

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：17K10710

研究課題名(和文) 膵癌幹細胞におけるクロライドイオン輸送体の発現機能解析と分子標的治療への応用

研究課題名(英文) Expression and activity of ion transporters in pancreatic cancer stem cells.

研究代表者

當麻 敦史 (Toma, Atsushi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30516191

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)：ヒト膵癌細胞株PK59からALDH1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。作製した癌幹細胞株と親株の遺伝子発現をmicroarrayで比較検討したところ、57種のイオンチャネルが癌幹細胞において高発現していた。その中から、電位依存性カリウムチャネル(Kv)に着目し、その阻害薬である4-aminopyridine (4-AP)が癌幹細胞株特異的に増殖抑制効果を示すことを明らかにした。更に、親株を4-APで処理するとALDH1発現が抑制されること、4-AP処理した親株をヌードマウスに皮下接種すると、皮下腫瘍の成長が有意に抑制されることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電位依存性カリウムチャネルが膵癌幹細胞において高発現し、その阻害剤である4-aminopyridine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。4-aminopyridineは多発性硬化症に対し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。

研究成果の概要(英文)：Cells exhibiting strong ALDH1 activity were isolated from PK59 pancreatic cancer cells by cell sorting, and cancer stem cells (CSCs) were then generated with the sphere formation assay. The gene expression profiles of CSCs were examined by microarray analysis, and the expression of 57 genes related to ion channels, including voltage-gated potassium channel (Kv), was upregulated. The Kv inhibitor, 4-aminopyridine (4-AP) was more cytotoxic at a lower concentration in CSCs than in non-CSCs, and effectively decreased the number of tumorspheres. Furthermore, 4-AP significantly decreased the cell population that strongly expressed ALDH1 among PK59 cells. In a xenograft model in nude mice, injection of PK59 cells treated with 4-AP resulted in significantly smaller tumor volumes than those of nontreated cells. These results suggest that Kv is involved in the maintenance of CSCs, and that its specific inhibitor, 4-AP, has potential as a targeted therapeutic agent against pancreatic carcinoma.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、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。我々はこれまで、消化器癌細胞株において、細胞内クロライドイオンが細胞周期制御シグナルを伝播するメッセンジャーとして機能することを明らかにした。一方、近年、癌組織は幹細胞能力と癌形成能を合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。しかしながら、膵癌幹細胞におけるイオン輸送体発現解析や、膵癌幹細胞内イオン濃度制御を治療に応用する試みは全くなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、“癌幹細胞特異的に発現したイオン輸送体の制御により、膵癌幹細胞の増殖が抑制できる”という実験仮説の検証を行う。その結果から、癌幹細胞内イオン濃度変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、イオン輸送体阻害薬を用いた、膵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) ヒト膵癌細胞株を用いた癌幹細胞の作製

ヒト膵癌細胞株 (PK59) を ALDEFUOR 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

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。

(3) 癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体を標的とした、増殖抑制効果の検証

癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体阻害剤を用いること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。

(4) *in vivo* における、イオン輸送体制御による皮下腫瘍成長抑制効果の検討

イオン輸送体阻害剤で処理したヒト膵癌細胞をヌードマウスの皮下に接種し、皮下腫瘍モデルを作製。薬剤処理の有無別に、皮下腫瘍径・重量・生存曲線を比較解析する。

4. 研究成果

(1) まず、膵癌細胞株 (PK59) 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 (図 1, 2)。癌幹細胞における ALDH1 mRNA の高発現を定量的 RT-PCR で確認した (図 3)。また、抽出された癌幹細胞における、再分化能、抗癌剤耐性能 (5-FU) も確認した (図 4, 5)。

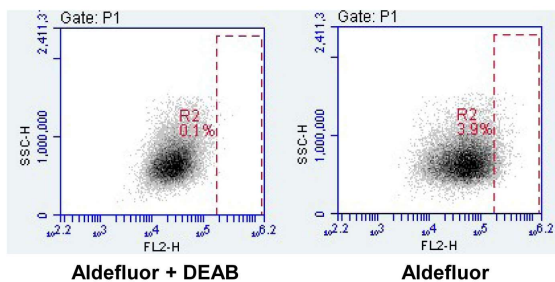


図 1 ALDH 高発現細胞の sorting (PK59 細胞)



図 2 Sphere 形成能を有する細胞を分離

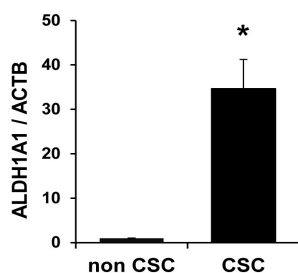


図 3 癌幹細胞における ALDH1 mRNA 発現

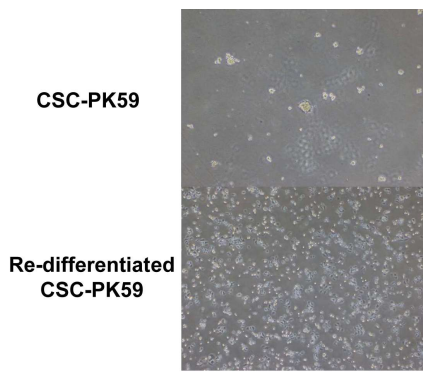


図4 癌幹細胞の再分化能

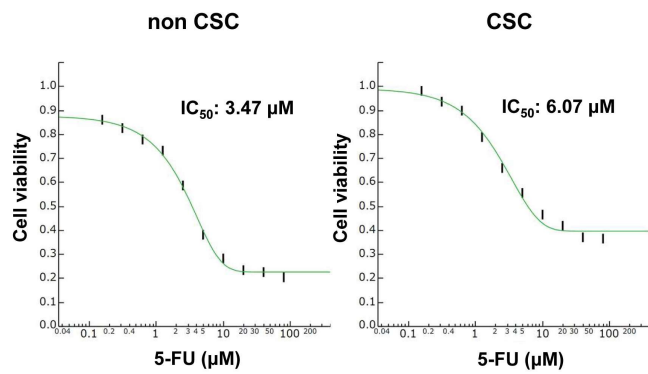


図5 癌幹細胞の5-FU 耐性

(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。SOX2, ALDH1A1, CXCR4 などの癌幹細胞マーカーが癌幹細胞株で上昇していることを確認した。また、癌幹細胞株において 57 種ものイオンチャネル関連遺伝子が高発現となっていることを確認した。その中に、KCNB1, KCNC1, KCND1 等の電位依存性カリウムチャネルが含まれていることを見出した。KCNB1, KCNC1, KCND1 の癌幹細胞における高発現については、定量的 RT-PCR で再確認した (図 7)。

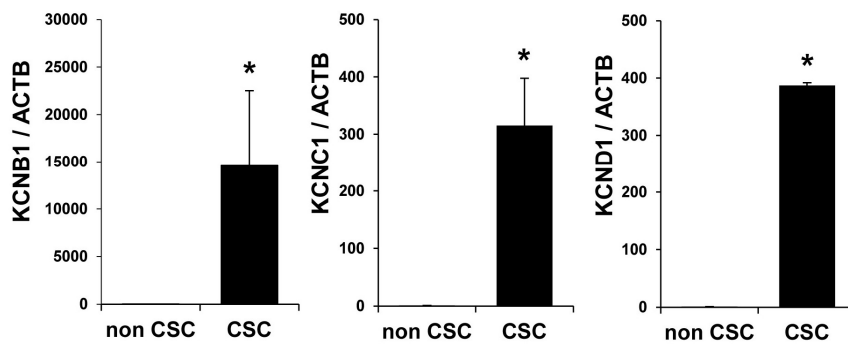


図7 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネルの高発現

(3) 癌幹細胞に高発現するイオン輸送体の中から、電位依存性カリウムチャネルに着目し、さらに解析を進めた。電位依存性カリウムチャネルの選択的阻害剤である 4-aminopyridine 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 (図 8,9)。また、親株を 4-aminopyridine で処理したところ、ALDH 発現が抑制されることを確認した (図 10)。

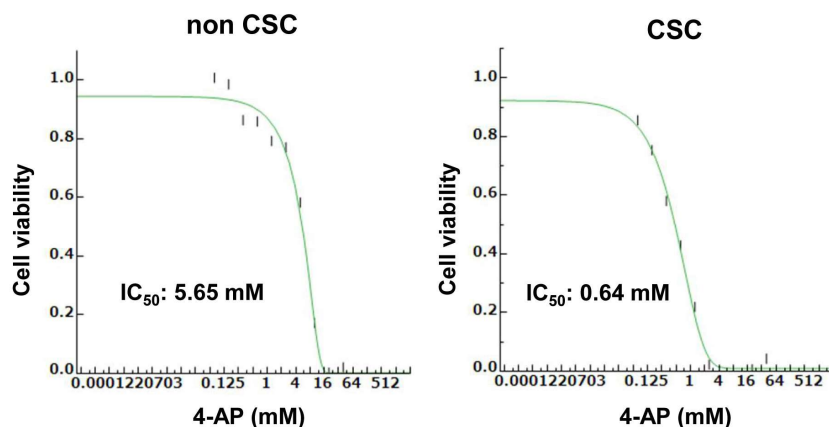


図8 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネル阻害剤 (4-aminopyridine) の感受性

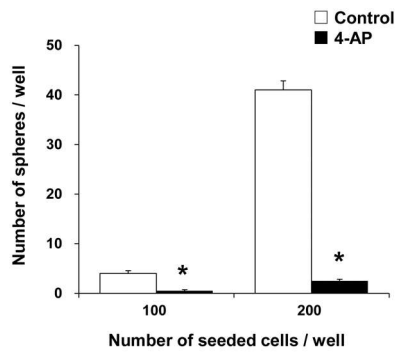


図 9 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャンネル阻害剤 (4-aminopyridine) の感受性

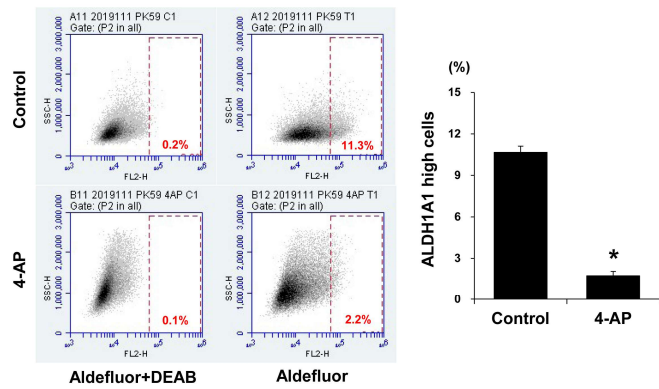


図 9 4-aminopyridine 処理後の ALDH1

(4) PK59 細胞を 4-aminopyridine で処理後、ヌードマウスに皮下接種したところ、皮下腫瘍の成長が有意に抑制された (図 11)

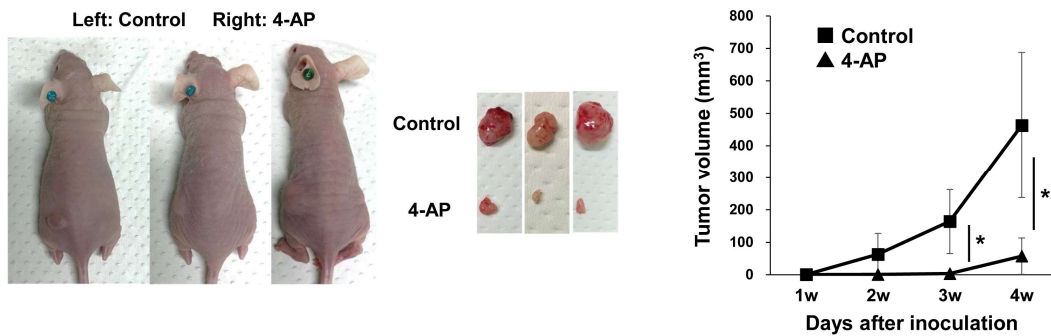


図 10 4-aminopyridine 処理による皮下腫瘍成長抑制効果

以上より、癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体が多く存在することを見出し、イオン輸送体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。

これらの研究成果は英文論文にまとめて現在投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7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 Ochiai T, Inoue H, Watanabe N, Ito H, Toma A, Morimura R, Ikoma H, Otsuji E.	4. 巻 89
2. 論文標題 Outcome of a second hepatectomy in octogenarians with hepatocellular carcinoma recurrence: single centre's experience.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ANZ J Surg. 1270	6. 最初と最後の頁 1270-1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ans.15330.	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 Takemoto K, Harada K, Toma A, Imura T, Ochiai T, Otsuji E.	4. 巻 47
2. 論文標題 Case of a 5mm Rectal Neuroendocrine Tumor(G1)with Lymph Node Metastasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 652-654
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 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 MICHIIRO, 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/anticanres.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 MICHIIRO, 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/anticanres.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 井上 博之、當麻 敦史、渡邊 信之、伊藤 博士、落合 登志哉、大辻 英吾	4. 巻 115
2. 論文標題 直腸転移をともなう進行胆?癌に対して化学療法が奏効し拡大胆?摘出術を施行し得た1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 905 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.115.905	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 満田 雅人、渡邊 信之、伊藤 博士、當麻 敦史、真崎 武、落合 登志哉、大辻 英吾	4. 巻 128
2. 論文標題 超高齢者小腸結核穿孔の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
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 満田 雅人、渡邊 信之、伊藤 博士、當麻 敦史、真崎 武、落合 登志哉、大辻 英吾	4. 巻 127
2. 論文標題 急性虫垂炎で発症した小児虫垂カルチノイドの1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 679 ~ 684
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 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 2017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 Hirota, 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/anticancer.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 Hirota, 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 Ito H, Ochiai T, Nakatsuji H, Inoue H, Watanabe N, Yoshiyama A, Toma A, Nakamura K, Otsuji E.	4. 巻 44
2. 論文標題 A Case Report of an Elderly Patient's Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma with Cholangitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1823 ~ 1825
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 Inoue H, Ochiai T, Nakatsuji H, Watanabe N, Ito H, Yoshiyama A, Toma A, Nakamura K, Otsuji E.	4. 巻 44
2. 論文標題 A Successful Curative Resection Case of Metastatic Hepatocellular Carcinoma to the Kidney Which Extended into the Renal Vein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1820 ~ 1822
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 Watanabe N, Akagi S, Inoue H, Nakatsuji H, Ito H, Toma A, Nakamura K, Ochiai T, Otsuji E.	4. 巻 44
2. 論文標題 Long-Term Survival of a Patient with Metastatic Liver and Para-Aortic Lymph Node Cancer from Colon Cancer Treated with Regorafenib	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1732 ~ 1734
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 Ochiai T, Inoue H, Nakatsuji H, Watanabe N, Yoshiyama A, Ito H, Toma A, Nakamura K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Neoadjuvant FOLFIRINOX for Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas - A Case Report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1349 ~ 1351
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35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、藤原斉、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、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 膵癌幹細胞における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バ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 (LRRC8A) 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, Hirotaka 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 高齢者(80歳以上)肝細胞癌切除例に対するリスク評価
2. 発表標題 落合登志哉, 井上博之, 中辻拓興, 渡邊信之, 吉山敦, 伊藤博士, 當麻敦史, 中村憲司, 森村玲, 生駒久視, 大辻英吾
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 落合登志哉, 井上博之, 中辻拓興, 吉山敦, 渡邊信之, 伊藤博士, 當麻敦史, 中村憲司, 大辻英吾
2. 発表標題 当院における高齢者胆道癌症例の個別化切除療法
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
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 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 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)	
研究 分担者	塩崎 敦 (Shiozaki Atsushi) (40568086)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	