

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08263

研究課題名(和文) 血管疾患に対するGM1を標的とした新たな予防・治療法開発に向けた基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for the development of new preventive and therapeutic methods for vascular diseases targeting GM1

研究代表者

佐々木 紀彦 (Sasaki, Norihiko)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：80639063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：個体老化における種々の疾患の要因となっている炎症作用の血管内皮細胞への影響について検討すべく、炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子(TNF)の濃度や暴露時間の違いによるガングリオシドの発現と機能について解析した。その結果、種々のガングリオシドの中で、GM1の発現がTNFの濃度依存的に増加することを明らかにし、インスリンシグナルの低下に関わることを見出した。高濃度のTNFに暴露した場合には、TNFを除いてからもGM1の発現に依存したインスリン抵抗性がみられた。本研究では、GM1が制御する血管のインスリン抵抗性の分子機序として新たな知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満が増加する中年層から高齢層にかけて生体内では炎症が増加し、動脈硬化を始めとする血管疾患の発症、進展に関わると考えられるが、詳しい分子メカニズムは不明である。今回の成果では、in vitroの血管内皮細胞の炎症モデルを構築し、炎症性サイトカインであるTNFの濃度や作用期間によってGM1の発現性とインスリン抵抗性との関連が明らかにされた。本研究成果は、加齢性疾患としての血管疾患に対するGM1を標的とした新たな治療法や予防法の開発に向けた基礎となりうるものである。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the effect of inflammatory stimulation, which is a cause of various diseases in individual aging, on vascular endothelial cells, I examined the expression and function of ganglioside after treatment with different concentrations of TNF for different time intervals for mimicking in vivo acute or chronic inflammatory situations. As a result, it was clarified that the expression of GM1 among various gangliosides was increased dependent on concentration of TNF and was found to be involved in the decrease in insulin signaling. When exposed to high concentrations of TNF, GM1 expression-dependent insulin resistance was observed even after removal of TNF. In this study, we obtained new findings as a molecular mechanism of GM1-regulated vascular insulin resistance.

研究分野：基礎老化学

キーワード：血管内皮細胞 老化 炎症 TNF GM1ガングリオシド インスリン抵抗性 SASP ラパマイシン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化の進む日本において、生活習慣病の増加は健康長寿社会の実現や医療経済的に深刻な問題である。生活習慣病のなかで、高齢者にとって特に重篤な心筋梗塞や脳梗塞などの血管疾患は、これまでの研究により、動脈硬化などの血管内の変遷を発端としておこり、各組織へ波及し慢性化、重症化をもたらすと考えられている。しかしながら、加齢や老化に伴う血管疾患の発症から慢性・重症化に至る過程でおこる血管内の分子メカニズムについては、未だ明らかにされていない。こうした分子メカニズムの解明には、血管機能で重要な役割を担っている血管の内側を覆う内皮細胞が血管研究の *in vitro* モデルとして有用であるが、加齢や老化との関連では研究が進んでいない。

糖鎖は細胞膜上にあるタンパク質や脂質に修飾されており、細胞のわずかな変化を捉えるのに有用であることは多くの癌マーカーなどで知られている。さらに、生体内状況に応じた細胞機能などに重要な役割を果たしている。これまで申請者らは、細胞における糖鎖発現と機能との関連性を精査し、特に近年の成果として、多能性幹細胞の分化状態に依存した糖鎖の発現様式とシグナル伝達の制御との間に機能的に相関があることを明らかにした (Sasaki et al., Stem Cells 2011 など)。一方、糖鎖の加齢や老化との関わりについては、血管内皮細胞を含めヒト細胞レベルでの解明はほとんどされてこなかった。最近申請者は、ヒト血管内皮細胞の加齢および老化で増加した糖脂質糖鎖の GM1 がインスリン受容体と相互作用し、内皮機能低下の一つであるインスリン抵抗性に関わることを明らかにした (Sasaki et al., JBC 2015)。血管内皮細胞のインスリン抵抗性が血管疾患の発症や重症化に関わると考えられていることから、血管内皮細胞での GM1 の増加が加齢や老化に伴う血管疾患の発症や重症化に関与している可能性が示唆された。

2. 研究の目的

社会の高齢化に伴い、中高年から増加する血管疾患の効果的な診断法や予防法の開発が望まれている。血管疾患の危険因子には加齢や老化があるとされるが、その分子メカニズムは明らかでない。近年申請者は、ヒト血管内皮細胞において糖脂質の GM1 が加齢や老化に伴って増加し、内皮機能低下のひとつであるインスリン抵抗性に関わることを明らかにした。これは、血管疾患発症の加齢、老化因子の一端を分子レベルで示した成果である。本研究では、さらに GM1 に着目し、加齢や老化に伴う血管疾患の発症や重症化の分子メカニズムの解明を目指す。また、血管状態や病態を診断する血中バイオマーカーとしての可能性を検証し、GM1 を標的とした血管疾患に対する新たな診断法や予防法の開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

研究期間での2つの主な研究成果である、①血管内皮細胞の炎症と GM1 について、②血管内皮細胞の老化とラパマイシンの作用、に分けて記載する。

①血管内皮細胞の炎症と GM1 について

- ・ 炎症性サイトカインである TNF α について、濃度依存的にヒト大動脈内皮細胞 (HAEC) に作用させて、ガングリオシドの発現変化をフローサイトメトリーで検討
- ・ *in vivo* における急性炎症と慢性炎症を考慮し、TNF α の作用期間を短期 (3日間) または長期 (7日間) で培養後に、フローサイトメトリーで GM1 の発現性とウェスタンブロットでインスリンシグナルについて検討
- ・ TNF α の作用後に TNF α を除いて培養を続けた際の GM1 の発現性とインスリンシグナルについて同様に検討
- ・ TNF α の作用における加齢や老化の影響として、老化した内皮細胞や GM1 を増加させた内皮細胞に対して TNF α の作用後にウェスタンブロットでインスリンシグナルについて検討

②血管内皮細胞の老化とラパマイシンの作用

- ・ ヒト冠動脈内皮細胞 (HCAEC) について、過酸化水素によるストレス性老化の誘導過程において、ラパマイシンの作用期間の違いで細胞老化や SASP 因子の発現について検討
- ・ ラパマイシンの作用に伴う老化関連因子の ICAM-1 やガングリオシド GM1 の発現の検討と、血球細胞の接着性について検討
- ・ ラパマイシンの作用による内皮間葉転換 (EndMT) への影響について、EndMT マーカーの発現を定量的 PCR と免疫染色により検討

4. 研究成果

①血管内皮細胞の炎症と GM1 について

TNF α を 0.1 ng/ml から 10 ng/ml の範囲の濃度で HAEC に作用させ、3日間培養後に細胞を回収して形態観察とフローサイトメトリー解析を行った (図1)。ガングリオシドの発現としては、GM3 と GM2 は TNF α の刺激に関わらず HAEC では発現を認めなかった。一方、GM1 は TNF α の濃度に依存して発現の増加がみられた。さらに GM1 の増加には GD1a の低下が伴っていた。また、形態については、5 ng/ml 以上の濃度で刺激した場合に紡錘形の形態を示していた。

1 ng/ml の濃度の TNF α で 3 日間培養後にインスリン刺激の有無で細胞を回収し、ウェスタンブロット解析でインスリンシグナルの下流因子の発現について検討した (図 2)。その結果、TNF α の刺激によってインスリン刺激に伴う AKT と eNOS のリン酸化が抑制されていた。一方、糖脂質合成阻害剤である AMP で細胞を処理することにより GM1 の増加を抑制した結果、TNF α の刺激に伴うインスリンシグナルの抑制が起こらないことがわかった。すなわち、TNF α の刺激に伴う GM1 の増加がインスリン抵抗性に関わっていることが示唆された。

1 ng/ml の濃度の TNF α で 7 日間培養後にインスリン刺激の有無で細胞を回収し、ウェスタンブロット解析でインスリンシグナルの下流因子の発現について検討した。3 日間培養したときと同様に TNF α の刺激によってインスリン刺激に伴う AKT と eNOS のリン酸化が抑制され、AMP 処理で回復することがわかった。一方、3 日間ではみられなかった eNOS の発現低下が 7 日間培養でみられた。

形態変化のみられた高濃度の 10 ng/ml の TNF α で刺激することによるインスリンシグナルへの影響について検討した。3 日間培養後に同様に解析を行った。低濃度のとく比べて、短期培養にも関わらず、eNOS の発現が低下していることと、さらに IRS2 も低下していることがわかった。AMP 処理で GM1 の増加を抑制してもインスリン抵抗性が改善されなかったことから、下流因子のひとつである IRS2 の低下が影響していると考えられた。

10 ng/ml の濃度の TNF α で 3 日間培養後に、TNF α を除いてさらに 4 日間培養してインスリン刺激の有無で細胞を回収し、GM1 の発現性とインスリンシグナルについて検討した (図 3)。GM1 の発現は、TNF α を除いてから 4 日目でも増加したままであることがわかった。一方、eNOS や IRS2 の発現は定常状態に回復することがわかった。この条件下では、GM1 に依存してインスリン抵抗性になっていることがわかった。

eNOS の発現性に対する加齢や老化して増加している GM1 の影響について検討した。加齢または老化している内皮細胞に、1 ng/ml の濃度の TNF α で 3 日間培養後に細胞を回収して eNOS の発現を検討した。GM1 が増加している細胞では、1 ng/ml の濃度の TNF α で 3 日間培養条件下に関わらず、eNOS の発現が低下することがわかった。すなわち、増加した GM1 が TNF α に対する反応性に影響していることが示唆された。

以上についてまとめると (図 4)、若い細胞では、インスリン刺激により eNOS の活性化が起

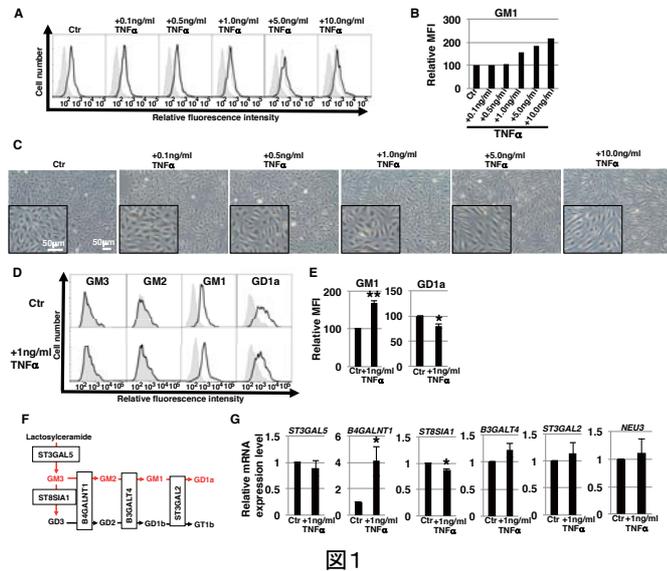


図 1

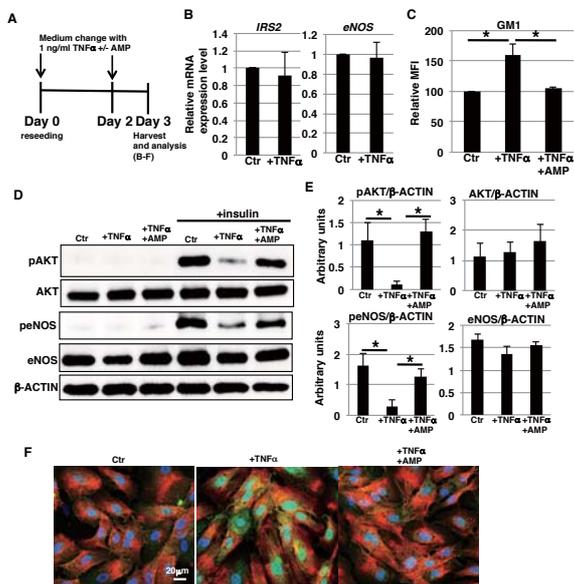


図 2

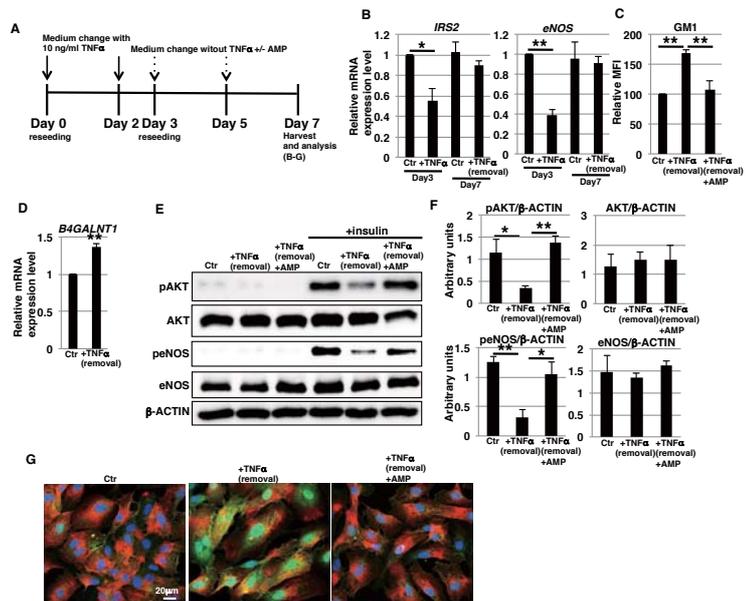


図 3

こる。一方、分裂回数や酸化ストレスを経た老化細胞では、GM1が増加し、インスリンシグナルの低下がみられる。炎症性サイトカインのTNF α の作用として次のようなことがわかった。①若い細胞に低濃度の短期刺激（急性炎症）を行うと、GM1の増加に伴うインスリンシグナルの低下がみられ、さらに長期間刺激を行うと（慢性炎症）、eNOSの低下に至る。しかしながら、刺激を取り除くと、正常に戻る。②若い細胞に高濃度の短期刺激を行うと、eNOSの低下にまで至る。刺激を取り除いても、GM1の増大は続き、インスリンシグナルの低下は続く。GM1が増大している状態では、低濃度の短期刺激でもeNOSの低下に至る。③老化細胞では、GM1が増大しているためか、低濃度の短期刺激でもeNOSの低下に至る。eNOSの低下状態が続くと、慢性的なNO産生の低下などから疾患発症に繋がる可能性がある。

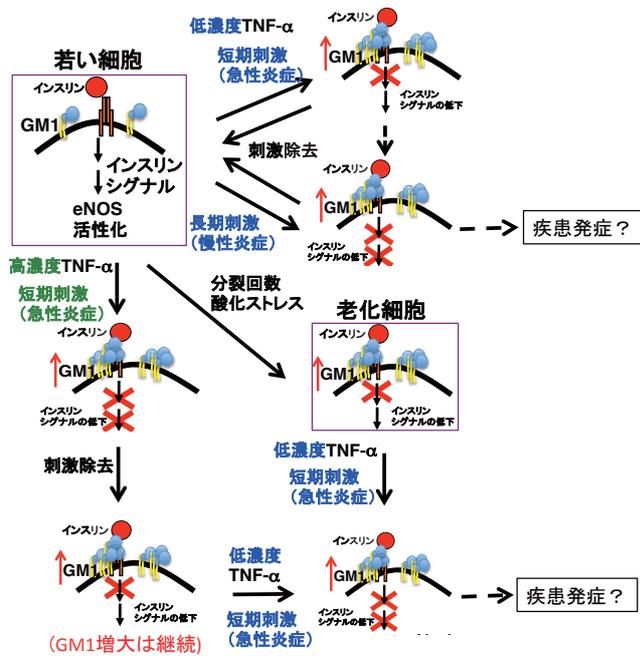


図4

②血管内皮細胞の老化とラパマイシンの作用

酸化ストレスによる老化過程において、ラパマイシンを、①酸化ストレス前、②酸化ストレス後6時間、③酸化ストレス後24時間、酸化ストレス後72時間、で作用させ、細胞老化について検討した（図5）。いずれの条件下でも、細胞老化マーカー（SA- β -Gal活性）は低下し、SASP因子の増加も抑制されることがわかった。

老化関連因子であるICAM-1やGM1の発現について検討した結果（図6）、いずれのラパマイシン処理条件下においても増加は抑制されず、むしろ増加が促進されることがわかった。こうした増加の促進は、血球細胞（U937）の接着性の増加と相関していることもわかった。

さらに、ラパマイシンの作用について検討した。酸化ストレス老化の過程でラパマイシンを作用させると、紡錘形の形態を示すことと、こうした形態変化は、 α SMAやSM22といったEndMTマーカーの増加と相関していることが示唆された。ラパマイシンの作用として、オートファジーを活性化させることが知られている。そこで、オートファジーの活性化がEndMTの誘導と関係しているか検討することにした。バフィロマイシンによってオートファジーの活性化を抑制させると、ラパマイシンによるSM22陽性細胞の増加が抑制されることがわかった（図7）。

さらに、オートファジーの活性化によるEndMTの誘導機構として、TGF/smadシグナル系がSmad7の低下により促進されていることが要因のひとつであることが示唆された。

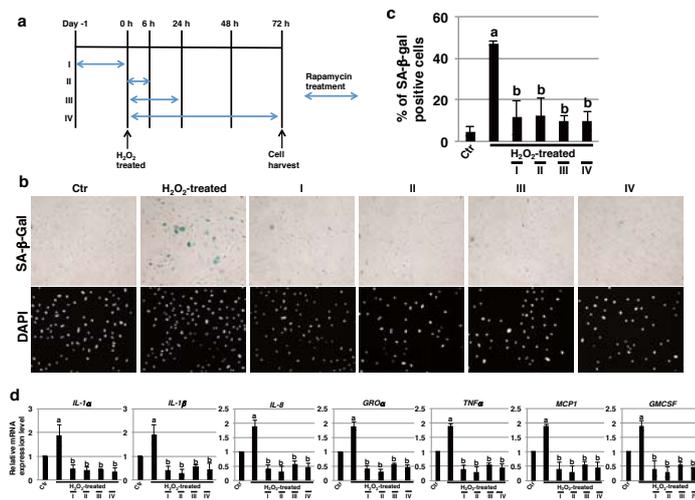


図5

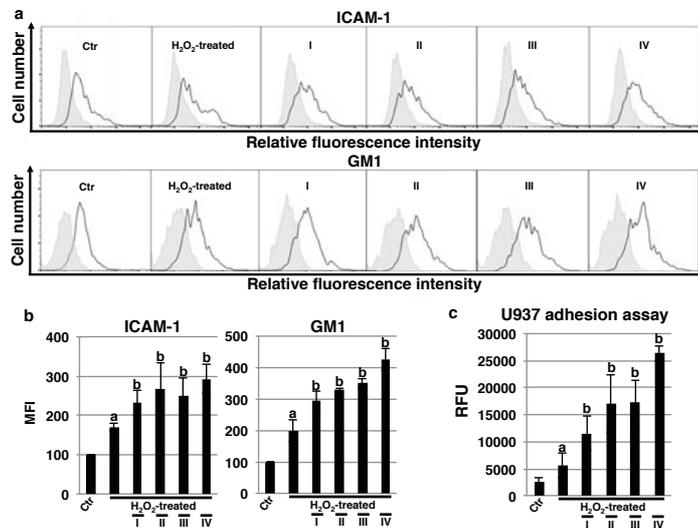


図6

老化抑制およびSASP抑制剤としても知られ、老化抑制に期待されるラパマイシンであるが、今回の報告で、血管内皮細胞においては、老化やSASPの抑制はみられるものの、EndMTの誘導が促進されてしまうことがわかった。その一つのメカニズムとしてオートファジーの活性化が関係していた。少なくとも加齢性疾患である血管疾患を予防、治療する目的において、ラパマイシンによる老化とSASP抑制に加えて、オートファジーの活性化を制御する必要があると考えられる。

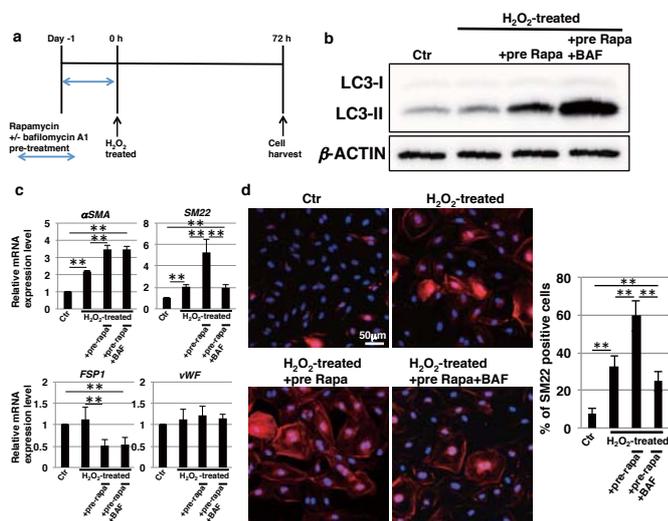


図7

<引用文献>

- ① Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 contributes to the state of insulin resistance in senescent human arterial endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 290:25475-25486, 2015.
- ② Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 contributes to extracellular/intracellular regulation of insulin resistance, impairment of insulin signaling and down-stream eNOS activation, in human aortic endothelial cells after short- or long-term exposure to TNFα. *Oncotarget*, 9:5562-5577, 2017.
- ③ Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Gangliosides Contribute to Vascular Insulin Resistance. *Int. J. Mol. Sci.*, 20: pii: E1819, 2019.
- ④ Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Rapamycin promotes endothelial-mesenchymal transition during stress-induced premature senescence through the activation of autophagy. *Cell Commun. Signal.*, 18:43, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sasaki Norihiko、Itakura Yoko、Toyoda Masashi	4. 巻 18
2. 論文標題 Rapamycin promotes endothelial?mesenchymal transition during stress-induced premature senescence through the activation of autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12964-020-00533-w	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 Sasaki Norihiko、Gomi Fujiya、Hasegawa Fumio、Hirano Kazumi、Fujiwara Masakazu、Toyoda Masashi、Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 522
2. 論文標題 Characterization of the metastatic potential of the floating cell component of MIA PaCa-2, a human pancreatic cancer cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 881 ~ 888
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.11.120	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 Sasaki Norihiko、Toyoda Masashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Vascular Diseases and Gangliosides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6362 ~ 6362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20246362	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 Sasaki Norihiko、Hirabayashi Kenichi、Michishita Masaki、Takahashi Kimimasa、Hasegawa Fumio、Gomi Fujiya、Itakura Yoko、Nakamura Naoya、Toyoda Masashi、Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Ganglioside GM2, highly expressed in the MIA PaCa-2 pancreatic ductal adenocarcinoma cell line, is correlated with growth, invasion, and advanced stage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-55867-4	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 Shinji Seiichi, Sasaki Norihiko, Yamada Takeshi, Koizumi Michihiro, Ohta Ryo, Matsuda Akihisa, Yokoyama Yasuyuki, Takahashi Goro, Hotta Masahiro, Hara Keisuke, Takeda Kohki, Ueda Koji, Kuriyama Sho, Ishiwata Toshiyuki, Ueda Yoshibumi, Murakami Takashi, Kanazawa Yoshikazu, Yoshida Hiroshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Establishment and characterization of a novel neuroendocrine carcinoma cell line derived from a human ascending colon tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3708 ~ 3717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14221	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 Shichi Yuuki, Sasaki Norihiko, Michishita Masaki, Hasegawa Fumio, Matsuda Yoko, Arai Tomio, Gomi Fujiya, Aida Junko, Takubo Kaiyo, Toyoda Masashi, Yoshimura Hisashi, Takahashi Kimimasa, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Enhanced morphological and functional differences of pancreatic cancer with epithelial or mesenchymal characteristics in 3D culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47416-w	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 Sasaki Norihiko, Itakura Yoko, Gomi Fujiya, Hirano Kazumi, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparison of functional glycans between cancer stem cells and normal stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histology & Histopathology	6. 最初と最後の頁 995-1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-119	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 Sasaki Norihiko, Toyoda Masashi, Hasegawa Fumio, Fujiwara Masakazu, Gomi Fujiya, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 514
2. 論文標題 Fetal bovine serum enlarges the size of human pancreatic cancer spheres accompanied by an increase in the expression of cancer stem cell markers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 112 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.117	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 Sasaki Norihiko、Itakura Yoko、Toyoda Masashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Gangliosides Contribute to Vascular Insulin Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1819 ~ 1819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081819	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 Sasaki Norihiko、Toyoda Masashi、Yoshimura Hisashi、Matsuda Yoko、Arai Tomio、Takubo Kaiyo、Aida Junko、Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 <i>H19</i> long non-coding RNA contributes to sphere formation and invasion through regulation of CD24 and integrin expression in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 34719 ~ 34734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26176	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 Itakura Yoko、Sasaki Norihiko、Toyoda Masashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Qualitative and quantitative alterations in intracellular and membrane glycoproteins maintain the balance between cellular senescence and human aging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 2190 ~ 2208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101540	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 Ishiwata Toshiyuki、Matsuda Yoko、Yoshimura Hisashi、Sasaki Norihiko、Ishiwata Shunji、Ishikawa Naoshi、Takubo Kaiyo、Arai Tomio、Aida Junko	4. 巻 24
2. 論文標題 Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology & Oncology Research	6. 最初と最後の頁 797 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12253-018-0420-x	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 Yoshimura Hisashi, Matsuda Yoko, Yamamoto Masami, Michishita Masaki, Takahashi Kimimasa, Sasaki Norihiko, Ishikawa Naoshi, Aida Junko, Takubo Kaiyo, Arai Tomio, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 98
2. 論文標題 Reduced expression of the H19 long non-coding RNA inhibits pancreatic cancer metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 814 ~ 824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0048-1	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 Sasaki Norihiko, Ishiwata Toshiyuki, Hasegawa Fumio, Michishita Masaki, Kawai Hiroki, Matsuda Yoko, Arai Tomio, Ishikawa Naoshi, Aida Junko, Takubo Kaiyo, Toyoda Masashi	4. 巻 109
2. 論文標題 Stemness and anti-cancer drug resistance in ATP-binding cassette subfamily G member 2 highly expressed pancreatic cancer is induced in 3D culture conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13533	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 Ishiwata Toshiyuki, Hasegawa Fumio, Michishita Masaki, Sasaki Norihiko, Ishikawa Naoshi, Takubo Kaiyo, Matsuda Yoko, Arai Tomio, Aida Junko	4. 巻 15
2. 論文標題 Electron microscopic analysis of different cell types in human pancreatic cancer spheres	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2485-2490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7554	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 Sasaki Norihiko, Itakura Yoko, Toyoda Masashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Ganglioside GM1 contributes to extracellular/intracellular regulation of insulin resistance, impairment of insulin signaling and down-stream eNOS activation, in human aortic endothelial cells after short- or long-term exposure to TNFα	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5562-5577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23726	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 Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-017-0534-1	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 -

[学会発表] 計30件(うち招待講演 0件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 佐々木紀彦、板倉陽子、豊田雅士
2. 発表標題 ヒト冠状動脈内皮細胞の老化に対するラパマイシンの効果について
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木紀彦, 水上進、板倉陽子、豊田雅士
2. 発表標題 血管疾患の早期診断および予防に向けた、老化内皮細胞特異的糖鎖の同定
3. 学会等名 第19回東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行、佐々木紀彦、志智優樹、豊田雅士、長谷川文雄、五味不二也
2. 発表標題 3次元培養による膵癌培養細胞の上皮間葉系性質の解析
3. 学会等名 第3回がん3次元培養研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行、佐々木紀彦、五味不二也、長谷川文雄、新井富生
2. 発表標題 膵癌細胞の多様性と可変性の検討
3. 学会等名 第5回がんゲノム・エピゲノム研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda, Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Yoko Itakura, Fujiya Gomi, Junko Aida, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 H19 long non-coding RNA contributes to the metastasis of pancreatic cancer cells by regulating cell adhesion
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiya Gomi, Norihiro Sasaki, Kaiyo Takubo, Junko Aida, Tomio Arai, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Characterization of floating round cells in MIA PaCa-2, human pancreatic cancer cell line
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Ishiwata, Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda, Fumio Hasegawa, Fujiya Gomi
2. 発表標題 Fetal bovine serum enlarges the size of pancreatic cancer spheres with an increase of the cancer stem cell markers
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Itakura, Norihiko Sasaki, Masashi Toyoda
2. 発表標題 Alteration of glycans localization with cellular senescence and human aging
3. 学会等名 International Glycoconjugate Organization (Glyco25) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行、志知優樹、佐々木紀彦、道下正貴、長谷川文夫、松田陽子、新井富生、五味不二也、相田順子、田久保海誉、豊田雅士、吉村久志、高橋公正
2. 発表標題 3次元培養による膵癌培養細胞の上皮間葉系形態と機能解析
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士
2. 発表標題 細胞および個体老化に伴う細胞の品質保持に関わる糖鎖変化の解析
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Ishiwata, Yuuki Shichi, Norihiko Sasaki, Masaki Michishita, Fumio Hasegawa, Yoko Matsuda, Kimimasa Takahashi, Kaiyo Takubo, Tomio Arai, Junko Aida
2. 発表標題 Heterogeneity of epithelial-mesenchymal features of pancreatic cancer cells under the 3D culture
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 Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda, Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Yoko Itakura, Fujiya Gomi, Junko Aida, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Metastasis-promoting role of H19 long non-coding RNA in pancreatic cancer cells
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木紀彦、水上進、板倉陽子、豊田雅士
2. 発表標題 老化血管内皮細胞由来因子の高感度検出技術の開発とその応用
3. 学会等名 第18回東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Itakura, Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda
2. 発表標題 Comparative analysis of glycan alterations in intracellular and membrane glycoproteins with cellular senescence and human aging
3. 学会等名 10th ACGG Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Itakura, Yurika Kikkawa, Yuina Murakami, Atsushi Kuno, Chiaki Nagai-Okatani, Norihiro Sasaki and Masashi Toyoda
2. 発表標題 Cardiac tissue glycome mapping using lectin microarray for heart failure cell therapy
3. 学会等名 JAACT2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木紀彦, 豊田雅士, 吉村久志, 松田陽子, 板倉陽子, 五味不二也, 相田順子, 新井富生, 石渡 俊行
2. 発表標題 長鎖non-coding RNA, H19の膵癌における機能的役割について
3. 学会等名 第4回がんゲノム・エピゲノム研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiyuki Ishiwata, Norihiko Sasaki, Fumio Hasegawa, Masaki Michishita, Fujiya Gomi, Naoshi Ishikawa, Kaiyo Takubo, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Junko Aida
2. 発表標題 Pancreatic cancer cells forming spheres differentiate in serum containing culture media
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shichi Yuuki, Norihiko Sasaki, Masaki Michishita, Kiminasa Takahashi, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Characteristics of E-cadherin high and low expressed human pancreatic cancer cell lines cultured in 2D and 3D-cultures
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石渡俊行, 佐々木紀彦, 長谷川文夫, 道下正貴, 石川直, 田久保海誉, 松田陽子, 新井富生, 相田順子
2. 発表標題 ABCG2陽性膵癌細胞の高い幹細胞性と薬剤排出能は3次元培養によって誘導される
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石渡俊行、佐々木紀彦、長谷川文雄、道下正貴、石川直、田久保海誉、松田陽子、新井富生、相田順子
2. 発表標題 ヒト肺癌細胞由来スフェアの形態学的、分子生物学的解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Yoko Itakura, Toyoda Masashi
2. 発表標題 Ganglioside contributes to insulin resistance in senescent and TNF α -stimulated human aortic endothelial cells
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Fumio Hasegawa, Masaki Michishita, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Naoshi Ishikawa, Yoko Itakura, Junko Aida, Kaiyo Takubo, Masashi Toyoda, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 ABCG2-positive cells derived from ABCG2-negative pancreatic cancer cells in 3D-culture conditions show high stemness and anti-cancer drug resistance
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Yoko Itakura, Masashi Toyoda
2. 発表標題 1. Ganglioside contributes to insulin resistance in senescent and TNF α -stimulated human aortic endothelial cells.
3. 学会等名 20th International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norihiro Sasaki, Fumio Hasegawa, Masaki Michishita, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Naoshi Ishikawa, Yoko Itakura, Junko Aida, Kaiyo Takubo, Masashi Toyoda, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 ABCG2-positive cells derived from ABCG2-negative pancreatic cancer cells in 3D-culture conditions show high stemness and anti-cancer drug resistance.
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木紀彦、板倉 陽子、豊田雅士
2. 発表標題 カングリオシドGM1はTNF による血管のインスリン抵抗性に関与する
3. 学会等名 第25回日本血管生物医学会学術集
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Norihiro Sasaki, Yoko Itakura, Masashi Toyoda
2. 発表標題 Ganglioside contributes to regulation of insulin resistance in human aortic endothelial cells after TNF stimulation.
3. 学会等名 The 12th International Congress on Innovations in Coronary Artery Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoko Itakura, Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda
2. 発表標題 Comparison of membrane with cytoplasmic glycan profile changing with cellular senescence and human aging
3. 学会等名 24th International symposium on glycoconjugates (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoko Itakura, Norihiko Sasaki, Toyoda Masashi
2. 発表標題 The cell surface and intracellular glycan profiling with the cellular senescence and the human aging
3. 学会等名 Keystone Symposia "Aging&Mechanisms of Aging-Related Disease 2017" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Yoko Itakura, Toyoda Masashi
2. 発表標題 Sialic acids play functionally important roles in human skin fibroblasts
3. 学会等名 Keystone Symposia "Aging&Mechanisms of Aging-Related Disease 2017" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 紀彦、板倉 陽子、豊田 雅士
2. 発表標題 Insulin resistance mediated by ganglioside in TNF α -stimulated human vascular endothelial cells
3. 学会等名 第24回日本血管生物医学学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐々木紀彦、板倉陽子、豊田雅士	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 老化関連疾患の予防、治療法の開発に向けた『老化と糖鎖』	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 膵臓がんの診断補助方法及び膵臓がん治療用医薬組成物	発明者 佐々木紀彦、石渡俊行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-032798	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----