

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10602

研究課題名(和文) 癌幹細胞に発現するTRPV2チャンネルを標的とした食道癌新規治療法の開発

研究課題名(英文) Expression and role of TRPV2 in esophageal squamous cell carcinoma and cancer stem cells.

研究代表者

塩崎 敦 (Shiozaki, Atsushi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40568086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌細胞株TE4、TE8から癌幹細胞を抽出・培養し、遺伝子発現をmicroarrayにより解析したところ、TRPV2の高発現と、その阻害剤トラニラストの癌幹細胞増殖抑制効果を確認した。食道癌組織におけるTRPV2発現を解析すると、高発現群の予後が有意に不良であった。TRPV2高発現細胞株：TE15、KYSE170にTRPV2 siRNAを導入すると、細胞増殖抑制、アポトーシス増強、細胞遊走・浸潤能抑制効果が確認できた。TRPV2 siRNAを導入したTE15細胞株の遺伝子発現変化をmicroarrayにより網羅的に解析したところ、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達系に遺伝子発現変化を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRPV2が食道扁平上皮癌幹細胞において高発現し、その阻害剤であるトラニラストが癌幹細胞特異的に抑制効果を示すことを新たに見出した。トラニラストは抗アレルギー剤、ケロイド・肥厚性瘢痕の予防・治療薬として臨床で用いられている薬剤であり、その抗腫瘍効果を明らかにしたことの社会的意義は大きいと考えられる。また、TRPV2のWnt/ β -カテニンシグナル伝達系を介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Cells exhibiting strong ALDH1A1 activity were isolated from TE4 and TE8 esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cells by cell sorting, and cancer stem cells (CSCs) were generated with the sphere formation assay. Microarray analysis revealed TRPV2 was upregulated in CSCs, and its inhibitor tranilast effectively decreased the number of tumorspheres. An immunohistochemical analysis revealed a relationship between strong TRPV2 expression and a poor prognosis in ESCC patients. TRPV2 was overexpressed in TE15 and KYSE170 cells, and TRPV2 depletion with siRNA suppressed cell proliferation, cell cycle progression, and invasion/migration, and induced apoptosis. A pathway analysis of microarray data revealed that TRPV2 depletion down-regulated WNT/ β -catenin signaling-related genes. These results provide an insight into the role of TRPV2 as a biomarker, and that its specific inhibitor, tranilast, has potential as a targeted therapeutic agent against ESCC.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌組織は幹細胞能力と癌形成能をあわせ持つ少数の癌幹細胞により形成・維持されることが解明され、癌の増大・転移・再発への関与が報告されている。癌幹細胞は通常の抗癌剤に抵抗性を示すことが多く、癌幹細胞を標的とした治療開発は癌克服のための最重要課題である。最近の研究により、イオン輸送体が細胞生命機能維持に重要な役割をもつことが報告され、癌の治療標的としても注目されている。我々の教室では、細胞生理学的なアプローチを食道癌診断・治療に応用すべく、様々なイオン輸送体発現・制御に焦点をあてた研究を進めてきた。癌幹細胞は低酸素状態に存在することから、細胞内イオン濃度・pH維持に関わる膜輸送体の発現がさらに亢進している可能性が示唆される。しかしながら、癌幹細胞におけるイオン輸送体発現解析や、細胞内イオン濃度制御を治療に応用する試みは世界的にもなされていない。

2. 研究の目的

我々はこれまで、食道癌におけるイオン輸送体発現・機能解析を進める過程で、カルシウム透過性陽イオンチャネル TRPV2 が癌幹細胞特異的に高発現することを見出した。本研究では、食道癌における TRPV2 の発現機能解析を行うとともに、"癌幹細胞特異的に発現した TRPV2 の制御により、食道癌の進展が抑制できる" という実験仮説の検証を行う。その結果から、細胞内イオン環境変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、TRPV2 阻害薬；トラニラストによる、食道癌に対する斬新な治療概念を構築することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト食道癌細胞株を用いた癌幹細胞の作製

ヒト食道癌細胞株 (TE4, TE8) を ALDEFLUOR kit (STEMCELL Technologies Inc) で処理し、ALDH 高発現細胞を cell sorter SH800 (SONY) を用いて sorting する。その後、非接着プレート、無血清培地に EGF, b-FGF, B27 supplement を加えて培養し、sphere 形成能を有する細胞のみを分離する。

(2) 癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と、阻害剤による増殖抑制効果の検証

作製した癌幹細胞と親株での遺伝子発現を microarray を用いた網羅的解析により比較検討する。その結果より、癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体を同定する。その中から特に、有用な因子にターゲットを絞り解析を進める。癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の阻害剤による増殖抑制効果・sphere 形成能抑制効果を親株・癌幹細胞株で比較検討し、選択的効果の有無を検証すると共に、そのメカニズムの解明を試みる。

(3) ヒト食道癌組織における TRPV2 の発現解析

手術臨床標本のヒト食道癌組織パラフィンブロックを用い、TRPV2 に対する免疫染色により発現レベルを解析すると共に、組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移度等の種々の臨床病理学的因子や、予後・再発形式との相関を解析する。

(4) ヒト食道癌細胞株における TRPV2 を介する細胞周期・アポトーシス・細胞遊走浸潤能制御機構の解明

ヒト食道扁平上皮癌細胞株に TRPV2 siRNA を導入し、細胞周期解析 (フローサイトメトリー；PI 染色)・アポトーシス解析 (フローサイトメトリー；PI/アネキシン V 二重染色)・細胞遊走浸潤能解析 (Boyden Chamber) を行うと共に、関連蛋白の発現変化を解析する。

(5) ヒト食道癌細胞株における TRPV2 を介するシグナル伝達制御機構の解明

ヒト食道扁平上皮癌細胞株に TRPV2 siRNA を導入し、導入後の遺伝子発現変化を microarray を用いて網羅的に解析する。また、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (Ingenuity Systems, Qiagen, Redwood City, CA) を用い、関連シグナル伝達経路を解析する。

4. 研究成果

(1) 食道扁平上皮癌細胞株 (TE4, TE8) から、ALDH 高発現細胞を sorting 後、sphere 形成能を有する細胞のみを分離し、癌幹細胞を培養した。癌幹細胞における ALDH1 蛋白・mRNA の高発現をウェスタンブロット法・定量的 RT-PCR で確認した。また、抽出された癌幹細胞における抗癌剤耐性能 (CDDP)、再分化能も確認した。

(2) 次に、作製した癌幹細胞と親株での遺伝子発現を microarray を用いた網羅的解析により比較検討した。癌幹細胞株において 50 種もの膜蛋白関連遺伝子が高発現となっていることを確認した。癌幹細胞に高発現するイオン輸送体の中から、Ca²⁺透過性陽イオンチャネルである TRPV2 チャネルに着目し、さらに解析を進めた。TRPV2 の選択的阻害剤であるトラニラストが、癌幹細胞特異的に、増殖抑制効果・sphere 形成能抑制効果を示すことを明らかにした。また、親株をトラニラストで処理したところ、ALDH 発現が抑制されることを確認した。

(3) ヒト食道癌組織(62例)におけるTRPV2の発現レベルを解析した。扁平上皮癌組織において、細胞膜・細胞質にTRPV2発現が確認された(図1)。TRPV2発現をスコア化し、臨床症例を二群化して比較したところ、TRPV2高発現群の予後が有意に不良であった(図2)。

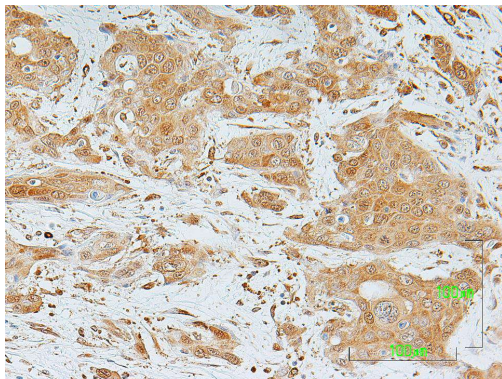


図1 食道癌組織におけるTRPV2発現

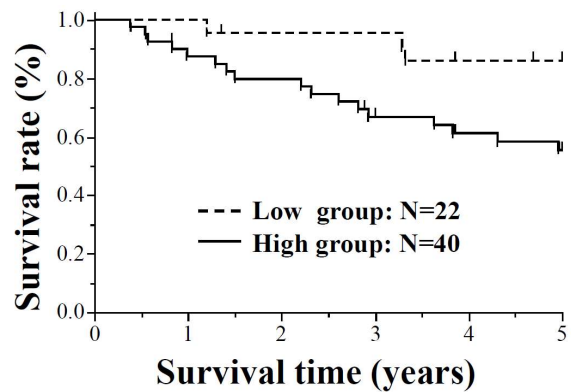


図2 TRPV2発現レベルと予後

(4) 種々のヒト食道癌細胞株におけるTRPV2発現を解析し、TE15、KYSE170におけるTRPV2の高発現を確認した。両細胞株において、TRPV2 siRNAをトランスフェクションしたところ(図3)、細胞増殖抑制効果(図4) G0/G1停止効果(図5)、アポトーシス増強効果(図6)を認めた。また、TRPV2 siRNAの導入により、細胞遊走・浸潤能が抑制されることを確認した(図7)。更に、TRPV2のノックダウンにより、EMT関連蛋白であるSnailの低下と、Apoptosis関連蛋白であるCleaved Caspase3の増加が確認された。

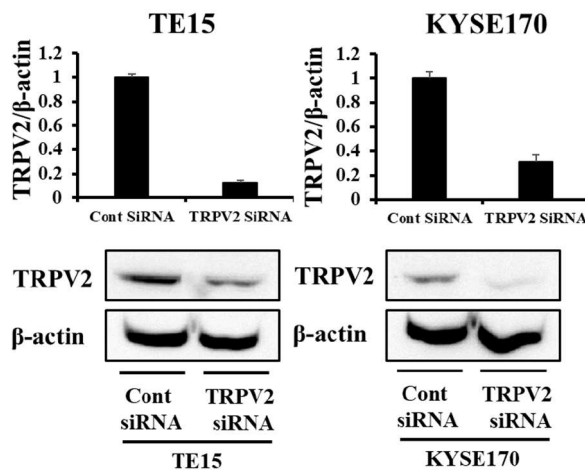


図3 食道癌細胞株におけるTRPV2 siRNA導入

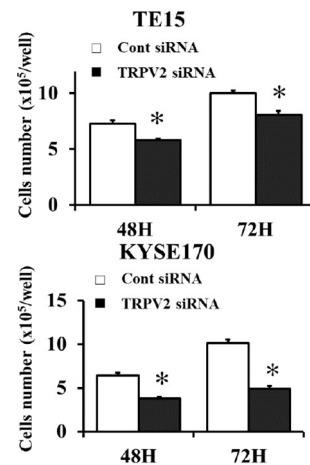


図4 TRPV2 KDによる細胞増殖抑制

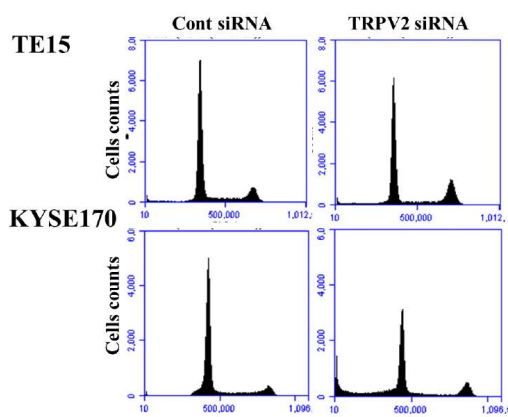
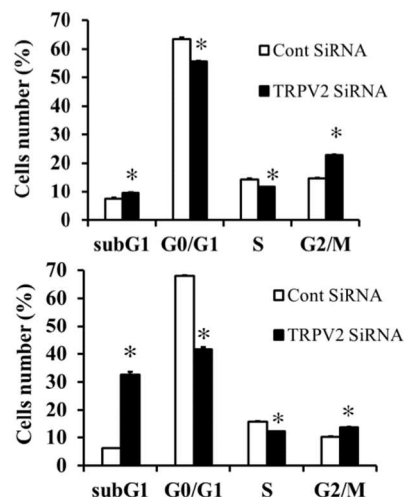


図5 TRPV2 KDによるG0/G1停止



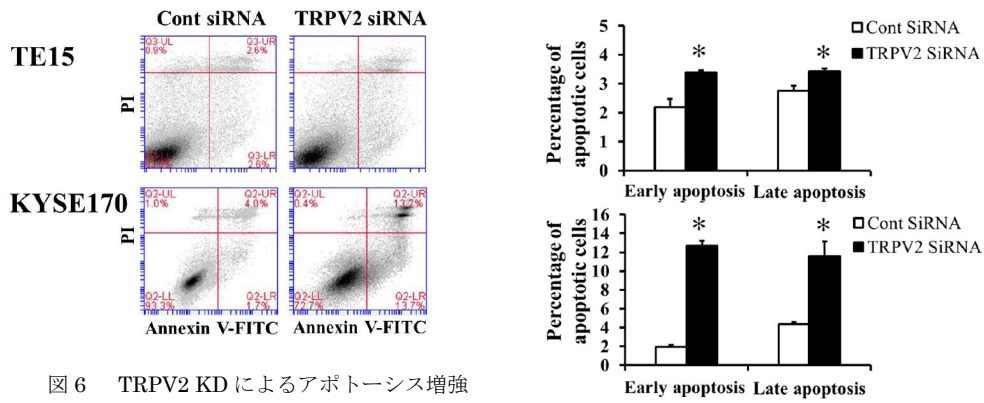


図6 TRPV2 KDによるアポトーシス増強

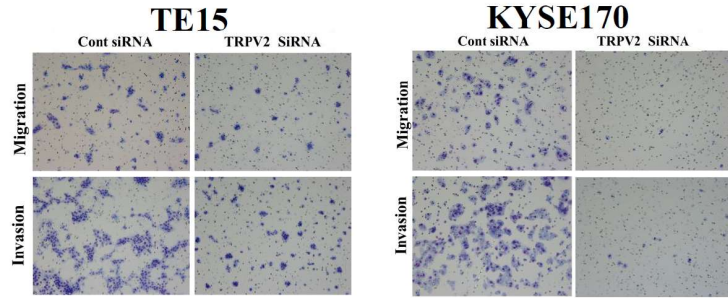


図7 TRPV2 KDによる細胞遊走・浸潤能抑制

(5) TRPV2 siRNAを導入したTE15細胞株の遺伝子発現変化をmicroarrayにより網羅的に解析した。Ingenuity Pathway Analysisの結果では、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達系に遺伝子発現変化を認めた(図8)。同様の遺伝子発現変化は、KYSE170においても確認された(図9)。

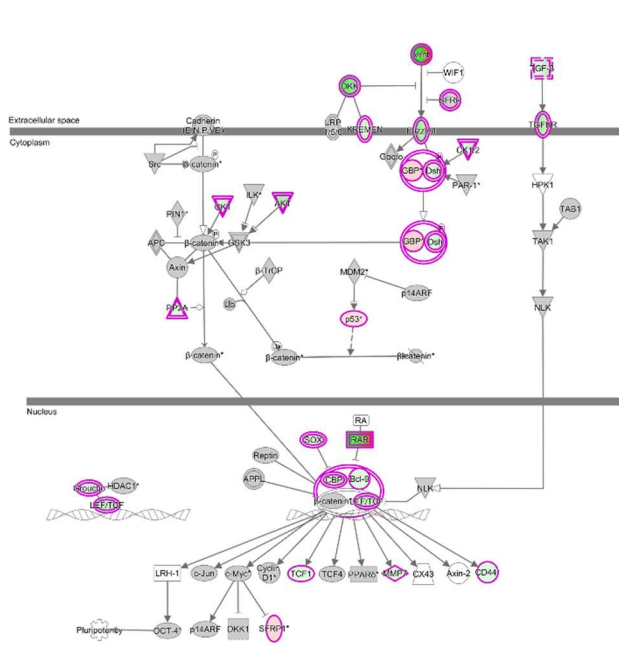


図8 TRPV2 KDとWnt/ β -カテニンシグナル伝達系

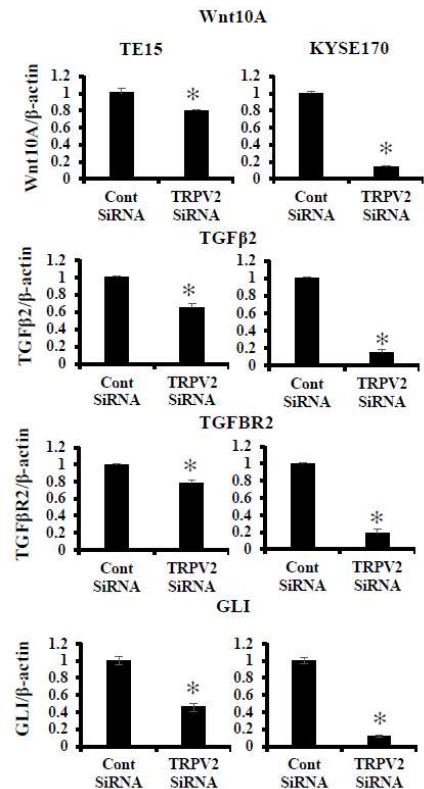


図9 TRPV2 KDと遺伝子発現変化

以上より、食道癌幹細胞におけるTRPV2の高発現を見出し、その阻害薬を用いた選択的制御により、癌幹細胞特異的な治療への応用が可能であることを証明した。また、TRPV2のWnt/ β -カテニンシグナル伝達系を介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。

これらの研究成果は英文論文にまとめて発表した(J Gastroenterol.2018, Sci Rep. 2019)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kudou M, Shiozaki A, Yamazato Y, Katsurahara K, Kosuga T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 9
2. 論文標題 The expression and role of TRPV2 in esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16055
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-52227-0.	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 Shiozaki A, Yamazato Y, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 55
2. 論文標題 Effect of low temperature on the regulation of cell volume after hypotonic shock in gastric cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 905-914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2019.4853.	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 Katsurahara K, Shiozaki A, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 -
2. 論文標題 ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	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） 10.1245/s10434-020-08368-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 Konishi T, Shiozaki A, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 189
2. 論文標題 LRRC8A Expression Influences Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 1973-1985
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2019.06.006.	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 Shiozaki Atsushi, Ariyoshi Yosuke, Iitaka Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Konishi Tomoki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hiroataka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Ichikawa Daisuke, Otsuji Eigo	4. 巻 22
2. 論文標題 Functional analysis and clinical significance of sodium iodide symporter expression in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 473 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-0874-2	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 Shiozaki A, Hikami S, Ichikawa D, Kosuga T, Shimizu H, Kudou M, Yamazato Y, Kobayashi T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E	4. 巻 9
2. 論文標題 Anion exchanger 2 suppresses cellular movement and has prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 25993 ~ 26006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25417	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 Yamazato Yuzo, Shiozaki Atsushi, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hiroataka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 9
2. 論文標題 Aquaporin 1 suppresses apoptosis and affects prognosis in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 29957 ~ 29974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25722	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 Kobayashi Toshiyuki, Shiozaki Atsushi, Nako Yoshito, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hiroataka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 9
2. 論文標題 Chloride intracellular channel 1 as a switch among tumor behaviors in human esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23237 ~ 23252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25296	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 KONISHI TOMOKI, SHIOZAKI ATSUSHI, FUJIWARA HITOSHI, KONISHI HIROTAKA, TAKEMOTO KENICHI, KUDOU MICHIIHIRO, SHODA KATSUTOSHI, ARITA TOMOHIRO, KOSUGA TOSHIYUKI, MORIMURA RYO, MURAYAMA YASUTOSHI, KURIU YOSHIAKI, IKOMA HISASHI, KUBOTA TAKESHI, NAKANISHI MASAYOSHI, OKAMOTO KAZUMA, OTSUJI EIGO	4. 巻 38
2. 論文標題 Comparison of Feeding Jejunostomy via Gastric Tube Versus Jejunum After Esophageal Cancer Surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4941 ~ 4945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12811	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 KATSURAHARA KEITA, SHIOZAKI ATSUSHI, FUJIWARA HITOSHI, KONISHI HIROTAKA, KUDOU MICHIIHIRO, SHODA KATSUTOSHI, ARITA TOMOHIRO, KOSUGA TOSHIYUKI, MORIMURA RYO, MURAYAMA YASUTOSHI, KURIU YOSHIAKI, IKOMA HISASHI, KUBOTA TAKESHI, NAKANISHI MASAYOSHI, OKAMOTO KAZUMA, OTSUJI EIGO	4. 巻 38
2. 論文標題 Relationship Between Postoperative CRP and Prognosis in Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6513 ~ 6518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13016	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 Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Ichikawa Daisuke, Fujiwara Hitoshi, Shimizu Hiroki, Ishimoto Takeshi, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Okamoto Kazuma, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 53
2. 論文標題 Esophageal cancer stem cells are suppressed by tranilast, a TRPV2 channel inhibitor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 197 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1338-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 Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Ichikawa Daisuke, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 8
2. 論文標題 Expression and role of anion exchanger 1 in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 17921 ~ 17935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.14900	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 Shiozaki Atsushi, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 67
2. 論文標題 Regulation of osmolality for cancer treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 353 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0528-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 Ariyoshi Yosuke, Shiozaki Atsushi, Ichikawa Daisuke, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 8
2. 論文標題 Na ⁺ /H ⁺ exchanger 1 has tumor suppressive activity and prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2209 ~ 2223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.13645	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 Kosuga Toshiyuki, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Yamazato Yuzo, Ichikawa Daisuke, Komatsu Shuhei, Konishi Hirotaka, Okamoto Kazuma, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Morimura Ryo, Murayama Yasutoshi, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Nakanishi Masayoshi, Fujiwara Hitoshi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 8
2. 論文標題 Blockade of potassium ion transports enhances hypotonicity-induced cytotoxic effects in gastric cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 101394 ~ 101405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.20736	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 Kudou Michihiro, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Ichikawa Daisuke, Konishi Hirotaka, Morimura Ryo, Komatsu Shuhei, Ikoma Hisashi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 50
2. 論文標題 Heat shock exerts anticancer effects on liver cancer via autophagic degradation of aquaporin 5	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1857 ~ 1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2017.3940	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 S, Shiozaki A, Ichikawa D, Hikami S, Kosuga T, Konishi H, Komatsu S, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Otsuji E.	4. 巻 37
2. 論文標題 Transient Receptor Potential Melastatin 7 as an Independent Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.11429	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 Hikami Shoichiro, Shiozaki Atsushi, Kitagawa-Juge Maki, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hiroataka, Komatsu Shuhei, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 62
2. 論文標題 The Role of cIAP1 and XIAP in Apoptosis Induced by Tumor Necrosis Factor Alpha in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 652 ~ 659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-016-4430-9	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 Tanaka Sachie, Miyazaki Hiroaki, Shiozaki Atsushi, Ichikawa Daisuke, Otsuji Eigo, Marunaka Yoshinori	4. 巻 42
2. 論文標題 Cytosolic Cl- Affects the Anticancer Activity of Paclitaxel in the Gastric Cancer Cell Line, MKN28 Cell	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 68 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000477116	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 Shiozaki Atsushi, Fujiwara Hitoshi, Konishi Hiroataka, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Morimura Ryo, Murayama Yasutoshi, Komatsu Shuhei, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Nakanishi Masayoshi, Ichikawa Daisuke, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 14
2. 論文標題 Hand-assisted technique beneficial for laparoscopic transhiatal esophagectomy with en-bloc dissection of middle and lower mediastinal lymph nodes: roles of the operator 's left hand	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 138 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-016-0557-1	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 Kudou M, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Shoda K, Arita T, Kosuga T, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Okamoto K, Dohi O, Konishi H, Naito Y, Otsuji E.	4. 巻 37
2. 論文標題 Efficacy of Additional Surgical Resection After Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 5301 ~ 5307
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 Shimizu H, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Kosuga T, Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, Otsuji E.	4. 巻 37
2. 論文標題 Short- and Long-term Progress of Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis After Subtotal Esophagectomy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 2019 ~ 2023
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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加藤俊治、塩崎敦、山里有三、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原育、岡本和真、岸本光夫、森村玲、生駒久視、村山康利、栗生宜明、中西正芳、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるTRPV2発現の臨床病理学的意義についての検討
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西智規、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原育、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 膀胱幹細胞における4-aminopyridineの抗腫瘍効果について
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A) 発現と機能解析
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葛原啓太、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAno9発現の意義
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林利行、塩崎敦、工藤道弘、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、小松周平、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、小西英一、大辻英吾。
2. 発表標題 ヒト食道扁平上皮癌におけるNa ⁺ /K ⁺ -ATPase発現と役割
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 満田雅人、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCLC-2 (Chloride Channel protein 2) 発現の意義
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本順久、塩崎敦、工藤道弘、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の発現の意義
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村慶、塩崎敦、小菅敏幸、山里有三、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 胃癌細胞の低浸透圧処理後容積変化における低温刺激の影響
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小菅敏幸、塩崎敦、工藤道弘、飯高大介、小林利行、竹本健一、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、岡本和真、藤原斉、小松周平、市川大輔、大辻英吾。
2. 発表標題 低浸透圧による細胞容積制御を介した胃癌細胞へのパクリタキセル取り込み増強効果
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keita Katsurahara, Atsushi Shiozaki, Michihiro Kudou, Katsutoshi Shoda, Tomohiro Arita, Toshiyuki Kosuga, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yasutoshi Murayama, Takeshi Kubota, Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji.
2. 発表標題 High CD44 gastric cancer stem cells are suppressed by voltage gated Ca ²⁺ channel blocker.
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 Yoshihisa Matsumoto, Michihiro Kudou, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Ryo Morimura, Yasutoshi Murayama, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji.
2. 発表標題 The development of novel targeted therapies to over-expressed ion transporters in esophageal cancer stem cells.
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 塩崎敦、有吉要輔、小菅敏幸、工藤道弘、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 胃癌におけるヨウ化ナトリウム共輸送体のIFNシグナルを介する腫瘍制御機構の解明
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩崎敦、工藤道弘、藤原斉、小西博貴、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌幹細胞特異的に発現するion channelの同定と新規標的治療への応用
3. 学会等名 JDDW2018 (第16回日本消化器外科学会大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩崎敦、樋上翔一郎、小菅敏幸、工藤道弘、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAnion exchanger 2の細胞遊走能制御機構の解明
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葛原啓太、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌幹細胞に高発現する TRPV2 を標的とした新たな治療方法の開発
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本順久、塩崎敦、小林利行、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における Na ⁺ /K ⁺ -ATPase の発現意義
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山里有三、塩崎敦、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における Aquaporin 1 の発現機能
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林利行、塩崎敦、名幸義人、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における CLIC1 の発現意義と機能解析
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西智規、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌における Leucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRR8A) 発現の臨床的意義について
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 満田雅人、塩崎敦、山里有三、小菅敏幸、庄田勝俊、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾 .
2. 発表標題 胃癌細胞における低温刺激がもたらすRegulatory Volume Decrease (RVD) への影響 .
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Shiozaki, Yosuke Ariyoshi, Toshiyuki Kosuga, Michihiro Kudou, Katsutoshi Shoda, Tomohiro Arita, Hiroataka Konishi, Shuhei Komatsu, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Yoshinori Marunaka, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Functional analysis and prognostic value of sodium iodide symporter (NIS) in gastric 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 有吉要輔、塩崎敦、市川大輔、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、小松周平、生駒久視、栗生宜明、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾 .
2. 発表標題 胃癌におけるsodium iodide symporter(NIS)の機能とその臨床病理学的意義 .
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小菅敏幸、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、市川大輔、小松周平、小西博貴、有田智洋、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、中西正芳、岡本和真、藤原斉、大辻英吾。
2. 発表標題 肝癌における温熱刺激によるAquaporin5制御を介した抗腫瘍効果。
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小西智規、塩崎敦、工藤道弘、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、小松周平、栗生宜明、生駒久視、中西正芳、市川大輔、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道癌におけるanion exchanger 1(AE1)の発現と役割。
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林利行、塩崎敦、市川大輔、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、小松周平、栗生宜明、生駒久視、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCLIC1 (Chloride Intracellular Channel-1) 発現の意義。
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山里有三、塩崎敦、市川大輔、小西智規、小林利行、有吉要輔、樋上翔一郎、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、小菅敏幸、森村玲、村山康利、小松周平、栗生宜明、生駒久視、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAquaporin1発現の臨床病理学的意義。
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩崎敦、樋上翔一郎、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、小松周平、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、丸中良典、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAnion Exchanger 2の発現・機能解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有吉要輔、塩崎敦、市川大輔、飯高大介、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、丸中良典、大辻英吾。
2. 発表標題 食道癌におけるsodium iodide symporterの発現とその意義
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林利行、塩崎敦、小菅敏幸、名幸義人、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCLIC1(Chloride Intracellular Channel-1)の発現と役割
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小西智規、塩崎敦、有吉要輔、飯高大輔、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、丸中良典、大辻英吾。
2. 発表標題 胃癌におけるNISの発現と機能
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 工藤道弘、塩崎敦、小菅敏幸、有田智洋、庄田勝俊、中西正芳、栗生宜明、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、丸中良典、大辻英吾。
2. 発表標題 食道癌幹細胞のイオン輸送体を標的とした治療法の開発
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山里有三、塩崎敦、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAquaporin1の発現と予後との検討
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小菅敏幸、塩崎敦、工藤道弘、山里有三、小松周平、小西博貴、有田智洋、村山康利、窪田健、岡本和真、藤原斉、中西正芳、大辻英吾。
2. 発表標題 胃癌におけるカリウムイオン輸送遮断による低浸透圧殺細胞増強効果
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	大辻 英吾 (Otsuji Eigo) (20244600)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	