

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16484

研究課題名(和文) プロバイオティクス由来抗腫瘍活性物質を応用した新規膵癌治療薬開発の基盤研究

研究課題名(英文) The development of novel pancreatic cancer therapeutics based on probiotic-derived anti-tumor molecules.

研究代表者

小西 弘晃 (Konishi, Hiroaki)

旭川医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：30777181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：私はプロバイオティクスの培養上清を膵癌細胞に処置し、麹菌の培養液に強い抗癌作用があることを明らかにした。この培養上清をHPLCにより分画化し、質量分析解析及びNMR解析によりその作用を仲介する分子がHeptelidic acid (HA)であることを明らかにした。HAは膵癌細胞に対して細胞周期の異常および細胞死の誘導を引き起こすことで抗腫瘍効果を発揮していることを明らかにした。また、HAは消化管を透過し遠隔臓器に直接的に作用することで抗腫瘍効果を発揮しうることを実証した。本研究により、プロバイオティクスが多種多様な癌に対して作用を発揮しうること及びその作用メカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロバイオティクスはヒトの健康の保持増進に有用なことは知られているが、主に腸内環境の改善作用に着目した研究が多く、癌や宿主細胞に直接作用する菌由来分子に着目した研究は少ない。本研究により、プロバイオティクス由来抗腫瘍分子が膵癌をはじめとする難治性癌の優れた創薬ターゲットであることを実証した。また、特定のプロバイオティクスと宿主や癌細胞がどのようにしての相互作用するのか、そのメカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：I treated pancreatic cancer cells with probiotic culture supernatant and discovered that the culture medium of *Aspergillus oryzae* exhibits potent anticancer activity. Through fractionation of the culture supernatant using HPLC, we identified heptelidic acid (HA) as the active molecule responsible for its antitumor effects on pancreatic cancer cells by mass spectrometry, and NMR analysis. HA induces dysregulation of cell cycle and cell death in these cells. Additionally, we found that HA can penetrate the gastrointestinal tract and directly affect distant organs, further contributing to its antitumor efficacy. This study not only highlights the broad anticancer potential of probiotics but also provides insights into the underlying mechanisms of action.

研究分野：分子生物学

キーワード：プロバイオティクス 抗腫瘍分子 難治性癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は早期発見が難しく、転移や再発、抗癌剤への耐性化などのため、最も予後が悪い癌腫である(Siegel RL, CA Cancer J Clin, 2018)(DeSantis CE, CA Cancer J Clin, 2018)。一方で、乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスが大腸癌や膵癌、乳癌など多様な癌腫で発生や進展を抑制しうることを示されており(Femia AP, Carcinogenesis, 2002)(Kuno T, Oncol Lett, 2015)(Aragón F, J Immunother. 2015)、プロバイオティクス生菌体は安全性の高い癌治療に結びつくと考えられてきた。しかし、生菌体を用いた臨床試験では、菌の培養条件の差による効果の不安定性や宿主の腸内環境の多様性のため安定した効果が得られず(Miao L, World J Microbiol Biotechnol, 2013)(DuPont AW, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011)、有意な抗癌作用は証明されていない。その解決案として、菌由来抗腫瘍物質を同定し十分量を投与することで、安定した抗癌作用が得られると考えた。申請者はこれを実行し、乳酸菌株 *Lactobacillus casei* の培養上清から抗腫瘍物質フェリクロームを同定した。続いて、フェリクロームが大腸癌細胞に JNK シグナルを介して細胞死を誘導すること、既存抗癌剤である 5-フルオロウラシルやシスプラチンを上回る抗癌作用を持つこと、非腫瘍細胞に対して高い安全性を保持すること、胃癌や食道癌細胞においても抗癌作用を持つことを証明した(Konishi H, Nat Comms, 2016、特願 2016-9224、PCT/JP2017/1803)(Ijiri M, Konishi H, Tumor Biol, 2017)。さらに、予備的研究から、プロバイオティクス一種の麹菌株が膵癌細胞に対する抗腫瘍物質を分泌することを明らかにし、その培養上清の精製分画を回収することに成功した。

これらのことから、プロバイオティクス由来物質が膵癌細胞に対して抗腫瘍効果を発揮すること、また、高い安全性が担保された膵癌治療につながることを期待される。しかし、膵癌に対する抗癌作用を持つ菌由来物質を同定した報告はなく、また、その作用メカニズムは全く不明である。本研究では、膵癌細胞に対して抗癌作用を持つプロバイオティクス由来物質を新たに同定し、細胞内シグナル活性化機構などの作用機序を解明し、菌由来分子を介した新しい抗腫瘍メカニズムを明らかにする。さらに、動物モデルにおける菌由来物質の有用性と安全性、既存抗癌剤との優位性を明らかにし、新規抗腫瘍薬開発への基盤的成果を得る。

2. 研究の目的

膵癌は最も予後が悪い癌腫であり、安全性および効果の高い新規治療薬の開発が望まれている。プロバイオティクスを用いた癌治療では、菌体の培養条件の差や宿主の腸内環境の個体差などのため効果が不安定であり、臨床的に治療効果が証明された報告はない。本研究では膵癌細胞に対して高い抗腫瘍活性もつプロバイオティクスを明らかにし、その抗腫瘍物質を同定することで菌由来分子を介した新しい発癌制御機構を明らかにする。また、この基盤的成果をもとに、安全性および有効性の高い膵癌治療薬の開発につながることを目的とする。

3. 研究の方法

1. プロバイオティクス由来抗腫瘍活性物質の同定

1) プロバイオティクス培養上清の抗腫瘍効果の検討

各種プロバイオティクスを培養液中で 24~72 時間培養し、菌体を遠心および 0.22 μm フィルターを用いて除去する。得られた培養上清を膵癌細胞株(SUIT-2 や PANC-1 細胞など)に処置し、スルフォローダミン B (SRB) アッセイ (Vichai V, Nat Protoc. 2006) により抗腫瘍物質を産生するプロバイオティクスを選別する。

2) 培養上清の分離精製および抗腫瘍活性物質の同定

選別した培養上清を HPLC カラムで分離し、細胞増殖抑制能を目安に分画を選別する。HPLC スペクトラムが単一ピークを示す分画中の物質を質量分析解析で決定する

2. 抗腫瘍活性物質の作用メカニズムの解明

膵癌細胞に 1. で同定した抗腫瘍活性物質を投与し、細胞周期関連分子や細胞死関連分子の発現量変化を解析する。続いて、抗腫瘍活性物質処置によって変動するシグナル経路を明らかにする。また、発現量変化が認められたシグナル関連分子に対する阻害剤を使用し、抗腫瘍活性物質の作用の消失あるいは増強を確認する。

3. 癌モデルマウスでの抗腫瘍活性物質による抗腫瘍効果の検討

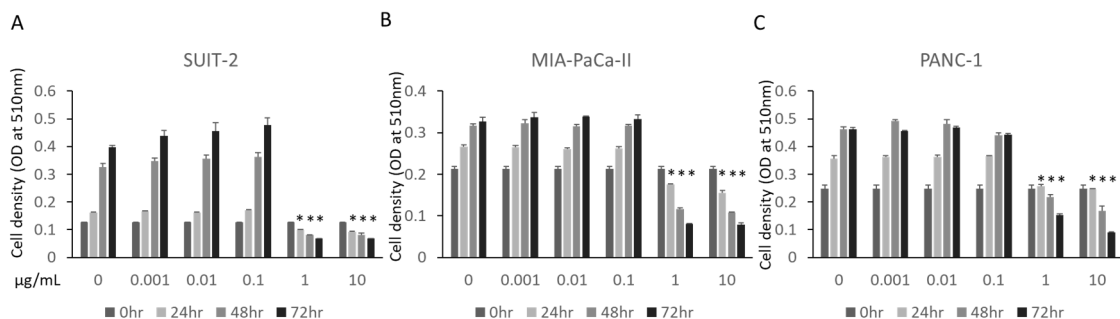
膵癌細胞移植マウスに抗腫瘍活性物質を投与し、抗腫瘍効果を経時的に検討する。マウスに薬効量を連日投与し、生存曲線、血液検査(肝、腎機能、電解質等)などで有害な作用について評価する。

4. 研究成果

麹菌由来抗腫瘍分子 Heptelidic acid の同定

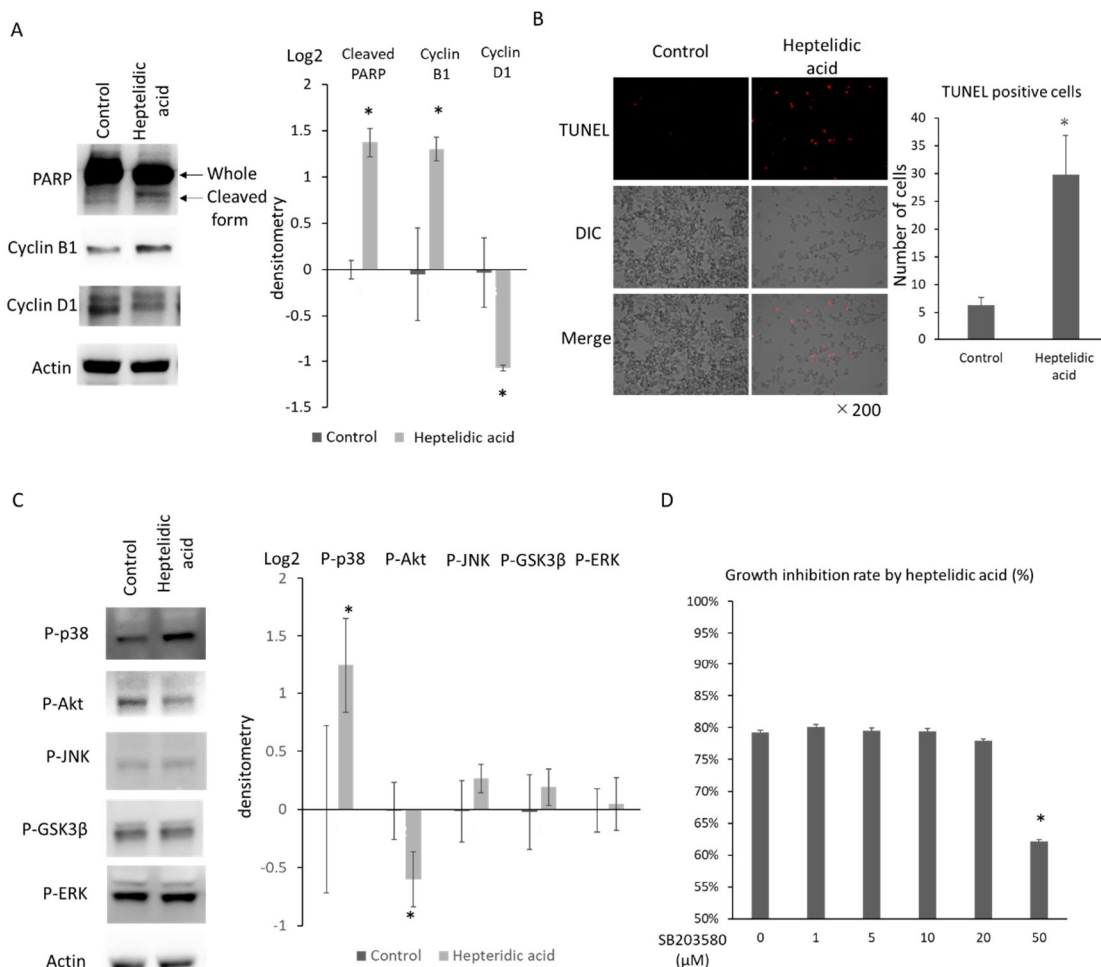
膵癌細胞株である SUIT-2、MIA-PaCa-II、Panc-1 に回収したプロバイオティクス培養液を処置し

たところ、*Aspergillus oryzae* の培養液がいずれの膵癌細胞株に対しても強い抗癌作用を持つことを明らかにした。*A. oryzae* の培養液を分子量カラムで分離した後に細胞へ処置したところ、3kDa 以下の低分子が作用を仲介していることを示した。続いて、HPLC を用いて逆相カラムやゲル濾過カラムで繰り返し分画化したところ、スペクトラムがシングルピークを示す分画の取得に成功した。高分解能 LC/MS で解析により精密質量を決定し、NMR 解析により抗腫瘍作用を仲介する分子が Heptelidic acid (HA) であることを見出した。HA を膵癌細胞に処置したところ、濃度依存的に抗腫瘍効果が確認された (Konishi H, Scientific Reports, 2021)。



抗腫瘍活性物質の作用メカニズムの解明

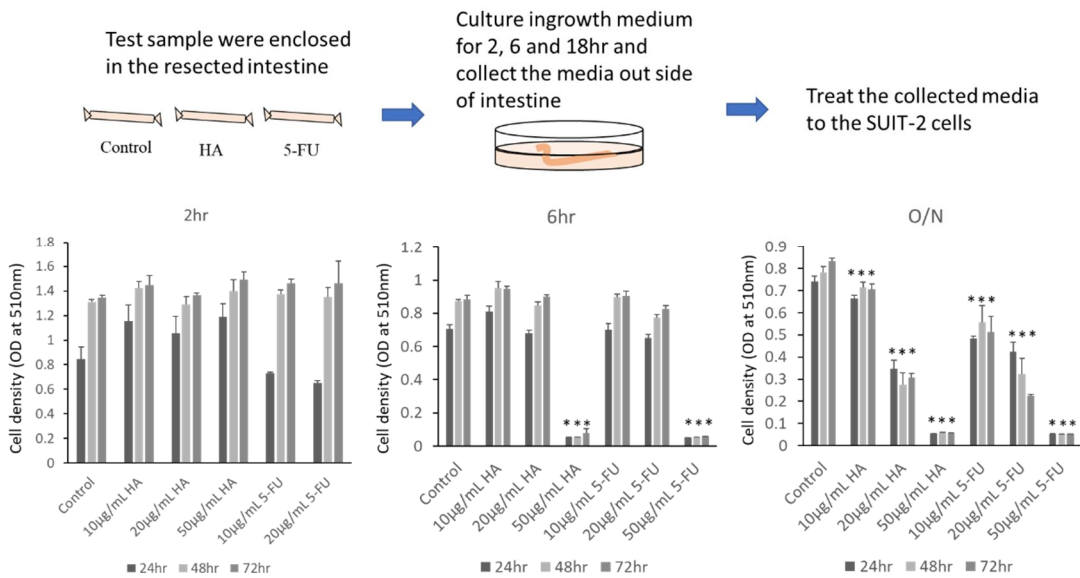
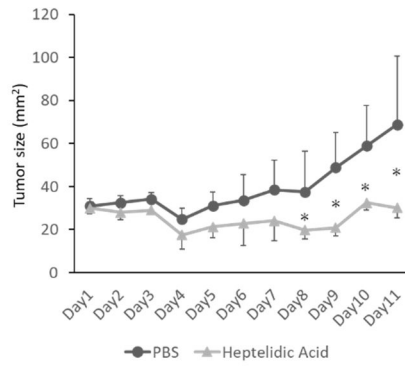
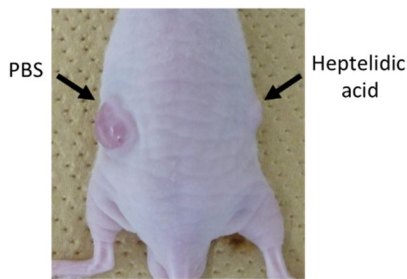
HA を膵癌細胞に投与すると、Cyclin D1 の発現低下、Cyclin B1 の発現増加、PARP の開裂、TUNEL 陽性細胞の増加が確認されたことから HA は細胞周期に異常を引き起こすことで膵癌細胞に細胞死を誘導していることが示唆された。また、HA により古典的シグナル経路である p38 MAPK の活性化および Akt の不活化を膵癌細胞において引き起こしていた。p38 MAPK シグナルを抑制することでその抗腫瘍効果が減弱したことから、HA は p38 MAPK を介して膵癌細胞に細胞死を誘導していることを示した (Konishi H, Scientific Reports, 2021)。



癌モデルマウスでの抗腫瘍活性物質による抗腫瘍効果の検討

SUIT-2 細胞をヌードマウスに移植し、HA を連日腫瘍内に投与したところ腫瘍の発育が有意に抑制された。HA が消化管を透過し膵臓に到達しうるかを検討するため、マウス摘出腸管に HA を封入し、腸管外培養液を回収して膵癌細胞に投与したところ、その発育が有意に抑制されたことから消化管内で細菌から分泌された HA は消化管を透過し、消化管外臓器に直接的に作用しうる

とを示した (Konishi H, Scientific Reports, 2021)。さらに、HAの抗腫瘍作用は経口投与においても確認され、体重減少や生化学検査値の異常など薬剤関連の有害事象を認めなかった (Isozaki S, Konishi H, BMC Microbiol, 2022)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Konishi Hiroaki, Isozaki Shotaro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Ichikawa Satoshi, Yamamoto Kazuki, Yamamura Chikage, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Akutsu Hiroaki, Ogawa Naoki, Fujiya Mikihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Probiotic <i>Aspergillus oryzae</i> produces anti-tumor mediator and exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer through the p38 MAPK signaling pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-90707-4	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 Konishi Hiroaki, Kashima Shin, Goto Takuma, Ando Katsuyoshi, Sakatani Aki, Tanaka Hiroki, Ueno Nobuhiro, Moriichi Kentaro, Okumura Toshikatsu, Fujiya Mikihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 The Identification of RNA-Binding Proteins Functionally Associated with Tumor Progression in Gastrointestinal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3165 ~ 3165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133165	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 Hiroaki, Sato Hiroki, Takahashi Kenji, Fujiya Mikihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Tumor-Progressive Mechanisms Mediating miRNA-Protein Interaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12303 ~ 12303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212303	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 Takauji Shuhei, Tanaka Hiroki, Hayakawa Mineji, Horioka Kie, Isozaki Shotaro, Konishi Hiroaki	4. 巻 587
2. 論文標題 Soluble thrombomodulin ameliorates aberrant hemostasis after rewarming in a rat accidental hypothermia model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.11.086	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 Hiroki, Horioka Kie, Hasebe Takumu, Sawada Koji, Nakajima Shunsuke, Konishi Hiroaki, Isozaki Shotaro, Goto Masanori, Fujii Yumiko, Kamikokura Yuki, Ogawa Katsuhiro, Nishikawa Yuji	4. 巻 150
2. 論文標題 Treatment of hepatocellular carcinoma with autologous platelets encapsulating sorafenib or lenvatinib: A novel therapy exploiting tumor platelet interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33915	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 Kawabata H, Ono Y, Tamamura N, Oyama K, Ueda J, Sato H, Takahashi K, Taniue K, Okada T, Fujibayashi S, Hayashi A, Goto T, Enomoto K, Konishi H, Fujiya M, Miyakawa K, Tanino M, Nishikawa Y, Koga D, Watanabe T, Maeda C, Karasaki H, Liss AS, Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 57
2. 論文標題 Mutant GNAS limits tumor aggressiveness in established pancreatic cancer via antagonizing the KRAS-pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01846-4	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 Isozaki Shotaro, Tanaka Hiroki, Horioka Kie, Konishi Hiroaki, Kashima Shin, Takauji Shuhei, Fujiya Mikihiro, Druid Henrik	4. 巻 1868
2. 論文標題 Hypoxia-induced nuclear translocation of β -catenin in the healing process of frostbite	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166385 ~ 166385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166385	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 Murakami Yuki, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Testis specific hnRNP is expressed in colorectal cancer cells and accelerates cell growth mediating ZDHHC11 mRNA stabilization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	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) 10.1002/cam4.4738	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 Isozaki Shotaro, Konishi Hiroaki, Tanaka Hiroki, Yamamura Chikage, Moriichi Kentaro, Ogawa Naoki, Fujiya Mikihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Probiotic-derived heptelidic acid exerts antitumor effects on extraintestinal melanoma through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity control	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Microbiology	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) 10.1186/s12866-022-02530-0	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 Isozaki Shotaro, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Tanaka Hiroki, Murakami Yuki, Kashima Shin, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Moriichi Kentaro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 2021
2. 論文標題 Probiotic-Derived Polyphosphate Accelerates Intestinal Epithelia Wound Healing through Inducing Platelet-Derived Mediators	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mediators of Inflammation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/5582943	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 Murakami Yuki, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Isozaki Shotaro, Sugiyama Yuya, Kobayashi Yu, Sasaki Takahiro, Kunogi Takehito, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 44
2. 論文標題 The Optimal Dose of Tacrolimus in Combination Therapy with an Anti-TNF Antibody in a Mouse Colitis Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 564 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00916	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 Takauji Shuhei, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Ueno Nobuhiro, Tanaka Hiroki, Sato Hiroki, Isozaki Shotaro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Polyphosphate, Derived from Lactobacillus brevis, Modulates the Intestinal Microbiome and Attenuates Acute Pancreatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	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) 10.1007/s10620-020-06747-9	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 Iwama Takuya, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Tanaka Hiroki, Murakami Yuki, Kunogi Takehito, Sasaki Takahiro, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Bacteria derived ferrichrome inhibits tumor progression in sporadic colorectal neoplasms and colitis associated cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	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) 10.1186/s12935-020-01723-9	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 Kita Akemi, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Tanaka Hiroki, Kashima Shin, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Murakami Yuki, Takauji Shuhei, Goto Takuma, Sakatani Aki, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Ogawa Naoki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 57
2. 論文標題 Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 721 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5096	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 Takahashi Keitaro, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Murakami Yuki, Iwama Takuya, Sasaki Takahiro, Kunogi Takehito, Sakatani Aki, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Heterogenous Nuclear Ribonucleoprotein H1 Promotes Colorectal Cancer Progression through the Stabilization of mRNA of Sphingosine-1-Phosphate Lyase 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4514 ~ 4514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21124514	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 H, Fujiya M, Kashima S, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Ueno N, Iwama T, Moriichi K, Tanaka H, Okumura T	4. 巻 11
2. 論文標題 A tumor-specific modulation of heterogeneous ribonucleoprotein A0 promotes excessive mitosis and growth in colorectal cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2439-7.	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 Horioka K, Tanaka H, Isozaki S, Konishi H, Addo L, Takauji S, Druid H.	4. 巻 526
2. 論文標題 Low temperature induces von-willebrand factor expression via increased early growth response 1 transcriptional activity in splenic sinusoidal endothelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 239-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.073.	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 Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Ando K, Moriichi K, Konishi H, Kamiyama N, Tasaki Y, Omura T, Matsubara K, Taruishi M, Okumura T.	4. 巻 107
2. 論文標題 Long-Chain Polyphosphate Is a Potential Agent for Inducing Mucosal Healing of the Colon in Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 452-461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1628.	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 Horioka K, Tanaka H, Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Okuda K, Asari M, Shiono H, Ogawa K, Shimizu K	4. 巻 65
2. 論文標題 Acute Colchicine Poisoning Causes Endotoxemia via the Destruction of Intestinal Barrier Function: The Curative Effect of Endotoxin Prevention in a Murine Model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 132-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-05729-w.	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 Lee Alex Q., Konishi Hiroaki, Duong Connie, Yoshida Sakiko, Davis Ryan R., Van Dyke Jonathan E., Ijiri Masami, McLaughlin Bridget, Kim Kyoungmi, Li Yueju, Beckett Laurel, Nitin Nitin, McPherson John D., Tepper Clifford G., Satake Noriko	4. 巻 12
2. 論文標題 A distinct subpopulation of leukemia initiating cells in acute precursor B lymphoblastic leukemia: quiescent phenotype and unique transcriptomic profile	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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) 10.3389/fonc.2022.972323	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 Lee Alex Q., Konishi Hiroaki, Helmke Elizabeth, Ijiri Masami, Lerot Jan Michael A., Hicks Emma, Chien Jeremy R., Gorin Fredric A., Satake Noriko	4. 巻 119-120
2. 論文標題 Cmpd10357 to treat B-cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 8 ~ 13.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.12.005	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11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shotaro Isozaki, Hiroaki Konishi, Hiroki Tanaka, Chikage Yamamura, Yu Kobayashi, Yuya Sugiyama, Yuki Murakami, Takahiro Sasaki, Takehito Kunogi, Keitaro Takahashi, Katsuyoshi Ando, Nobuhiro Ueno, Shin Kashima, Kentaro Moriichi, Mikihiro Fujiya
2. 発表標題 Probiotic derived heptelidic acid exerts anti-tumor effects to distant melanoma through the inhibition of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase activity
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Konishi, Shotaro Isozaki, Chikage Yamamura, Shin Kashima, Kentaro Moriichi, Mikihiro Fujiya
2. 発表標題 Probiotic polyphosphate improves the intestinal injury through the integrin mediated endocytic pathway
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西 弘晃、山村 千景、磯崎 翔太郎、盛一 健太郎、市川 聡、藤谷 幹浩
2. 発表標題 麹菌由来Heptelidic acidはp38MAPKシグナルカスケードを介して肺癌細胞にアポトーシスを誘導する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西 弘晃、高氏 修平、嘉島 伸、高橋 慶太郎、久野木 健仁、佐々木 貴弘、村上 雄紀、杉山 雄哉、小林 裕、安藤 勝祥、上野 伸展、盛一 健太郎、藤谷 幹浩
2. 発表標題 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は腸内細菌叢を変化させ急性性膵炎を改善する
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 喜多 朱美、藤谷 幹浩、小西 弘晃、田中 宏樹、嘉島 伸、磯崎 翔太郎、杉山 雄哉、久野木 健仁、高橋 慶太郎、岩間 琢也、井尻 学見、村上 雄紀、高氏 修平、後藤 拓磨、坂谷 慧、安藤 勝祥、上野 伸展、盛一 健太郎、田邊 裕貴、水上 祐輔、奥村 利勝
2. 発表標題 Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯崎 翔太郎、藤谷 幹浩、小西 弘晃、田中 宏樹、村上 雄紀、杉山 雄哉、小林 裕、佐々木 貴弘、久野木 健仁、高橋 慶太郎、田中 一之、坂谷 慧、安藤 勝祥、上野 伸展、嘉島 伸、後藤 拓磨、高氏 修平、盛一 健太郎、田邊 裕貴、水上 祐輔、奥村 利勝
2. 発表標題 PROBIOTIC-DERIVED POLYPHOSPHATE IMPROVES DAMAGED INTESTINAL EPITHELIA THROUGH INDUCING PLATELET-DERIVED CELL GROWTH MOLECULES
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroaki Konishi, Mikihiro Fujiya, Hiroki Tanaka, Toshikatsu Okumura
2. 発表標題 Ferrichrome, derived from probiotic bacteria, exerts an antitumor effect against colorectal 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 Hiroaki Konishi, Takuya Iwama, Hiroki Tanaka, Shotaro Isozaki, Chikage Yamamura, Satoshi Ichikawa, Kentaro Moriichi, Mikihiro Fujiya
2. 発表標題 Probiotic ferrichrome exhibited the anti-tumor effect mediating the endoplasmic stress pathway in colorectal cancer cells
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西 弘晃、嘉島 伸、磯崎 翔太郎、山村 千景、奥村 利勝、藤谷 幹浩
2. 発表標題 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は上皮インテグリン 1シグナルを介して腸炎治療効果を発揮する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Konishi, Akemi Kita, Mikihiro Fujiya
2. 発表標題 Ferrichrome derived from probiotic Lactobacillus casei is antitumor molecule for gastrointestinal cancer cells.
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 小西弘晃、藤谷幹浩、喜多朱美、磯崎翔太郎、奥村利勝
2. 発表標題 Ferrichrome derived from probiotic Lactobacillus exhibits anti-tumor effect mediating upregulation of endoplasmic reticulum stress signaling in colorectal cancer
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血小板凝集剤	発明者 藤谷幹浩、小西弘 晃、田中宏樹、磯崎 翔太郎、大町佳宏、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-001319	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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