

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08278

研究課題名(和文) 膵発癌モデルを用いた微小環境の新規標的制御による膵癌制御法の開発

研究課題名(英文) Control of pancreatic cancer through the regulation of novel molecular target in the tumor microenvironment using a genetically-engineered mouse model

研究代表者

伊地知 秀明(Ijichi, Hideaki)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70463841

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)：我々は、臨床の膵癌像をよく再現する膵発癌モデルマウスに対する接着因子VCAM-1の中和抗体投与により生存期間が劇的に延長することを見出した。その機序には膵癌関連血栓症の抑制効果も寄与したと考えられる。本研究では、VCAM-1の結合相手alpha4-integrin(a4ITG)の阻害による膵癌の制御を検討した。ヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍はa4ITGの阻害により増殖抑制がみられたが、膵発癌モデルへのa4ITG中和抗体投与では、血栓抑制・生存延長効果とも有意ではなかった。したがって膵癌の制御にはVCAM-1阻害に優位性があり、a4ITG中和抗体薬の膵癌への適用外使用を推進する根拠は得られていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最難治癌である膵癌の制御のために、alpha4-integrin阻害による抗腫瘍効果、血栓抑制効果、予後改善効果を明らかにし、臨床に存在するalpha4-integrin中和抗体薬を膵癌に適用する根拠を得ようとしたが、ここまでの結果では、alpha4-integrinよりもVCAM-1を阻害することの優位性が示されることになった。しかしヒト膵癌細胞を使った一部の結果ではalpha4-integrinの阻害による膵癌抑制効果も示されている。進行膵癌の極めて厳しい予後改善のために、2種の接着因子阻害による膵癌制御法の知見が蓄積された。

研究成果の概要(英文)：We have reported that treatment with neutralizing antibody of adhesion molecule VCAM-1 strikingly prolonged the overall survival of clinically-relevant genetically-engineered mouse model of pancreatic cancer. The underlying mechanisms included the inhibition of cancer-associated thromboembolism. Since VCAM-1 binds to alpha4-integrin (a4ITG), this study investigated the therapeutic effect of neutralizing antibody of a4ITG on pancreatic cancer. Neutralizing antibody of a4ITG is already in clinical practice for other diseases. a4ITG neutralization delayed the subcutaneous tumor growth of human pancreatic cancer cell lines, however, treatment the mouse model with a4ITG neutralizing antibody did not show significant effect on the tumor growth, thrombosis and the overall survival. At present, VCAM-1 inhibition is superior to a4ITG inhibition to down-regulate pancreatic cancer and we have no foundation for drug repositioning of a4ITG neutralizing antibody to pancreatic cancer.

研究分野：消化器内科学 膵癌

キーワード：膵癌 がん微小環境 接着因子 alpha4-integrin

## 1. 研究開始当初の背景

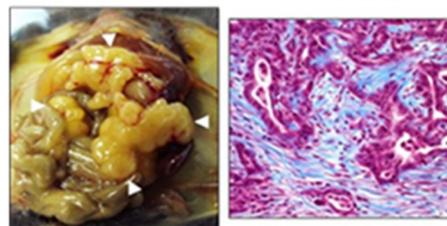
### (1) 膵癌は最難治癌であり、その難治性には癌微小環境が寄与している

近年、膵癌は年々増加し、日本人の癌死の第4位を占めるに至っている。その予後は5年生存率10%程度と依然として極めて不良な最難治癌であり、膵癌の病態の解明と予後改善につながる治療法の開発は unmet medical needs の最たるものといえる。膵癌は、間質に富み線維化が著明な癌微小環境が特徴的であり、腫瘍間質相互作用が病態において大きな比重を占めると考えられる。ただし、この癌の微小環境は癌促進的要素のみではなく、膵癌の間質の volume を減らすことが逆に癌の悪性度を高め生命予後を悪化させるという報告もなされ(Ozdemir 他, Cancer Cell 2014; Rhim 他, Cancer Cell 2014)、癌微小環境の複雑さが再認識されている。

### (2) ヒト膵癌を最もよく近似するマウス発癌モデル

我々は、膵臓特異的な変異型  $Kras^{G12D}$  発現 + TGF- $\beta$  II 型受容体(Tgfr2)ノックアウトによる膵発癌モデルマウス( $Kras+Tgfr2^{KO}$ )を樹立しており、本モデルは、著明な間質の増生を伴う分化型管状腺癌を全例に生じ、ヒト膵癌の組織像の特徴をよく再現し、生存期間中央値59日という短期間で癌死に至った(Ijichi 他, Genes Dev 2006, 図1)。一方、他の遺伝子改変マウスモデルで報告された未分化な腫瘍組織型の混在(Aguirre 他, Genes Dev 2003; Hingorani 他, Cancer Cell 2005)はみられず、我々の  $Kras+Tgfr2^{KO}$  はヒト膵癌の組織像に最も近いモデルといえる。このような遺伝子改変モデルでは、膵癌の発癌過程の再現とともに癌の微小環境も免疫系を含めて intact であり、癌微小環境を含めた膵癌の病態解明および新規治療の検討に有用と考えられる。我々はこれまでも本モデルを用いて、膵癌の微小環境に着目し、腫瘍間質相互作用における CXC ケモカインシグナルやプロモドメイン蛋白の病態への関与とそれを標的とした治療の有効性を明らかにしてきた(Ijichi 他, J Clin Invest 2011; Yamamoto 他, Oncotarget 2016, Sano 他, Oncogenesis 2019)。

図1  $Kras+Tgfr2^{KO}$ の膵癌像

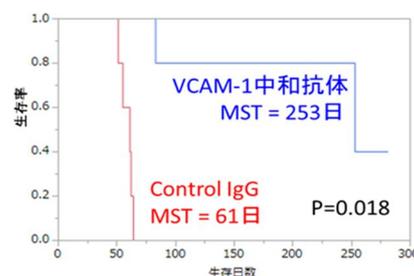


### (3) VCAM-1の障害は、膵癌の微小環境を変化させ、膵癌の生命予後を大きく改善させる

我々は、平成26-28年度基盤研究C「膵癌の治療奏功性・抵抗性におけるVCAM-1の機能解析と臨床における有用性(研究代表者:高橋良太、研究分担者:伊地知秀明)」および平成28-30年度基盤研究C「膵癌の予後に寄与するVCAM-1分子標的治療の効果と生体内での作用機序の検討(研究代表者:水野卓、研究分担者:伊地知秀明)」において、 $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵発癌マウスを用いてVCAM-1と膵癌の関わりを検討してきた。VCAM-1は、 $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵発癌マウスに膵癌の標準治療薬 gemcitabine を投与した際に血中濃度が上昇する可溶性分子として見出され、この可溶性VCAM-1は膵癌細胞の増殖には直接影響せず、微小環境を介して腫瘍増殖を有意に促進した。また、膵癌細胞が産生するVCAM-1がマクロファージの腫瘍内浸潤を亢進させ、gemcitabine 抵抗性に寄与していることが示唆された。さらに、gemcitabine 治療を受けた膵癌患者56名の検討で、治療1か月後の血中VCAM-1増加群は、減少群に比べ全生存・無増悪生存とも有意に不良であり、無増悪生存に対しては独立した予後不良因子であった(Takahashi 他, Sci Rep 2020)。

本膵発癌モデルマウスに対しVCAM-1中和抗体投与を行ったところ、gemcitabine-free の条件下においても劇的な生存延長効果がみられ(生存期間中央値:中和抗体投与群253日 v.s.対照群61日,  $p=0.0018$ ,  $n=各5$ )(図2)。VCAM-1障害にはgemcitabine 抵抗性の解除のみではない新規作用機序の存在も示唆された。中和抗体投与群にも膵癌は形成されており、担癌状態でありながらこれだけの長期生存を達成することがわかった。中和抗体投与群では、腫瘍内に浸潤するマクロファージおよび好中球の浸潤が少しており、炎症による癌促進作用が障害され、血管新生も抑制されており、癌細胞の脈管への微小浸潤も減少していた。このようにVCAM-1障害は、癌微小環境を変化させて膵癌の進展を阻害していることが示唆された。また、本膵癌モデルは、経過中に高頻度(67%)に大動静脈・門脈などに血栓塞栓症を発症し、

図2 VCAM-1中和抗体投与:生存曲線



そのために突然両下肢麻痺を呈する個体があり、その後 24 時間以内に死亡し予後不良である。VCAM-1 の阻害はこの血栓塞栓症の制御とも関わっている可能性がある。

#### (4) 細胞接着因子 VCAM-1 と $\alpha 4$ -integrin の相互作用と膵癌

VCAM-1 は、活性化した血管内皮に発現する細胞接着因子として知られるが、種々の癌種で癌細胞での発現も報告されている。膵癌でも、VCAM-1 高発現の膵癌細胞は増殖能・浸潤能が高く、膵癌切除例における VCAM-1 高発現群は術後の予後が不良であることが報告されている (Ye 他, Cell Death Dis 2018)。VCAM-1 の結合の相手は接着因子  $\alpha 4\beta 1$ -integrin および  $\alpha 4\beta 7$ -integrin であり、上述の VCAM-1 中和抗体による効果は、この integrin との結合阻害による効果であることが想定される。Integrin には  $\alpha \cdot \beta$  サブユニットの組合せにより全部で 24 種類があり、細胞表面に受容体として発現し細胞接着に関与する。癌との関連も報告されており、特に癌微小環境において線維芽細胞に発現する  $\alpha 11\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 3$  などの integrin が癌細胞との相互作用によって癌促進的に働くことが膵癌、乳癌、肺癌などで報告されている (Zeltz 他, Semin Cancer Biol 2019)。 $\alpha 4\beta 1$ -integrin と  $\alpha 4\beta 7$ -integrin は、白血球表面に発現する受容体として知られ、癌との関係では白血病についての報告が主で、膵癌との関係は不明である。

#### (5) $\alpha 4$ -integrin 阻害薬はすでに臨床導入されている

現在までのところ、VCAM-1 阻害薬はまだ臨床に使われているものはない。一方、 $\alpha 4$ -integrin 阻害薬は、多発性硬化症に対する natalizumab、潰瘍性大腸炎に対する vedolizumab が既に保険承認され、実臨床に導入されている。すなわち、他の疾患で使用可能な安全性の担保された薬剤が既に存在するということである。したがって、膵癌に対する VCAM-1 阻害の効果は  $\alpha 4$ -integrin との結合阻害による効果であるならば、膵癌に対する  $\alpha 4$ -integrin 阻害薬のドラッグリポジショニングにより、最難治癌である膵癌の予後改善に寄与できるのではないかと考える。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに対する接着因子 VCAM-1 阻害によりこれまでに得られた劇的な生命予後改善効果が、VCAM-1 と  $\alpha 4$ -integrin との結合阻害による効果であることを明らかにし、膵癌に対する  $\alpha 4$ -integrin 分子標的薬のドラッグリポジショニングへの Proof of Concept を確立することである。そのため、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに対し VCAM-1 ではなく  $\alpha 4$ -integrin を分子標的として阻害することによる効果を膵癌組織像の変化や血栓形成の変化、生命予後改善効果の検討により検証し、VCAM-1 阻害時との異同を比較する。また Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 以外の膵癌モデルにおける  $\alpha 4$ -integrin 阻害の効果も検証し、膵癌に普遍的な効果であるのかを検証する。遺伝子学的にも、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに  $\alpha 4$ -integrin ノックアウトを加えてその表現型を検討することを当初の目的に加えていた。

## 3. 研究の方法

### ヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍モデルに対する $\alpha 4$ -integrin 中和抗体の抗腫瘍効果

・ Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 以外の膵癌モデルにおける VCAM-1 阻害もしくは  $\alpha 4$ -integrin 阻害の効果の検証のために、ヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍モデルに  $\alpha 4$ -integrin 中和抗体投与を行った。2 種のヒト膵癌細胞株 AsPC-1 と CFPAC-1 をヌードマウスに皮下移植し皮下腫瘍を形成させた。マウスを 2 群に分け、Bio X Cell 社の  $\alpha 4$ -integrin 中和抗体 (PS/2) もしくは Control IgG 50  $\mu$ g/body の腹腔内注射を週 5 回 3 週間施行し、皮下腫瘍のサイズ、重量、組織像を比較した。

### 膵癌組織における $\alpha 4$ -integrin 発現の免疫組織学的検討

・ Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの膵癌組織およびヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍組織における  $\alpha 4$ -integrin の免疫染色を行い、その発現とどの細胞が発現しているのかを観察した。

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデル由来の白血球と血管内皮との in vitro 接着アッセイ

・ コラーゲンコートディッシュにヒト血管内皮細胞 (HUVEC) を播種し、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの末梢血から分離した白血球の血漿浮遊液を添加し、3 時間培養後洗浄し、各種白血球マーカーにて染色を行い定量した。この検討を  $\alpha 4$ -integrin 中和抗体 (PS/2) 3  $\mu$ g/mL 存在下でも行い、対照と比較した。

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに $\alpha 4$ -integrin 中和抗体を投与し膵癌組織、血栓形成を検討する

・ 本モデルを 2 群に分け (各群 n=6) 生後 4 週齢から 3 週間、 $\alpha 4$ -integrin 中和抗体 (PS/2) もしくは Control IgG 50  $\mu$ g/body の腹腔内注射を週 5 回施行し、膵臓および全身臓器を回収し、全身の血栓形成及び臓器の重量を確認した。

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに $\alpha 4$ -integrin 中和抗体を投与し生存延長効果を検討する

・ 本モデルを 2 群に分け (各群 n=6) 生後 4 週齢から  $\alpha 4$ -integrin 中和抗体 (PS/2) もしくは

Control IgG 50 µg/body の腹腔内注射を週5回施行し、生存曲線を比較した。

#### **Kras+Tp53<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける血栓形成の検索**

・ Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデル以外の膵発癌モデルとして、膵臓上皮特異的変異型 Kras 発現 + Tp53 ノックアウトモデル (Kras+Tp53<sup>KO</sup>) において癌関連血栓症を呈するか、全身臓器を検索した (n=9、13 週 ~ 25 週齢)。

#### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの血漿中液性因子の網羅的解析**

・ Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの血漿 VCAM-1 は、血栓発症前から高値を示し、癌関連血栓形成の高危険群のバイオマーカーとなる可能性がある。その他 VCAM-1 以外の血漿中の液性因子について RayBiotech 社のサイトカインアレイにて網羅的に解析した。

#### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおけるα4-integrin ノックアウトの検討**

・ Jackson Laboratory から α4-integrin の全身ヘテロノックアウトマウスを導入し、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルと交配し、遺伝子学的に Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> における α4-integrin の全身ヘテロノックアウトの効果を膵腫瘍組織、全身の血栓形成、そして生存延長効果により検討する。α4-integrin の両アレルノックアウトは胎生致死のためヘテロノックアウトの計画とした (当初計画)。

・ ヒト膵癌患者の臨床検体は、東京大学医学部倫理委員会にて承認を受けた「胆道・膵疾患に關与する遺伝子の探索に関する研究」に基づき、事前に患者から文書同意を得て本研究に用いた。  
・ 本研究における遺伝子組み換え実験は、東京大学医学部組み換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた「遺伝子改変マウスを用いた消化器癌の悪性化因子及び治療標的の探索的研究」に含まれており、適切な拡散防止措置が採り、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して実施した。また、本研究における動物実験は、東京大学医学部動物実験委員会による承認を受け、東京大学の動物実験実施規則を遵守して行った。

## 4. 研究成果

### **α4-integrin 中和抗体により、2 種類のヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍の増大が抑制される**

ヒト膵癌細胞株 AsPC-1 と CFPAC-1 による皮下腫瘍モデルにおいて、α4-integrin 中和抗体投与群は、対照群と比較し有意に腫瘍重量が小さく、in vivo における腫瘍の増殖が抑制されていることが示された。これは、これまでの Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵癌モデルでみられた VCAM-1 中和抗体による膵癌制御の効果を別の膵癌モデルでも確認できた最初の結果である。特に、マウスではなくヒトの膵癌で、2 種類の膵癌細胞で、そして VCAM-1 の結合相手である α4-integrin の阻害において膵癌抑制効果が示され、α4-integrin 中和抗体薬の膵癌へのドラッグリポジショニングに期待を抱かせる結果であった。

### **膵癌組織においてα4-integrin は膵癌細胞には発現せず、白血球に発現しており、腫瘍内での陽性細胞は少ない**

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの膵癌組織およびヒト膵癌細胞株の皮下腫瘍組織において α4-integrin の免疫染色を行ったところ、膵癌細胞での発現は認められず、腫瘍組織の中でわずかな陽性細胞を散見する程度であった。α4-integrin はもともと白血球に発現することが知られており、それを支持する結果と考えられ、また、膵癌組織中の陽性細胞の少なさは、“immune-cold” と称される膵癌の状態を反映しているものと思われた。

### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデル由来の白血球と血管内皮との in vitro での接着は、α4-integrin 中和抗体により阻害される**

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルでは癌関連血栓症が高頻度にみられ、VCAM-1 阻害により血栓の全身への進展が抑制されることがわかり、一方、in vitro においては本モデル由来の白血球と血管内皮の接着が VCAM-1 中和抗体により阻害されることも我々は既に示していた。そこで、この in vitro の接着アッセイを α4-integrin 中和抗体の存在下でも検討したところ、対照と比較して有意に接着が抑制され、VCAM-1 中和抗体による接着阻害と同等の阻害を示した。

### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに対するα4-integrin 中和抗体投与において、膵癌抑制効果・癌関連血栓症の抑制効果・生存期間延長効果は明らかでない**

ここまでの結果では、VCAM-1 中和抗体で得られた膵癌抑制効果が α4-integrin 中和抗体でもみられることが期待された。そこで、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに α4-integrin 中和抗体を 3 週間投与し、膵臓および全身臓器を回収し対照群と比較解析したが、VCAM-1 阻害と異なり膵重量の抑制は有意ではなく、その他心臓、肝臓、脾臓、肺などの臓器の重量についても有意差はなかった。また、両群に血栓形成がみられ、心腔内血栓も両群にみられており、α4-integrin 中

和抗体による血栓の全身進展の抑制効果は明らかではなかった。さらに、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに $\alpha$ 4-integrin 中和抗体を投与し生存期間を観察したが、生存期間中央値は対照群 55.5 日 v.s.  $\alpha$ 4-integrin 中和抗体群 52.5 日という結果であり、生存延長効果も明らかではなかった。以上から、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに対する VCAM-1 阻害と $\alpha$ 4-integrin 阻害は、得られる効果が大きく異なっており、膵癌制御のためには VCAM-1 を阻害することが重要であることが判明した。VCAM-1 は主に膵癌細胞が産生しているのに対し、 $\alpha$ 4-integrin は上述のように膵癌細胞には発現がなく、膵癌組織中にも陽性細胞が僅かであり、したがってそれぞれが標的とする細胞が違い、生体内での分布も大きく異なることが、得られる効果の違いにも繋がっている可能性がある。

#### **Kras+Tp53<sup>KO</sup> 膵発癌モデルは癌関連血栓症を生じない**

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> モデル以外の膵発癌モデルとして、Kras+Tp53<sup>KO</sup> モデルにおける癌関連血栓症を検索したが、十二指腸浸潤や肝転移を呈する状態にもかかわらず、検索した 9 例中 1 例に膵癌自体の浸潤による膵臓内静脈の塞栓を認めたのみであり、Kras+Tp53<sup>KO</sup> モデルには癌関連血栓症はほぼ生じないという結果であった。したがって、Kras+Tp53<sup>KO</sup> は癌関連血栓症のモデルとはならない。一方、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 由来の膵癌細胞の VCAM-1 発現は、Kras+Tp53<sup>KO</sup> 由来の膵癌細胞よりも断然高発現であり、Kras+Tp53<sup>KO</sup> 膵癌細胞に TGF- $\beta$ 刺激をすると VCAM-1 発現が低下するという結果も他から得ており、膵癌における癌関連血栓症に対し、膵癌細胞における TGF- $\beta$ シグナルは抑制的に働いている可能性がある。

#### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの血漿中液性因子の網羅的解析**

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの血漿 VCAM-1 は血栓発症前から高値を示しており、これはヒト膵癌化学療法患者の血栓症発症例でも同様で、癌関連血栓形成の高危険群のバイオマーカーとしての有用性が示唆されている。Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルの血漿中の液性因子についてサイトカインアレイにて網羅的に解析したところ、多くのサイトカインが正常膵のマウス血漿に比べて有意に高値を示していた。これらの中にも有用なバイオマーカーとなる液性因子が存在している可能性がある。多くの液性因子が、血栓発症後も不変か、やや低下する動きを呈しており、血栓発症後に有意に上昇するものはみられなかった。このような血漿中液性因子の動きを VCAM-1 阻害の前後でも比較することにより、治療の奏功や病勢を反映するバイオマーカーが得られてくる可能性がある。

#### **Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける $\alpha$ 4-integrin ノックアウトの検討**

$\alpha$ 4-integrin の全身ヘテロノックアウトマウスを Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルと交配し、遺伝子学的に Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> における $\alpha$ 4-integrin の全身ヘテロノックアウトの効果を検討することを当初計画していたが、COVID-19 感染拡大の影響により新規ノックアウトマウスの導入を見合わせる事となり、この計画は変更を余儀なくされることとなった。

以上、これまでの研究成果からは、 $\alpha$ 4-integrin 中和抗体の投与では、VCAM-1 中和抗体と同等の膵癌制御効果は得られていない。したがって、現段階では、臨床に存在する $\alpha$ 4-integrin 中和抗体薬の膵癌へのドラッグリポジショニングを推進することは難しい。その効果の違いは、発現する細胞とその生体内分布の違いによることが考えられる。一方、一部の結果では、 $\alpha$ 4-integrin 阻害による抗腫瘍効果も示されていた。したがって、VCAM-1 と $\alpha$ 4-integrin の併用により、分布の異なるそれぞれの標的細胞を同時に阻害することで、相乗効果が得られる可能性はあるものと考えられる。

本期間中に行った上述の結果も追加し、膵発癌モデルにおいて VCAM-1 を阻害することにより生命予後が劇的に改善し、そこには癌関連血栓症の全身への進展抑制という機序も寄与していることを示し、Gut 誌に報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sano M, Takahashi R, Ijichi H, Ishigaki K, Yamada T, Miyabayashi K, Kimura G, Mizuno S, Kato H, Fujiwara H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Kim J, Masugi Y, Morishita Y, Tanaka M, Uikshiku T, Nakai Y, Tateishi K, Ishii Y, Isayama H, Moses HL, Koike K	4. 巻 70
2. 論文標題 Blocking VCAM-1 inhibits pancreatic tumour progression and cancer-associated thrombosis/thromboembolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1713-1723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2020-320608	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高橋良太、佐野誠、伊地知秀明、小池和彦
2. 発表標題 細胞接着因子VCAM-1を介した腫瘍進展機構と標的治療の効果
3. 学会等名 第63回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐野誠、高橋良太、伊地知秀明、宮林弘至、石垣和祥、水野卓、中井陽介、立石敬介、多田稔、小池和彦
2. 発表標題 血漿sVCAM-1とANP上昇は膵癌関連血栓症/血栓塞栓症の危険予測因子である
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野誠、高橋良太、伊地知秀明、石垣和祥、山田友春、宮林弘至、水野卓、中塚拓馬、田中康雄、眞杉洋平、森下保幸、田中麻理子、立石敬介、Moses Harold L、小池和彦
2. 発表標題 VCAM-1阻害は膵癌の進展と癌関連血栓症/血栓塞栓症を抑制し予後に寄与する
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 伊地知秀明
2. 発表標題 Shift of Immune-inflammatory Microenvironment in Regulating Pancreatic Cancer
3. 学会等名 The 7th JCA-AACR Special Joint Conference: The Latest Advances in Pancreatic Cancer Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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