

令和 3 年 4 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08620

研究課題名（和文）Gli2シグナル経路を標的とした胆嚢癌の新規治療法開発

研究課題名（英文）Development of new therapeutical strategy for gallbladder cancer targeting Gli2 signaling pathway

研究代表者

山崎 章生（YAMASAKI, Akio）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80404440

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：GLI1、GLI3ではなくGLI2がGBCの細胞周期を介した増殖能の亢進、上皮間葉転換を介した浸潤能亢進に関与することが明らかになった。また、GLI2がGBCのgemcitabine感受性亢進に関与する可能性があること、マウスの異種移植モデルにおいて線維化の促進に関与すること、外科切除標本を用いた免疫染色においてGLI2高発現患者でCD3およびCD8陽性腫瘍浸潤リンパ球（TILs）数が少ないことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆嚢癌は難治性の腫瘍であり、治療オプションが極めて少ない。Hedgehog(Hh)阻害剤の臨床研究が行われているが、*in vitro*で認められるような有効性を示す結果は少ない。Hh阻害剤は主に上流因子のSmoothened(SMO)を標的とした分子標的薬が開発されているが、本研究結果は下流因子GLIsの中で、最も研究が進められているGLI1ではなく、GLI2が胆嚢癌の中心的な転写因子であることを示唆しており、胆嚢癌に対するHh阻害剤を用いた治療法開発に大きく貢献するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Our findings suggest that GLI2 but not GLI1 and GLI3 contribute to increase of proliferation via cell cycle and invasion via EMT. In addition, GLI2 was involved with the augmentation of chemosensitivity of gemcitabine, and promoted fibrosis in mice xenograft model. GLI2 high expression was related to the low numbers of CD3/CD8 infiltration into cancer tissue in immune staining of surgically resected specimen.

研究分野：腫瘍治療学

キーワード：GLI2 Hedgehogシグナル 胆嚢癌 増殖 浸潤 新規治療法開発 抗癌剤感受性 腫瘍形成能

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胆嚢癌は既存の抗癌剤や分子標的治療に抵抗性で、いまだ予後不良の癌腫の一つであり、新規治療標的分子の探索が急務である。

2003年に各種固形癌における Hh シグナル系の再活性化が報告 (Pasca di Maglino M and Hebrock M, Nat Rev Cancer, 2003) されて以来、Hh シグナルを構成する蛋白 (特に Smo/Gli1) の機能阻害剤を中心に Hh シグナル阻害剤の開発が進められてきた。現在その中で、Smo 阻害剤は 2009 年に有効性を示唆する臨床試験の結果が報告され (Von Hoff et al, N Engl J Med, 2009)、現在 FDA において基底細胞癌で治療が認可されている。しかし、胆嚢癌においては、Hh シグナルが治療標的となり得るとする我々の 2014 年の報告 (業績 21) が初であり、いまだ治験の段階ではない。その研究の中で、胆嚢癌においては Gli1 ではなく、Hh シグナル系の転写因子の一つである Gli2 が優位に作用し、Hh シグナル系を活性化し悪性形質 (増殖能、浸潤能増強) を誘導する可能性を新たに見出した。これら結果を考慮すると、胆嚢癌においては Smo 阻害剤で Gli1 を阻害するという従来の Hh シグナルの阻害では治療が不十分であり、Gli2-Hh シグナル経路が良い治療標的となることが示唆される。しかし、前述の通り、Hh 阻害剤の開発は Gli1、Smo の阻害を中心に開発されており、Gli2-Hh シグナルを標的とする研究は少なく、Gli2 の癌の増殖、浸潤などに及ぼす生物学的意義や、その機序は未だよく分かっていない。また、多くの癌で Gli1 が悪性形質と関連することが報告されているが、Gli1 ではなく Gli2 の活性化が悪性形質と関連するという報告は、我々の見出した胆嚢癌のみであり、国際的にみても新規性が高いテーマと考えられる。Gli2 分子を治療標的とする本研究は、Hh シグナル系を標的とした治療法を次の段階へ発展させる上で極めて重要であり、その成果は標的癌腫のスペクトラムの広い癌予防および分子標的薬開発へと発展する可能性が高い。

### 2. 研究の目的

本研究の主目的は、「Gli2 シグナル経路を標的とした新規胆嚢癌治療法を開発する」ことである。

### 3. 研究の方法

#### 1. 正常組織、Carcinoma In situ 組織、慢性胆嚢炎組織および癌組織における Gli2 発現プロファイル作成

手術時摘出胆嚢組織 (正常組織および癌組織: 各 50 例) における Gli2 発現を免疫組織染色、RT-PCR 法、Western blot 法および In situ hybridization 法で詳細に解析し、各種組織における Gli2 発現プロファイルを作成することにより、Gli2 発現の組織特異性を確認し、治療標的としての安全性を評価する。

また、我々の教室では、乳癌において正常乳腺組織、上皮内癌 (DCIS)、浸潤性乳管癌 (IDC) と癌が進展すると共に Gli1 発現が亢進する結果 (業績 40)、および、炎症病変において、Hh シグナルが活性化しており、癌の initiation としての potential をもつ可能性 (Nakashima H et al, Cancer Res, 2006) を見出した。さらに、文献的に膵の前癌病変である Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) において、Hh リガンドである Shh 発現が亢進することが報告される (Satoh K et al, Oncol Rep, 2008) など、炎症病変、前癌病変あるいは早期の癌病変と Hh シグナル経路の連関が示唆されてきている。従って、Carcinoma In situ 組織 (50 例) および慢性胆嚢炎組織 (50 例) の Gli2 発現プロファイルを作成し、発現様式の検討を行い、Gli2 の発癌予防標的分子としての可能性を探索し、臨床に応用する。

#### 2. Gli2 の癌細胞の生物学的特性に及ぼす作用の解析

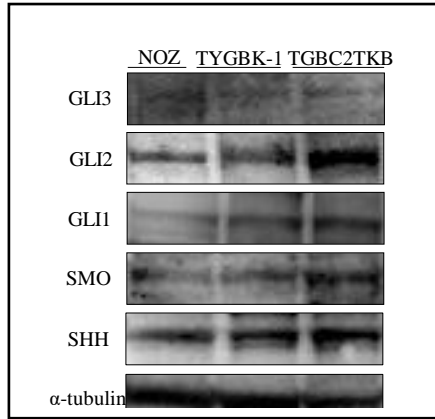
Hh シグナル活性化を既に確認している胆嚢癌細胞株 (GBD15、NOZ、TYGBK1) を標的として Gli2 発現増強 (Gli2 遺伝子導入) および Gli2 発現抑制 (siRNA ノックダウン) による細胞増殖、浸潤、Epithelial Mesenchymal Transition (EMT)、Matrix metalloproteinase (MMP) 発現、コロニー形成、細胞周期および薬剤感受性に及ぼす影響を解析する。

#### 3. Gli2 制御による治療実験

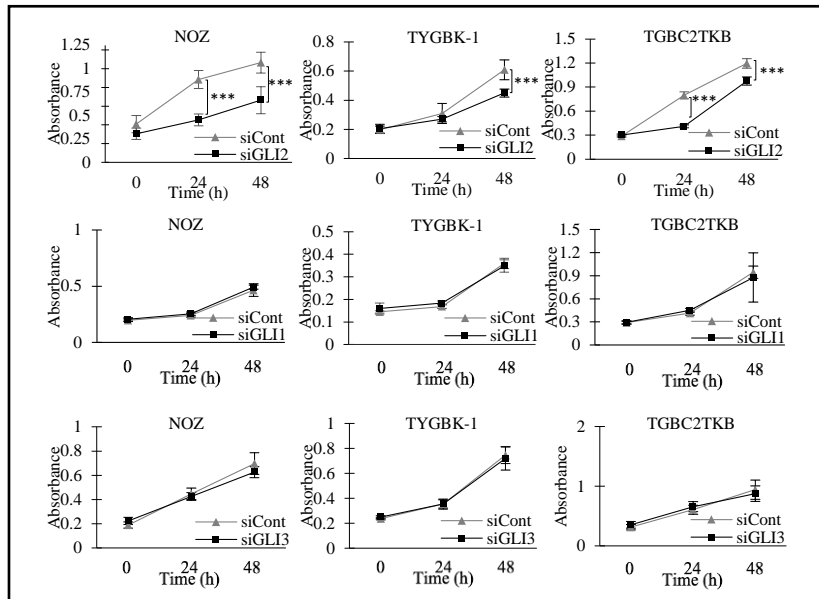
免疫不全マウスに、siRNA および前年度に見出した Gli2 発現経路阻害剤使用により Gli2 発現を抑制した胆嚢癌細胞株を同所移植し、腫瘍径、多臓器への転移の有無、予後などを経時的に検証する。さらに、免疫不全マウスに wild type の胆嚢癌細胞株を同所移植し腫瘍形成後、前年度に見出した Gli2 発現経路阻害剤を腹腔内あるいは経静脈的に投与して、腫瘍径、多臓器への転移の有無、予後などを経時的に検証する。形成された腫瘍は各々、免疫組織染色法により、VEGF、VEGFR2、Ki67 を染色して分子レベルで血管新生や増殖能を評価する。腫瘍径計測には Non-invasive in vivo system を応用する (業績 14)。

### 4. 研究成果

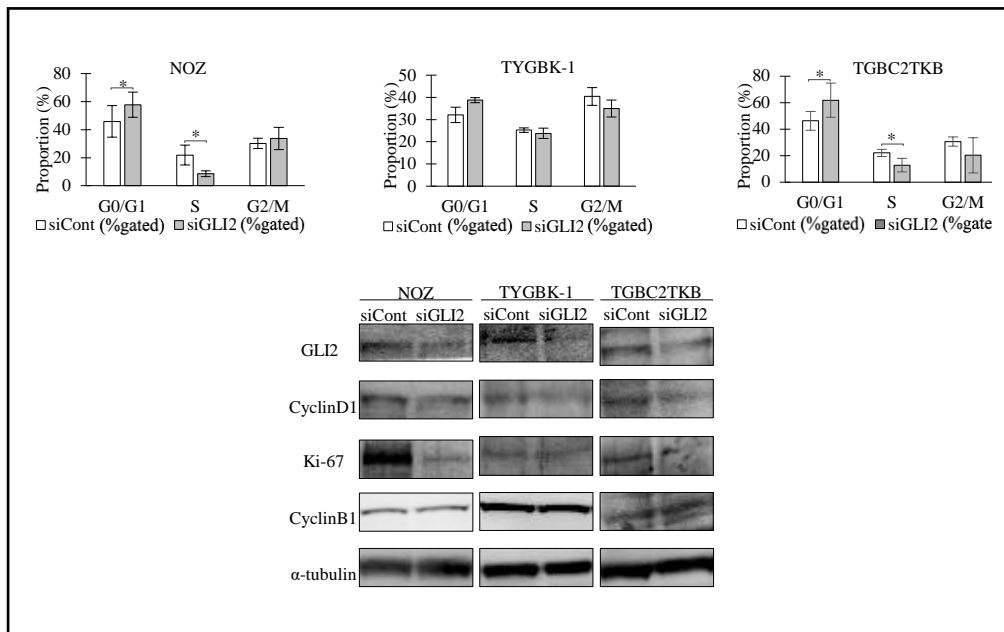
(1) 用いた胆嚢癌細胞株: NOZ、TYGBK-1、TGBC2TKB において、Hedgehog signal 構成分子 (ここでは、GLI1、GLI2、GLI3、SMO、SHH を解析) が発現していることを western blot で確認した。



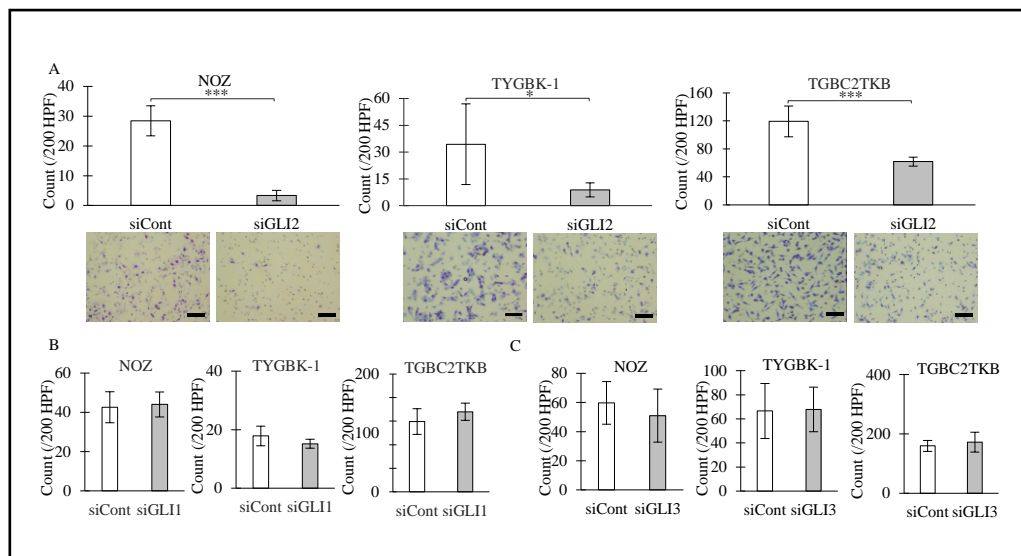
(2) GLI2 の胆嚢癌の増殖に及ぼす影響を胆嚢癌細胞株：NOZ、TYGBK-1、TGBC2TKB を用いて解析した。GLI1、GLI2、GLI3 抑制は siRNA 導入により行った。GLI2 抑制により 3 細胞株共に増殖は有意に低下した。一方で、GLI1 抑制や GLI3 抑制では増殖には影響は認められなかった。



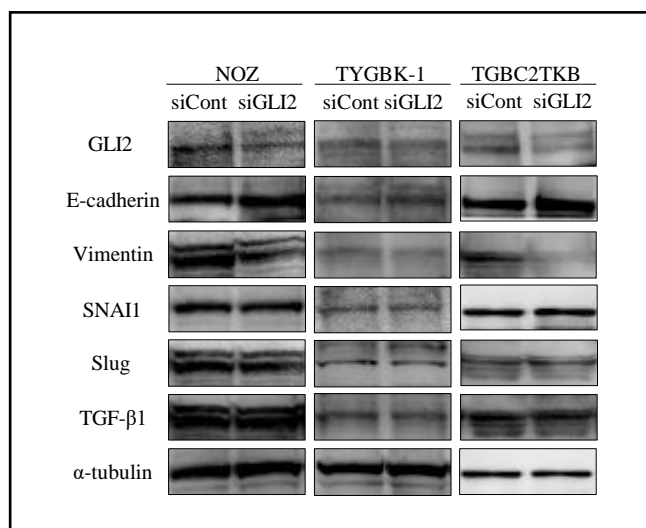
(3) GLI2 の増殖に関与するメカニズムの解析では、GLI2 抑制により cyclinD1 発現が低下し、G0/G1 arrest が誘導されることによることが示唆された。



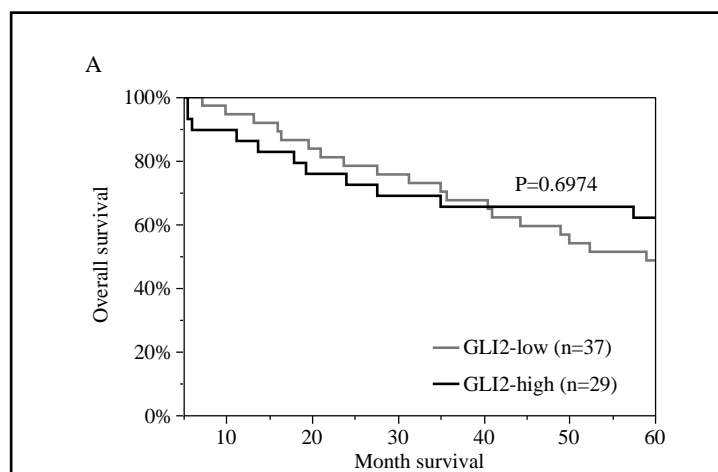
(4) GLI2 の胆嚢癌の浸潤に及ぼす影響を胆嚢癌細胞株：NOZ、TYGBK-1、TGBC2TKB を用いて解析した。GLI2 抑制により 3 細胞株共に浸潤は有意に低下した (A)。一方で、GLI1 抑制や GLI3 抑制では増殖には影響は認められなかった (B、C)。

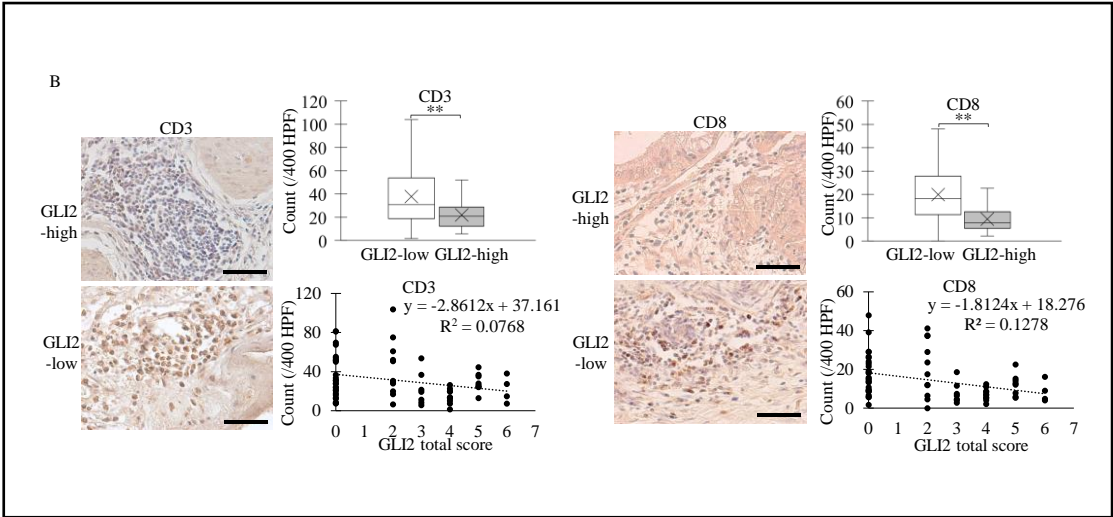


(5) GLI2 の浸潤に関与するメカニズムの解析では、GLI2 抑制により endothelial mesenchymal transition (EMT) 関連蛋白である Vimentin 発現低下、E-cadherin 発現亢進が認められ、EMT の関与が示唆された。



(6) 胆嚢癌切除標本組織を用いて GLI2、CD3、CD8 の免疫染色を行い、ALLred score を用いて高発現群、低発現群に分けて解析を行った。GLI2 高発現群と低発現群では overall survival に有意差は認められず、GLI2 発現は overall survival のバイオマーカーとはならなかった (A)。一方で、腫瘍組織に浸潤した CD3 陽性リンパ球、CD8 陽性リンパ球は GLI2 高発現群で有意に少ない結果であった (B)。





## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamasaki Akio, Yanai Kosuke, Onishi Hideya	4. 巻 484
2. 論文標題 Hypoxia and pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	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.canlet.2020.04.018	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 Oyama Yasuhiro, Onishi Hideya, Koga Satoko, Murahashi Mutsunori, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Kawamoto Makoto, Imaizumi Akira, Umebayashi Masayo, Ohuchida Kenoki, Morisaki Takashi, Nakamura Masafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Patched 1-interacting Peptide Represses Fibrosis in Pancreatic Cancer to Augment the Effectiveness of Immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 121~133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000305	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 Saeki Kiyoshi, Onishi Hideya, Koga Satoko, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Oyama Yasuhiro, Kawamoto Makoto, Sakihama Kukiko, Yamamoto Takeo, Matsuda Ryota, Miyasaka Yoshihiro, Nakamura Masafumi, Oda Yoshinao	4. 巻 11
2. 論文標題 FAM115C could be a novel tumor suppressor associated with prolonged survival in pancreatic cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2289~2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.38399	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 Ichimiya Shu, Onishi Hideya, Nagao Shinjiro, Koga Satoko, Sakihama Kukiko, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Oyama Yasuhiro, Imaizumi Akira, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 45
2. 論文標題 GLI2 but not GLI1/GLI3 plays a central role in the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 997~1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.7947	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 Morisaki Takashi, Hikichi Tetsuro, Onishi Hideya, Morisaki Takafumi, Kubo Makoto, Hirano Tatsuya, Yoshimura Sachiko, Kiyotani Kazuma, Nakamura Yusuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Intranodal Administration of Neoantigen Peptide-loaded Dendritic Cell Vaccine Elicits Epitope-specific T Cell Responses and Clinical Effects in a Patient with Chemorefractory Ovarian Cancer with Malignant Ascites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Investigations	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820139.2020.1778721	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 Nakamura S, Sadakari Y, Ohtsuka T, Okayama T, Nakashima Y, Gotoh Y, Saeki K, Mori Y, Nakata K, Miyasaka Y, Onishi H, Oda Y, Goggins M, Nakamura M	4. 巻 26(7)
2. 論文標題 Pancreatic juice exosomal microRNAs as sensitive biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 2104-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07269-z	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 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura K, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nagai S, Morisaki T	4. 巻 39(3)
2. 論文標題 Liprin-alpha4 as a new therapeutic target for SCLC as an upstream mediator of HIF1alpha	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1179-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13227	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 Onishi H, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nakamura K, Yamasaki A, Imaizumi A, Nagai S, Murahashi M, Ogata H, Morisaki T	4. 巻 38(8)
2. 論文標題 RBPJ and MAML3: Potential therapeutic targets for small cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4543-4547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12758	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34件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、那 琳、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 2020 九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、中山和典、大山康博、川元 真、中村雅史
2. 発表標題 Non-canonical hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした胆嚢癌の新規治療法開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、中山和典、古賀智子、一宮 脩、中村雅史
2. 発表標題 Ptc1結合ペプチドを用い免疫治療効果増強を目指した膵癌線維化抑制治療の開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規膵癌治療開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、三好圭、大山康博、中山和典、一宮 脩、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 勝也、大西秀哉、内山明彦、中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村橋 睦了, 大山 康博, 大西 秀哉, 草森 浩輔, 西川 元也, 古賀 智子, 一宮 脩, 中山 和典, 藤村 晶子, 川元 真, 今泉 晃, 梅林 雅代, 大内田 研宙, 森崎 隆, 中村 雅史
2. 発表標題 Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 章生、大西 秀哉、古賀 智子、中山 和典、一宮 脩、中村 雅史
2. 発表標題 癌で発現するFAM115cの予後予測バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 勝也、大西秀哉、内山明彦、中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長尾 晋次郎、大西 秀哉、益田 昌吾、古賀 智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 低酸素環境を考慮した肺癌におけるC4orf47の生物学的意義の解析
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一宮 脩、大西 秀哉、長尾 晋次郎、益田 昌吾、那 琳、古賀 智子、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 Hedgehog(Hh) シグナルの転写因子GLI2は胆嚢癌の悪性形質誘導を促進する
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピィ学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西秀哉、大山康博、那 琳、益田昌吾、長尾晋次郎、古賀智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、森崎 隆
2. 発表標題 膵癌におけるTrkB/BDNFシグナルの生物学的意義解析
3. 学会等名 第24回バイオ治療法研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、森崎 隆、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素(PTPN3)は新規膵癌治療法の標的となりうる
3. 学会等名 第24回バイオ治療法研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、那 琳、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 2020 九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、藤岡 寛、中山和典、大山康博、藤村晶子、中村雅史
2. 発表標題 胆嚢癌におけるHedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析（第2報）
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、藤村晶子、大山康博、中村雅史
2. 発表標題 小細胞肺癌、胸腺癌におけるチロシン脱リン酸化酵素PTPN3の生物学的意義の網羅的解析
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎章生、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、大西秀哉
2. 発表標題 低酸素環境で発現亢進するLiprin-a4を標的とした難治性固形癌に対する包括的治療法開発
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方久修、大西秀哉、谷 憲三朗
2. 発表標題 難治性膵癌を標的とした腫瘍溶解性ウイルス療法の開発
3. 学会等名 JDDW（日本消化器学会週間）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史、内山明彦
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
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 Hideya Onishi, Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Masafumi Nakamura
2. 発表標題 固形癌におけるPTPN3の生物学的意義解析
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 大西秀哉、佐伯 潔、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 FAM115cの膵癌予後予測バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第74回 日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、川元 真、佐伯 潔、中村雅史、
2. 発表標題 新規治療法開発のための癌低酸素環境における癌病態解析
3. 学会等名 第40回 癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 RBPJおよびMAML3の小細胞肺癌の新規治療標的分子としての可能性
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 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、中山和典、大山康博、藤村晶子、今泉 晃、中村雅史
2. 発表標題 胆嚢癌における非古典的Hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした治療法開発
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 山崎章生、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 低酸素環境を考慮した小細胞肺癌の新規治療法開発
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 佐伯 潔、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 FAM115cは膵癌の予後良好の予測バイオマーカーとなり得る
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 Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Hideya Onishi
2. 発表標題 Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3) could be a new therapeutic target for pancreatic cancer
3. 学会等名 ESMO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川元 真、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 Metronidazole併用による化学療法耐性胆管癌治療の可能性
3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、中山和典、大山康博、藤村晶子、今泉 晃、中村雅史
2. 発表標題 胆嚢癌における非古典的Hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析
3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Kawamoto, Masayo Umebayashi, Hideya Onishi, Nakamura Masafumi, Takashi Morisaki
2. 発表標題 Promising combination therapy of gemcitabine and metronidazole for cholangiocarcinoma cancer stem cells
3. 学会等名 第30回 日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西秀哉、大山康博、川元 真、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 膵癌、胆嚢癌の治療法開発のためのTrkB/BDNFシグナル経路の生物学的機能解析
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 大西秀哉、中村勝也、梁井公輔、川元 真、大山康博、中山和典、山崎章生、三好 圭、中村雅史
2. 発表標題 TrkBシグナルとHedgehogシグナルの負のクロストークを考慮した小細胞肺癌に対する新たな治療法の開発
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学分野ホームページ <a href="http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/">http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/</a>
---

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	大西 秀哉  (ONISHI Hideya)  (30553276)	九州大学・医学研究院・准教授   (17102)	



6. 研究組織（つづき）

	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	今泉 晃 (IMAIZUMI Akira)  (30624051)	九州大学・医学研究院・共同研究員  (17102)	
研究分担者	三好 圭 (MIYOSHI Kei)  (70755272)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	永井 俊太郎 (NAGAI Shuntaro)  (90755240)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関