

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11759

研究課題名(和文) 老化血管内皮細胞由来因子を介した心血管系細胞間ネットワーク機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the cardiovascular network mechanism mediated by senescent vascular endothelial cell-derived factors

研究代表者

佐々木 紀彦 (Sasaki, Norihiko)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：80639063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2の内皮細胞への作用として、細胞老化誘導には関与しないことを見出した。In vivoでの発現について検討した結果、ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2が老齢マウスの大動脈血管内皮および心臓の血管内皮に高発現しており、さらに血中レベルでも老齢マウスで増加していることを見出した。In vivoでの解析を進めるため、ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2の血管内皮特異的ノックアウトマウスの作成を進めた。さらにヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2が作用する可能性のある血管平滑筋細胞において、脱分化時に糖脂質の1群であるガングリオシドの主要な成分の割合が増加することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の増加する中年層から高齢層にかけて生体内では老化細胞が蓄積し、動脈硬化を発端とする心血管疾患の発症、進展につながると考えられているが、詳しい分子メカニズムは不明である。今回の成果では、ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2がヒトの培養血管内皮細胞のみならず、マウス生体の加齢に伴って心血管および血中で増加すること、さらに血管の恒常性維持に働く平滑筋細胞の機能を制御する可能性が示された。今後さらにin vitroおよびin vivo研究をすすめることにより、ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素2を標的とした心血管疾患を含む加齢性疾患の新たな治療法や予防法の開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：It was found that heparan sulfate desulfurizing enzyme 2 is not involved in the induction of cellular senescence. From in vivo analysis, it was found that heparan sulfate desulfurizing enzyme 2 is highly expressed in the aortic vascular endothelium of aged mice and the vascular endothelium of the heart, and is also increased in blood levels in aged mice. In order to proceed with in vivo analysis, we proceeded with the creation of vascular endothelium-specific knockout mice of heparan sulfate desulfurizing enzyme 2. Furthermore, it was found that the proportion of the main component of gangliosides, which is a group of glycolipids, increases during dedifferentiation in vascular smooth muscle cells, on which heparan sulfate desulfurizing enzyme 2 may act.

研究分野：糖鎖生物学、老化研究、血管生物学

キーワード：内皮細胞 細胞老化 ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素 平滑筋細胞 形質転換 ガングリオシド

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化の進む日本において、フレイルの予防は、健康寿命の延伸のみならず、医療経済的にも重要な課題である。本邦の3大死因の一つである心血管病は、フレイルのリスクファクターである高血圧や糖尿病といった生活習慣病の重症化と関連しており、その予防・克服が必要である。しかし心血管病の発症には、生活習慣病に加えて加齢や老化に伴う生体内環境因子が複雑に絡み合うなど、原因は多岐に渡っている。なかでも心臓病の中で死因の1位である心不全は、初期に自覚症状が乏しく数十年かけて加齢と共に進行、重症化するため予防が難しい。心血管病の克服には、早期の診断・重症化予防につながる心血管系が担う役割の解明が求められている。

申請者は、多彩な機能を持ち、細胞表面マーカーとして重要な糖鎖に着目した研究を継続的に行い、加齢や老化と関連する糖鎖について明らかにしてきた(文献1)。特に、個体の血管老化モデルとして、血管の内側で血管機能の中心的役割を担っている血管内皮細胞の老化研究において、糖脂質糖鎖であるGM1の存在と機能的意義を公表していた(文献2,3)。こうした背景から、加齢や老化に伴った心血管病の発症、重症化に至る過程で、血管内皮細胞の糖鎖や関連因子が担う役割の可能性が極めて重要と考え、本研究計画を着想した。

### 2. 研究の目的

近年、細胞老化がマウスの個体レベルで心血管病を含む様々な疾患や寿命に関わると報告され、老化細胞が個体に悪影響を及ぼすということが明らかになった(文献4)。そこには、SASP因子と呼ばれる老化細胞由来のサイトカインを含む液性因子の関与が指摘され、心血管系細胞間の相互作用が想定される。しかしながら、実際にどういった血管内皮細胞由来因子が、どのように心血管病の発症、重症化に働いているかは現在、明らかにされていない。そこで本研究では、老化に伴った心血管病の発症から重症化に至る過程での心血管系が関与する細胞間ネットワーク機構の解明を目指し、老化した血管内皮細胞で増加する糖鎖関連分泌因子の一つであるヘパラン硫酸脱硫酸化酵素(SULF)の作用機序について明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### ① ヒト血管内皮細胞およびヒト平滑筋細胞でのSULFの発現性

ヒト血管内皮細胞(大動脈、冠動脈、心臓微小血管)とヒト平滑筋細胞について、継続培養による老化、または酸化ストレス処理による老化後でのSULFの発現について、リアルタイムPCR法、ウェスタンブロット(細胞内、細胞外)により検討した。老化の確認はp16の発現やSA-β-Gal(老化関連βガラクトシダーゼ)染色により行なった。

#### ② SULFの細胞老化との関連性

ヒト血管内皮細胞(大動脈)について、SULFに対するsiRNAを導入し、酸化ストレスによる老化誘導との関連を検討した。老化の確認はp16の発現やSA-β-Gal染色により行なった。

③ Sulf2のマウス組織、血中での発現性および血管内皮特異的Sulf2ノックアウトマウス作成  
若齢と老齢マウスの大動脈または心臓組織について、Sulf2の発現を免疫染色で検討した。また、血中での発現をELISA法で検討した。血管内皮特異的Sulf2ノックアウトマウスの作成のため、Sulf2エキソン2の両端にfloxedを導入したSulf2<sup>flox/flox</sup>の作成を行なった。

#### ④ ヒト平滑筋細胞の形質転換(分化、脱分化)と糖鎖について

ヒト平滑筋細胞(大動脈)を分化培地(1%FBS、添加因子含まない)で1週間培養して得られた分化型平滑筋細胞と、分化型平滑筋細胞を通常の増殖培地(5%FBS、添加因子含む)で再培養して得られる脱分化型平滑筋細胞について、糖脂質の1群であるガングリオシドの発現性をFACS解析で比較検討し、ガングリオシド合成に関連する糖転移酵素の発現や分化・脱分化マーカーの発現をリアルタイムPCR法で検討した。また、分化、脱分化の特徴として、増殖性や遊走能の確認を行なった。

### 4. 研究成果

#### ① ヒト血管内皮細胞およびヒト平滑筋細胞でのSULFの発現性

ヒト血管内皮細胞(大動脈)を継続培養し、増殖停止(細胞老化)まで培養した。培養の初期(EP)、後期(LP)、老化期(SEN)でSULFの発現を遺伝子レベルとタンパクレベルで検討した結果、老化細胞でSULF2の発現が増加し、SULF1が低下していることがわかった(図1)。各培養期での培養上清についても、老化細胞由来の培養上清においてSULF2

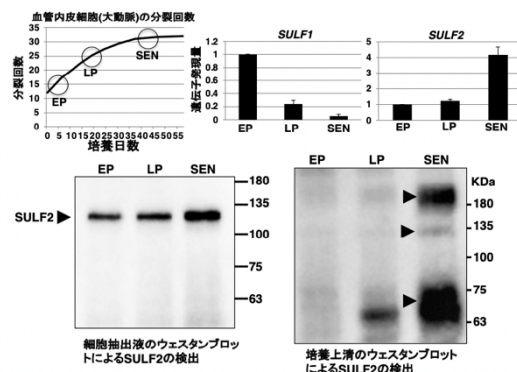


図1

が増加していた (図1)。酸化ストレスによる老化でも、同様に増加がみられた。さらに、冠動脈内皮細胞や心臓微小血管内皮細胞でも、細胞老化で増加することがわかった。一方、ヒト平滑筋細胞 (大動脈) では、培養初期および細胞老化時いずれにおいても SULF2 の発現はみられなかった。

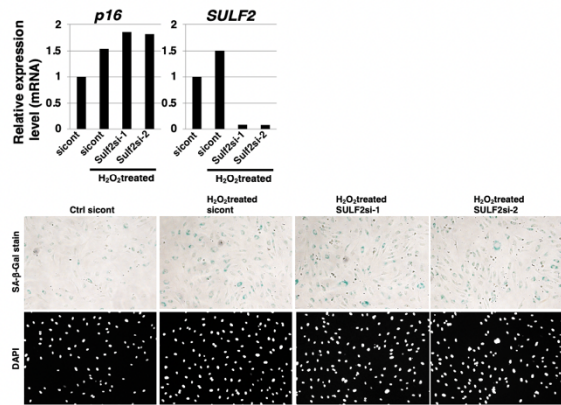


図2

- ② SULF の細胞老化との関連性  
SULF2 の発現を siRNA の導入により抑制させた場合に、細胞老化に影響がみられるか検討した。酸化ストレスにより老化を誘導し、p16 の発現性や SA-β-Gal 染色により細胞老化について検討した結果、SULF2 の発現増加を阻害しても細胞老化誘導には特に影響はみられなかった (図2)。

- ③ Sulf2 のマウス組織、血中での発現性および血管内皮特異的 Sulf2 ノックアウトマウス作成  
C57BL/6Ncr の6ヶ月齢または24ヶ月齢の大動脈と心臓組織について、Sulf2 の免疫組織化学染色を行なった結果、6ヶ月齢の血管内皮ではほとんど発現がみられないのに対し、24ヶ月齢の血管内皮および血管領域で Sulf2 が高発現していることがわかった (図3)。また、2ヶ月齢と24ヶ月齢の血清について、ELISA 法で Sulf2 の発現を調べた結果、24ヶ月齢で有意に増加していることがわかった (図3)。血管内皮特異的 Sulf2 ノックアウトマウスの作成のため、Sulf2<sup>fllox/fllox</sup> の作成を行なった。現在、Tie2-Cre マウスとの掛け合わせにより、血管内皮特異的 Sulf2 ノックアウトマウスについて作成中である。

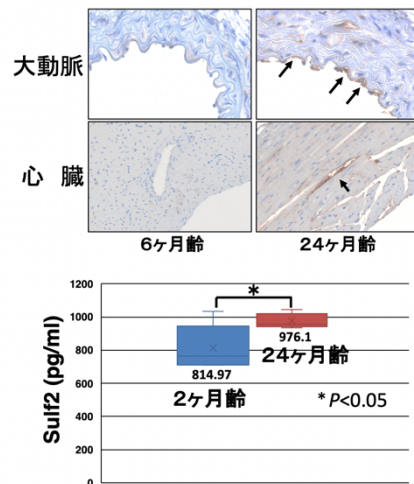


図3

- ④ ヒト平滑筋細胞の形質転換 (分化、脱分化) と糖鎖について

SULF2 は、細胞膜の脂質ラフトに局在し (文献5)、ヘパラン硫酸の硫酸化を制御することによりシグナル伝達に影響を与えている。老化した内皮細胞由来の SULF2 が、血管構成細胞である平滑筋細胞の脂質ラフト領域に結合して平滑筋細胞の動態に影響を与えていることを想定した。脂質ラフトの構成には糖脂質のガングリオシドが関わっており、その発現性を検討した。増殖性と遊走能を持たず、分化マーカー ( $\alpha$ -SMA, SM22 $\alpha$ , Calponin) を高発現している分化型平滑筋細胞 (differentiated) では、脱分化型平滑筋細胞 (dedifferentiated) に比べて主要なガングリオシド成分 (a および b 系列) の発現性が低く、実際に脱分化によって a および b 系列の割合が増えることがわかった (図4)。こうした発現性には、ガングリオシドの合成酵素の一つである ST8SIA1 が関わっていることが示唆された。SULF2 がラフト成分である a および b 系列の割合の高い脱分化型平滑筋細胞に影響を与えている可能性がある。

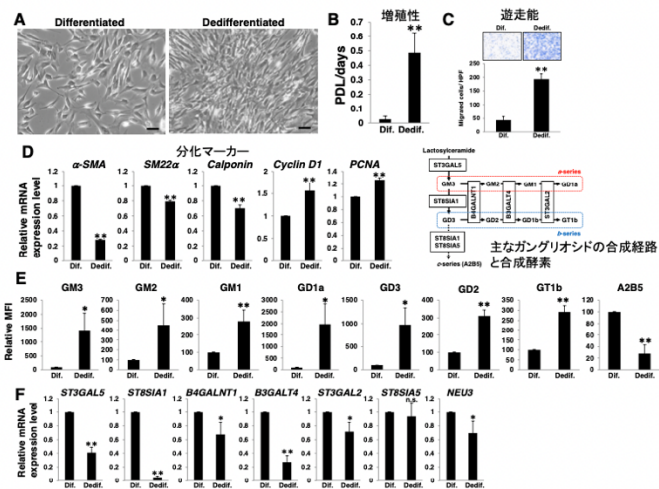


図4

<引用文献>

1. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Apr 18;8(1):81. doi: 10.1186/s13287-017-0534-1.
2. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 Contributes to the State of Insulin Resistance in Senescent Human Arterial Endothelial Cells. *J Biol Chem.* 2015 Oct 16;290(42):25475-86. doi: 10.1074/jbc.M115.684274.
3. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 contributes to extracellular/intracellular regulation of insulin resistance, impairment of insulin signaling and down-stream eNOS activation, in human aortic endothelial cells after short- or long-term exposure to TNF $\alpha$ . *Oncotarget.* 2017 Dec 15;9(5):5562-5577. doi: 10.18632/oncotarget.23726.
4. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 2016 Feb 11;530(7589):184-9. doi: 10.1038/nature16932.
5. Tran TH, Shi X, Zaia J, Ai X. Heparan sulfate 6-O-endosulfatases (Sulfs) coordinate the Wnt signaling pathways to regulate myoblast fusion during skeletal muscle regeneration. *J Biol Chem.* 2012 Sep 21;287(39):32651-64. doi: 10.1074/jbc.M112.353243.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sasaki Norihiko, Shinji Seiichi, Shichi Yuuki, Ishiwata Toshiyuki, Arai Tomio, Yamada Takeshi, Takahashi Goro, Ohta Ryo, Sonoda Hiromichi, Matsuda Akihisa, Iwai Takuma, Takeda Kohki, Yonaga Kazuhide, Ueda Koji, Kuriyama Sho, Miyasaka Toshimitsu, Yoshida Hiroshi	4. 巻 30
2. 論文標題 TGF- 1 increases cellular invasion of colorectal neuroendocrine carcinoma cell line through partial epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101239 ~ 101239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2022.101239	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 Shinji Seiichi, Shichi Yuuki, Yamada Takeshi, Takahashi Goro, Ohta Ryo, Sonoda Hiromichi, Matsuda Akihisa, Yonaga Kazuhide, Iwai Takuma, Takeda Kohki, Ueda Koji, Kuriyama Sho, Miyasaka Toshimitsu, Ueda Yoshibumi, Sasaki Norihiko, Takahashi Kimimasa, Ohashi Ryuji, Ishiwata Toshiyuki, Arai Tomio, Yoshida Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Establishment and characterization of a novel anorectal melanoma cell line derived from primary human rectal tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	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) 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-402	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 Sasaki Norihiko, Itakura Yoko, Mohsin Sadia, Ishigami Tomoaki, Kubo Hajime, Chiba Yumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Cell Surface and Functional Features of Cortical Bone Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11849 ~ 11849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111849	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 Itakura Yoko, Sasaki Norihiko, Toyoda Masashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycan characteristics of human heart constituent cells maintaining organ function: relatively stable glycan profiles in cellular senescence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biogerontology	6. 最初と最後の頁 623 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10522-021-09940-z	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 Sasaki Norihiko, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Gangliosides as Signaling Regulators in Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5076 ~ 5076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105076	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 Minami Fuuka, Sasaki Norihiko, Shichi Yuuki, Gomi Fujiya, Michishita Masaki, Ohkusu-Tsukada Kozo, Toyoda Masashi, Takahashi Kimimasa, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Morphofunctional analysis of human pancreatic cancer cell lines in 2- and 3-dimensional cultures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86028-1	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 Gomi Fujiya, Sasaki Norihiko, Shichi Yuuki, Minami Fuuka, Shinji Seiichi, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Polyvinyl alcohol increased growth, migration, invasion, and sphere size in the PK-8 pancreatic ductal adenocarcinoma cell line	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e06182 ~ e06182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e06182	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 Sasaki Norihiko, Gomi Fujiya, Yoshimura Hisashi, Yamamoto Masami, Matsuda Yoko, Michishita Masaki, Hatakeyama Hitoshi, Kawano Yoichi, Toyoda Masashi, Korc Murray, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 FGFR4 Inhibitor BLU9931 Attenuates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Invasion While Inducing Senescence: Evidence for Senolytic Therapy Potential in Pancreatic Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2976 ~ 2976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12102976	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 Sasaki Norihiko, Itakura Yoko, Toyoda Masashi	4. 巻 18
2. 論文標題 Rapamycin promotes endothelial?mesenchymal transition during stress-induced premature senescence through the activation of autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-020-00533-w	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 Sasaki Norihiko, Gomi Fujiya, Hasegawa Fumio, Hirano Kazumi, Fujiwara Masakazu, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 522
2. 論文標題 Characterization of the metastatic potential of the floating cell component of MIA PaCa-2, a human pancreatic cancer cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 881 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.120	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 Sasaki Norihiko, Toyoda Masashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Vascular Diseases and Gangliosides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6362 ~ 6362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246362	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 Sasaki Norihiko, Hirabayashi Kenichi, Michishita Masaki, Takahashi Kimimasa, Hasegawa Fumio, Gomi Fujiya, Itakura Yoko, Nakamura Naoya, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Ganglioside GM2, highly expressed in the MIA PaCa-2 pancreatic ductal adenocarcinoma cell line, is correlated with growth, invasion, and advanced stage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55867-4	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 Shinji Seiichi, Sasaki Norihiko, Yamada Takeshi, Koizumi Michihiro, Ohta Ryo, Matsuda Akihisa, Yokoyama Yasuyuki, Takahashi Goro, Hotta Masahiro, Hara Keisuke, Takeda Kohki, Ueda Koji, Kuriyama Sho, Ishiwata Toshiyuki, Ueda Yoshibumi, Murakami Takashi, Kanazawa Yoshikazu, Yoshida Hiroshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Establishment and characterization of a novel neuroendocrine carcinoma cell line derived from a human ascending colon tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3708 ~ 3717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14221	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 Shichi Yuuki, Sasaki Norihiko, Michishita Masaki, Hasegawa Fumio, Matsuda Yoko, Arai Tomio, Gomi Fujiya, Aida Junko, Takubo Kaiyo, Toyoda Masashi, Yoshimura Hisashi, Takahashi Kimimasa, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Enhanced morphological and functional differences of pancreatic cancer with epithelial or mesenchymal characteristics in 3D culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47416-w	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 Sasaki Norihiko, Itakura Yoko, Gomi Fujiya, Hirano Kazumi, Toyoda Masashi, Ishiwata Toshiyuki.	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparison of functional glycans between cancer stem cells and normal stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histology & Histopathology	6. 最初と最後の頁 995-1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-119	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 Sasaki Norihiko, Toyoda Masashi, Hasegawa Fumio, Fujiwara Masakazu, Gomi Fujiya, Ishiwata Toshiyuki	4. 巻 514
2. 論文標題 Fetal bovine serum enlarges the size of human pancreatic cancer spheres accompanied by an increase in the expression of cancer stem cell markers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 112 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.117	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 Sasaki Norihiko、Itakura Yoko、Toyoda Masashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Gangliosides Contribute to Vascular Insulin Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1819 ~ 1819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081819	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36件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 佐々木紀彦、平野和巳、志智優樹、板倉陽子、石渡俊行、豊田雅士
2. 発表標題 ヒト血管平滑筋細胞の形質転換とガングリオシド
3. 学会等名 CVMW2021「第29回日本血管生物医学会学術集会(JVBMO)」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士
2. 発表標題 心臓構成細胞における細胞老化と糖鎖特異性に関する基礎的解析
3. 学会等名 CVMW2021「第29回日本血管生物医学会学術集会(JVBMO)」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士
2. 発表標題 レクチンマイクロアレイ法を用いたマウス心臓の加齢に伴う糖鎖変化と局在に関する比較解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuuki Shichi, Fuuka Minami, Norihiko Sasaki, Fujiya Gomi, Masaki Michishita, Kozo Ohkusu-Tsukada, Masashi Toyoda, Kimimasa Takahashi, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Morphofunctional features and drug sensitivities of pancreatic ductal adenocarcinoma cells in three-dimensional cultures
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seiichi Shinji, Norihiko Sasaki, Takeshi Yamada, Akihisa Matsuda, Ryo Ohta, Hiromichi Sonoda, Kazuhide Yonaga, Goro Takahashi, Takuma Iwai, Kohki Takeda, Koji Ueda, Sho Kuriyama, Toshimitsu Miyasaka, Fujiya Gomi, Toshiyuki Ishiwata, Hiroshi Yoshida
2. 発表標題 TGF-beta1 induces epithelial-mesenchymal transition in the human colorectal neuroendocrine carcinoma cell line SS-2
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujiya Gomi, Norihiko Sasaki, Yuuki Shichi Seiichi Shinji, Fumio Hasegawa, Kimimasa Takahashi, Masashi Toyoda, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Effects of polyvinyl alcohol on the pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines in 2D and 3D cultures
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Fujiya Gomi, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Yoko Matsuda, Masaki Michishita, Hitoshi Hatakeyama, Yoichi Kawano, Yoko Itakura, Masashi Toyoda, Murray Korc, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Cellular senescence is additively induced in pancreatic cancer cell by FGFR4 inhibitor BLU9931
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木紀彦, 五味不二也, 吉村久志, 山本昌美, 松田陽子, 道下正貴, 畠山仁, 川野陽一, 板倉陽子, 豊田雅士, マレーコーク, 石渡俊行
2. 発表標題 FGFR4シグナル抑制による膵癌の老化誘導と、老化細胞死誘導薬の有効性
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石渡 俊行, 南 風花, 佐々木 紀彦, 志智 優樹, 五味 不二也, 道下 正貴, 豊田 雅士
2. 発表標題 2次元培養と3次元培養による膵癌培養細胞株の形態・機能変化と薬剤感受性の検討
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五味 不二也, 佐々木 紀彦, 志智 優樹, 南 風花, 進士 誠一, 豊田 雅士, 石渡 俊行
2. 発表標題 Polyvinyl alcoholは膵癌細胞の遊走、浸潤、sphere形成能を増加させる
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Fujiya Gomi, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Yoko Matsuda, Masaki Michishita, Hitoshi Hatakeyama, Yoichi Kawano, Yoko Itakura, Masashi Toyoda, Murray Korc, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 FGFR4 inhibitor BLU9931 additively induces cellular senescence in pancreatic cancer cell for senolytic therapy
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 進士誠一、山田岳史、松田明久、太田竜、園田寛道、高橋吾郎、岩井拓磨、武田幸樹、上田康二、栗山翔、宮坂俊光、佐々木紀彦、石渡俊行、吉田寛
2. 発表標題 新規消化管神経内分泌腫瘍細胞株の性状解析
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 アフアメドカシフィア、小和田俊行、佐々木紀彦、水上進
2. 発表標題 細胞外スルファターゼ-活性を検出する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第141回日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士
2. 発表標題 細胞老化に伴うヒト心臓構成細胞における糖鎖変化の解析
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木紀彦、平林健一、道下正貴、高橋公正、長谷川文雄、五味不二也、板倉陽子、中村直哉、豊田雅士、石渡俊行
2. 発表標題 ガングリオシドGM2陽性膵癌細胞の特性
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiichi Shinji, Norihiko Sasaki, Takeshi Yamada, Akihisa Matsuda, Ryo Ohta, Hiromichi Sonoda, Goro Takahashi, Takuma Iwai, Kohki Takeda, Koji Ueda, Sho Kuriyama, Toshimitsu Miyasaka, Fujiya Gomi, Toshiyuki Ishiwata, Hiroshi Yoshida
2. 発表標題 Morphofunctional analysis of a novel neuroendocrine carcinoma cell line, SS-2 derived from a human ascending colon tumor
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 Fujiya Gomi, Norihiko Sasaki, Yuuki Shichi, Seiichi Shinji, Fumio Hasegawa, Kimimasa Takahashi, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Polyvinyl alcohol increases growth, migration, invasion, and sphere formation of pancreatic cancer cells
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 Norihiko Sasaki, Kenichi Hirabayashi, Masaki Michishita, Kimimasa Takahashi, Fumio Hasegawa, Fujiya Gomi, Yoko Itakura, Naoya Nakamura, Masashi Toyoda, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 The expression and characterization of ganglioside GM2 in pancreatic cancer
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 進士誠一、山田岳史、小泉岐博、松田明久、太田竜、横山康行、高橋吾郎、堀田正啓、原敬介、武田幸樹、上田康二、栗山翔、佐々木紀彦、石渡俊行、吉田寛
2. 発表標題 大腸内分泌細胞癌における癌幹細胞関連遺伝子の同定と解析
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 石渡俊行、佐々木紀彦、長谷川文雄、豊田雅士、五味不二也
2. 発表標題 膵癌培養細胞の形態的可変性と浮遊細胞の特徴解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南風花、道下正貴、五味不二也、佐々木紀彦、石渡俊行、塚田晃三
2. 発表標題 2次元培養と3次元培養における膵癌培養細胞株の形態、機能解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Kenichi Hirabayashi, Masaki Michishita, Kimimasa Takahashi, Fumio Hasegawa, Fujiya Gomi4, Yoko Itakura, Naoya Nakamura, Masashi Toyoda, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Increased expression of ganglioside GM2 correlates with aggressiveness of human pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiichi Shinji, Norihiko Sasaki, Takeshi Yamada, Michihiro Koizumi, Ryo Ohta, Akihisa Matsuda, Goro Takahashi, Masahiro Hotta, Takuma Iwai, Keisuke Hara, Kohki Takeda, Koji Ueda, Sho Kuriyama, Toshiyuki Ishiwata, Hiroshi Yoshida
2. 発表標題 A newly established neuroendocrine carcinoma cell line from a human ascending colon tumor shows high proliferation and CD133 expression in spherical cancer stem cell-like formation
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yumi Chiba, Norihiko Sasaki, Takuya Seko, Tomoaki Ishigami, Hajime Kubo
2. 発表標題 Characteristics of c-kit on Cortical Bone Stem Cells in Vitro
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木紀彦, 水上進, 板倉陽子, 豊田雅士
2. 発表標題 血管疾患の早期診断および予防に向けた、老化内皮細胞特異的糖鎖の同定
3. 学会等名 第19回東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木紀彦, 板倉陽子, 豊田雅士
2. 発表標題 ヒト冠状動脈内皮細胞の老化に対するラパマイシンの効果について
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行, 佐々木紀彦, 志智優樹, 豊田雅士, 長谷川文雄, 五味不二也
2. 発表標題 3次元培養による膵癌培養細胞の上皮間葉系性質の解析
3. 学会等名 第3回がん3次元培養研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行、佐々木紀彦、五味不二也、長谷川文雄、新井富生
2. 発表標題 膵癌細胞の多様性と可変性の検討
3. 学会等名 第5回がんゲノム・エピゲノム研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda, Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Yoko Itakura, Fujiya Gomi, Junko Aida, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 H19 long non-coding RNA contributes to the metastasis of pancreatic cancer cells by regulating cell adhesion
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 Fujiya Gomi, Norihiro Sasaki, Kaiyo Takubo, Junko Aida, Tomio Arai, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Characterization of floating round cells in MIA PaCa-2, human pancreatic cancer cell line
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 Toshiyuki Ishiwata, Norihiro Sasaki, Masashi Toyoda, Fumio Hasegawa, Fujiya Gomi
2. 発表標題 Fetal bovine serum enlarges the size of pancreatic cancer spheres with an increase of the cancer stem cell markers
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 Yoko Itakura, Norihiko Sasaki, Masashi Toyoda
2. 発表標題 Alteration of glycans localization with cellular senescence and human aging
3. 学会等名 International Glycoconjugate Organization (Glyco25) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石渡俊行、志知優樹、佐々木紀彦、道下正貴、長谷川文夫、松田陽子、新井富生、五味不二也、相田順子、田久保海誉、豊田雅士、吉村久志、高橋公正
2. 発表標題 3次元培養による膵癌培養細胞の上皮間葉系形態と機能解析
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士
2. 発表標題 細胞および個体老化に伴う細胞の品質保持に関わる糖鎖変化の解析
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Ishiwata, Yuuki Shichi, Norihiko Sasaki, Masaki Michishita, Fumio Hasegawa, Yoko Matsuda, Kimimasa Takahashi, Kaiyo Takubo, Tomio Arai, Junko Aida
2. 発表標題 Heterogeneity of epithelial-mesenchymal features of pancreatic cancer cells under the 3D culture
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihiko Sasaki, Masashi Toyoda, Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Yoko Itakura, Fujiya Gomi, Junko Aida, Toshiyuki Ishiwata
2. 発表標題 Metastasis-promoting role of H19 long non-coding RNA in pancreatic cancer cells
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木紀彦	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本基礎老化学会	5. 総ページ数 9
3. 書名 “細胞老化と糖鎖”, 基礎老化研究誌	

1. 著者名 佐々木紀彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 別冊B10 Clinica (北隆館)	5. 総ページ数 5
3. 書名 病理アトラス 老化と糖鎖研究	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 佐々木紀彦、石渡俊行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-003557	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 膵臓がんの診断補助方法及び膵臓がん治療用医薬組成物	発明者 佐々木紀彦、石渡俊行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-032798	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

論文プレス発表 膵臓がん細胞の立体培養から、抗がん剤の有効性の違いを発見  
<https://www.tmgig.jp/research/release/2021/0326.html>  
論文プレス発表 膵臓がんを老化させる新たな治療法を発見  
<https://www.tmgig.jp/research/release/2020/1019.html>  
論文プレス発表 膵臓がんの進行を食い止める糖鎖の目印を発見  
<https://www.tmgig.jp/research/release/2019/1225-2.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------