

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03006

研究課題名（和文）膵癌における新規分子標的薬の開発を目指した、化学放射線耐性メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of chemoradiation resistance mechanisms for the development of new molecular target drugs for pancreatic cancer

研究代表者

松尾 洋一（Matsuo, Yoichi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：40381800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：膵癌の予後は極めて悪く根治手術を行ってもすぐに再発する。現在では術前の化学放射線療法が推奨されているが、ほかの癌にくらべて効果は低い。その理由の1つに、治療に対する感受性の低さがあげられる。したがって、耐性メカニズムを解明し、術前治療の感受性を高めることは、真の根治手術を導き、予後改善のブレイクスルーになる。一方我々は、抗癌剤や放射線への耐性を有する膵癌細胞株の樹立に成功し、網羅的な遺伝子解析の結果、膵癌の細胞膜レセプターであるIL-1RIに着目した。本研究ではIL-1RIの発現が耐性化に伴い亢進していること、そしてNF- κ Bシグナルを介して膵癌の腫瘍進展に寄与していることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回着目したIL-1RIの拮抗薬であるIL-1R antagonist (IL-1ra) はすでに欧米で関節リウマチに対して使用されており、膵癌においても臨床応用への実現性が高いと考えている。我々の研究室ではこれまでにIL-1/IL-1RIシグナルが転写因子NF- κ Bを活性化し、血管新生因子や接着能や浸潤能を制御していることを世界に先駆けて報告しているが、抗癌剤耐性化によるこれらの機能の変化は未知数である。IL-1/IL-1RIシグナルを制御することでGem感受性を高め、浸潤や微小転移を術前に今まで以上に制御することができれば、手術の根治性が高まりさらなる予後の改善につながると考える。

研究成果の概要（英文）：The prognosis for pancreatic cancer is extremely poor, and recurrence occurs quickly even after radical surgery. Currently, preoperative chemoradiotherapy is recommended, but it is less effective than for other cancers. One reason for this is low sensitivity to treatment. Therefore, elucidating the resistance mechanism and increasing the sensitivity of preoperative treatment will lead to truly curative surgery and will be a breakthrough in improving prognosis. Meanwhile, we succeeded in establishing a pancreatic cancer cell line that is resistant to anticancer drugs and radiation, and as a result of comprehensive genetic analysis, we focused on IL-1RI, a cell membrane receptor for pancreatic cancer. In this study, we revealed that IL-1RI expression increases with resistance, and that it contributes to the tumor progression of pancreatic cancer through NF- κ B signaling.

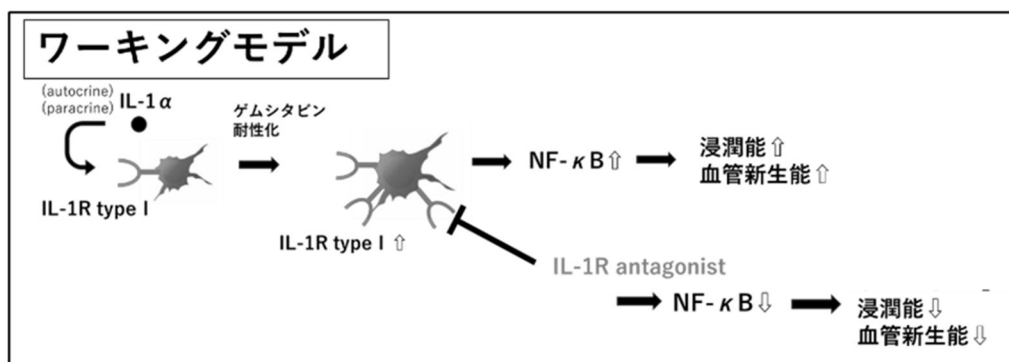
研究分野：消化器外科学

キーワード：IL-1RI 膵癌 抗癌剤耐性 血管新生 IL-1Ra

1. 研究開始当初の背景

膵癌の完治のためには、癌遺残のない完全切除（いわゆる R0 手術）が必要である。しかしながら膵癌は悪性度が非常に高く、病理学的に根治を得ても容易に局所再発または遠隔転移をきたす。その理由としてミクロレベルの微小な浸潤、転移が手術時にすでに存在し、術後に顕著化するためと考えられている。そのため近年、術前に化学療法を行い微小浸潤、微小転移を制御することで予後の改善を目指すようになった。しかしそのキードラッグとして広く使用されているゲムシタピン(Gem)は臨床上、容易に耐性を得てしまうことを経験し、大幅な予後改善に至らない要因となっている。そしてその耐性化メカニズムは依然として不明なままであり、このメカニズムの解明は膵癌治療における急務の課題といえる。このような背景のもと、我々は Gem 耐性膵癌細胞株を独自に樹立し網羅的遺伝子解析をもとに耐性株における Interleukin-1 レセプター type I (IL-1RI) の発現亢進に着目した。IL-1 に代表される炎症性サイトカインは外科的侵襲や炎症性合併症によって惹起され、間質を発達させることで新たな炎症性サイトカインを産生し、癌の血管新生、浸潤能を亢進させる。その結果、癌は血管に浸潤し、全身をめぐり他臓器の血管内皮細胞に接着浸潤し、増殖することによって転移が形成される。このように、外科的侵襲と炎症性合併症に代表される炎症性サイトカインは癌の浸潤、接着、増殖、血管新生と密接な関係があり、転移や局所再発の一因となっている。

今回着目した IL-1RI は炎症性サイトカインである IL-1 をリガンドとするレセプターであり IL-1RI の拮抗薬である IL-1R antagonist (IL-1ra) はすでに欧米で関節リウマチに対して使用されており、膵癌においても臨床応用への実現性が高いと考えている。我々の研究室ではこれまでに IL-1/IL-1RI シグナルが転写因子 NF- κ B を活性化し、癌の浸潤や、転移に関与するとされる血管新生因子の産生を制御していることを世界に先駆けて報告している。また IL-1/IL-1RI シグナルが亢進している膵癌細胞株において、このシグナルの抑制が接着能や浸潤能を低下させることを報告しているが、抗癌剤耐性化によるこれらの機能の変化は未知数である。IL-1RI は Gem 耐性化により発現の亢進が予想されており、これを阻害することで Gem 感受性を高め、浸潤や微小転移を術前に今まで以上に制御することができれば、手術の根治性が高まり予後の改善につながると考えた。



2. 研究の目的

Gem 耐性化を得た膵癌に対し接着能、浸潤能、血管新生能の評価を行うとともに Gem 耐性化による IL-1RI の機能解析および IL-1Ra の抗腫瘍効果を検証すること。

3. 研究の方法

複数の膵癌細胞株で Gem 耐性株(GemR)を樹立し Gem 感受性株(GemS)を含めて比較検討を行う。

IL-1, IL-1RI 発現のスクリーニング

各種膵癌細胞株および GemS と GemR における IL-1 の発現について RT-qPCR, ELISA で確認する。また IL-1RI の発現を RT-qPCR, Western blot で確認する。

IL-1RI シグナルが抗癌剤耐性株の局所浸潤および微小転移に関与するか

(a)局所浸潤の評価 : マトリゲルを用いた浸潤アッセイにより、GemS および GemR を IL-1, IL-1R アンタゴニストで処理することによる浸潤能の変化を比較検討する。

(b)血管新生能の変化の検討

各種膵癌細胞の培養上清を用いた血管内皮細胞の管腔形成能を定量的に評価する。培養上清を回収する前にこれらを IL-1 および IL-1Ra で処理することでの管腔形成能の変化を比較検討する。さらに、腫瘍血管新生因子(VEGF, IL-8, HGF など)に与える影響を RT-qPCR および ELISA で検討する。

転写因子 NF- κ B の評価

IL-1/IL-1RI シグナルは転写因子 NF- κ B の重要な刺激因子である。GemS, GemR を IL-1 および IL-1Ra で処理することでの NF- κ B の活性について ELISA キットを用いて評価する。これに

より耐性化に伴う IL-1/IL-1RI シグナル亢進 NF- κ B 活性亢進 血管新生亢進 微小転移亢進のメカニズムを解明する。

転移能の評価

研究室で確立した経脾肝転移モデルを用いて、IL-1/IL-1RI シグナル抑制による転移能の変化を検討する。具体的にはヌードマウスの脾臓内に GS および GR を注射し、IL-1ra を腹腔内投与し肝転移抑制能について評価する。最後に組織を採取し、Ki-67 および CD31 染色にて腫瘍の増殖能および血管新生能を評価し、IL-1ra の抗腫瘍効果を検討する。

4. 研究成果

(1) RT-qPCR および ELISA にて各膵癌細胞株の IL-1 の発現を確認した。AsPC-1 では IL-1 の発現がみられたが MIA PaCa-2 では発現がみられなかった。(図 1)

(2) IL-1R の発現状況を Western Blotting で確認した。各種膵癌細胞下部は正常膵管上皮細胞株と比較し IL-1R の発現が亢進していた。(図 2) また今回 Gem 耐性化に成功した AsPC-1 および MIA PaCa-2 共に Gem-R では Gem-S と比較し IL-1R の発現が亢進していた。(図 3)

図1 各種膵癌細胞株におけるIL-1 α 発現のスクリーニング

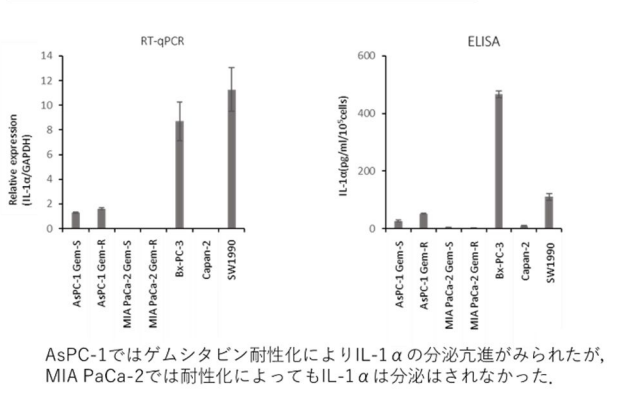


図2 各種膵癌細胞株におけるIL-1RI発現のスクリーニング

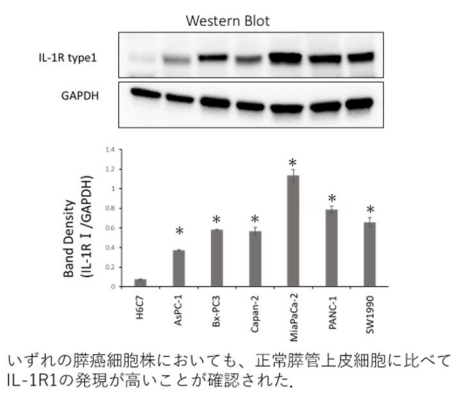
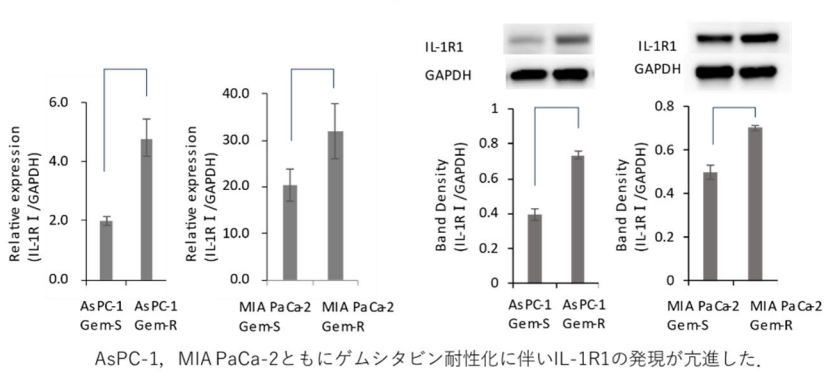


図3 Gemシタピン耐性化によるAsPC-1, MIA PaCa-2のIL-1RIの発現変化



(3) マトリゲル浸潤実験にて浸潤能を検証した。

Gem-R では浸潤能は Gem-S より亢進していた。また、すべての細胞株で IL-1 による刺激は浸潤能、血管新生能を亢進させ、IL-1R アンタゴニストによって IL-1 誘発による浸潤能、管新生能は抑制された。しかし IL-1 を自己分泌していない MIA PaCa-2 では IL-1R アンタゴニスト単独処理では浸潤能抑制されなかった。(図 4, 5)

図4 AsPC-1における浸潤能の評価

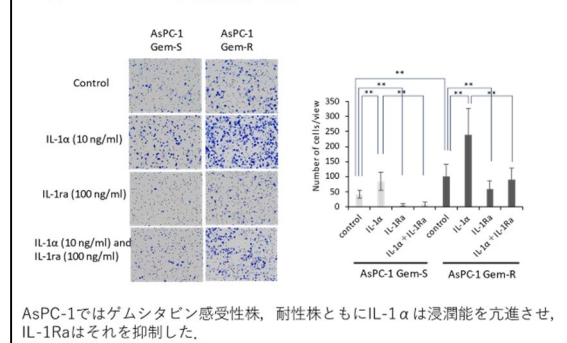
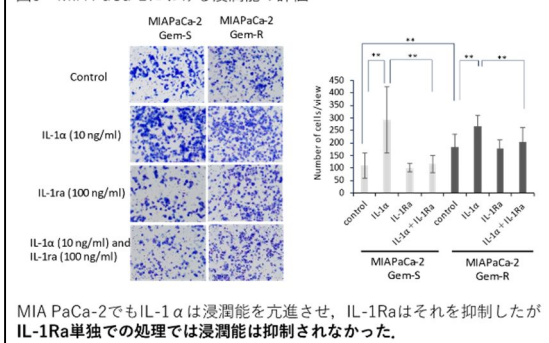
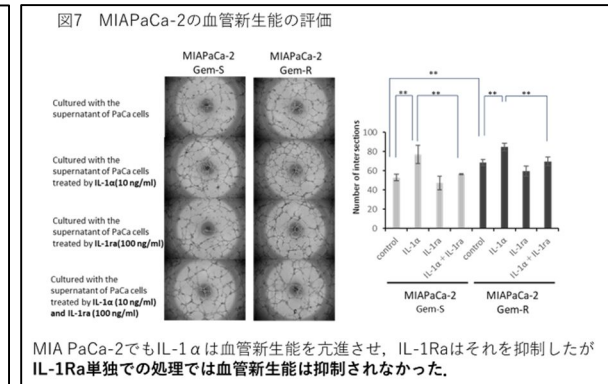
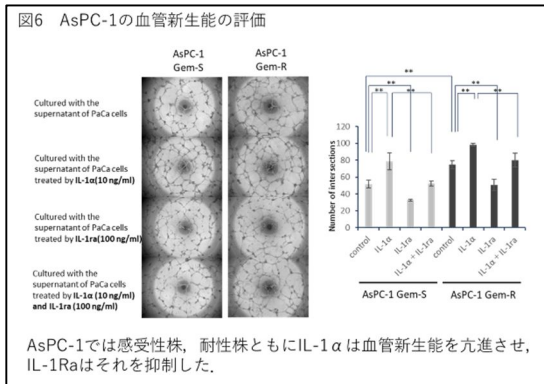


図5 MIA PaCa-2における浸潤能の評価



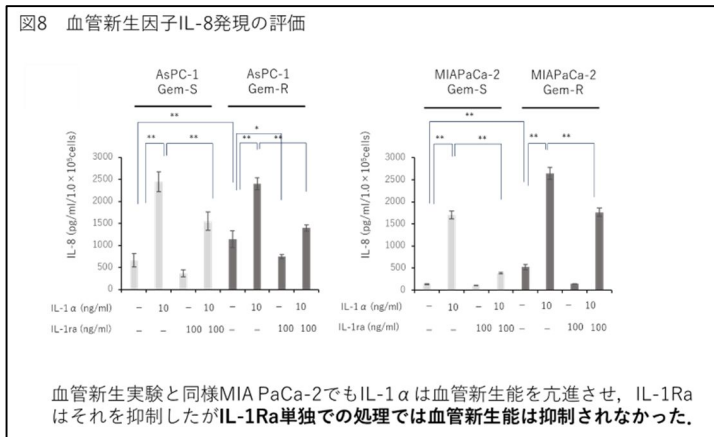
(4)血管新生実験にて血管新生能を検証した。

Gem-R では血管新生能は Gem-S より亢進していた。また、すべての細胞株で IL-1 による刺激は血管新生能を亢進させ、IL-1R アンタゴニストによって IL-1 誘発による血管新生能は抑制された。しかし IL-1 を自己分泌していない MIA PaCa-2 では IL-1R アンタゴニスト単独処理では血管新生能は抑制されなかった。(図 6, 7)



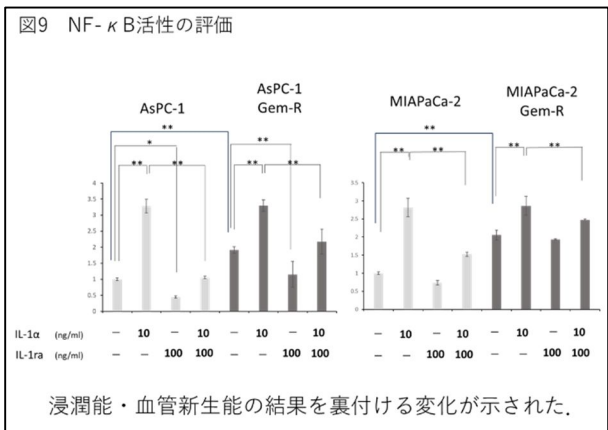
(5)血管新生因子 IL-8 の検討

各種膀胱癌細胞株の細胞上清を回収しELISAにてIL-8の発現を検討した。Gem-RではIL-8発現量はGem-Sより亢進していた。また、すべての細胞株でIL-1による刺激はIL-8発現を亢進させ、IL-1RアンタゴニストによってIL-1誘発によるIL-8発現は抑制された。しかしIL-1を自己分泌していないMIA PaCa-2ではIL-1Rアンタゴニスト単独処理ではIL-8発現は有意に抑制されなかった。



(6)NF-κB ELISA でNF-κB活性を評価したところ上記結果を裏付ける変化を示し、IL-1 /IL-1R /NF-κBシグナルの関与が示唆された。

本研究ではIL-1RアンタゴニストがGemS, およびGemRにおいてNF-κB活性を抑制し浸潤能、血管新生能を抑制することが示された。さらには血管新生能に関してはIL-8の発現抑制を介して膀胱癌細胞の血管新生に影響を与えたと考えられる。IL-1Rアンタゴニストはすでに欧米で関節リウマチ等に対して使用されており、膀胱癌においても臨床応用への実現性が高いと考えており、本研究結果からゲムシタピンに耐性を得た膀胱癌に対しても併用によりその抗腫瘍効果を高めるような役割を果たすことが期待される。今後臨床応用へと実現させていくために、今回の研究期間内に成果が得られなかった臨床検体を用いたIL-1RI発現の検討や免疫染色でIL-1RIの発現と病理組織学的な特徴や予後との関連の検討や、in vivo実験など継続して行っていく方針である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Nonoyama Keisuke, Matsuo Yoichi, Sugita Saburo, Eguchi Yuki, Denda Yuki, Murase Hiromichi, Kato Tomokatsu, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takiguchi Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Expression of ZKSCAN3 protein suppresses proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer through autophagy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	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） 10.1111/cas.16173	査読の有無 無
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 Denda Yuki, Matsuo Yoichi, Sugita Saburo, Eguchi Yuki, Nonoyama Keisuke, Murase Hiromichi, Kato Tomokatsu, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takiguchi Shuji	4. 巻 16
2. 論文標題 The Natural Product Parthenolide Inhibits Both Angiogenesis and Invasiveness and Improves Gemcitabine Resistance by Suppressing Nuclear Factor B Activation in Pancreatic Cancer Cell Lines	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 705 ~ 705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu16050705	査読の有無 無
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 Denda Yuki, Matsuo Yoichi, Nonoyama Keisuke, Murase Hiromichi, Kato Tomokatsu, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Kato Hiroyuki, Yoshida Michihiro, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Takiguchi Shuji	4. 巻 20
2. 論文標題 Simultaneous presentation and resection of esophageal cancer and metastasis to the pancreas: case report and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical 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） 10.3892/mco.2023.2700	査読の有無 無
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 Matsuo Yoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Natural Products and Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 5064 ~ 5064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15245064	査読の有無 無
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 Toyohara Tadashi, Yoshida Michihiro, Miyabe Katsuyuki, Hayashi Kazuki, Naitoh Itaru, Kondo Hiromu, Hori Yasuki, Kato Akihisa, Kachi Kenta, Asano Go, Sahashi Hidenori, Adachi Akihisa, Kuno Kayoko, Kito Yusuke, Matsuo Yoichi, Kataoka Hiromi	4. 巻 114
2. 論文標題 Dual role of autotaxin as novel biomarker and therapeutic target in pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4571 ~ 4582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15980	査読の有無 無
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 Hayashi Yuichi, Matsuo Yoichi, Denda Yuki, Nonoyama Keisuke, Murase Hiromichi, Ueda Goro, Aoyama Yoshinaga, Kato Tomokatsu, Omi Kan, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takiguchi Shuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Girdin regulates both migration and angiogenesis in pancreatic cancer cell lines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2023.8606	査読の有無 無
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 Murase Hiromichi, Matsuo Yoichi, Denda Yuki, Nonoyama Keisuke, Kato Tomokatsu, Aoyama Yoshinaga, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takiguchi Shuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Upregulation of integrin-linked kinase enhances tumor progression in gemcitabine-resistant pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2023.8601	査読の有無 無
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 NAKAI NOZOMU, MAEDA ANRI, YANAGITA TAKESHI, SUZUKI TAKUYA, MAEDA YUZO, HIROKAWA TAKAHISA, SHIGA KAZUYOSHI, HARA MASAYASU, TAKAHASHI HIROKI, OGAWA RYO, MATSUO YOICHI, TAKIGUCHI SHUJI	4. 巻 43
2. 論文標題 Elevated Preoperative Serum Vascular Endothelial Growth Factor Does Not Predict Poor Outcomes in Curatively Resected Non-metastatic Colorectal Cancer Treated Without Neoadjuvant Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2333 ~ 2341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16398	査読の有無 無
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 Ueno Shuhei, Murashima Miho, Ogawa Ryo, Saito Masaki, Ito Sunao, Hayakawa Shunsuke, Okubo Tomotaka, Sagawa Hiroyuki, Tanaka Tatsuya, Takahashi Hiroki, Matsuo Yoichi, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Hamano Takayuki, Takiguchi Shuji	4. 巻 23
2. 論文標題 The cisplatin-induced acute kidney injury is a novel risk factor for postoperative complications in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Surgery	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/s12893-023-01949-0	査読の有無 無
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 Harata Shinnosuke, Suzuki Takuya, Takahashi Hiroki, Hirokawa Takahisa, Kato Akira, Watanabe Kaori, Yanagita Takeshi, Ushigome Hajime, Shiga Kazuyoshi, Ogawa Ryo, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji	4. 巻 49
2. 論文標題 AZD6738 promotes the tumor suppressive effects of trifluridine in colorectal cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2023.8489	査読の有無 無
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 Asano Go, Miyabe Katsuyuki, Kato Hiroyuki, Yoshida Michihiro, Sawada Takeshi, Okamoto Yasuyuki, Sahashi Hidenori, Atsuta Naoki, Kachi Kenta, Kato Akihisa, Jinno Naruomi, Natsume Makoto, Hori Yasuki, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru, Suzuki Hiromu, Kataoka Hiromi	4. 巻 12
2. 論文標題 Relevance of gene mutations and methylation to the growth of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms based on pyrosequencing	5. 発行年 2022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/s41598-021-04335-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 Hirokawa Takahisa, Kobayashi Mizuho, Ueda Goro, Shamoto Tomoya, Mitsui Akira, Kuwabara Yoshiyuki, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru, Takiguchi Shuji	4. 巻 51
2. 論文標題 Serous Cystic Neoplasm With Typical Clinical Findings and Perineural Invasion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 e69 ~ e71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/mpa.0000000000002038	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 Kato Tomokatsu, Matsuo Yoichi, Ueda Goro, Murase Hiromichi, Aoyama Yoshinaga, Omi Kan, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Takiguchi Shuji	4. 巻 47
2. 論文標題 Enhanced CXCL12/CXCR4 signaling increases tumor progression in radiation-resistant pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2022.8279	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 MAEDA ANRI, TAKAHASHI HIROKI, HARATA SHINOSUKE, WATANABE KAORI, YANAGITA TAKESHI, SUZUKI TAKUYA, USHIGOME HAJIME, NAKAI NOZOMU, MAEDA YUZO, HIROKAWA TAKAHISA, SHIGA KAZUYOSHI, OGAWA RYO, HARA MASAYASU, MATSUO YOICHI, MITSUI AKIRA, KIMURA MASAHIRO, TAKIGUCHI SHUJI	4. 巻 42
2. 論文標題 The Interaction Between Cancer-associated Fibroblasts and Cancer Cells Enhances Bcl-xL and Mcl-1 in Colorectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1277 ~ 1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15594	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 Matsui Ryohei, Sasano Hiroshi, Azami Takafumi, Yano Hisako, Yoshikawa Hiromi, Yamagishi Yota, Goshima Takahiro, Miyazaki Yuka, Imai Kazunori, Tsubouchi Marechika, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji, Hattori Tomonori	4. 巻 32
2. 論文標題 Effectiveness of a novel semi closed barrier device with a personalized exhaust in cough aerosol simulation according to particle counts and visualization of particles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Indoor Air	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) 10.1111/ina.12988	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 Nakai Nozomu, Hara Masayasu, Takahashi Hiroki, Shiga Kazuyoshi, Hirokawa Takahisa, Maeda Yuzo, Yanagita Takeshi, Ando Nanako, Takasu Korehito, Suzuki Takuya, Maeda Anri, Ogawa Ryo, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji	4. 巻 47
2. 論文標題 Cancer cell-induced tissue inhibitor of metalloproteinase?1 secretion by cancer-associated fibroblasts promotes cancer cell migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2022.8323	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 Suzuki Takuya, Hirokawa Takahisa, Maeda Anri, Harata Shinnosuke, Watanabe Kaori, Yanagita Takeshi, Ushigome Hajime, Nakai Nozomi, Maeda Yuzo, Shiga Kazuyoshi, Ogawa Ryo, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Matsuo Yoichi, Takahashi Hiroki, Takiguchi Shuji	4. 巻 47
2. 論文標題 ATR inhibitor AZD6738 increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inhibiting repair of DNA damage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2022.8289	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 Ueda Goro, Matsuo Yoichi, Murase Hiromichi, Aoyama Yoshinaga, Kato Tomokatsu, Omi Kan, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Tsuboi Ken, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takiguchi Shuji	4. 巻 47
2. 論文標題 10Z-Hymenialdisine inhibits angiogenesis by suppressing NF- B activation in pancreatic cancer cell lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2022.8259	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 Aoyama Yoshinaga, Naiki-Ito Aya, Xiaochen Kuang, Komura Masayuki, Kato Hiroyuki, Nagayasu Yuko, Inaguma Shingo, Tsuda Hiroyuki, Tomita Mamoru, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji, Takahashi Satoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Lactoferrin Prevents Hepatic Injury and Fibrosis via the Inhibition of NF- B Signaling in a Rat Non-Alcoholic Steatohepatitis Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 42 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010042	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 Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Suzuki Shugo, Inaguma Shingo, Komura Masayuki, Nakao Kenju, Naiki Taku, Kachi Kenta, Kato Akihisa, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru	4. 巻 42
2. 論文標題 DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 940 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgab017	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 Nakaya Seiichi, Ogawa Ryo, Hayakawa Shunsuke, Fujihata Shiro, Okubo Tomotaka, Sagawa Hiroyuki, Tanaka Tatsuya, Takahashi Hiroki, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji	4. 巻 19
2. 論文標題 Serum IgG level is a predicting factor for the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical 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) 10.1186/s12957-021-02290-7	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 Omi Kan, Matsuo Yoichi, Ueda Goro, Aoyama Yoshinaga, Kato Tomokatsu, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Tsuboi Ken, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Takiguchi Shuji	4. 巻 45
2. 論文標題 Escin inhibits angiogenesis by suppressing interleukin-8 and vascular endothelial growth factor production by blocking nuclear factor- B activation in pancreatic cancer cell lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology 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) 10.3892/or.2021.8006	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 Saito Kenta, Matsuo Yoichi, Ueda Goro, Omi Kan, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Tsuboi Ken, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Kataoka Hiromi, Takiguchi Shuji	4. 巻 21
2. 論文標題 A hybrid approach for chronic pancreatitis: combination of laparoscopic assisted distal pancreatectomy and open Frey procedure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Surgery	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/s12893-021-01096-4	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 村瀬寛倫, 松尾洋一, 傳田悠貴, 野々山敬介, 加藤知克, 林祐一, 今藤裕之, 齊藤健太, 森本守, 小川了, 高橋広城, 三井章, 木村昌弘, 瀧口修司
2. 発表標題 新規治療薬開発に向けた抗癌剤耐性膵癌における Integrin-linked kinase (ILK) の機能解析
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野々山敬介, 松尾洋一, 傳田悠貴, 村瀬寛倫, 加藤知克, 林祐一, 今藤裕之, 齊藤健太, 森本守, 小川了, 高橋広城, 三井章, 木村昌弘, 瀧口修司
2. 発表標題 臨床応用を目的とした膵癌における ZKSCAN3 の機能解析
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松尾洋一, 傳田悠貴, 野々山敬介, 村瀬寛倫, 加藤知克, 林祐一, 今藤裕之, 齊藤健太, 社本智也, 坪井謙, 森本守, 小川了, 高橋広城, 三井章, 木村昌弘, 瀧口修司
2. 発表標題 外科医療から見た膵癌に対するゲノム医療の問題点と今後の展望
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村瀬寛倫, 松尾洋一, 傳田悠貴, 野々山敬介, 加藤知克, 林祐一, 今藤裕之, 齊藤健太, 森本守, 小川了, 高橋広城, 三井章, 木村昌弘, 瀧口修司
2. 発表標題 抗癌剤耐性膵癌で発現が亢進する Integrin-linked kinase (ILK) を標的とした新規治療薬の開発
3. 学会等名 第27回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野々山敬介, 松尾洋一, 傳田悠貴, 村瀬寛倫, 加藤知克, 今藤裕之, 齋藤健太, 森本守, 小川了, 高橋広城, 瀧口修司
2. 発表標題 ZKSCAN3タンパク発現は膵癌の増殖, 遊走, 浸潤を抑制する
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松尾洋一, 杉田三郎, 江口祐輝, 傳田悠貴, 野々山敬介, 村瀬 寛倫, 加藤知克, 林祐一, 今藤裕之, 齊藤健太, 社本智也, 坪井謙, 森本守, 小川了, 高橋広城, 瀧口修司
2. 発表標題 癌幹細胞マーカーCXCR4に着目した膵癌における化学放射線耐性メカニズムの解明と治療応用
3. 学会等名 第34回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoichi MATSUO Saburo SUGITA, Yuki EGUCHI, Yuki DENDA, Keisuke NONOYAMA, Hiromichi MURASE, Tomokatsu KATO, Hiroyuki IMAFUJI, Kenta SAITO, Tomoya SHAMOTO, Ken Tsuboi, Mamoru MORIMOTO, Ryo OGAWA, Hiroki TAKAHASHI, Akira MITSUI, Masahiro KIMURA, Shuji TAKIGUCHI
2. 発表標題 Development of novel therapeutic agents for pancreatic cancer from the perspective of precision medicine and cancer stem cell markers
3. 学会等名 Korean Society of Medical Oncology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 手術侵襲と炎症がもたらす膵癌再発の分子論
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 松尾洋一
2. 発表標題 Elucidation of the carcinogenic mechanism of chronic pancreatitis from the viewpoint of interaction with stroma
3. 学会等名 第26回国際膵臓学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 Nutrition therapy for pancreatic disease:expectations for zinc administration therapy
3. 学会等名 第26回国際膵臓学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 膵癌の進展・浸潤に関与する新たな分子生物学的マーカーの開発
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 臨床応用を意識した膵癌における薬剤・放射線耐性メカニズムの解明と新規分子標的
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 膵癌の発癌、進行および治療耐性に対するがん微小環境の関与
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 臨床応用を目指した消化器癌におけるProtein Kinase D (PKD) の機能解析
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 松尾洋一
2. 発表標題 膵癌治療抵抗性の機序解明に基づく新たな治療法の開発
3. 学会等名 第29回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 膵癌微小環境におけるサイトカインネットワークの機能解析
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 K-ras遺伝子変異と炎症性サイトカインに着目した慢性膵炎の発癌メカニズムの解明
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 Development of a novel therapeutic agent against pancreatic cancer angiogenesis targeting NF- B
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 当科における分子細胞治療研究
3. 学会等名 第23回外科分子細胞治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 新規治療薬の開発を目指した消化器癌におけるProtein Kinase Dの機能解析
3. 学会等名 第42回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 肺癌の転移メカニズムを血管新生から考える
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾洋一
2. 発表標題 微小環境との相互作用からみた肺癌の進展メカニズムの解明と新規治療薬の開発
3. 学会等名 第52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
研究分担者	坪井 謙 (Tsuboi Ken) (80592500)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	今藤 裕之 (Imafuji Hiroyuki) (80790641)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教 (23903)	
研究分担者	林 祐一 (Hayashi Yuichi) (60811726)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教 (23903)	

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