

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08602

研究課題名(和文)腫瘍血管リモデリングを介する抗癌剤感受性向上による癌治療の基盤研究

研究課題名(英文) Basic research of cancer therapy by improving anticancer drug sensitivity through tumor vascular remodeling

研究代表者

富田 修平 (Tomita, Shuhei)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00263898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、PHD阻害剤による構造的機能的に脆弱な腫瘍血管の改善効果について検証した。その結果、腫瘍組織内の血管長の延長、腫瘍移植モデルに対する抗癌剤の効果において、PHD阻害剤併用の治療群では、対照群に比較して腫瘍サイズの縮小が観察された。即ち、PHD阻害剤が腫瘍血管の形態・機能を変化させ、薬物送達を改善、腫瘍環境の酸素化を介して、抗癌剤の腫瘍に対する感受性を向上させることにより腫瘍体積を減少させることが示された。またPHD阻害剤はマクロファージに直接作用して食作用を活性化し、以上より、PHD阻害剤は、がん微小環境を形成する複数の作用点を変化させることで癌治療に寄与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究の成果は、がん微小環境が造り出す腫瘍血管と正常血管の違いを明確化することにより組織再構築の分子基盤の解明に繋がると考えられる。また、PHD-HIFを基軸としたシグナルを介して形質変換した腫瘍内マクロファージがもたらす抗腫瘍効果についても同様に詳細な分子機序を明らかにする契機となる。これら研究遂行は、現在の腫瘍免疫療法では難治性を示すがんに対して、自然免疫の活性化過程を標的とした新しい腫瘍免疫療法を創出する可能性を有しており、新規創薬研究分野にも繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The tumor microenvironment (TME) polarizes tumor-infiltrating macrophages toward tumor support. Macrophage-abundant tumors are highly malignant and are the cause of poor prognosis and therapeutic resistance. In this study, we show that the prolyl hydroxylase (PHD) inhibitor FG-4592 (FG) inhibits tumor growth of macrophage-abundant tumors and prolongs mouse survival. FG not only normalizes tumor vessels and improves tumor oxygenation but also directly affects macrophages and activates phagocytosis through the PHD-hypoxia-inducible factor (HIF) axis. Remarkably, FG can promote phagocytic ability of the Ly6Clo subset of tumor-infiltrating macrophages, leading to tumor growth inhibition. Moreover, Ly6Cneg macrophages contributed to blood vessel normalization. Using a malignant tumor mouse model, we characterized macrophage function and subsets. Altogether, our findings suggest that the PHD inhibitor can promote the anti-tumor potential of macrophages to improve cancer therapy.

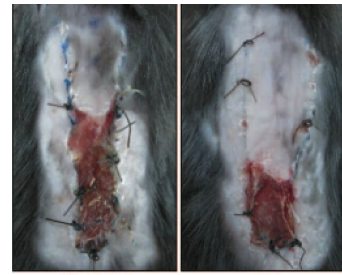
研究分野：薬理学

キーワード：低酸素 がん微小環境 腫瘍血管 腫瘍免疫 PHD阻害剤 HIF

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍に対する抗血管新生療法は、2004年に血管内皮増殖因子(VEGF)阻害剤の臨床使用が開始され、これまで様々な臨床試験でその有効性が確認されている。しかし、最近の研究結果では、血管新生阻害が腫瘍の低酸素低栄養状態に対する適応性を増加させることにより、腫瘍が抗癌剤および放射線に対して抵抗性を獲得することが分かってきた。また、腫瘍血管は正常血管と異なり血管組織の構造的・機能的に未成熟で脆弱であり、不規則な血管長と血管径をもつため、腫瘍組織内の血流動態は悪く、血管新生阻害の場合と同様の組織内環境を呈する。したがって、腫瘍内の血管を成熟させ正常化することにより、腫瘍内環境を変化させることは腫瘍の悪性化を抑制する可能性が考えられ、さらに血管の正常化による腫瘍内への血流改善は薬物送達の改善のみならず抗癌剤・放射線抵抗性の解除に繋がる可能性がある。



【図1】虚血皮弁モデル実験において血管内皮特異的HIF過剰発現マウス(Tg)では血管形成と創傷治癒が促進される。

これまでに生体の低酸素応答における血管形成に着目し研究を進めてきた。本研究提案に至るまでに、我々は、PHD阻害剤がHIFの活性化を介して血管形成を促進して創傷治癒を改善することを見出し、その分子機序を明らかにしてきた(1、図1)。その詳細な解析では、血管内皮のHIFの活性化が創傷治癒過程において血管新生を促進して治癒効果を高めることを明らかにしている(2)。

2. 研究の目的

腫瘍血管は、正常血管と異なり血管組織の構造的・機能的に脆弱であることが知られている。このことに起因する血流や血管透過性の変化が、酸素や栄養分の供給や薬剤の腫瘍組織への送達を低下させ、ひいては放射線治療や薬物治療に対する抵抗性獲得に寄与している。すなわち、腫瘍に対して成熟血管の形成が治療の感受性を決定する要因と考えられる。しかし、脆弱な腫瘍血管を正常血管に形質変化させる分子機構や方法について未だ詳細は不明である。本研究課題では、最近我々が見出した、PHD阻害剤による腫瘍血管の正常様血管への誘導についてその分子機序を解明する。

3. 研究の方法

本研究での腫瘍血管の解析は、マウスに各癌細胞株を移植して作製した腫瘍モデルを用いる。薬剤を投与することで腫瘍細胞への直接的効果ならびに血管形成、腫瘍内環境、薬物送達効率など多面的に評価することができる。また、腫瘍血管の正常化誘導の鍵となる細胞や分子の同定について、腫瘍組織の細胞解析や細胞単離、少数細胞レベルからの発現解析を実施する。

(1) PHD阻害剤の腫瘍血管正常化への寄与の検証

マウス腫瘍移植モデルの作製、PHD阻害剤による血管性状(形態評価)

まず、PHD阻害剤を腫瘍移植モデル動物に投与してその腫瘍血管の形質的变化および抗腫瘍効果について検証する。腫瘍細胞株をマウス皮下に移植し、移植腫瘍が既定の大きさとなったところでPHD阻害剤の投与を開始する。腫瘍および腫瘍血管性状は形態学的・病理組織学的に判断する。また、腫瘍血管の性状評価は蛍光免疫染色法にてCD31、NG-2、SMA、VE-cadherin、ZO-1、claudin-5などに対する抗体を用いて血管を形成する細胞群を観察する。また、モデルマウスにレクチンあるいは高分子デキストランを経静脈的に投与して腫瘍組織内の血管の数・長さ・直径・密度や、血液漏出について画像解析装置にて評価する。

腫瘍血管正常化による薬物送達効率の改善効果の評価(血管機能評価)

腫瘍移植モデルマウスを無処置群、PHD阻害剤投与群、抗癌剤投与群、PHD阻害剤/抗癌剤投与群に割り付け、生存率および腫瘍径を測定・比較し、PHD阻害剤と抗癌剤併用の有効性について評価する。また、これら4群の腫瘍組織中の腫瘍細胞の細胞死領域をおよびDNA損傷を測定し化学療法奏効率、薬物送達効率を判定する。さらにこれらのマウスに低分子標識化合物を投与し腫瘍内への標識化合物の移行率を測定することで薬物送達効率を判定する。

(2) PHD阻害剤の腫瘍免疫細胞に対する影響の検証(腫瘍内免疫細胞の細胞解析)

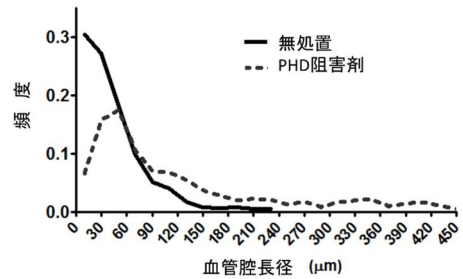
本研究において、各種がん細胞株を担癌マウスモデルから腫瘍組織を採取し、酵素にて細胞レベルに分解し、フローサイトメーターにて腫瘍組織内の免疫系細胞について、PHD阻害剤の投与の有無において、各種腫瘍浸潤免疫細胞の主要マーカーを用いて細胞解析を行う。

4. 研究成果

我々は、PHD阻害剤による創傷治癒における血管新生亢進の先行結果を腫瘍領域に応用することで、PHD阻害剤による腫瘍血管の正常化の可能性を検証することにした。その結果、腫瘍組織内の血管長の延長、腫瘍移植モデルに対する抗癌剤の効果において、PHD阻害剤併用の治療群では、対照群に比較して腫瘍サイズの縮小が観察された。すなわち我々は、PHD阻害剤が腫瘍内血管の形態および機能を変化させ、抗癌剤の腫瘍に対する感受性を向上させることにより腫瘍体積を減少させることを示した。これらの成果は特許出願に至っている(3)。

(1) PHD 阻害剤による腫瘍血管正常化作用

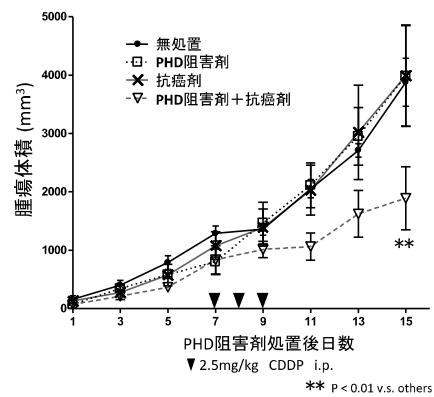
まず、PHD 阻害剤が脆弱な腫瘍血管を構造的に正常血管に変化するかどうか検討を行った。PHD 阻害剤投与により腫瘍組織内血管構造の変化が認められた。特に、血管構造を評価するために血管内皮細胞マーカーである CD31 を用いて腫瘍組織を蛍光免疫染色により評価した結果、腫瘍組織切片の単位面積当たりの CD31 陽性率は PHD 阻害剤投与により優位に増加していた。また、血管の長径を評価した場合においても有意な上昇が認められた(図2)。腫瘍組織の血管密度評価においては単位面積当たりの血管数の低下が認められた。これらのことから PHD 阻害剤は組織内の血管は不規則な分枝は抑制され、1本の血管が延長していると考えられ、不規則な蛇行や分枝といった腫瘍血管特異的な特徴が低減されていると考えられた。また、既存の腫瘍血管正常化の報告とも一致した結果とであった。



【図2】 PHD阻害剤の腫瘍血管長への影響(PHD阻害剤投与により腫瘍内血管は長い血管が増加した。)

(2) 血管正常化と抗癌剤感受性の増強

つぎに、PHD 阻害剤による腫瘍血管の構造変化が血管機能を改善しているかどうか検討した。対照群の腫瘍組織では組織灌流性が乏しく、血管走行も不規則であるのに対し、PHD 阻害剤投与後の血管においては組織灌流性が改善し、腫瘍内の血管が規則的に走行していることが認められた。また、PHD 阻害剤投与後の組織においては血管外漏出も減少していることも確認された。したがって、PHD 阻害剤は血管構造変化を誘導するだけでなく機能的にも正常様の血管に変化させることが示された。また、低分子化合物ヘキストによる組織内薬物動態も確認したが、PHD 阻害剤投与後の組織では薬物送達効率も改善していた。これらの結果が殺細胞性抗癌剤による治療効果に影響を与えるか検討を行った。シスプラチン(CDDP)単独では腫瘍増殖抑制効果が認められないが、PHD 阻害剤/シスプラチン併用群では腫瘍増殖抑制効果が認められた。つまり、PHD 阻害剤による血管正常化は抗癌剤の薬物送達効率を改善すると共に、抗癌剤感受性を改善することが分かった(4, 図3)。



【図3】 PHD阻害剤併用による腫瘍増殖抑制(抗癌剤とPHD阻害剤の併用により腫瘍増殖を抑制した。)

(3) PHD 阻害剤の腫瘍免疫に対する影響

PHD 阻害剤による腫瘍血管正常化様変化により腫瘍内の酸素分圧も変化した。このことより、腫瘍組織内の免疫細胞の代謝シフトが起こり各種免疫細胞の活性が変化すると考えられる。事実、がん微小環境の変化は腫瘍免疫活性を変化させ抗腫瘍に働くことが報告されてきた。そこで、PHD 阻害剤投与による腫瘍免疫活性の変化について解析した。その結果、PHD 阻害剤は、腫瘍血管正常化だけでなく、腫瘍増大抑制作用もあることが観察された。特筆すべきことは、腫瘍血管正常化は投与後6日前後かかるのに対し、腫瘍増殖抑制は投与直後より生じていた。一方、PHD 阻害剤のがん細胞への直接的な作用は観察されず、免疫細胞活性化による抗腫瘍効果の可能性が考えられた。また、この実験で用いたルイス肺癌細胞株による腫瘍組織中にはT細胞がほとんど確認されなかったことから、腫瘍増大抑制作用がマクロファージ(M ϕ)を介するものと予想された。M ϕ に局限したPHD 阻害剤の作用を疑似するためM ϕ 特異的VHLノックアウト(KO)マウスにおける腫瘍の増大について確認したところそれは抑制された。さらにPHD 阻害剤の効果がM ϕ を介した作用であることを確認するためにPHD 阻害剤投与後のマウス腫瘍組織内M ϕ を単離し、担癌マウスの腫瘍へ移入し、腫瘍に対する影響を検討した。PHD 阻害剤投与した腫瘍より単離したM ϕ を移入した群では腫瘍増大抑制が認められた。以上より、PHD 阻害剤は腫瘍に対して血管再構築による腫瘍血管正常化を介して腫瘍組織環境の改善すると同時に、腫瘍内M ϕ に直接作用し、複数経路にて腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられた(5)。

参考文献

- (1) Takaku M, Tomita S, et al., PLoS ONE 8:e42964 (2012)
- (2) Morimoto A, Tomita S, et al., Plast Reconstr Surg Glob Open 2:e132 (2014).
- (3) 特願 2016-171299・富田修平・松永慎司
- (4) Koyama S, Tomita S, et al., Sci Rep 7:45621 (2017).
- (5) Nishide S, Tomita S, et al., iScience, 19:940-954 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamaguchi Takehiro, Watanabe Ayano, Tanaka Masako, Shiota Masayuki, Osada-Oka Mayuko, Sano Soichi, Yoshiyama Minoru, Miura Katsuyuki, Kitajima Shojiro, Matsunaga Shinji, Tomita Shuhei, Iwao Hiroshi, Izumi Yasukatsu	4. 巻 139
2. 論文標題 A dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, linagliptin, attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction independently of DPP-4	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 112 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.12.004	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 Takada Koji, Kashiwagi Shinichiro, Asano Yuka, Goto Wataru, Takahashi Katsuyuki, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical verification of the relationship between smoking and the immune microenvironment of breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-019-1773-y	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 Takada Koji, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Asano Yuka, Takahashi Katsuyuki, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Possibility of avoiding axillary lymph node dissection by immune microenvironment monitoring in preoperative chemotherapy for breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-018-1692-3	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 Wataru, Kashiwagi Shinichiro, Asano Yuka, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Hatano Takaharu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Motomura Hisashi, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-018-5051-9	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 Wataru, Kashiwagi Shinichiro, Takada Koji, Asano Yuka, Takahashi Katsuyuki, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Significance of intrinsic breast cancer subtypes on the long-term prognosis after neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-018-1679-0	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 Wataru, Kashiwagi Shinichiro, Asano Yuka, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Hatano Takaharu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Motomura Hisashi, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Predictive value of improvement in the immune tumour microenvironment in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 e000305 ~ e000305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmoopen-2017-000305	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 Takada Koji, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Asano Yuka, Takahashi Katsuyuki, Hatano Takaharu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Motomura Hisashi, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 119
2. 論文標題 Significance of re-biopsy for recurrent breast cancer in the immune tumour microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 572 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0197-4	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 Takada Koji, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Asano Yuka, Takahashi Katsuyuki, Morisaki Tamami, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 144
2. 論文標題 Novel evaluation scale for QOL (QOL-ACD-BP) in preoperative chemotherapy for breast cancer	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 1547 ~ 1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2670-0	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 Kitajima Shojiro, Lee Kian Leong, Fujioka Masaki, Sun Wendi, You Jia, Chia Grace Sushin, Wanibuchi Hideki, Tomita Shuhei, Araki Marito, Kato Hiroyuki, Poellinger Lorenz	4. 巻 9
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor-2 alpha up-regulates CD70 under hypoxia and enhances anchorage-independent growth and aggressiveness in cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) 10.18632/oncotarget.24919	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 Iimori N, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinical Significance of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Endocrine Therapy for Stage IV Breast Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 In Vivo	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) 10.21873/invivo.11292	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 Takada Koji, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Asano Yuka, Takahashi Katsuyuki, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Use of the tumor-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to combination therapy with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for advanced HER2-positive breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-018-1460-4	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 Asano Yuka, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Morisaki Tamami, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer by analysis of immune checkpoint protein expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-018-1458-y	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 Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Prediction of Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by Subtype Using Tumor-infiltrating Lymphocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	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) 10.21873/anticancerres.12476	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 Kashiwagi Shinichiro, Tsujio Gen, Asano Yuka, Goto Wataru, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Morisaki Tamami, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Study on the progression types of cancer in patients with breast cancer undergoing eribulin chemotherapy and tumor microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	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) 10.1186/s12967-018-1443-5	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 Kabei Kazuya, Tateishi Yu, Nozaki Masakazu, Tanaka Masako, Shiota Masayuki, Osada-Oka Mayuko, Nishide Shunji, Uchida Junji, Nakatani Tatsuya, Tomita Shuhei, Miura Katsuyuki	4. 巻 136
2. 論文標題 Role of hypoxia-inducible factor-1 in the development of renal fibrosis in mouse obstructed kidney: Special references to HIF-1 dependent gene expression of profibrogenic molecules	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 31 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.12.004	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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Tanaka S, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Mesenchymal?epithelial Transition and Tumor Vascular Remodeling in Eribulin Chemotherapy for Breast Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	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) 10.21873/anticancerres.12236	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 Osada-Oka Mayuko, Hirai Sayaka, Izumi Yasukatsu, Misumi Kazuhiro, Samukawa Keiichi, Tomita Shuhei, Miura Katsuyuki, Minamiyama Yukiko, Iwao Hiroshi	4. 巻 136
2. 論文標題 Red ginseng extracts attenuate skin inflammation in atopic dermatitis through p70 ribosomal protein S6 kinase activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 9~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.11.002	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 Mino-Oka Akiko, Izawa Takashi, Shinohara Takehiro, Mori Hiroki, Yasue Akihiro, Tomita Shuhei, Tanaka Eiji	4. 巻 73
2. 論文標題 Roles of hypoxia inducible factor-1 in the temporomandibular joint	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 274~281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2016.10.028	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 Islam Jahidul, Sato Shoko, Watanabe Kouichi, Watanabe Takaya, Ardiansyah, Hirahara Keisuke, Aoyama Yukihide, Tomita Shuhei, Aso Hisashi, Komai Michio, Shirakawa Hitoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem	6. 最初と最後の頁 43~50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2016.12.019	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 Kashiwagi Shinichiro, Asano Yuka, Goto Wataru, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Noda Satoru, Takashima Tsutomu, Onoda Naoyoshi, Tomita Shuhei, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Use of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0170634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0170634	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 Koyama Satoshi, Matsunaga Shinji, Imanishi Masaki, Maekawa Yoichi, Kitano Hiroya, Takeuchi Hiromi, Tomita Shuhei	4. 巻 7
2. 論文標題 Tumour blood vessel normalisation by prolyl hydroxylase inhibitor repaired sensitivity to chemotherapy in a tumour mouse model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 45621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45621	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 Nishimura Y, Ueki M, Imanishi M, Tomita S, Ueno M, Morishita J, Nishiyama T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Reoxygenation with 100% Oxygen Following Hypoxia in Mice Causes Apoptosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 590-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000000891.	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 Wataru, Kashiwagi Shinichiro, Asano Yuka, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Hatano Takaharu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Motomura Hisashi, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomark Res	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40364-017-0099-2	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 Kita Kazuaki, Shiota Masayuki, Tanaka Masako, Otsuka Asuka, Matsumoto Masaki, Kato Minoru, Tamada Satoshi, Iwao Hiroshi, Miura Katsuyuki, Nakatani Tatsuya, Tomita Shuhei	4. 巻 108
2. 論文標題 Heat shock protein 70 inhibitors suppress androgen receptor expression in LNCaP95 prostate cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1820 ~ 1827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13318	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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M	4. 巻 37
2. 論文標題 Using TILs to Predict Therapeutic Effect of Chemotherapy (Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel) on HER2-positive Breast Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 5623-5630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Osada-Oka Mayuko, Hirai Sayaka, Izumi Yasukatsu, Misumi Kazuhiro, Samukawa Keiichi, Tomita Shuhei, Miura Katsuyuki, Minamiyama Yukiko, Iwao Hiroshi	4. 巻 136
2. 論文標題 Red ginseng extracts attenuate skin inflammation in atopic dermatitis through p70 ribosomal protein S6 kinase activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 9~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.11.002	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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Tanaka S, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M	4. 巻 38
2. 論文標題 Mesenchymal-epithelial Transition and Tumor Vascular Remodeling in Eribulin Chemotherapy for Breast Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 401-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Asano Yuka, Kashiwagi Shinichiro, Goto Wataru, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Hatano Takaharu, Noda Satoru, Takashima Tsutomu, Onoda Naoyoshi, Tomita Shuhei, Motomura Hisashi, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 17
2. 論文標題 Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-017-3927-8	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 Kabei Kazuya, Tateishi Yu, Nozaki Masakazu, Tanaka Masako, Shiota Masayuki, Osada-Oka Mayuko, Nishide Shunji, Uchida Junji, Nakatani Tatsuya, Tomita Shuhei, Miura Katsuyuki	4. 巻 136
2. 論文標題 Role of hypoxia-inducible factor-1 in the development of renal fibrosis in mouse obstructed kidney: Special references to HIF-1 dependent gene expression of profibrogenic molecules	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 31 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.12.004	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 Kashiwagi Shinichiro, Tsujio Gen, Asano Yuka, Goto Wataru, Takada Koji, Takahashi Katsuyuki, Morisaki Tamami, Fujita Hisakazu, Takashima Tsutomu, Tomita Shuhei, Ohsawa Masahiko, Hirakawa Kosei, Ohira Masaichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Study on the progression types of cancer in patients with breast cancer undergoing eribulin chemotherapy and tumor microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Transl Med	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1443-5	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 富田修平, 山口雄大, 松永慎司
2. 発表標題 肺血管内皮細胞由来低酸素応答因子 HIF が肺高血圧症の 病態形成に果たす役割
3. 学会等名 第47回日本心脈管作動物質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kabei K., Nozaki M., Uchida J., Nakatani T., Tomita S. and Miura K
2. 発表標題 The role of HIF-1 in the development of renal fibrosis with special reference to HIF-1 dependent gene expression.
3. 学会等名 ISN Frontiers 2018, Feb.22-25, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shinji Matsunaga, Shunji Nishide, Masayuki Shiota, Takehiro Yamaguchi, Shojiro Kitajima, Katsuyuki Miura and Shuhei Tomita.
2 . 発表標題 Prolyl Hydroxylase inhibitor repaired chemo-sensitivity through tumor blood vessel normalization in tumor mouse model.
3 . 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 1-6, Kyoto (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yamaguchi T, Izumi Y, Shiota M, Tanaka M, Osada-Oka M, Matsunaga S, Kitajima S, Miura K, Iwao H, Tomita S
2 . 発表標題 Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibition Attenuates Cardiac Dysfunction after Myocardial Infarction Independently of DPP-4.
3 . 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 1-6, Kyoto (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shojiro Kitajima, Kian Leong Lee, Hiroki Hikasa, Shinji Matsunaga, Takehiro Yamaguchi, Shuhei Tomita, Marito Araki, Hiroyuki Kato and Lorenz Poellinger
2 . 発表標題 Hypoxia-inducible factor-1 α ; regulates energy fuel metabolism and mediates metabolic plasticity during ammonia stress response in ovarian cancer stem-like cells.
3 . 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 1-6, Kyoto (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kabei K., Osada-Oka M., Nozaki M., Shiota M., Tanaka M., Tomita S. and Miura K.
2 . 発表標題 The role of HIF-1 in the development of renal fibrosis in mouse UUO model with special reference to HIF-1 dependent gene expression.
3 . 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 1-6, Kyoto (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Kabei K., Uchida J., Tateishi Y., Nishide S., Kosoku A., Iwai T., Kuwabara N., Nakatani T. and Miura K.
2. 発表標題 The new role of HIF-1 in the development of renal fibrosis in mouse UUO model.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 1-6, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田修平
2. 発表標題 血管リモデリングにおける平滑筋由来HIF-1 の役割
3. 学会等名 第46回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuhei Tomita
2. 発表標題 Role of hypoxia inducible factor-1 in Vascular Remodeling
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 石井邦明、西山 成	4. 発行年 2018年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 588
3. 書名 カラー 新しい薬理学	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腫瘍関連マクロファージ賦活化剤	発明者 富田修平、松永慎 司、西出峻治、内田 潤次	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-143014	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/bunshi-pharmacology.shtml>

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	松永 慎司 (Matsunaga Shinji) (30704910)	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	