

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17665

研究課題名(和文)膵臓癌におけるLysosome代謝酵素経路の解明

研究課題名(英文)Analysis of lysosomal metabolism in pancreatic cancer

研究代表者

白井 祥睦 (Shirai, Yoshihiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：10785364

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)：膵臓癌細胞を用いて代謝が活性化するLysosome酵素を網羅的に解析し、標的酵素として糖代謝に関与する酸性グルコシダーゼ(GAA)、スフィンゴリン脂質代謝に関与するグルコセレブロシダーゼ(GBA)、酸性セラミダーゼ(AC)を特定した。それぞれの酵素を標的とした遺伝子治療法を開発し、細胞レベル、動物実験レベルにおいて抗腫瘍効果を検証した。それぞれの酵素阻害により細胞増殖抑制効果を認めた。マウス皮下腫瘍モデルにおいてウイルスベクターを用いて腫瘍増殖抑制効果を認めた。また生存率延長を認めた。siRNA法を用いてGBAを阻害し、膵臓癌細胞のアポトーシス誘導、オートファジー阻害を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能膵臓癌には塩酸ゲムシタピンを中心とした化学療法が適応されている。生存期間中央値は7-9カ月と予後不良であり、抗癌剤耐性を示す症例に対する新たな治療法の開発が必要である。我々は癌の悪性化や代謝に関与するオートファジー機構の実態であるライソソーム酵素に着目し、細胞内の要求が上昇する酵素群を特定し、特定されたGAA、AC、GBAを阻害することで癌細胞の増殖抑制効果が得られることを確認した。癌細胞内の代謝機構を培養細胞および動物実験モデルで明らかにした。当該研究の結果は将来的に抗癌剤耐性を改善させ、膵臓癌治療の奏効率を大きく改善させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We comprehensively analyzed lysosome enzymes that are metabolically activated using pancreatic cancer cells. We identified acid α -glucosidase (GAA) involved in glucose metabolism, glucocerebrosidase (GBA) involved in sphingolipid metabolism, and acid ceramidase (AC) as target enzymes for treatment. We developed gene therapy methods targeting each enzyme and verified their anti-tumor effects at the cell level and animal experiment level. Antiproliferative effect was confirmed by inhibiting each enzyme. A viral vector was used to suppress tumor growth in a mouse subcutaneous tumor model. In addition, we observed an increase in the linear loss rate in tumor-bearing mice.

Apoptosis induction and autophagy inhibition of pancreatic cancer cells were confirmed by inhibiting GBA using siRNA method.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵臓癌 オートファジー Lysosome酵素 マイトファジー 酸性 グルコシダーゼ 酸性セラミダーゼ
グルコセレブロシダーゼ

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は悪性度の高さにより診断時に手術可能な症例は全体の 10-20%に留まる。これらの切除不能膵臓癌には塩酸ゲムシタピンを中心とした化学療法が適応されている。近年では化学療法の進歩により抗癌剤が奏功し切除可能に転換する症例も増加してきているが、生存期間中央値は 7-9 カ月と依然として予後不良であり、抗癌剤耐性を示す症例に対する新たな治療法の開発が必要である。栄養飢餓により強く誘導されるオートファジー機構は 2016 年にノーベル生理学・医学賞を受賞し、癌細胞においても亢進していることが示され、癌治療研究における有望な標的として注目されている。オートファジーは、ミトコンドリアなどのオルガネラの新陳代謝やタンパク質、糖質、脂質、核酸といった生体高分子の分解を担う細胞内大規模分解系であり、細胞内の栄養供給や恒常性維持に重要な役割を果たしている。抗癌剤によってストレス環境に晒された細胞内では、異常タンパクやミトコンドリアなどの蓄積により細胞内環境が悪化する。癌細胞はオートファジーによってこれらの異常な高分子を適切に分解することで細胞内環境を維持し、細胞死から逃れていると考えられる。そのため、オートファジーを阻害することで抗癌剤耐性を改善することが報告されている (Piya S, et al. Autophagy. 2017)。しかし、これまでの研究ではオートファジー全体を機能不全に陥らせる薬剤が多く、多大な副作用が問題視され臨床応用へは新たな観点が必要であった。そこで申請者は、オートファジーの最終段階が多様な加水分解酵素を内包する細胞内小器官である Lysosome に依存した分解系であることに着目した。Lysosome 内酵素のうち、抗癌剤投与により活性化される酵素群が抗癌剤耐性に寄与しているという仮説を立て検証を開始した。さらに治療戦略に示すように、抗癌剤耐性に関与する特定の Lysosome 酵素を選択的に阻害することで、オートファジー全体ではなく、分子特異的な分解不全を誘導し抗癌剤の効果を高める方法を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的はがん細胞内の Lysosome 酵素による代謝ネットワークを解析し、個人間で異なる抗癌剤ストレスに対する耐性やその原因を明らかにすることである。また抗癌剤耐性に関与する Lysosome 酵素を特定し、その酵素の阻害によって抗癌剤の効果が上昇することを検証する。本研究の特色は、これまで解析されていない抗癌剤投与下の癌細胞における Lysosome 酵素の網羅的な発現変化について世界に先駆けて解明し、治療へ応用する点である。近年、癌とオートファジー機構の関係性が注目され活発に研究が行われているが、オートファゴソーム形成の観点からの研究が大勢を占めており、分解の実態である Lysosome の変化に着目した研究は非常に少ない。癌細胞では細胞内の活発な代謝を維持するため極めて高いオートファジー要求が確認されているにも関わらず、実際に分解を担う Lysosome 酵素を対象とした研究は癌領域では皆無である。その原因として、Lysosome 酵素と癌細胞の関係が注目されていなかったことに加え、それぞれの酵素反応の測定系の複雑さがあげられる。申請者はこれまで Lysosome 病を対象とした酵素療法や遺伝子治療法を研究する遺伝子治療研究部共同で研究を行ってきた背景があり、各種酵素の遺伝的解析や評価法が既に確立しており、本研究を遂行する上で大きな利点となる。さらに上述した先行研究により、培養細胞レベルでは活性化した酵素阻害により抗癌剤耐性の改善が確認された。すなわち、抗癌剤耐性における Lysosome 酵素代謝の役割という未解明な領域に対し、これまでの研究の知見を活かすことができるため、極めて独自性、創造性および実現性に富んだ研究である。さらに、Lysosome 酵素の抑制を利用した新規治療法開発を見据える本研究は、従来の研究が進めている『オートファジー制御を利用した治療』とは臨床応用へ向けた実用性という点で一線を画す。近年のオートファジーの制御を利用した治療法はオートファゴソームの形成阻止に基づく完全なオートファジー抑制を志向した方法であり、臨床応用をする上では安全性の担保が問題となる。本研究は、酵素阻害が非特異的に全身の細胞に作用した場合にも、既に存在する Lysosome 病への組換え酵素製剤を利用することで副作用を軽減し、安全性を担保できるという点にも高い独創性を有する。

抗癌剤投与前後での Lysosome 酵素発現および代謝産物変化の網羅的解析
変化量の大きい Lysosome 酵素遺伝子の特定
特定した酵素を標的とした遺伝子治療の検討

3. 研究の方法

膵臓がん細胞株に塩酸ゲムシタピンを投与し、マイクロアレイ解析及び siRNA によるライソゾーム酵素遺伝子のノックダウンを行い、抗癌剤耐性に寄与する遺伝子を同定する。

同定したライソゾーム酵素の機能解析を行う。オートファジー解析、ミトコンドリア機能解析、アポトーシス解析など

同定した遺伝子に対する shRNA 搭載ウイルスベクターを作成し、培養細胞に投与することで、ノックダウンの影響を生化学的、形態学的に評価する。

膵臓癌担癌マウスを作成し、ウイルスベクターによるライソゾーム酵素遺伝子ノックダウン と抗癌剤の併用効果を解析する。

4. 研究成果

1) 塩酸ゲムシタピンによるライソゾーム及びミトコンドリアの発現上昇

ヒト膵臓癌細胞株 PANC-1 に対し、膵臓癌の標準治療薬である塩酸ゲムシタピン (GEM) 1 μ M を投与し、抗癌剤抵抗性の原因となる遺伝子を特定するためマイクロアレイ解析を行った。GEM 投与により 100 の遺伝子で発現上昇を認め、70 の遺伝子で発現抑制を認めた (図 1A)。これらの反応した遺伝子において、ライソゾーム遺伝子 (LAMP2、LAMP3)、オートファジー関連遺伝子 (MAP1LC3B)、ミトコンドリア遺伝子 (MFN2) の発現上昇を認めた (図 1B)。

膵臓癌細胞株を GEM (PANC-1: 1 μ M、MIA PaCa-2: 0.5 μ M) 投与 48 時間後に電子顕微鏡 (TEM) にて撮影し、GEM による細胞内オルガネラへの影響を確認した。TEM 解析の結果、GEM 処理した膵臓癌細胞には、ライソゾームが高発現し、わ

ずかに膨張したミトコンドリアが存在することが明らかになった(図1C)。また、GEMを投与したPANC-1とMIA PaCa-2では、LysoTracker(赤)とMitoTracker(緑)の蛍光強度の増強が観察された(図1D)。実際、フローサイトメトリ解析では、GEMを投与した膵癌細胞では、非投与の細胞に比べてMitoTrackerの蛍光強度が有意に増加していた(図1D)。これらの結果から、化学抵抗性を誘導する濃度のGEMが、膵癌細胞のライソゾームとミトコンドリアの量を増加させることが示された。

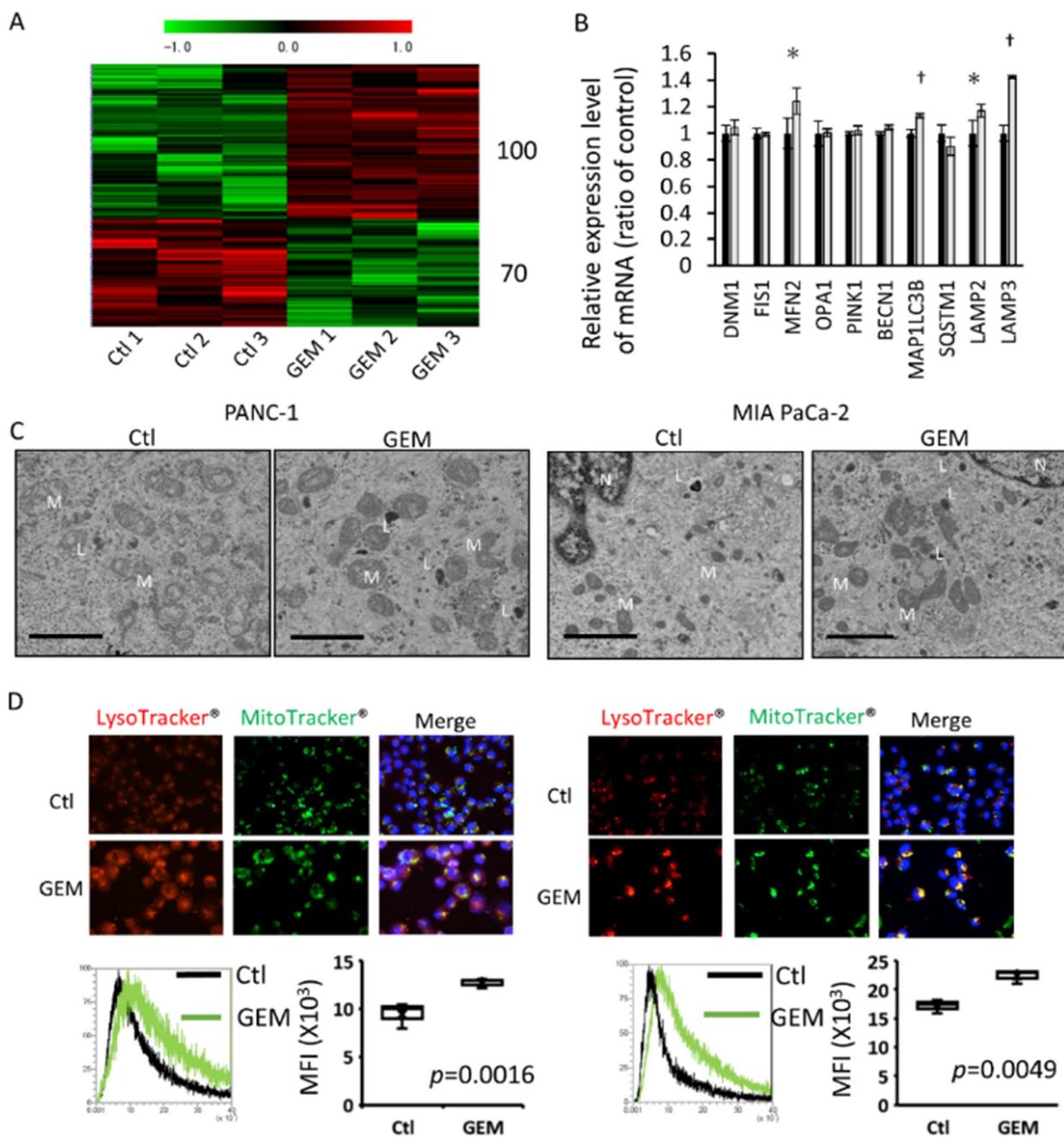


図1. ゲムシタピン投与によりライソゾーム及びミトコンドリアの発現上昇を認めた

2) 塩酸ゲムシタピンによりオートファジー、GAA、GBA、AC 酵素活性増強の確認

GEMを投与したPANC-1細胞のマイクロアレイ解析より52個のライソゾーム遺伝子を抽出し、ライソゾーム機能と化学療法抵抗性につき解析した。PANC-1細胞では、GEM処理24時間後に52遺伝子のうち33遺伝子のmRNA発現量が増加した(図.2A)。特に、酸性グルコシダーゼ(GAA)やβ-ガラクトシダーゼA(GLA)などのグリコシダーゼ、グルコセレブロシダーゼ(GBA)、酸性セラミダーゼ(AC)の上昇を認めた。本研究では、グリコーゲン代謝の鍵となる酵素であるGAA、スフィンゴリン脂質代謝に関与するGBAおよびACについて着目した。

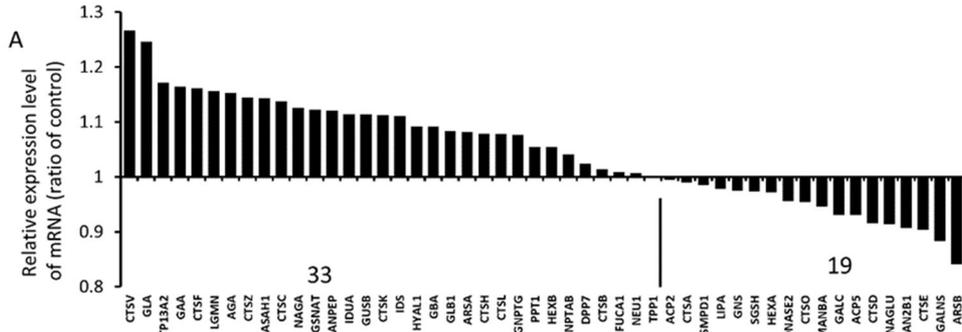


図 2A. ゲムシタピン投与にて特定の Lysosome 酵素の上昇

3) GAA 阻害による効果

GAA 抑制が GEM の感受性を高めることを確認するため、siRNA を用いて GAA 遺伝子をノックダウン(KD)し、細胞増殖およびアポトーシス誘導効果を解析した。

GEM の投与により、未治療群と GAA KD 細胞の両方の細胞生存率が用量依存的に抑制され(図 3A)、GAAKD 細胞では低用量の GEM(0~1 μM)に高い感受性を示した。さらに、GAA KD と GEM 処理により膵癌細胞の増殖能は GEM 単剤と比較して有意に抑制された(図 3B)。続いて、GAA KD が膵癌細胞のアポトーシスシグナルへの影響を明らかにするため、Cleaved Caspase -3、-8、Cleaved PARP のウェスタンブロット解析を行った。GAA の発現を抑制すると、GEM (PANC-1 : 1 μM、MIA PaCa2 : 0.5 μM) 処理 72 時間後に、膵癌細胞におけるこれらのアポトーシスシグナルの発現量の上昇を認めた(図 3C)。

GAA KD の抗腫瘍効果を in vivo で調べるために、AdV-shGAA ベクターを作製した。GAA に対する 4 種類の siRNA の中から、GAA の発現抑制効果が高いものを抽出し、shGAA 用の AdV を作製した。AdV の効果は、in vitro のウェスタンブロットで確認した。続いて、ヌードマウスに PANC-1 細胞を皮下移植し、腫瘍に AdV を直接注入(1 × 10⁹ pfu)した。注入後 4 週間で、AdV-shGAA 群の腫瘍径は AdV-shScr 群よりも有意に小さかった(図 4A)。AdV-shGAA 群と AdV-shScr 群の間に体重の有意差はなかったが、AdV-shGAA 群では生存率の延長が認められた(図 4B)。

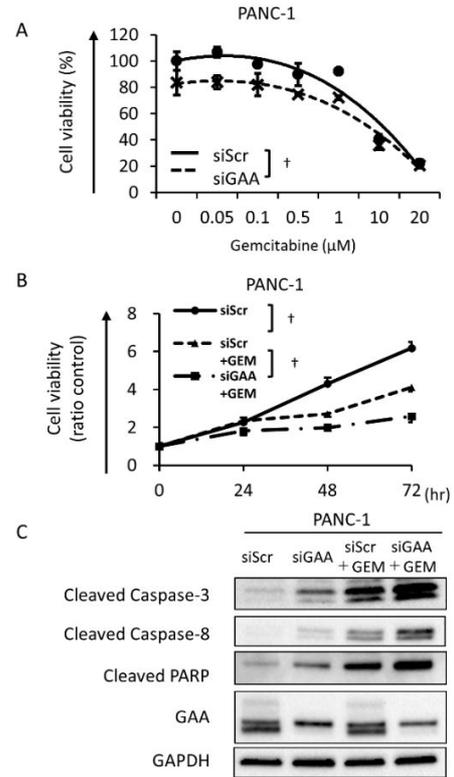


図 3. GAA ノックダウンは GEM の抗腫瘍効果を増強

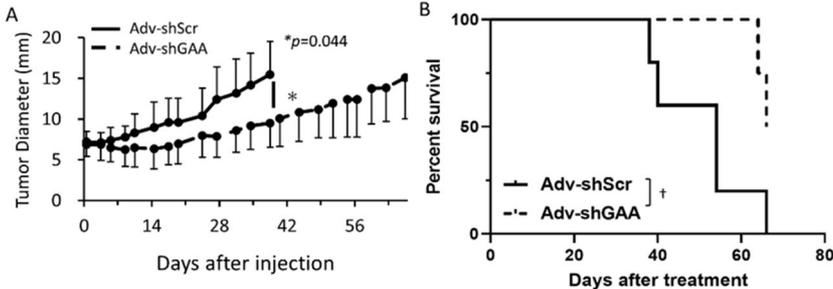


図 4. shGAA 搭載アデノウイルスベクターによる膵臓癌に対する抗腫瘍効果

4) GBA 阻害による効果

GBA のノックダウンにより、すべての膵臓癌細胞株で増殖が抑制された。特に、酵素活性の低い BxPC-3 細胞では、GBA ノックダウンの効果が顕著であった。ウェスタンブロット解析およびフローサイトメトリー解析により、GBA ノックダウンは、酵素活性の低い BxPC-3 および PANC-1 細胞においてアポトーシスタンパク質(cleaved caspase-8)の発現量を増加させることが示された。一方、AsPC-1 では、GBA ノックダウンにより、他のエフェクターアポトーシスタンパク質(cleaved caspase-9、cleaved PARP)の発現量が増加した。さらに、GBA のノックダウンにより、すべての膵臓癌細胞株でアポトーシス細胞が増加した。

がん細胞における GBA ノックダウンとミトコンドリア機能不全の関係を評価した。TEM では、GBA ノックダウンにより異常に膨潤・変性したミトコンドリアの集積が確認された。また、強い抗増殖作用とアポトーシスシグナルを示した BxPC-3 細胞では、細胞内小器官が明らかに変化していた。また、ミトコンドリア機能の評価のために、JC-1 染色の赤と緑の比率で間接的に MMP を評価した。JC-1 カチオン色素は、MMP の減少に伴い、赤から緑へのシフトが容易に検出された。GBA ノックダウンにより、膵臓癌細胞の赤色/緑色蛍光比が減少した。さらに、ミトコンドリア機能に対する GBA ノックダウンがアポトーシス誘導の原因であるかどうかを評価するために、GBA ノックダウン後の短い時間(24 時間)においてミトコンドリア機能障害とアポトーシス細胞の解析を行った。GBA ノックダウンにより膵臓癌細胞の赤色/緑色蛍光比が減少した。一方、GBA ノックダウンにより、すべての膵臓癌細胞株において、短時間でのアポトーシス細胞の増加は認められなかった。これらの結果は、GBA ノックダウンが膵臓癌細胞の MMP の減少を誘導し、その後、アポトー

シスを誘導することを示唆したものであった。

GBAノックダウンにより、すべての膵臓癌細胞株で細胞全体における活性酸素の発生が増加した。さらに、GBAノックダウンにより、ミトコンドリアに局在した活性酸素の発生が誘導された。これらの結果は、蓄積したミトコンドリアでの活性酸素の発生がミトコンドリアを損傷し、ミトコンドリア由来のアポトーシスシグナルを誘導していることを示唆するものであった。したがって、GBAノックダウンは、悪性腫瘍細胞におけるミトコンドリア機能障害、アポトーシス、抗増殖に寄与することが示唆された。

まず、マイトファジーの最終分解系であるライソゾーム変性機能をLysoTracker Red DND-99染色で評価した。同時にミトコンドリア染色をMitoTracker™ Green FMで実証した。本製品は膜電位に関係なくミトコンドリアを染色する試薬で、ミトコンドリアを定量することが可能である。GBAノックダウンによりミトコンドリアの増加が促進される一方、ライソゾーム機能は全体的に低下しており、GBAノックダウンによりミトコンドリア分解が減少することが示唆された。次に、マイトファジー特異的色素(Mtphagy Dye)を用いたフローサイトメトリーにより、マイトファジーを測定した。GBAノックダウンにより、Mtphagy Dyeの蛍光強度が低下した。そこで、ウェスタンブロット解析でマイトファジー関連タンパク質の発現を検証した。興味深いことに、Parkin、PINK1、phospho-PINK1の発現量は、膵臓癌細胞株間で一貫した結果を示さなかった。一方、GBAノックダウンにより、すべての膵臓癌細胞株でLC3-IIの発現が増強された。しかし、SQSTM1/p62レベルは増加しなかった。これは、オートファジーの阻害に伴って予想されることである。そこで、LysoTracker Red DND-99染色とMitoTracker™ Green FMによってミトコンドリアとライソゾームの共局在を検証した。GBAノックダウン後、共局在化が減少した。そこで、ライソゾーム阻害剤(bafilomycin A1)単独およびGBAノックダウンとの組み合わせでSQSTM1/p62およびLC3-II発現を評価し、オートファジーフラックスを排除した。GBAノックダウンとbafilomycin A1との併用は、膵臓癌細胞株のSQSTM1/p62とLC3-IIの発現を誘導した。これらの結果は、GBAノックダウンがバフィロマイシンA1とは異なる経路でオートファジックフラックスに部分的に作用している可能性を示唆するものであった。

5) AC阻害による効果

まずPANC-1、PATC66、MIA PaCa-2のAC発現量をウェスタンブロット解析で評価した。PANC-1ではAC高発現、PATC66では中等度の発現、MIA PaCa-2では低発現であった。次にsiRNAによるノックダウンで実際にACがノックダウンされているか、またそれに伴いアポトーシスを引き起こすとされるセラミドが蓄積しているかどうかをウェスタンブロット解析、酵素活性測定、LC-MS/MSで評価した。全ての細胞株において、ACの蛋白発現量はsiACにより抑制されていた。ACの酵素活性についても、いずれの細胞株で有意に抑制されていた。また、全ての細胞株でAC抑制による細胞内のC16、C18、C24セラミドの増加を認めた。siScrをトランスフェクションさせた群では、未治療群移比ベ細胞内セラミドは減少していた。これらの結果から、siACはACの機能的活性を阻害し、細胞内セラミドの蓄積を誘導していることが示された。

セラミドはミトコンドリア機能不全を介して細胞死と腫瘍抑制を引き起こすことが知られている。そこで、セラミド蓄積がミトコンドリア機能に及ぼす影響を評価するため、JC-1染色を用いてACノックダウン下でのミトコンドリア膜電位を測定した。JC-1染色では、ミトコンドリア膜電位の脱分極により赤色から緑色へ蛍光が変化する。ACノックダウンにより、全ての細胞株で緑色の蛍光細胞が増加した。以上の結果から、AC阻害はミトコンドリア機能不全を誘導することが示された。

AC阻害によるアポトーシスの機序を解明するため、不全ミトコンドリアから主に産生される細胞内活性酸素種(ROS)を測定した。フローサイトメトリーにてROSを測定したところ、全ての細胞株においてAC阻害でROSは増加していた。蛍光染色において、ACノックダウンでミトコンドリア由来のROSが誘導されていた。一方で、NACを投与すると、siACにより誘導されたROS産生が抑制された。同様に、NAC投与でACノックダウンにより生じたアポトーシスが抑制されており、ROSの蓄積がアポトーシスを誘導していることが示された。以上の結果から、ACノックダウンにより蓄積したセラミドによってROSが産生され、アポトーシスを誘導することが示された。ミトコンドリア機能不全と酸化ストレスに関するACの役割を確認するため、MIA PaCa-2を用いてAC過剰発現モデルを作成した。AC過剰発現によって、セラミドは分解され、その結果ミトコンドリア膜電位は過分極し、ROSの産生が減少した。以上の結果から、ACはミトコンドリア機能と酸化ストレスに影響を及ぼすことが示された。

さらに、ACノックダウンが、ROSの分解酵素であるMnSODに及ぼす影響について検討した。ROSはAktの活性化を介してMnSODを抑制することが報告されている。本研究では、ACノックダウンはリン酸化Aktの発現を亢進させ、MnSODの発現を抑制させており、ミトコンドリア機能不全によるROS蓄積はMnSODの抑制によりさらに増強されていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yanagaki M, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Taniai T, Horiuchi T, Takada N, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Kobayashi H, Ikegami T	4. 巻 43
2. 論文標題 Inhibition of lysosomal acid -glucosidase induces cell apoptosis via impairing mitochondrial clearance in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 826-837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgac060	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 Hamura Ryoga, Shirai Yoshihiro, Shimada Yohta, Saito Nobuhiro, Taniai Tomohiko, Horiuchi Takashi, Takada Naoki, Kanegae Yumi, Ikegami Toru, Ohashi Toya, Yanaga Katsuhiko	4. 巻 112
2. 論文標題 Suppression of lysosomal acid alpha glucosidase impacts the modulation of transcription factor EB translocation in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2335 ~ 2348
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14921	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 Sugano Hiroshi, Shirai Yoshihiro, Sato Shun, Hamatani Shigeharu, Hamura Ryoga, Taniai Tomohiko, Horiuchi Takashi, Gocho Takeshi, Eto Ken, Ikegami Toru	4. 巻 5
2. 論文標題 Thrombomodulin expression impacts the recurrence and long term survival in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 567 ~ 574
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12447	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 Taniai Tomohiko, Shirai Yoshihiro, Shimada Yohta, Hamura Ryoga, Yanagaki Mitsuru, Takada Naoki, Horiuchi Takashi, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Uwagawa Tadashi, Tsuboi Kazuhito, Okamoto Yasuo, Shimada Shu, Tanaka Shinji, Ohashi Toya, Ikegami Toru	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4570 ~ 4579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15123	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 Takada Naoki, Sugano Hiroshi, Shirai Yoshihiro, Saito Nobuhiro, Hamura Ryoga, Taniai Tomohiko, Uwagawa Tadashi, Yanaga Katsuhiko, Ikegami Toru, Ohashi Toya, Eto Ken	4. 巻 16
2. 論文標題 Nafamostat mesilate, a nuclear factor kappa B inhibitor, enhances the antitumor action of radiotherapy on gallbladder cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0257019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257019	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 Yanagaki Mitsuru, Shirai Yoshihiro, Hamura Ryoga, Taniai Tomohiko, Tanji Yoshiaki, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Onda Shinji, Shiba Hiroaki, Ikegami Toru	4. 巻 27
2. 論文標題 Novel combined fibrosis-based index predicts the long-term outcomes of hepatocellular carcinoma after hepatic resection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 717 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02111-7	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 Tsunematsu Masashi, Shirai Yoshihiro, Hamura Ryoga, Taniai Tomohiko, Yanagaki Mitsuru, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Onda Shinji, Toyama Yoichi, Gocho Takeshi, Ikegami Toru	4. 巻 epub
2. 論文標題 The clinical management of peripancreatic fluid collection after distal pancreatectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-022-02483-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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yanagaki M, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Horiuchi T, Takada N, Tsunematsu M, Gocho T, Ikegami T
2. 発表標題 NF- κ B inhibitors induce FSCN1 expression through miR-145a-5p in pancreatic cancer metastasis
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shirai Y, Gocho T, Sakamoto T, Tsunematsu M, Okui N, Hamura R, Tanji Y, Yanagaki M, Horiuchi T, Shiozaki H, Onda S, Ikegami T
2. 発表標題 Minimally invasive laparoscopic extensive central and distal pancreatectomy
3. 学会等名 Joint Congress of the 26th Meeting of International Association of Pancreatology and the 53rd Annual Meeting of Japan Pancreas Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 後町武志, 羽村凌雅, 柳垣 充, 谷合智彦, 丹治芳明, 恒松 雅, 奥井紀光, 塩崎弘憲, 坂本太郎, 恩田真二, 池上 徹
2. 発表標題 癌代謝メカニズムに着目し、抗癌剤耐性を改善する
3. 学会等名 第54回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 後町武志, 羽村凌雅, 恒松 雅, 堀内 堯, 奥井紀光, 鈴木文武, 塩崎弘憲, 坂本太郎, 春木孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 大木隆生, 池上 徹
2. 発表標題 膵頭部癌における膵頭十二指腸切除術後最大血小板/リンパ球比が示すがん再発と長期予後
3. 学会等名 第122 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 後町武志, 恩田真二, 堀内 堯, 奥井紀光, 坂本太郎, 羽村凌雅, 柳垣 充, 恒松 雅, 丹治芳明, 谷合智彦, 春木孝一郎, 古川賢英, 池上徹
2. 発表標題 Methods of laparoscopic extensive distal and central pancreatectomy
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 後町武志, 羽村凌雅, 柳垣 充, 坂本太郎, 春木孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 柴 浩明, 池上 徹
2. 発表標題 Maximum platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 恩田真二, 羽村凌雅, 堀内 堯, 恒松 雅, 奥井紀光, 坂本太郎, 後町武志, 丹治芳明, 塩崎弘憲, 池上 徹
2. 発表標題 上腸間膜静脈閉塞および胃・十二指腸との交通を伴った膵巨大粘液癌に対して施行した膵全摘出術
3. 学会等名 第49回日本膵切研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 後町武志, 羽村凌雅, 恒松 雅, 柳垣 充, 谷合智彦, 坂本太郎, 堀内 堯, 奥井紀光, 塩崎弘憲, 春木孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 柴 浩明, 池上 徹
2. 発表標題 膵臓癌におけるトロンボモジュリンの働き.
3. 学会等名 第20回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井祥睦, 恩田真二, 羽村凌雅, 堀内 堯, 恒松 雅, 奥井紀光, 坂本太郎, 後町武志, 柳垣充, 丹治芳明, 塩崎弘憲, 安田淳吾, 春木孝一郎, 古川賢英, 池上 徹
2. 発表標題 腹腔鏡下脾温存膵体尾部切除術における血行動態に着目した手技の工夫
3. 学会等名 第35回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳垣 充, 白井祥睦, 斉藤庸博, 羽村凌雅, 谷合智彦, 丹治芳明, 春木 孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 後町武志, 池上 徹
2. 発表標題 NF-κB阻害剤による膵癌肝転移抑制におけるmiRNA解析
3. 学会等名 第31回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yanagaki M, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Tanji Y, Tsunematsu M, Sakamoto T, Ikegami T
2. 発表標題 NF-κB inhibitors suppress pancreatic cancer metastasis by downregulating FSCN1 expression through miR-145a-5p
3. 学会等名 第53回日本膵臓学会大会・第26回国際膵臓学会(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳垣 充, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 谷合智彦, 堀内 堯, 春木孝一郎, 古川賢英, 小林博司, 池上 徹
2. 発表標題 膵癌における酸性 グルコシダーゼ阻害はミトファジー不全とアポトーシスを誘導する
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳垣 充, 白井祥睦, 羽村凌雅, 谷合智彦, 堀内 堯, 春木 孝一郎, 古川賢英, 奥井紀光, 坂本太郎, 後町武志, 池上 徹
2. 発表標題 膵癌における酸性 グルコシダーゼ(GBA)阻害はミトファジー障害とエネルギー代謝不全を誘導する
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mitsuru Yanagaki, Yoshihiro Shirai, Ryoga Hamura, Tomohiko Taniai, Yohta Shimada, Takashi Horiuchi, Naoki Takada, Nobuhiro Saito, Toya Ohashi, Toru Ikegami
2. 発表標題 Inhibition of sphingolipid metabolism induces mitophagy and lysosomal dysfunction in pancreatic cancer
3. 学会等名 The 33rd Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷合智彦, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 柳垣 充, 古川賢英, 春木孝一郎, 河合裕成, 恩田真二, 坂本太郎, 後町武志, 宇和川匡, 嶋田周, 田中真二, 池上徹
2. 発表標題 膵臓癌に対するセラミド代謝制御による抗腫瘍効果の分子生物学的機序の解明
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shirai Y, Yanagaki M, Hamura R, Taniai T, Ikegami T.
2. 発表標題 Gene therapy targeting lysosomal enzymes in pancreatic cancer.
3. 学会等名 IASGO-CME Advanced Post-Graduate Course in Nagaasaki 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井祥睦, 池上 徹, 羽村凌雅, 谷合智彦, 柳垣 充, 堀内 堯, 嶋田洋太, 鐘ヶ江裕美, 坪井一人, 岡本安雄, 後町武志, 大橋十也, 大木隆生
2. 発表標題 Lysosome酵素に着目した革新的療法の開発～癌代謝メカニズムへの新たなアプローチ～
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 谷合智彦、池上徹、矢永勝彦、白井祥睦、柳垣充、羽村凌雅、高田直樹、堀内堯、嶋田洋太、後町武志、柴浩明、大橋十也、大木隆生
2. 発表標題 スフィンゴリン脂質代謝に着目した膵臓がんに対する抗腫瘍効果の検討
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 Tomohiko Taniai, Yoshihiro Shirai, Yohta Shimada, Ryoga Hamura, Mitsuru Yanagaki, Naoki Takada, Kazuhito Tsuboi, Yasuo Okamoto, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga, Toru Ikegami
2. 発表標題 Inhibition of sphingolipid metabolism has ceramide-induced anti-tumor effect on pancreatic cancer cells
3. 学会等名 American Collage of Surgeons (ACS) clinical congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuru Yanagaki, Yoshihiro Shirai, Ryoga Hamura, Tomohiko Taniai, Yohta Shimada, Takashi Horiuchi, Naoki Takada, Nobuhiro Saito, Toya Ohashi, Toru Ikegami
2. 発表標題 Functional analysis of sphingolipid metabolism-related cell apoptosis in 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 Mitsuru Yanagaki, Yoshihiro Shirai, Ryoga Hamura, Tomohiko Taniai, Yohta Shimada, Takashi Horiuchi, Naoki Takada, Nobuhiro Saito, Toya Ohashi, Toru Ikegami
2. 発表標題 Functional analysis of sphingolipid metabolism-related cell apoptosis in pancreatic cancer cells
3. 学会等名 American Collage of Surgeons (ACS) clinical congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽村凌雅、白井祥睦、谷合智彦、柳垣充、高田直樹、堀内堯、嶋田洋太、鐘ヶ江裕美、大橋十也、池上徹
2. 発表標題 ライソゾーム酵素による膵臓癌におけるオートファジー調整機構の解明
3. 学会等名 第31回消化器癌発生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽村凌雅、白井祥睦、谷合智彦、柳垣充、斉藤庸博、堀内堯、高田直樹、嶋田洋太、鐘ヶ江裕美、大橋十也、矢永勝彦
2. 発表標題 膵臓癌に対するLysosome酵素制御によるTFEB抑制を介した抗腫瘍効果誘導の試み
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021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
連携研究者	嶋田 洋太 (Shimada Yohta) (20560824)	東京慈恵会医科大学・遺伝子治療研究部・講師 (32651)	
連携研究者	羽村 凌雅 (Hamura Ryoga) (60894425)	東京慈恵会医科大学・外科学講座・助教 (32651)	
連携研究者	柳垣 充 (Yanagaki Mitsuru) (80979435)	東京慈恵会医科大学・外科学講座・助教 (32651)	

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
連携研究者	谷合 智彦 (Taniai Tomohiko) (60961860)	東京慈恵会医科大学・外科学講座・助教 (32651)	
連携研究者	池上 徹 (Ikegami Toru) (80432938)	東京慈恵会医科大学・外科学講座・教授 (32651)	

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