

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 4 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03590

研究課題名（和文）新規グリオブラストーマ・ホーミングペプチドによる低侵襲性先進医療技術の開発研究

研究課題名（英文）Non-invasive medical technology using novel glioma-homing peptide

研究代表者

近藤 英作（Eisaku, Kondo）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：30252951

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：難治悪性腫瘍であるグリオブラストーマ細胞に高度にシフトした吸収性を発揮し、同時に正常細胞系や他系統の癌腫への吸収は最小限に抑制されたグリオーマ・ホーミングペプチドの開発に成功した。課題点の技術的検討により、同ホーミングペプチドは血漿分解耐性、親水性を持つ改良フォームとして仕上げる事ができた。また、ペプチドを基盤とする治療学的ツールの検討のため、同ホーミングペプチド配列とがん抑制遺伝子p14機能回復型機能性アミノ酸配列を融合した生体低侵襲性の抗グリオブラストーマ増殖抑制ペプチドのプロトタイプの新規創成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高悪性度脳腫瘍グリオブラストーマは、現行医療においてなお難治悪性腫瘍として危急の解決を求められている疾患の一つであり、特に同腫瘍の急速な脳内進展という性質や進行段階にある同腫瘍に対する医療的制御技術は未だ十分とは言えない状況である。本研究を通じてわれわれは生体内で増殖・進展する高悪性度グリオーマ細胞特異的・選択的に吸収・集積を起こし、抗腫瘍効果を発揮できるポテンシャルを有するペプチド性抗腫瘍剤のプロトタイプの新規創成に成功した。この知見は発展的に、難治悪性脳腫瘍の新規かつ生体低侵襲性治療技術の基盤構築に資するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have identified the glioma-homing peptide which shows highly-shifted incorporation to the target, glioblastoma cells, with minimized absorption to the various lineage of normal(non-neoplastic) cells. By additional technical trials, its hydrophobicity and protease-resistance were much improved with practical utility as in vivo imaging and a therapeutic tool. We also succeeded to develop tumor suppressor peptide which restore the lost p14ARF function in glioblastoma cells. Based on these results, we finally developed the homing peptide-p14 tumor suppressor peptide fusion peptide which is expected to serve as an anti-glioblastoma peptide, and its specific action point could be clarified by molecular study to explain its antitumor effect against human glioblastoma cells.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：ペプチド グリオーマ 低侵襲性 治療 診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高悪性脳腫瘍グリオブラストーマは、現行医療においてなお難治悪性腫瘍として危急の解決を求められている疾患の一つであり、特に同腫瘍の急速な脳内進展という性質や進行段階にある同腫瘍に対する医療的制御技術は未だ十分とは言えない状況である。中枢神経系組織は外科的侵襲・化学療法どちらにおいても最小限の損傷と最大の効果が厳しく求められる点で、生体低侵襲性を重視した新たな医療技術の開発が肝要である。ペプチドは生体安全性が高く、応用ツールとしてこの点に関するポテンシャルが高く、新技術展開の有望なバイオツールの一つと考えられる。われわれがシーズとして獲得したグリオーマ・ホーミングペプチド群は生体低侵襲性で、静脈を介する全身投与においても血液・脳関門(Blood-brain barrier)を越えて、標的とするグリオブラストーマ細胞に選択的かつ高度にシフトした吸収性を示す性能を有するため、同難治悪性腫瘍の制御(診断・治療)を目的としたイメージング技術や治療ツールの開発に非常に適していると考えられる。

2. 研究の目的

ペプチドは多様な生体内機能の創生が可能であると同時に、生体傷害性が低い点で卓越した長所を持つ次世代バイオマテリアルである。最近われわれは、独自の mRNA Display 法で構築した低分子ランダムペプチドライブラリーからヒト・グリオブラストーマ細胞に選択的かつ高吸収性を発揮する機能性短鎖ペプチドの分離に成功した。これを基盤シーズとして、現今の悪性腫瘍の中でも危急の解決課題である悪性脳腫瘍グリオブラストーマを対象として、イメージングや DDS などにおける革新的な生体超低侵襲医療技術の構築に挑戦する。本研究による基盤的成果をもとに、当該患者に資するグリオブラストーマの病巣精密検知技術・可視化術中診断・抗腫瘍剤集中送達システムなど脳腫瘍を標的とする”precision medicine”への基盤の段階的な確立を目的とする。

3. 研究の方法

- 1) ヒト・グリオーマ細胞群および正常細胞系(正常 astrocyte, neuron, 肝細胞、腎尿細管上皮、気管支上皮、血管内皮、腓管上皮、線維芽細胞)を含めた多種類細胞パネルを用いた in vitro 吸収性評価アッセイ系を用いたグリオブラストーマ細胞ホーミングペプチド候補 10 種類のペプチドの中からの最適ペプチドの絞り込み。
- 2) 選定ペプチドの実用性を考慮した生体安定性(プロテアーゼ分解耐性)・疎水性度の改良に関する LC/MS/MS 解析やペプチド工学的手法に基づく検討と、in vitro, in vivo アッセイ系による検証。
- 3) 治療学的抗グリオーマペプチド複合体(増殖抑制ペプチドや抗腫瘍剤結合ペプチド)の開発に向けたヒト・グリオブラストーマ細胞の増殖抑制効果分子と作用機序の洗い出しを目的とする分子生物学的解析。
- 4) 浸潤部描出目的の可視化ペプチドプローブの作成に関する担癌モデルマウスの構築と in vivo 投与アッセイによる評価系の実施。病理組織学的腫瘍組織分析を合わせた実効性の検証。
- 5) 担癌(脳腫瘍移植)モデルマウスによる治療学的抗グリオーマペプチド複合体投与(静脈投与)の抗腫瘍効果の検定系。マクロ評価系および病理組織学的腫瘍組織分析を合わせた実効性の検証。
- 6) ペプチド全身投与マウスにおける血清生化学的検査による臓器傷害の有無(副作用の程度)の評価系の応用。これと合わせた正常臓器の傷害性の有無に関する病理組織学的解析。

4. 研究成果

4 - 1. グリオブラストーマ細胞標的化に最適の腫瘍細胞吸収ペプチドの選定と生体安定型デザインの確立:

グリオブラストーマ細胞ホーミングペプチド候補 10 種類のペプチド(GL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)の中から複数のヒト glioblastoma 細胞株を用いた in vitro assay にて吸収性を評価し、GL-3;RQADDRLTV, GL-4;RCWYAVLYP, GL-7;RRIHDFPLH の 3 種類を有力候補としたが、さらに正常細胞系(正常 astrocyte, neuron, 肝細胞、腎尿細管上皮、気管支上皮、血管内皮、腓管上皮、線維芽細胞)を含めた多種類の発生母地の異なる細胞群と、標的とする Glioblastoma 細胞(primary glioblastoma 細胞 1 種、U87MG, Gli36, SF767, SK-A02, SK-MG-1, U251, A172, T98 の計 9 種類)への吸収度の違いの差異を指標に GL-4 をグリオーマ細胞標的化とイメージング・治療用薬物複合体創成のための最適な性能を持つペプチドとして選定できた。

次に GL-4 についての課題である生体内投与時の安定性・分解耐性(血漿分解耐性)および疎水性(PBS や DDW に難溶性)の改善について、LC/MS/MS を用いた分析の結果から、易分解性のアミノ酸残基に化学修飾を施し分解耐性を得るとともに、ペプチド末端に親水性タグ配列を付加することによる親水性の向上(PBS に溶解性を示す)を得る 2 点の重要課題を解決する両者技術を確立した。

4 - 2: グリオブラストーマの増殖抑制・細胞死を誘導する標的分子の選定と標的機能性分子特異的ペプチドのデザイン化の確立:

また、標的化の対象となるヒト・グリオブラストーマ細胞における増殖制御のキー分子として、

生体への実際の応用性（抗腫瘍効果と同時に正常組織系への侵襲性・毒性を最小限に軽減する2点を同時にかなえることが実用性に直結する要求項目である）を考え、この観点から実効的な可能性の高い「がん抑制遺伝子」p14ARF の機能回復を誘導する機能性ペプチド配列を同定し（グリオブラストーマではがん抑制遺伝子 p14ARF は非常に高頻度に発現を喪失している）多種類のヒト悪性腫瘍細胞パネルへのチャレンジから、グリオブラストーマ増殖抑制（細胞死誘導）に効果的なペプチドであることを確認した。次段階として、抗原性の低減を狙った同ペプチド配列の短縮化を狙って、full-length の 12 アミノ酸残基から 4 個削除したもの、6 個削除したもの、8 個削除したもの、また削除部位を 12 アミノ酸残基の N 末端側から、C 末端側から、あるいは両側からの削除など部位別に検討して 12 アミノ酸残基からの絞り込みを実施し、結果、6 アミノ酸残基で十分に機能する p14 restoring core sequence の同定に成功した。

4 - 3 : グリオーマ標的化ペプチドの作用機序の解析 :

この増殖抑制性ペプチドは標的腫瘍細胞内に浸透したのち、細胞内のミトコンドリアに吸収され同オルガネラ内に局在することが判明した。そこで、このペプチドの腫瘍細胞死誘導の分子機序（作用点とエフェクター分子）の分析は重要であるとの考えから、ペプチド処理時の同機能性ペプチドの特異的作用点の解析を行った。結果、ペプチドはミトコンドリアに発現し、細胞生存のための生理活動に必須の代謝経路の 2 つの分子に結合することが分かった。この 2 分子のうち、ペプチドの結合による機能の阻害が predominant に起こっていた分子経路からは p14 遺伝子機能の回復がグリオブラストーマ細胞の活性酸素の産生増強に動いている現象が特異的反応として検証され、ラジカル産生の誘導が結果としてグリオブラストーマ細胞を傷害することが判明した。同時にエフェクターとしての活性酸素の産生量は、もう一つのペプチド結合分子の腫瘍細胞における発現量が関わっており、出力としての、ペプチドによる増殖抑制効果はこの 2 番目の分子の発現・活性化に影響されることが明らかとなった。すなわち機能的に、第 2 分子は細胞内で産生される活性酸素を抑制する方向に働く重要分子であることが判明した。当知見から、グリオブラストーマ細胞群の中で第 2 分子の発現と活性化の度合いを測定することで、当標的化ペプチドに対する適応と効果の予測が可能となり、適応の一つの重要な index を開発できたことを意味する。

4 - 4 : 次段階の研究戦略の策定 :

今後、最適化したグリオブラストーマ細胞ホーミングペプチド配列と p14 機能性コアペプチド配列を融合した治療用ペプチドの Glioma model mouse における in vivo アッセイによる効果検定を実施・完遂し、評価を行う予定である。同時に、グリオブラストーマ細胞において増殖制御感受性を示す p14 機能回復に関わる重要分子の同定が進んでいるため（特定の内因性酵素が感受性制御の候補分子として上がっている）、同酵素の阻害小分子（インヒビター）の探索も展開する計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Winarsa Ruma IM, Kinoshita R, Kondo E, Inoue Y, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Liu M, Futami J, Sasai K, Katayama H, Kubo M, Putranto EW, Hibino T, Sun B, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M. | 4. 巻 452 |
| 2. 論文標題 Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Lett. | 6. 最初と最後の頁 178-190 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.canlet.2019.03.023. | 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 Takamatsu H, Yamamoto KI, Tomonobu N, Murata H, Inoue Y, Yamauchi A, Sumardika IW, Youyi C, Kinoshita R, Yamamura M, Fujiwara H, Mitsui Y, Araki K, Futami J, Saito K, Iioka H, Ruma IMW, Putranto EW, Nishibori M, Kondo E, Yamamoto Y, Toyooka S, Sakaguchi M. | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 Extracellular S100A11 plays a critical role in spread of the fibroblast population in pancreatic Cancers. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oncol Res. | 6. 最初と最後の頁 印刷中 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3727/096504018X15433161908259. | 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 Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Kinoshita R, Ruma IMW, Sato H, Kondo E, Inoue Y, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Putranto EW, Hibino T, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M. | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 Neuroplastin- mediates S100A8/A9-induced lung cancer disseminative progression. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Mol Carcinog. | 6. 最初と最後の頁 印刷中 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mc.22987. | 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 Takata K, Saito K, Maruyama S, Miyata-Takata T, Iioka H, Okuda S, Ling Y, Karube K, Miki Y, Maeda Y, Yoshino T, Steidl C, Kondo E. | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 Identification of TRA-1-60-positive cells as a potent refractory population in follicular lymphomas. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Sci. | 6. 最初と最後の頁 443-457 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13870. | 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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M. | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 Newly developed anti-S100A8/A9 monoclonal antibody efficiently prevents lung tropic cancer metastasis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Int J Cancer. | 6. 最初と最後の頁 印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31982. | 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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M.M. | 4. 巻 144 |
| 2. 論文標題 exSSSRs (extracellular S100 soil sensor receptors)-Fc fusion proteins work as prominent decoys to S100A8/A9-induced lung tropic cancer metastasis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Int J Cancer. | 6. 最初と最後の頁 3138-3145 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31945. | 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 Kanda Y, Takeuchi A, Ozawa M, Kurosawa Y, Kawamura T, Bogdanova D, Iioka H, Kondo E, Kitazawa Y, Ueta H, Matsuno K, Kinashi T, Katakai T. | 4. 巻 201 |
| 2. 論文標題 Visualizing the Rapid and Dynamic Elimination of Allogeneic T Cells in Secondary Lymphoid Organs. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Immunol | 6. 最初と最後の頁 1062-1072 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700219. | 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 Saito K, Sakaguchi M, Maruyama S, Iioka H, Putranto EW, Sumardika IW, Tomonobu N, Kawasaki T, Homma K, Kondo E. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Stromal mesenchymal stem cells facilitate pancreatic cancer progression by regulating specific secretory molecules through mutual cellular interaction. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Cancer. | 6. 最初と最後の頁 2916-2929 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.24415. | 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 Muhammad K, Rudolf R, Pham DAT, Klein-Hessling S, Takata K, Matsushita N, Ellenrieder V, Kondo E, Serfling E. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Induction of Short NFATc1/ A Isoform Interferes with Peripheral B Cell Differentiation. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Front. Immunol. | 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/fimmu.2018.00032. | 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 Sumardika IW, Youyi C, Kondo E, Inoue Y, Ruma IMW, Murata H, Kinoshita R, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Satoh H, Yamauchi A, Futami J, Putranto EW, Hibino T, Toyooka S, Nishibori M, Sakaguchi M | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 -1,3-galactosyl-0-glycosyl-glycoprotein -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3 Increases MCAM Stability, Which Enhances S100A8/A9-Mediated Cancer Motility. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Oncol. Res. | 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) 10.3727/096504017X15031557924123. | 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 Wada T, Sumardika IW, Saito S, Ruma IMW, Kondo E, Shibukawa M, Sakaguchi M | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Identification of a novel component leading to anti-tumor activity besides the major ingredient cordycepin in Cordyceps militaris extract. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life 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) 10.1016/j.jchromb.2017.07.022. | 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 Iioka H, Saito K, Kondo E. | 4. 巻 519 |
| 2. 論文標題 Crumbs3 regulates the expression of glycosphingolipids on the plasma membrane to promote colon cancer cell migration. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun. | 6. 最初と最後の頁 287-293 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.161. | 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 Iioka H, Saito K, Sakaguchi M, Tachibana T, Homma K, Kondo E. | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 Crumbs3 is a critical factor that regulates invasion and metastasis of colon adenocarcinoma via the specific interaction with FGFR1. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Int J Cancer. | 6. 最初と最後の頁 2740-2753 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32336. | 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 Saito K, Iioka H, Maruyama S, Sumardika IW, Sakaguchi M, Kondo E. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 PODXL1 promotes metastasis of the pancreatic ductal adenocarcinoma by activating the C5aR/C5a axis from the tumor microenvironment. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neoplasia. | 6. 最初と最後の頁 1121-1132 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2019.09.003. | 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 Ueki Y, Saito K, Iioka H, Sakamoto I, Kanda Y, Sakaguchi M, Horii A, Kondo E. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 PLOD2 Is Essential to Functional Activation of Integrin 1 for Invasion/Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 100850 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.100850. | 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29件 (うち招待講演 7件/うち国際学会 12件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kondo E |
| 2. 発表標題 Tumor-Homing Peptides for Tumor-Targeting Medicine |
| 3. 学会等名 10th International Peptide Symposium(10th IPS) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤英作, 阪口政清, 齋藤憲, 飯岡英和 |
| 2. 発表標題 浸潤性膵管がんの転移におけるPODXL1の生物学的役割 |
| 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 近藤英作, 齋藤憲 |
| 2. 発表標題 がん間質を紐解く ~がん進展の重要な鍵は普段診ている間質にある!? |
| 3. 学会等名 第107回日本病理学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤英作 |
| 2. 発表標題 幹細胞マーカーTRA-PODXL1と悪性腫瘍との関わり ~ tumor development or tumor progression? |
| 3. 学会等名 第15回日本病理学会カンファレンス (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kondo E |
| 2. 発表標題 PODXL1 as acritical accelerator for pancreatic cancer metastasis |
| 3. 学会等名 AACR Annual meeting 2018 Chicago, Illinois (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Eisaku Kondo |
| 2. 発表標題 Peptide-based tumor tecnology using tumorhoming CPPs. |
| 3. 学会等名 The 4th RIKEN/Karolonska Insitutet/SciLifeLab Joint Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 近藤英作, 高田尚良, 齋藤憲 |
| 2. 発表標題 濾胞性リンパ腫難治性を規定する特殊細胞集団の発見 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下理恵, 山内明, 枝園和彦, 富田秀太, 豊岡伸一, 近藤英作, 坂口政清 |
| 2. 発表標題 S100A8/A9とその受容体との結合遮断を目指した転移抑制タンパク質製剤の開発 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯岡英和, 齋藤憲, 坂口政清, 森井英一, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 Crumbs3は焦点接着構成因子を制御することで大腸癌の転移を促進する |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 桑原一彦, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 R-loop 蓄積と関連するTREX2複合体の機能不全は乳がん細胞において化学療法感受性を増大させる |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 植木雄志, 齋藤憲, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるPLOD2の発現と細胞移動能との関連 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 齋藤憲, 植木雄志, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 PLOD2は口腔がん細胞の移動能を制御する |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 栗田彩花, 桑原一彦, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 生体内腫瘍におけるR-loop 形成亢進の特徴と意義 |
| 3. 学会等名 第14回日本病理学会カンファレンス |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 齋藤憲, 植木雄志, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 口腔がん細胞相互作用におけるPLD2の役割 |
| 3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 桑原一彦, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 乳癌細胞においてTREX2複合体構成分子は薬剤感受性誘導の標的となる |
| 3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 田中萌恵, 桑原一彦, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 R-loop発現の病理学的意義 |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田坂杏美, 田中萌恵, 桑原一彦, 植木雄志, 齋藤憲, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 多様な系統の癌における薬物代謝酵素CYP3A5の発現とその意義 |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 近藤英作, 高田尚良, 齋藤憲 |
| 2. 発表標題 濾胞性リンパ腫難治性を規定する特殊細胞集団の発見 |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯岡英和, 齋藤憲, 森井栄一, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 Crumbs3は大腸癌細胞の接着性制御を介し腫瘍形成を促進する |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤英作 |
| 2. 発表標題 病理学のアドバンテージを活かした腫瘍医学研究へのアプローチ |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 桑原一彦, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 抗がん治療増強の標的としてのTREX2複合体 |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 斎藤憲, 飯岡英和, 近藤英作 |
| 2. 発表標題 肺がん選択的透過ペプチドの開発 |
| 3. 学会等名 第106回日本病理学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kazuhiko Kuwahara, Eisaku Kondo |
| 2. 発表標題 Forced reduction of DSS1, a member of TREX2 complex, highly sensitizes chemotherapy to breast cancer cells in a BRCA2-independent manner. |
| 3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Eisaku Kondo, Ken Saito |
| 2. 発表標題 Cellular interaction between pancreatic cancer cells and MSC as tumor microenvironment. |
| 3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 近藤英作 |
| 2. 発表標題 ゲノム編集技術~CRISPR/Cas9を用いた研究材料の作成と病理学研究への利用 |
| 3. 学会等名 第108回日本病理学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤憲、近藤英作 |
| 2. 発表標題 浸潤・転移のkey分子インテグリンの機能的活性化制御のPLOD2を介する新規メカニズム |
| 3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 近藤英作、飯岡英和、齋藤憲 |
| 2. 発表標題 膵がんの転移を制御するポドカリキシンとケモカイン受容体の相互反応 |
| 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 近藤英作 |
| 2. 発表標題 分子腫瘍病理学研究の基盤となる組織・細胞イメージング技術 |
| 3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Eisaku Kondo, Ken Saito |
| 2. 発表標題 PLOD2 is essential functional activation of integrin beta1 for invasion/metastasis of cancer. |
| 3. 学会等名 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 近藤英作 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 技術情報協会 | 5. 総ページ数 557 |
| 3. 書名 ペプチド医薬品の スクリーニング・安定化・製剤化技術 | |

| | |
|--------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 齋藤憲、近藤英作 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 シーエムシー出版 | 5. 総ページ数 315 |
| 3. 書名 医療・診断を支えるペプチド科学 | |

| | |
|--------------------|-----------------|
| 1. 著者名 齋藤憲、近藤英作 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 新潟医学会 | 5. 総ページ数 63 |
| 3. 書名 新潟医学雑誌 | |

〔出願〕 計2件

| | | |
|---|-------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 ペプチドおよびその使用 | 発明者 近藤英作、齋藤憲 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2018-088811 | 出願年 2018年 | 国内・外国の別 国内 |
| 産業財産権の名称 Peptide having accumulation specific to pancreatic cancer, and use of said peptide. | 発明者 Kondo E, Saito K | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、16 866 092.6 | 出願年 2018年 | 国内・外国の別 外国 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学分野
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/pa2/index.html>
 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/pa2/index.html>

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 | 小根山 千歳 (Chitose Oneyama) (90373208) | 愛知県がんセンター(研究所)・感染腫瘍学部・部長 (83901) | |
| 研究 協力者 | 齋藤 憲 (Saito Ken) | | |
| 研究 協力者 | 飯岡 英和 (Hidekazu Iioka) | | |