

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09396

研究課題名(和文) 発癌とストレス応答の分子基盤解明とその臨床応用

研究課題名(英文) Molecular link between stress response and cancer and its clinical implication

研究代表者

櫻井 俊治 (SAKURAI, Toshiharu)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：90397539

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)：慢性炎症に対するストレス応答が大腸および肝発癌を促進する。ストレス応答蛋白 Heat shock protein 27 (HSP27) の欠損マウスを用いて、ストレス応答の生体内での役割を解明し、大腸および肝癌の病態解明と新規治療及びバイオマーカーの探索を行った。慢性炎症により発現が亢進するガンキリンは、炎症細胞において抗アポトーシス蛋白の発現を上昇させ、炎症の更なる増幅と発癌を促進する。一方で、小腸上部(空腸)でのガンキリンは大腸での炎症を抑制する働きがある。炎症性腸疾患の病態において、腸内細菌叢を介する小腸大腸コミュニケーションが関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸上皮細胞および肝実質細胞でのHSP27の機能を解明し、新しい治療およびバイオマーカーの標的分子としての有用性が明らかとなった。大腸粘膜におけるHSP27の発現量は発癌リスクの予測に有用である。またWhole transcriptome解析により、炎症性腸疾患関連大腸癌の再発と相関する遺伝子セットを同定した。本研究の成果は大腸癌サーベイランスの効率化につながる。次世代シーケンサーを用いた解析により、TNF阻害薬の治療効果を予測する遺伝子セットおよび腸内細菌叢を同定した。炎症性疾患および癌領域における個別医療の実現に向けて、更なるデータの蓄積を行っていく。

研究成果の概要(英文)：Stress responses to chronic inflammation promote the development of colorectal and liver cancer. Using knock-out mice, we clarified the role of Heat shock protein (HSP) 27 for tumorigenesis in the liver and colon. HSP27 is involved in the pathogenesis of liver and colorectal cancer. Gankyrin (GK) is an oncoprotein which regulates inflammatory responses and its inhibition is considered as a possible anti-inflammatory therapy for inflammatory bowel disease (IBD). Unexpectedly, GK-deficiency in the upper small bowel augmented inflammatory activity. Examination of human samples have confirmed that the reduction of GK expression in the small bowel is associated with colonic involvement in human Crohn's disease. Through the sequencing of bacterial 16S rRNA gene amplicons, bacteria potentially deleterious to intestinal homeostasis were identified. These results provide important insights into the pathogenesis of IBD.

研究分野：炎症性腸疾患と消化器癌

キーワード：炎症性腸疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は世界で最も頻度の高い癌の一つであり、我が国では死亡者数で3番目に多い癌である。大腸癌は adenoma-carcinoma sequence 以外に、鋸歯状病変を前癌病変とする serrated pathway や炎症性腸疾患を背景とする colitic cancer などいくつかの発癌経路を経て発生するが、いずれの経路においても慢性の炎症シグナルが腫瘍環境の質的变化を惹起し発癌を促進すると考えられる。近年、腸内細菌叢のこの病態への関与が注目されている。発生した癌に対しては、早期に発見されれば内視鏡的治療や外科的切除が奏功するが、進行した段階の大腸癌では既存治療への抵抗性を示すことが多い。治療抵抗性の要因として、幹細胞や epithelial-mesenchymal transition (EMT) が関与していると考えられている。大腸癌における癌の発生・進展過程の分子機序を解明することがより正確な早期診断とより効果的な治療につながる。

慢性炎症というストレスにより、大腸粘膜、肝臓においてストレス応答蛋白 Cirp, RBM3, HSPA4 はその発現が亢進する。これらストレス応答蛋白は炎症細胞のアポトーシスを抑制し、更なる炎症の増幅を引き起こす。その結果、IL-23 などサイトカインの産生亢進と幹細胞の増殖を介して発癌を促進する。

ストレス応答蛋白 HSP27 は ATP 非依存性に機能する低分子シャペロン蛋白であり、多くの癌でその発現が亢進し、とりわけ直腸癌において予後不良因子とされている (Tweedle et al., Gut 2010)。HSP27 は癌細胞株の細胞遊走能や薬剤耐性を引き起こしていることが in vitro の実験でわかっている。また EMT と NF- κ B 活性を制御して、乳癌細胞株の幹細胞性の維持に貢献する (Wei et al., Breast Cancer Res 2011)。HSP27 は活性酸素 (ROS) の蓄積を制御し、ROS は幹細胞の増幅に必要であることを報告した。幹細胞は再生、癌の発生・進展や化学療法への抵抗性に貢献し、HSP27 は組織の恒常性維持と発癌への関与が示唆されている。腸内細菌叢の変化は大腸発癌と関連することが報告されている (Yu et al., Gut 2015)。また腸内細菌叢は食事に依存し、腸粘膜での HSP27 の発現は、線維質など食事によって変化することより (Liu HY, et al., J Anim Sci 2012)、HSP27 は腸内細菌叢と疾患との関連を説明する分子である可能性がある。このように HSP27 が大腸癌の病態に重要な役割を果たしていることが示唆されているが、in vivo での解析は十分ではない。

2. 研究の目的

(1) 大腸および肝発癌における HSP27 の役割の究明：HSP27 を欠損させた 4 種類の conditional knockout mice と発癌マウスモデル (DSS+AOM, DEN) を用いて、上皮細胞、炎症細胞および幹細胞における HSP27 の炎症と発癌における in vivo での役割を検討する。炎症細胞の活性化、EMT、幹細胞の増殖、腸内細菌叢における HSP27 の役割を明らかにする。(2) ヒト大腸癌、前癌病変、背景大腸粘膜における遺伝子発現、腸内細菌叢の解析：生検標本を用いて、大腸癌、前癌病変および背景大腸粘膜における遺伝子発現および腸内細菌叢を解析し、病理組織学的所見および大腸癌の浸潤性・悪性度と比較検討する。(3) ヒト炎症性腸疾患の大腸粘膜における遺伝子発現、腸内細菌叢の解析：生検標本を用いて、炎症性腸疾患における HSP27 及びガンキリンの発現を測定する。発癌リスクの高い難治症例や治療前後の大腸粘膜を採取して遺伝子発現や腸内細菌叢を解析して、治療効果や発癌率を含む臨床経過と比較検討する。糞便微生物移植を施行する潰瘍性大腸炎患者の移植前後における遺伝子発現や腸内細菌叢の変化と治療効果について比較検討する。

3. 研究の方法

4 種類の HSP27 conditional knock-out mice (*Hsp27^{F/F}; Villin-Cre*, *Hsp27^{F/F}; Mx1-Cre*, *Hsp27^{F/F}; Albumin-Cre*, *Hsp27^{F/F}; Lgr5-promoter-Cre* mouse) を使用する。大腸発癌モデル；4-8 週齢のマウスに AOM (12.5 mg/kg) を腹腔内投与し、DSS (cycle 1-4: 2.5%, 5 days and cycle 5: 2%, 4 days) を経口投与し、AOM 投与後 111 日で sacrifice する。*Hsp27^{F/F}; villin-Cre*, *Hsp27^{F/F}; Mx1-Cre*, *Hsp27^{F/F}; Lgr5-promoter-Cre* mouse と control

mouse において、腫瘍の個数、大きさを測定し、腫瘍および背景粘膜の遺伝子変化、腸内細菌叢を比較検討し、上皮細胞、炎症細胞、Lgr5 陽性幹細胞における HSP27 の機能をそれぞれ解析する。以下のアッセイを行い、HSP27 と線維芽細胞活性化、EMT の関連を検討する。Real time q-PCR にて TGF- β , collagen1 α 1, 1 α 2, 3 α 1, smooth muscle actin (SMA), TIMP1, PDGF-b, MMP2, MMP-3, MMP-13, TNF α , Slug, Snail, Twist の発現レベルをいくつかの time point で定量する。TGF- β , SMA, FSP1 に対する抗体を使って免疫染色を行い、発現分布の検討および NIH image による発現量の定量を行う。抗 Ki-67、PCNA 抗体による免疫染色にて細胞増殖への影響を検討する。*Hsp27^{F/F}* と *Mx1-Cre* transgenic mouse を掛け合わせたマウスは、poly(I:C)の投与により HSP27 の欠損を誘導できる。AOM 投与後 4、8、12 週の時点で poly(I:C)を投与して HSP27 の欠損を誘導し、発癌のどの段階で HSP27 が重要であるかを検討する。

肝発癌モデル: 2 週齢の雄マウスに DEN (5 mg/kg)を腹腔内投与し、8 ヶ月後に sacrifice する。*Hsp27^{F/F};Albumin-Cre*, *Hsp27^{F/F};Mx1-Cre* mouse と control mouse において、腫瘍の個数、大きさを測定し、腫瘍および背景粘膜の遺伝子変化を検討する。

ヒト大腸癌、前癌病変（炎症性腸疾患関連 dysplasia）および背景大腸粘膜の組織において、次世代シーケンサーを用いた whole transcriptome 解析により遺伝子発現を評価する。大腸癌患者の腫瘍部と非腫瘍部の生検により、大腸癌と背景粘膜における腸内フローラをそれぞれ測定し、個々の腸内環境と病変の浸潤性・悪性度との関連を検討する。

治療前後の炎症性腸疾患患者の消化管粘膜組織を内視鏡検査時の生検にて採取し、炎症性腸疾患の活動性および治療抵抗性と whole transcriptome 解析による遺伝子発現、16S sequencing による腸内細菌叢との関連を検討する。糞便微生物叢移植の前後で大腸粘膜を採取し腸内細菌叢を解析し、移植後の臨床的、内視鏡的寛解導入との関連を検討し、腸内細菌叢と炎症性腸疾患の病態との関連を究明する。

4 . 研究成果

慢性炎症に対するストレス応答が大腸および肝発癌を促進することを報告した。大腸および肝臓において HSP27 が EMT 関連分子および幹細胞を制御し発癌を制御することを明らかにした。またヒトサンプルを用いて、炎症性腸疾患の難治化、大腸癌の浸潤性・悪性度および肝癌の再発リスクと HSP27 との関連を見出した。これまで HSP27 の機能解析は主に細胞株を用いて行われてきたが、HSP27 を大腸上皮細胞、炎症細胞、又は幹細胞で欠損させた組織特異的欠損マウスを用いて、生体での機能解析を行った。大腸上皮細胞および肝実質細胞での HSP27 の機能を解明し、新しい治療およびバイオマーカーの標的分子としての有用性が明らかとなった。

大腸および肝臓で、慢性炎症により発現が亢進したガンキリンは、炎症細胞において抗アポトーシス蛋白の発現を上昇させ、炎症の更なる増幅と発癌を促進する。一方で、小腸上部（空腸）でのガンキリンは大腸での炎症を抑制する働きがあることが明らかとなった。2 種類の欠損マウス (*Villin-Cre:Gankyrin^{f/f}*, *Cdx2-Cre:Gankyrin^{f/f}*)を用いた実験により、ガンキリンは、主に空腸に存在するパネート細胞が産生する抗菌蛋白デフェンシンの発現を制御し、腸内細菌叢に影響を及ぼし大腸炎を抑制することを示した。実際、クローン病患者において、空腸でのガンキリンの発現の低い症例において、クローン病大腸病変を伴う頻度が高い。このように、炎症性腸疾患の病態において、腸内細菌叢を介する小腸大腸コミュニケーションが関与していることを明らかにした。

大腸癌、前癌病変および非腫瘍部の大腸粘膜でのストレス応答蛋白などの遺伝子発現、遺伝子変異、腸内細菌叢の解析により癌の生物学的悪性度および癌化ストレスの定量化を試みた。大腸粘膜における HSP27 の発現量は発癌リスクの予測に有用である。また Whole transcriptome 解析により、炎症性腸疾患関連大腸癌の再発と 관련된 遺伝子セットを同定した。本研究の成果は大腸癌サーベイランスの効率化につながる。

炎症性腸疾患の治療の最適化が発癌リスクを低下させる。炎症性腸疾患に対するさまざまな治療選択肢の中から、治療効果をあらかじめ予測して、適切な治療選択を行い炎症の慢性化を阻止することが、発癌予防を含めた炎症性腸疾患患者の QOL の向

上に直結する。次世代シーケンサーを用いた解析により、TNF 阻害薬の治療効果を予測する遺伝子セットおよび腸内細菌叢を同定した。炎症性疾患および癌領域における個別医療の実現に向けて、更なるデータの蓄積を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Sakurai T, Nishiyama H, Nagai T, Goto S, Ogata H, Kudo M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Deficiency of Gankyrin in the small intestine is associated with augmented colitis accompanied by altered bacterial composition of intestinal microbiota.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 12-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12876-019-1156-0.	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 Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Nagai T, Komeda Y, Kashida H, Minaga K, Kamata K, Takenaka M, Hagiwara S, Watanabe T, Nishida N, Enoki E, Inoue H, Matsumura I, Kudo M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Usefulness of Ustekinumab for Treating a Case of Myelodysplastic Syndrome-associated Inflammatory Bowel Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2029-2033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2495-18.	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 Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Masaki S, Nagai T, Komeda Y, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Chemotherapy Following Anti-PD-1 Antibody Therapy for Gastric Cancer: A Case of Sclerosing Cholangitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1263-1266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.1981-18.	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 Morita M, Ogawa C, Omura A, Noda T, Kubo A, Matsunaka T, Tamaki H, Shibatoge M, Seno H, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 59
2. 論文標題 The Efficacy of Sonazoid-enhanced Ultrasonography in Decision-making for Liver Abscess Treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 471-477
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2510-18.	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 Takenaka M, Minaga K, Kamata K, Yamao K, Yoshikawa T, Ishikawa R, Okamoto A, Yamazaki T, Nakai A, Omoto S, Komeda Y, Sakurai T, Watanabe T, Nishida N, Chiba Y, Kwon CI, Jeong S, Lee TH, Kudo M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Efficacy of a modified double-guidewire technique using an uneven double lumen cannula (uneven method) in patients with surgically altered gastrointestinal anatomy (with video).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Endosc.	6. 最初と最後の頁 1432-1441.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-019-07228-5.	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 該当する

1. 著者名 Kudo M, Ueshima K, Chan S, Minami T, Chishina H, Aoki T, Takita M, Hagiwara S, Minami Y, Ida H, Takenaka M, Sakurai T, Watanabe T, Morita M, Ogawa C, Wada Y, Ikeda M, Ishii H, Izumi N, Nishida N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E1084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081084.	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 Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S, Aoki T, Minami T, Chishina H, Takita M, Minami Y, Ida H, Takenaka M, Sakurai T, Watanabe T, Morita M, Ogawa C, Hiraoka A, Johnson P, Kudo M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of Baseline ALBI Grade on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib: A Multicenter Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E952.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11070952.	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 Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Sakurai T, Komeda Y, Nagai T, Kitani A, Tajima M, Fuss IJ, Kudo M, Strober W.	4. 巻 31
2. 論文標題 RICK/RIP2 is a NOD2-independent nodal point of gut inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 669-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz045.	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 Tanaka H, Kamata K, Takenaka M, Yoshikawa T, Ishikawa R, Okamoto A, Yamazaki T, Nakai A, Omoto S, Minaga K, Yamao K, Sakurai T, Watanabe T, Nishida N, Chiba Y, Kitano M, Kudo M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for evaluating the response to chemotherapy in pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Liver Dis.	6. 最初と最後の頁 1130-1134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2019.03.015.	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 Yamao K, Takenaka M, Yoshikawa T, Ishikawa R, Okamoto A, Yamazaki T, Nakai A, Omoto S, Kamata K, Minaga K, Hagiwara S, Sakurai T, Nishida N, Chiba Y, Watanabe T, Kudo M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical Safety and Efficacy of Secondary Prophylactic Pegylated G-CSF in Advanced Pancreatic Cancer Patients Treated with mFOLFIRINOX: A Single-center Retrospective Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1993-2002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2234-18.	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 Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Masaki S, Nagai T, Komeda Y, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M	4. 巻 1
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Chemotherapy Following Anti-PD-1 Antibody Therapy for Gastric Cancer: A Case of Sclerosing Cholangitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1981-18	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 Sakurai T, Komeda Y, Nagai T, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Hagiwara S, Watanabe T, Nishida N, Kashida H, Nakagawa K, Kudo M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Gankyrin Contributes to Tumorigenesis and Chemoresistance in Sporadic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestion.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000494969	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 Kameda Y, Watanabe T, Sakurai T, Kono M, Okamoto K, Nagai T, Takenaka M, Hagiwara S, Matsui S, Nishida N, Tsuji N, Kashida H, Kudo M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 1502-1512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v25.i12.1502.	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 Nishida N, Nishimura T, Kaido T, Minaga K, Yamao K, Kamata K, Takenaka M, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Watanabe T, Kudo M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Molecular Scoring of Hepatocellular Carcinoma for Predicting Metastatic Recurrence and Requirements of Systemic Chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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/cancers10100367	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 Yamao K, Kitano M, Takenaka M, Minaga K, Sakurai T, Watanabe T, Kayahara T, Yoshikawa T, Yamashita Y, Asada M, Okabe Y, Hanada K, Chiba Y, Kudo M.	4. 巻 88
2. 論文標題 Outcomes of endoscopic biliary drainage in pancreatic cancer patients with an indwelling gastroduodenal stent: a multicenter cohort study in West Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastrointest Endosc	6. 最初と最後の頁 66-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2018.01.021	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 Kamata K, Takenaka M, Minaga K, Omoto S, Miyata T, Yamao K, Imai H, Nakai A, Tanaka H, Chiba Y, Watanabe T, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Matsumoto I, Takeyama Y, Kitano M, Kudo M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Value of additional endoscopic ultrasonography for surveillance after surgical removal of intraductal papillary mucinous neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dig Endosc	6. 最初と最後の頁 659-666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13176.	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 Okamoto K, Watanabe T, Komeda Y, Okamoto A, Minaga K, Kamata K, Yamao K, Takenaka M, Hagiwara S, Sakurai T, Tanaka T, Sakamoto H, Fujimoto K, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Dysbiosis-Associated Polyposis of the Colon-Cap Polyposis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00918.	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 Nishiyama H, Nagai T, Kudo M, Okazaki Y, Azuma Y, Watanabe T, Goto S, Ogata H, Sakurai T.	4. 巻 495
2. 論文標題 Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 273-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.10.130	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 Sakurai T, Higashitsuji H, Kashida H, Watanabe T, Komeda Y, Nagai T, Hagiwara S, Kitano M, Nishida N, Abe T, Kiyonari H, Itoh K, Fujita J, Kudo M	4. 巻 8
2. 論文標題 The oncoprotein gankyrin promotes the development of colitis-associated cancer through activation of STAT3.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24762-24776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.14983.	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 Sakurai T, Adachi T, Kono M, Arizumi T, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Watanabe T, Nishida N, Kashida H, Kudo M	4. 巻 93
2. 論文標題 Prophylactic Suturing Closure Is Recommended after Endoscopic Treatment of Colorectal Tumors in Patients with Antiplatelet/Anticoagulant Therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 27-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000481226.	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 Sakurai T, Yada N, Hagiwara S, Arizumi T, Minaga K, Kamata K, Takenaka M, Minami Y, Watanabe T, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 108
2. 論文標題 Gankyrin induces STAT3 activation in tumor microenvironment and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1996-2003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13341	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 Sakurai T, Kashida H, Komeda Y, Nagai T, Hagiwara S, Watanabe T, Kitano M, Nishida N, Fujita J, Kudo M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Stress Response Protein RBM3 Promotes the Development of Colitis-associated Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 57-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MIB.0000000000000968.	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 Hagiwara S, Nishida N, Park AM, Komeda Y, Sakurai T, Watanabe T, Kudo M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Contribution of C1485T mutation in the HBx gene to human and murine hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10570-0.	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 Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, Kono M, Nagai T, Asakuma Y, Hagiwara S, Matsui S, Watanabe T, Chikugo T, Kudo M.	4. 巻 112
2. 論文標題 A Case of Type II Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma in a Patient With Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ajg.2017.56	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 Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Ida H, Sakurai T, Nishida N, Strober W, Kudo M.	4. 巻 198
2. 論文標題 Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 3886-3896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700060	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 Kamata K, Takenaka M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M.	4. 巻 87
2. 論文標題 Impact of avascular areas, as measured by contrast-enhanced harmonic EUS, on the accuracy of FNA for pancreatic adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastrointest Endosc	6. 最初と最後の頁 158-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2017.05.052.	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 Kono M, Komeda Y, Sakurai T, Okamoto A, Minaga K, Kamata K, Hagiwara S, Inoue H, Enoki E, Matsumura I, Watanabe T, Kudo M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Induction of Complete Remission by Azacitidine in a Patient with Myelodysplastic Syndrome-Associated Inflammatory Bowel Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis	6. 最初と最後の頁 499-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjx170.	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 櫻井俊治
2. 発表標題 "up-to-date"クローン病診療
3. 学会等名 第57回日本小腸学会学術集会アフタヌーンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井知行、櫻井俊治、西山拓輝、緒方博之、工藤正俊
2. 発表標題 小腸におけるガンキリンは腸内細菌叢および大腸炎に影響する
3. 学会等名 第56回日本消化器免疫学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡元寿樹、櫻井俊治、今野元博
2. 発表標題 胃癌実臨床における免疫チェックポイント阻害薬の有効性と安全性
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井俊治、工藤正俊
2. 発表標題 腸内細菌叢とがん
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田頼晃、櫻井俊治、工藤正俊
2. 発表標題 大腸ポリープ識別のためのAI（人工知能）を用いた拡大内視鏡実施下CNNシステムによるコンピューター自動診断
3. 学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田頼晃、櫻井俊治、工藤正俊
2. 発表標題 ヒマシ油ブースター使用による大腸カプセル内視鏡検査の前処置軽減の取り組み:pilot study
3. 学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会パネルディスカッション
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakurai T, Nagai T, Kudo M
2. 発表標題 Gankyrin in the small intestine controls colonic microbiota and attenuates colitis.
3. 学会等名 第26回日本消化器関連学会週間 (JDDW2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野匡志、櫻井俊治、今野元博、工藤正俊
2. 発表標題 胃癌における免疫チェックポイント阻害剤の有効性と副作用
3. 学会等名 第92回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井俊治、工藤正俊
2. 発表標題 Stress response protein RBM3 promotes the development of colitis-associated cancer.
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 櫻井俊治、坂井和子、西尾和人、工藤正俊
2. 発表標題 Gankyrin in the small intestine controls colonic microbiota and attenuates colitis
3. 学会等名 化学コミュニケーションのフロンティア 第1回国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakurai T, Sakai K, Kashida H, Nishio K, Kudo M
2. 発表標題 Surveillance colonoscopy for ulcerative colitis; Up-to-date procedure and therapeutic strategy
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻井俊治 工藤正俊
2. 発表標題 STAT3を標的とした分子標的薬の治療効果予測
3. 学会等名 第15回 日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻井俊治 工藤正俊
2. 発表標題 STAT3を標的とした分子標的薬の治療効果予測
3. 学会等名 第103回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Jun Fujita, Toshiharu Sakurai	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 244
3. 書名 Human Cell Transformation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

市民公開講座開催時（大阪、2019年9月1日）に、市民の方々（約100名）に対して、炎症性腸疾患の解説を行い、関連領域の紹介を行った。

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	工藤 正俊 (KUDO Masatoshi) (10298953)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	