々の臓器癌について、癌細胞株を用い、in vitro、in vivo で抗 Claudin-4 抗体の効果を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗 Claudin-4 抗体による抗癌剤効果の促進

胃癌におけるシスプラチン(CDDP)の効果増強

胃癌細胞株 MKN74 および TMK-1 を用いた皮下腫瘍モデルでの検討では、CDDP 単独と比較し、抗 Claudin-4 抗体との併用により、腫瘍増殖は 50%低下し平均生存期間は 1.2 倍に延長した。(Nishiguchi Y, Kuniyasu H, Oncotarget, 2019)

大腸癌における 5-FU

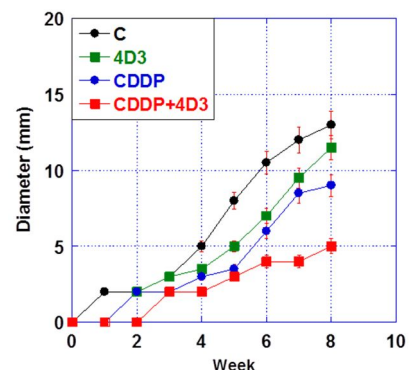
大腸癌細胞株 HT29 および Caco-2 を用いたヌードマウス皮下腫瘍モデルによる検討では、5-FU 単独と比較し抗 Claudin-4 抗体との併用により、腫瘍増殖は 20%低下した。(Tani-Fujiwara T, Kuniyasu H, Oncotarget, 2018)

膵癌における 5-FU

膵癌細胞株 MIA-PaCa-2 を用いたヌードマウス皮下腫瘍モデルによる検討では、5-FU 単独と比較し抗 Claudin-4 抗体との併用により、腫瘍増殖は 50%低下した。(Sasaki T, Kuniyasu H, Cancer Med, 2020)

乳癌における paclitaxel (PTX)の効果増強

乳癌細胞株 MCF-7 (luminal subtype) と MDA-468 (TNBC)のヌードマウス皮下接種モデルを用いた検討では、PTX 単独と比較し抗 Claudin-4 抗体との併用により、抗腫瘍効果は 30%増強され、50%生存期間は 30%延長した。(Luo Y, Kuniyasu H, Cancer Sci, 2020)



## (2) 抗 Claudin-4 抗体による転移巣への効果

### 大腸癌転移への効果

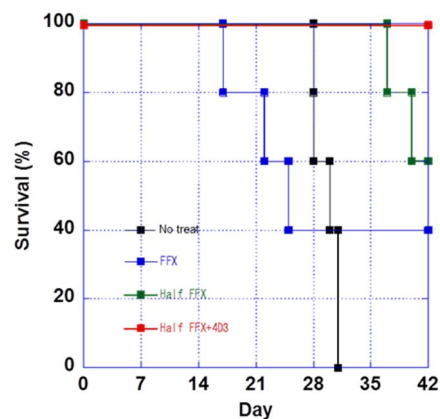
大腸癌症例では、肝転移、肺転移、腹膜転移のいずれにおいても、転移巣で原発巣よりも Claudin-4 発現は亢進していた。大腸癌細胞株 HT29 をもちいたヌードマウス転移モデルでは、5-FU 単独と比較し抗 Claudin-4 抗体との併用により、転移形成は肝転移で 50%、腹膜播種で 20%に減少した。これらの結果から、抗 Claudin-4 抗体の抗癌剤との併用では転移巣においてより高い抗腫瘍効果が期待される。(Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Oncotarget, 2018)

### 乳癌転移への効果

乳癌細胞株 MCF-7 (luminal subtype) と MDA-468 (TNBC)のヌードマウス尾静注モデルを用い肺転移を検討したところ、PTX との併用により相乗効果が見られ、非治療群と比較し約 30%に転移の減少が認められた。(Luo Y, Kuniyasu H, Cancer Sci, 2020)

## (3) 抗 Claudin-4 抗体による抗癌剤副作用の軽減

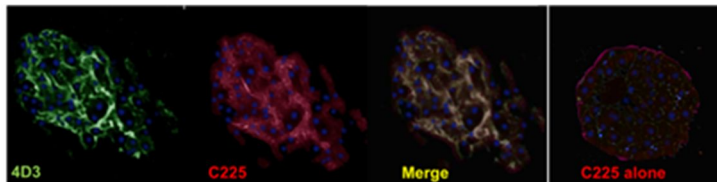
膵癌に対する FOLFIRINOX は抗腫瘍効果が強い反面有害事象が多く報告されている。膵癌細胞株 MIA-PaCa-2 を用いたヌードマウス皮下腫瘍モデルによる検討では、full dose の FOLFIRINOX では 60%が治療中に死亡した。これに対し half dose の FOLFIRINOX に抗 Claudin-4 抗体を併用すると腫瘍増殖は full dose と同程度に見られ、実験終了時の生存率は、full dose では 40%、half dose では 60%であったのに対し、half dose+抗 Claudin-4 抗体では 100%であった。このように、抗癌剤に抗 Claudin-4 抗体を併用することにより、抗腫瘍効果を保ちつつ副作用を軽減することが可能と考えられた。(Sasaki T, Kuniyasu H, Cancer Med, 2020)



## (4) 抗癌剤以外の抗腫瘍薬との併用効果

### 大腸癌における Cetuximab の抗腫瘍効果の増強

抗 Claudin-4 抗体の相乗効果は小分子化合物で確認されていたが、抗体薬である Cetuximab と抗 Claudin-4 抗体を併用することにより、HT29 大腸癌細胞のスフェアへの Cetuximab 浸透性が亢進し、より強い増殖抑制効果が認められた。ヌードマウスを用いた治療実験では、抗 Claudin-4 抗体を処理し 6 時間後に Cetuximab を投与することで、抗腫瘍効果は有意に増強された。このように、抗 Claudin-4 抗体は抗体薬に対しても併用効果が認められた。(Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Oncotarget, 2018)



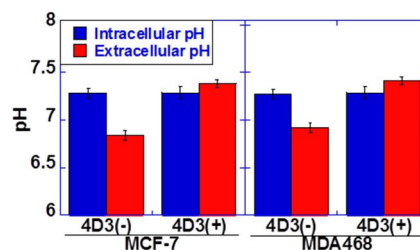
ヌードマウスを用いた治療実験では、抗 Claudin-4 抗体を処理し 6 時間後に Cetuximab を投与することで、抗腫瘍効果は有意に増強された。このように、抗 Claudin-4 抗体は抗体薬に対しても併用効果が認められた。(Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Oncotarget, 2018)

### 乳癌における tamoxifen および bisphosphonate の抗腫瘍効果の増強

乳癌細胞株 MCF-7 (luminal subtype) と MDA-468 (TNBC)のヌードマウス皮下接種モデルを用いた検討では、MCF-7 では tamoxifen による抗腫瘍効果が抗 Claudin-4 抗体により増強された。また、骨転移モデルを用いた検討では、両細胞株とも bisphosphonate である zoledronic acid による骨転移巣増殖抑制が増強された。(Luo Y, Kuniyasu H, Cancer Sci, 2020)

## (5) 腫瘍内微小環境への影響

乳癌細胞株 MCF-7 (luminal subtype) と MDA-468 (TNBC)の皮下腫瘍に対して抗 Claudin-4 抗体を処理したところ、腫瘍内 pH が 6.8 から 7.4 に上昇した。このとき細胞内 pH は変化しなかったが、細胞外 pH のみが増加したことから、細胞外乳酸が tight junction の障害により腫瘍外に漏出し pH が上昇したためと考えられた。これに伴って、幹細胞性の低下が認められた。(Luo Y, Kuniyasu H, Cancer Sci, 2020)



## (6) 腫瘍内免疫細胞への影響

乳癌細胞株 MCF-7 (luminal subtype) と MDA-468 (TNBC)の皮下腫瘍に対して抗 Claudin-4 抗体を処理したところ、腫瘍に浸潤するマクロファージの内 M1 マクロファージの増加が認められ、M1/M2 比が増大した。(Luo Y, Kuniyasu H, Cancer Sci, 2020)

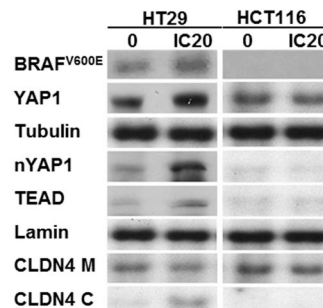
## (6) Non-tight junction claudin の機能

### 胃癌における細胞表面の non-tight junction claudin

未分化型胃癌では、tight junction を形成する Claudin-4 の発現は分化型よりも低かった。しかし、未分化型胃癌細胞株 TMK-1 を用いた検討では、細胞膜上の非 tight junction Claudin-4 は integrin  $\beta$  と結合し、FAK-c-SRC の細胞内シグナルを生成した。その結果、幹細胞性が促進された。(Nishiguchi Y, Kuniyasu H, Oncotarget, 2019)

### 大腸癌における細胞質内 Claudin-4

前癌病変である SSA/P-D では 12 例中 9 例で細胞質内 Claudin-4 が認められた。腸上皮細胞株 IEC6 を用いた検討では、*Clostridium perfringens* enterotoxin の作用により tight junction から遊離した Claudin-4 が細胞質内に移行し、Hippo 抑制系である TAZ, KST1, LATS や ZO-1 と安定な複合体を形成した一方、Hippo 抑制系から遊離した YAP1 が ZO-2 とともに核内移行した。この結果、上皮間葉転換 (EMT)、幹細胞性、細胞増殖、および浸潤能が増強された。大腸癌においても、YAP1 活性化が見られたが、BRAF 変異症例に多く認められた。(Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Int J Mol Sci, 2020)

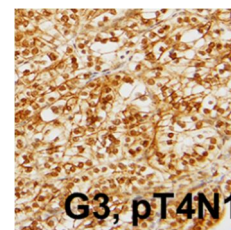


### 口腔癌における核内 Claudin-4

口腔癌 57 例中 22 例 (39%) で Claudin-4 が核に認められた。口腔扁平上皮癌細胞株 HSC3、HSC4 を用いた検討では、*Clostridium perfringens* enterotoxin の作用により tight junction から遊離した Claudin-4 が細胞質内に移行し、YAP1、ZO-2 と複合体を形成し、核内に移行した。その結果、YAP1 標的遺伝子の発現が誘導され、上皮間葉転換 (EMT)、幹細胞、細胞増殖、および浸潤能が増強された。(Nakashima C, Kuniyasu H, Oncotarget, 2020)

### 腎細胞癌における核内 Claudin-4

腎細胞癌では、203 例中 5 例に核内 Claudin-4 が認められた。これら 5 例はすべて pT3-4 であり、核内 Claudin-4 陰性例よりも有意に多かった。膀胱癌細胞株 SN12C (低転移株) と SN12L1 (高転移株) を用いた健康では、SN12L1 で核内 Claudin-4 が検出された。同株では、浸潤能および EMT が亢進しており、細胞内 Claudin-4 では Tyr208 および Ser194 のリン酸化が見られ、核内 Claudin-4 では Ser194 のみのリン酸化が認められた。さらに、SN12L では PKC $\epsilon$  の高発現が見られ、PKC 阻害剤により核内 Claudin-4 の減少が認められた。このように PKC $\epsilon$  高発現が Claudin-4 核移行を促進し悪性度を高めたと考えられた。(Owari T, Kuniyasu H, 投稿中)



## (7) Claudin-4 に対する細菌の影響

胃癌においては、ピロリ菌の有無で Claudin-4 発現に差異が見られた。分化型胃癌ではピロリ菌陽性率が高く、Claudin-4 の発現が高いのに対し、未分化型胃癌では、ピロリ菌陽性率は低く、Claudin-4 発現は低かった。ピロリ菌により Claudin-4 の発現が誘導されたと考えられ、標的分子である Claudin-4 の発現がより高いピロリ菌陽性症例で抗 Claudin-4 抗体の効果がより強く認められた。(Nishiguchi Y, Kuniyasu H, Oncotarget, 2019)

口腔癌では、口腔フローラのひとつである *Clostridium perfringens* が腫瘍内細菌 DNA 検査により認められ、*Clostridium perfringens* 陽性例の 81% で核 CLDN4 発現が認められた。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC3 と HSC4 を *Clostridium perfringens* enterotoxin で処理すると、CLDN4 核移行が誘発された。(Nakashima C, Kuniyasu H, Oncotarget, 2020)

大腸癌では、腸管フローラのひとつである *Clostridium perfringens* が腫瘍内細菌 DNA 検査により認められ、前癌病変である SSA/P-D では細胞質内 Claudin-4 が認められた。腸上皮細胞株 IEC6 を *Clostridium perfringens* enterotoxin で処理すると、CLDN4 細胞質移行が誘発された。また、大腸癌細胞株では *Clostridium perfringens* enterotoxin により TNF $\alpha$  発現が誘導され、その結果、Claudin-4 の発現が低下し、抗 Claudin-4 抗体の作用が低下した。(Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Int J Mol Sci, 2020; Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H, Oncotarget, 2018)

< 引用文献 >

Michl P, Buchholz M, Rolke M, Kunsch S, Lohr M, McClane B, Tsukita S, Leder G, Adler G, Gress TM. Claudin-4: a new target for pancreatic cancer treatment using Clostridium perfringens enterotoxin. *Gastroenterology*. 2001; 121: 678-84. doi: S0016508501543498

Hashimoto Y, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jun;1397(1):5-16. doi: 10.1111/nyas.13337.

Li X, Iida M, Tada M, Watari A, Kawahigashi Y, Kimura Y, Yamashita T, Ishii-Watabe A, Uno T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Development of an anti-claudin-3 and -4 bispecific monoclonal antibody for cancer diagnosis and therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Oct;351(1):206-13. doi: 10.1124/jpet.114.216911.

Kuwada M, Chihara Y, Luo Y, Li X, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Sasaki T, Fujii K, Ohmori H, Fujimoto K, Kondoh M, Kuniyasu H. Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer. *Cancer Lett*. 2015; 369: 212-21. doi: S0304-3835(15)00559-5  
10.1016/j.canlet.2015.08.019

Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Li X, Watari A, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Sep 27;4(5):e00266. doi: 10.1002/prp2.266

Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, Sho M, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity of gastric cancer  
*Oncotarget* 10 (22): 2189-2202, 2019. doi: 10.18632/oncotarget.26758

Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Goto K, Kondoh M, Kuniyasu H. Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer. *Oncotarget* 9(100):37367-37378, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.26427

Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, Sho M, Kondo M, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas.  
*Cancer Med* 8(15):6700-6708, 2019. doi:10.1002/cam4.2547

Luo Y, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Mori S, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, Kawahara I, Kondoh M, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity in breast cancer. *Cancer Sci*. 2020 Feb 22. doi: 10.1111/cas.14361

Fujiwara-Tani R, Fujii K, Mori S, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Nakashima C, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, Sho M, Kondoh M, Luo Y, Kuniyasu H. Role of Clostridium perfringens enterotoxin on YAP activation in colonic sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia. *Int J Mol Sci*, 2020, in press. doi: 10.3390/ijms21113840

Nakashima C, Yamamoto K, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Mori S, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, Kondoh M, Luo Y, Tadaaki K, Kuniyasu H. Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas. *Oncotarget* 11(4): 309-321, 2020. doi: 10.18632/oncotarget.27424

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 19件 / うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Nishiguchi Yukiko, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Luo Yi, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Goto Kei, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 10
2. 論文標題 Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2189 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26758	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 該当する
1. 著者名 Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Shiori, Nakashima Chie, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Kawahara Isao, Fujii Kiyomu, Kishi Shingo, Tatsumoto Naokuni, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Concurrent Expression of CD47 and CD44 in Colorectal Cancer Promotes Malignancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496027	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Kusuoka Osamu, Fujiwara-Tani Rina, Nakashima Chie, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Mori Takuya, Kishi Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Goto Kei, Kawahara Isao, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 52
2. 論文標題 Intermittent calorie restriction enhances epithelial-mesenchymal transition through the alteration of energy metabolism in a mouse tumor model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 413-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.4229	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 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Fujiwara-Tani Rina, Luo Yi, Matsushima Sayako, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Sasahira Tomonori, Sasaki Takamitsu, Kitadai Yasuhiko, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 109
2. 論文標題 Expression of cytosolic malic enzyme (ME1) is associated with disease progression in human oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13594	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 該当する

1. 著者名 Hashimoto Yosuke, Hata Tomoyuki, Tada Minoru, Iida Manami, Watari Akihiro, Okada Yoshiaki, Doi Takefumi, Kuniyasu Hiroki, Yagi Kiyohito, Kondoh Masuo	4. 巻 117
2. 論文標題 Safety evaluation of a human chimeric monoclonal antibody that recognizes the extracellular loop domain of claudin-2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 161 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2018.02.016	査読の有無 有
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 Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Luo Yi, Kawahara Isao, Goto Kei, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Nakashima Chie, Sasaki Takamitsu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 15
2. 論文標題 Pro-metastatic signaling of the trans fatty acid elaidic acid is associated with lipid rafts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4423-4426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7817	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 該当する

1. 著者名 Kurihara-Shimomura Miyako, Sasahira Tomonori, Nakamura Hiroshi, Nakashima Chie, Kuniyasu Hiroki, Kirita Tadaaki	4. 巻 71
2. 論文標題 Zinc finger AN1-type containing 4 is a novel marker for predicting metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 436 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2017-204770	査読の有無 有
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 Nakashima Chie, Shingo Kishi, Fujiwara-Tani Rina, Luo Yi, Kawahara Isao, Goto Kei, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression of long-chain fatty acid receptor GPR40 is associated with cancer progression in colorectal cancer: A retrospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 8641-8646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8383	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 該当する

1. 著者名 Sasahira Tomonori, Nishiguchi Yukiko, Kurihara-Shimomura Miyako, Nakashima Chie, Kuniyasu Hiroki, Kirita Tadaaki	4. 巻 144
2. 論文標題 NIPA-like domain containing 1 is a novel tumor-promoting factor in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 875 ~ 882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2612-x	査読の有無 有
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 Kurihara-Shimomura M, Sasahira T, Nakashima C, Kuniyasu H, Shimomura H, Kirita T.	4. 巻 19
2. 論文標題 The multifarious functions of pyruvate kinase M2 in oral cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19102907.	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 Matsushima-Otsuka S, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H Nakashima C, Kishi S, Nishiguchi Y, Fujii K, Luo Y, Kuniyasu H	4. 巻 9
2. 論文標題 Significance of intranuclear angiotensin-II type 2 receptor in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 36561-36574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.18632/oncotarget.26337	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 該当する

1. 著者名 Miyagawa Y, Mori T, Goto K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Sasaki T, Fujii K, Ohmori H, Kawahara I, Kuniyasu H	4. 巻 17
2. 論文標題 Intake of medium-chain fatty acids induces oxidative stress and to atrophy the myocardium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1186/s12944-018-0908-0	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 Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Goto K, Kondoh M, Kuniyasu H	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 37367-37378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26427	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 該当する

1. 著者名 Hashimoto Yosuke, Fukasawa Masayoshi, Kuniyasu Hiroki, Yagi Kiyohito, Kondoh Masuo	4. 巻 1397
2. 論文標題 Claudin targeted drug development using anti claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of the New York Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 5 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nyas.13337	査読の有無 有
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 Fujii Kiyomu, Luo Yi, Fujiwara-Tani Rina, Kishi Shingo, He Song, Yang Shuyun, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 50
2. 論文標題 Pro-metastatic intracellular signaling of the elaidic trans fatty acid	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 85 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2016.3797	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 Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Kadochi Yui, Mori Shiori, Nishiguchi Yukiko, Fujiwara Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 84
2. 論文標題 Elaidic Acid, a <i>Trans</i> -Fatty Acid, Enhances the Metastasis of Colorectal Cancer Cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 144 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000449205	査読の有無 有
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 Tanabe Eriko, Kitayoshi Misaho, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Kadochi Yui, Mori Shiori, Fujiwara Rina, Nishiguchi Yukiko, Sasaki Takamitsu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 14
2. 論文標題 Fatty acids inhibit anticancer effects of 5-fluorouracil in mouse cancer cell lines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 681 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6190	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 Mori Shiori, Kadochi Yui, Luo Yi, Fujiwara-Tani Rina, Nishiguchi Yukiko, Kishi Shingo, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1586 ~ 1586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v23.i9.1586	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 Kadochi Yui, Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Luo Yi, Nishiguchi Yukiko, Kishi Shingo, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 14
2. 論文標題 Remodeling of energy metabolism by a ketone body and medium-chain fatty acid suppressed the proliferation of CT26 mouse colon cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 673 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6195	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 Kawahara Isao, Mori Takuya, Goto Kei, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 84
2. 論文標題 Fatty Acids Induce Stemness in the Stromal Cells of a CT26 Mouse Tumor Model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000471854	査読の有無 有
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 Mukai Shoichiro, Oue Naohide, Oshima Takashi, Imai Takeharu, Sekino Yohei, Honma Ririno, Sakamoto Naoya, Sentani Kazuhiro, Kuniyasu Hiroki, Egi Hiroyuki, Tanabe Kazuaki, Yoshida Kazuhiro, Ohdan Hideki, Yasui Wataru	4. 巻 243
2. 論文標題 Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 100 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.4931	査読の有無 有
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 Hashimoto Yosuke, Fukasawa Masayoshi, Kuniyasu Hiroki, Yagi Kiyohito, Kondoh Masuo	4. 巻 1397
2. 論文標題 Claudin targeted drug development using anti claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of the New York Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 5 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nyas.13337	査読の有無 有
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 Goto K, Kawahara I, Inada H, Misawa H, Kuniyasu K, Nabekura J, Takaki M	4. 巻 66
2. 論文標題 Activation of 5-HT4-receptors facilitates neurogenesis from the transplanted neural stem cells in thick tissue at the anastomosis in murine ileum.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 67-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-015-0396-1	査読の有無 有
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 Obayashi M, Yoshida M, Tsunematsu T, Ogawa I, Sasahira T, Kuniyasu H, Imoto I, Abiko Y, Xu D, Fukunaga S, Tahara H, Kudo Y, Nagao T, Takata T	4. 巻 7
2. 論文標題 microRNA-203 suppresses invasion and Epithelial-mesenchymal Transition induction via targeting NUA1 in head and neck cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 8223-8264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.6972	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 該当する

1. 著者名 Sasahira T, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kurihara M, Bosserhoff AK, Kirita T; Kuniyasu H	4. 巻 7
2. 論文標題 Storkhead Box 2 and melanoma inhibitory activity promote oral squamous cell carcinoma progression.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 26751-26764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.8495	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 該当する

1. 著者名 Sasahira T, Kirita T; Nishiguchi Y, Kurihara M, Nakashima C, Bosserhoff AK, Kuniyasu H	4. 巻 7
2. 論文標題 A comprehensive expression analysis of the MIA gene family in malignancies: MIA gene family members are novel, useful markers of esophageal, lung, and cervical squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 31137-31152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.9082	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 該当する

1. 著者名 Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kirita T; Kuniyasu H	4. 巻 469
2. 論文標題 NEDD 4 binding protein 2-like 1 promotes cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Virchow Arch	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-016-1955-4	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 Sasahira T, Kurihara M, Nakashima C, Kirita T, Kuniyasu H	4. 巻 115
2. 論文標題 LEM domain containing 1 promotes oral squamous cell carcinoma invasion and endothelial transmigration.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 52-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bjc.2016.167	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 Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Li X, Watari A, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M	4. 巻 4
2. 論文標題 Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pharmacol Res Perspect	6. 最初と最後の頁 e00266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.266	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 Fujiwara-Tani R, Fujii K, Mori S, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Nakashima C, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, Sho M, Kondoh M, Luo Y, Kuniyasu H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Role of Clostridium perfringens Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/ Polyps with Dysplasia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	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) 10.3390/ijms21113840.	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 該当する

1. 著者名 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27424	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 該当する

1. 著者名 Luo Yi, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara Tani Rina, Mori Shiori, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kawahara Isao, Kondoh Masuo, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 111
2. 論文標題 Targeting claudin 4 enhances chemosensitivity in breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1840 ~ 1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14361	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Isao, Goto Kei, Kodama Kenji, Luo Yi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Tanaka Hirokazu, Kodama Hiroyuki, Hosoito Nobuyoshi, Taniguchi Yukinori, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Magnetic Hyperthermia Using Self-Controlled Heating Elements Consisting of Fe-Al Milling Alloy Induces Cancer Cell Apoptosis while Preserving Skeletal Muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 254 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501524	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Mori Takuya, Nukaga Shota, Luo Yi, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Goto Kei, Sasaki Takamitsu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Evaluation of Parameters for Cancer-Induced Sarcopenia in Patients Autopsied after Death from Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 306 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503037	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Sasaki Takamitsu, Fujiwara Tani Rina, Kishi Shingo, Mori Shiori, Luo Yi, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Sho Masayuki, Kondo Masuo, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeting claudin 4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6700 ~ 6708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2547	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 該当する

1. 著者名 Nishiguchi Yukiko, Oue Naohide, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Mori Shiori, Mori Takuya, Ikeda Naoya, Matsumoto Sohei, Wakatsuki Kohei, Luo Yi, Yasui Wataru, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 254 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010254	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 該当する

1. 著者名 Mori Takuya, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Mori Shiori, Miyagawa Yoshihiro, Nukaga Shota, Goto Kei, Fujiwara Tani Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Kawahara Isao, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 110
2. 論文標題 Giving combined medium chain fatty acids and glucose protects against cancer associated skeletal muscle atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3391 ~ 3399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14170	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 該当する

1. 著者名 Eura N, Matsui TK, Luginbuhl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriyama T, ...Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, Sugie K, Mori E	4. 巻 in pres
2. 論文標題 A human neurodevelopmental disease model using human brainstem organoids - Brainstem organoids from human pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Neurosci	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) 10.3389/fnins.2020.00538	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 該当する

[学会発表] 計51件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 國安弘基、西口由希子、谷 里奈、岸 真五、近藤昌夫
2. 発表標題 抗 claudin-4 抗体のがん治療への応用
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会、ワークショップ：多機能な細胞接着分子が関わるがんの理解 - 診断・治療への応用をめざして、札幌市、2018.6.21-23 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國安弘基、森汐莉、谷里奈、岸真吾、西口由希子、森拓也、宮川良博、後藤桂、川原勲、大森齊
2. 発表標題 がんのエネルギー代謝 がん悪性形質との関連
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会、シンポジウム：がんメタボローム - マルチオミクスによる複雑性の統一 - 、東京都、2018.11.16-17 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsukamoto S, Fujii H, Kondo Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019, Atlanta, 2019.3.29-4.3
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishiguchi Y, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Sasahira T, Kondo M, Sho M, Kuniyasu H
2. 発表標題 The effect of anti-claudin-4 antibody on chemotherapeutic sensitivity in gastric cancer
3. 学会等名 12th International Gastric Cancer Congress, Beijing, China, (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Fujii H, Kondo Y, Tsukamoto S, Kido A, Tsujiuchi T, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Pterostilbene (3',5'-dimethoxyresveratrol) inhibits cell growth and augments the efficacy of doxorubicin through stem cell phenotype suppression in osteosarcoma cells in vitro
3. 学会等名 AACR Advances in Sarcomas: From Basic Science to Clinical Translation, Philadelphia, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西口由希子、羅 奕、藤原里奈、笹平智則、近藤昌夫、中島祥介、國安弘基
2. 発表標題 胃癌における抗Claudin-4抗体の化学療法感受性への影響
3. 学会等名 第89回日本胃癌学会、広島
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 西口由希子、羅 奕、谷 里奈、笹平智則、近藤昌夫、庄 雅之、國安弘基
2. 発表標題 胃癌における抗Claudin-4抗体の化学療法感受性への影響
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会、東京都
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國安弘基、谷 里奈、羅 奕、岸 真五、佐々木隆光、大森 斉
2. 発表標題 大腸癌細胞のEMT形質獲得における間葉系幹細胞の役割
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会、東京都
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西口由希子、谷 里奈、近藤昌夫、庄 雅夫、國安弘基
2. 発表標題 胃癌における抗Claudin-4抗体の化学療法感受性への影響
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会、金沢市
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國安弘基、谷 里奈、羅 奕、大森 斉、佐々木隆光
2. 発表標題 大腸癌細胞のEMT形質獲得における間葉系幹細胞の役割
3. 学会等名 第26回日本癌転移学会、大阪市
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Sasaki T, Sasahira T, Kondo M, Sho M, Kuniyasu H
2 . 発表標題 The effect of anti-claudin-4 (CL-4) antibody on chemotherapeutic sensitivity in gastric cancer
3 . 学会等名 76th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kuniyasu H, Fujiwara-Tani R, Yi Luo, Nishiguchi Y, Kishi S, Kondo M, Sasaki T
2 . 発表標題 A role of mesenchymal stem cells of acquisition of EMT phenotype in colon cancer cells
3 . 学会等名 76th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama, 2017
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kuwada M, Chihara Y, Luo Y, Sasaki T, Fujimoto K, Kondoh M, Kuniyasu H
2 . 発表標題 Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer.
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Association for Cancer Research 2016 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Ohmori H, Kuwai T, Kitadai Y, Fujii K, Fujiwara R, Nishiguchi Y, Sasahira T, Kuniyasu H
2 . 発表標題 Protumoral role of trans fatty acid
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Association for Cancer Research 2016 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishiguchi Y, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Sasahira T, Kondo M, Sho M, Kuniyasu H
2. 発表標題 The effect of anti-claudin-4 antibody on chemotherapeutic sensitivity in gastric cancer
3. 学会等名 12th International Gastric Cancer Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Fujii H, Kondo Y, Tsukamoto S, Kido A, Tsujiuchi T, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Pterostilbene (3',5'-dimethoxyresveratrol) inhibits cell growth and augments the efficacy of doxorubicin through stem cell phenotype suppression in osteosarcoma cells in vitro
3. 学会等名 AACR Advances in Sarcomas: From Basic Science to Clinical Translation ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國安弘基、羅 奕、桑田真臣、佐々木隆光、千原良友、藤井 澄、大森 斉
2. 発表標題 抗claudin-4抗体の併用による抗体分子治療薬の効果促進
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 國安弘基、羅 奕、西口由希子、藤原里奈、佐々木隆光、近藤昌夫
2. 発表標題 抗claudin-4抗体と抗体分子治療薬の併用による効果促進
3. 学会等名 第25回日本癌転移学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤原里奈、西口由希子、羅 奕、佐々木隆光、大森 斉、國安弘基
2. 発表標題 大腸腺腫におけるtight junctionタンパクのEMT形質獲得への関与
3. 学会等名 第27回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kuniyasu H, Luo Y, Sasaki T, Chihara Y, Fujiwara R, Nishiguchi Y, Hashimoto Y, Kondo M
2. 発表標題 Enhancement of antitumoral effect of molecular-targeting antibody by anti-claudin-4 antibody.
3. 学会等名 76th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fujiwara R, Luo Y, Sasaki T, Nishiguchi Y, Ohmori H, Hashimoto Y, Kondo M, Kuniyasu H
2. 発表標題 Targeting distant metastasis of colorectal cancer with a combination of anti-claudin-4 antibody .
3. 学会等名 76th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西口由希子、羅 奕、藤原里奈、笹平智則、近藤昌夫、中島祥介、國安弘基
2. 発表標題 胃癌における抗Claudin-4抗体の化学療法感受性への影響
3. 学会等名 第89回日本胃癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西口由希子、羅 奕、谷 里奈、笹平智則、近藤昌夫、庄 雅之、國安弘基
2. 発表標題 胃癌における抗Claudin-4抗体の化学療法感受性への影響
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 國安弘基、谷 里奈、羅 奕、岸 真五、佐々木隆光、大森 斉
2. 発表標題 大腸癌細胞のEMT形質獲得における間葉系幹細胞の役割
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kishi S, Honoki K, Tsukamoto S, Fujii H, Kondo Y, Tanaka Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Dual inhibition of distinct metabolic features targets osteosarcoma stem cells
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hashimoto Y, Hata T, Tada M, Iida M, Watari A, Okada Y, Doi T, Kuniyasu H, Yagi K, Tachibana K, Kondoh M
2. 発表標題 Proof of concept for claudin-2-directed cancer therapy by using a monoclonal antibody that recognizes the extracellular loop domain of claudin-2
3. 学会等名 2019 Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西口由希子、谷 里奈、岸 真五、松本壮平、若月幸平、國安弘基、庄 雅之
2. 発表標題 胃癌におけるHMGB1抑制物質によるシスプラチン効果増強についての検討
3. 学会等名 第91 回日本胃癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西口由希子、谷 里奈、岸 真五、松本壮平、若月幸平、國安弘基、庄 雅之
2. 発表標題 胃癌におけるHMGB1抑制物質によるシスプラチン効果増強についての検討
3. 学会等名 第119回日本外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮川良博、森 拓也、後藤 桂、川原 勲、藤井 澄、大森 斉、國安弘基
2. 発表標題 がん悪液質は心筋細胞内の酸化ストレスの蓄積、オートファジーを亢進し、細胞の萎縮を誘導する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森汐莉、岸真五、谷里奈、佐々木隆光、大森斉、國安弘基
2. 発表標題 0細胞におけるエネルギー代謝と悪性形質との関連
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 真五、森 汐莉、谷 里奈、朴木寛弥、宮川良博、森 拓也、川原 勲、國安弘基、
2. 発表標題 間葉系幹細胞からのオルガネラの移動は癌細胞の抗がん剤耐性に寄与する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾張拓也、三宅牧人、中井 靖、岸 真五、谷 里奈、森 汐莉、藤井智美、田中宣道、國安弘基、藤本清秀
2. 発表標題 泌尿器科悪性腫瘍における RANKL 発現と骨転移能の関連
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤裕美子、岸 真五、朴木寛也、城戸 顕、辻内俊文、田中康仁、國安弘基
2. 発表標題 Endosialin抗体ontuxizumabはfibronectin存在下において増殖および幹細胞性を抑制しないが細胞運動を抑制する
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 真五、朴木寛也、城戸 顕、辻内俊文、田中康仁、國安弘基
2. 発表標題 PterostilbeneはmitochondriaのATP合成酵素を阻害しROSを増加させることでcMYC阻害薬の効果を増強する
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西口由希子、谷 里奈、岸 真五、松本壮平、若月幸平、安井 弥、國安弘基、庄 雅之
2. 発表標題 胃癌におけるHMGB1抑制物質によるシスプラチン効果増強についての検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 拓也、大森 育、川原 勲、宮川良博、額賀翔太、後藤 桂、羅 奕、國安弘基
2. 発表標題 がん悪液質における骨格筋萎縮は腫瘍成長に伴い放出されるHMGB1の影響を受ける
3. 学会等名 第4回日本がんサポーターブケア学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata R, Mori S, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Kuniyasu H
2. 発表標題 Linoleic acid-related signal pathway associated with dormant stemness
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyagawa Y, Ohmori H, Mori T, Nukaga S, Kawahara I, Goto K, Mori S, Kishi S, Kuniyasu H
2. 発表標題 Cancer cachexia induces myocardial atrophy by mitochondrial dysfunction producing oxidative stress
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年



1 . 発表者名 Kawahara I, Ohmori H, Mori T, Miyagawa Y, Nukaga S, Goto K, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H
2 . 発表標題 Effects of nutritional intervention on cancer-related skeletal muscle atrophy
3 . 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kishi S, Mori S, Fujiwara-Tani R, Miyagawa Y, Mori T, Luo Y, Sasaki T, Honoki K, Kuniyasu H
2 . 発表標題 ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates mitochondrial ATP-ROS balance in osteosarcoma cells
3 . 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Miyagawa Y, Mori T, Luo Y, Sasaki T, Honoki K, Kuniyasu H
2 . 発表標題 Involvement of energy metabolism and malignant phenotype in cancer cells
3 . 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nukaga S, Ohmori H, Mori T, Miyagawa Y, Goto K, Kawahara I, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Kuniyasu H
2 . 発表標題 Lauric acid, a medium-chain fatty acid protects myocardial mitochondria from dysfunction in cancer cachexia
3 . 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Owari T, Miyake M, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Mori S, Mori T, Nakai Y, Fujimoto K, Kuniyasu H
2. 発表標題 5-aminolevulinic acid enhance radiosensitivity through mitochondria reactive oxygen species burst in prostate cancer
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki R, Mori S, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Kuniyasu H
2. 発表標題 HMGB1-targeting antibody suppresses cancer progression
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mori T, Ohmori H, Kawahara I, Miyagawa Y, Nukaga S, Goto K, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H
2. 発表標題 Role of HMGB1 in skeletal muscle atrophy from cancer cachexia
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多真由、岸真吾、森汐莉、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 クレアチン・キナーゼの大腸癌細胞における役割
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 拓也、大森 斉、川原 勲、宮川良博、後藤 桂、額賀翔太、森 汐莉、岸 真五、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 糖質と中鎖脂肪酸の併用経口投与は悪液質における癌関連骨格筋萎縮を抑制する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川原 勲、大森 斉、森 拓也、宮川良博、後藤 桂、額賀翔太、森 汐莉、岸 真五、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 アミノ酸シスチン・テアニン摂取ががん悪液質マウスの骨格筋と腫瘍増殖に与える効果
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北條雄大、岸 真五、森 汐莉、谷 里奈、篠原 尚、國安弘基
2. 発表標題 小胞体 - ミトコンドリア繫留分子PDZD8の抑制は胃癌に細胞死をもたらす
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木里歌、岸真吾、森汐莉、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 HMGB1は間葉系幹細胞から5-fluorouracilにより損傷を受けた癌細胞へのミトコンドリア輸送を制御する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 汐莉、谷 里奈、岸 真吾、國安弘基
2. 発表標題 0細胞の復帰変異株における悪性形質の検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kuniyasu H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer&Verlag, Berlin	5. 総ページ数 4895
3. 書名 Encyclopedia of Cancer	

1. 著者名 Kuniyasu H, Fujii K, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Sasaki T	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Research Media	5. 総ページ数 189
3. 書名 Role of CD10 in the metastasis of colorectal cancer to the liver.	

1. 著者名 Fujiwara-Tani R, Ohmori H, Fujii K, Sasaki T, Luo Y, Kuniyasu H	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Research Media	5. 総ページ数 189
3. 書名 Significance of anti-CLDN4 extracellular domain antibody in cancer treatment.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学分子病理学HP  
<http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/>

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
研究分担者	北台 靖彦  (Kitadai Yasuhiko)  (10304437)	県立広島大学・人間文化学部・教授    (25406)	
研究分担者	大森 斉  (Ohmori Hitoshi)  (80213875)	奈良県立医科大学・医学部・研究員    (24601)	
研究分担者	千原 良友  (Chihara Yoshitomo)  (40405395)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員    (24601)	
研究分担者	佐々木 隆光  (Sasaki Takamitsu)  (00382284)	福岡大学・医学部・講師    (37111)	削除：平成29年5月11日