

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03008

研究課題名(和文) ヒト化CXCL1抗体の癌関連線維芽細胞(CAF)抑制作用によるスキルス胃癌治療

研究課題名(英文) Development of CXCL1 target therapy for cancer-associated fibroblasts in scirrhous gastric carcinoma

研究代表者

八代 正和 (Yashiro, Masakazu)

大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60305638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：スキルス胃癌間質細胞の起源が骨髄間葉系細胞であることが示唆され、また、CXCL1が骨髄間葉系細胞のCXCR2を介して、骨髄間葉系細胞を活性化させることが明らかとなった。この間質構築機序に基づいて、CXCL1/CXCR2シグナル阻害剤作成として、CXCL1に中和活性を有する抗体を3クローン作成し、その中で活性の強いCXCL1抗体クローン(5A-5E11)を確認することが出来た。またそのCXCL1/CXCR2シグナル阻害剤が、マウスのスキルス胃癌を抑制することを確認出来たため、今後のスキルス胃癌治療薬開発に有望な結果が得られている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スキルス胃癌は、間質組織の増生を伴いながら急速広範に進展し、予後不良な難治性の癌である。このスキルス胃癌の制御は消化器外科医の念願である。スキルス胃癌は、間質組織の増生を伴いながらの増殖進展が特徴的である。本研究により、CXCL1/CXCR2シグナル阻害剤が、スキルス胃癌細胞の癌関連線維芽細胞(CAF)増生を抑制することで、マウスのスキルス胃癌を抑制することを確認出来たため、今後ヒトのスキルス胃癌治療薬開発に有望と考えられ、難治癌に征圧に向けて学術的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A novel drug against intractable carcinomas has been urgently desired. We previously reported that CXCL1 might play an important role for the progression of intractable carcinoma. Then, we aimed to develop anti-CXCL1 neutralizing monoclonal antibodies (mAbs) drug. The anti-tumor effects of CXCL1 mAbs were examined using the scirrhous gastric cancer model as an intractable carcinomas model. Three clones of CXCL1 mAb showed remarkable anti-CXCL1 activity. The administration of the CXCL1 mAbs decreased the tumor size of scirrhous gastric cancer, in compared with control group. Histological studies indicated the decrease of the stromal cells. We have successfully developed promising neutralizing mAbs drugs by the academia-pharma collaboration. The targeting therapy against CXCL1-CXCR2 signaling might be useful as a novel strategy for intractable carcinomas.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：スキルス胃癌 CXCL1 CXCR2 癌関連線維芽細胞 シグナル阻害剤

1. 研究開始当初の背景

スキルス胃癌は、間質組織の増生を伴いながら急速広範に進展し、外科切除例においても依然予後不良な難治性の癌である。申請者は、癌細胞と癌間質細胞との相互作用に着目して、スキルス胃癌の難治性機序を研究してきた。この検討により、癌間質に存在する癌関連線維芽細胞(CAF; cancer-associated fibroblast)がスキルス胃癌細胞の増殖転移を促進すること、およびスキルス胃癌細胞も CAF 活性を促進することを明らかにし、増生した間質細胞がスキルス胃癌難治性の一因であることを報告した(Int J Cancer 2014, Gastroenterology 2017)。癌間質増生は、原発巣のみならず腹膜転移巣にも認められ、転移巣の CAF もスキルス胃癌の増殖進展を促進していることを明らかにした。このような結果から、スキルス胃癌制御には、癌細胞のみならず間質細胞の抑制が重要であることが示唆される。間質細胞の抑制には、CAF 活性を抑制する方法や間質形成を抑制する方法が考えられる。申請者は、CAF 活性の抑制剤によるスキルス胃癌治療法を報告したが、正常線維芽細胞の活性も抑制したため臨床上の副作用が懸念された。そこで次に、癌間質増生を抑制する方法が有用と考えた。癌間質抑制には、間質組織形成機序を明らかにして、その機序に基づいた抑制法を開発することが正攻法と考えられる。しかし、癌間質の重要性は認識されているにもかかわらず、癌間質組織の形成機序は十分に解明されていない。

スキルス胃癌の制御は消化器外科医の念願である。スキルス胃癌は、間質組織の増生を伴いながら増殖進展する desmoplastic reaction (間質線維化反応) が特徴的である。desmoplastic reaction は、スキルス胃癌の原発巣のみならず腹膜転移巣にも認められる。申請者はその意義として、間質細胞がスキルス胃癌細胞の増殖浸潤を促進し、特に癌関連線維芽細胞(CAF)がスキルス胃癌の悪性度を増強していることを報告してきた。このことから、スキルス胃癌制御には、癌細胞のみならず間質細胞の抑制が重要であることが示唆される。

癌間質細胞の抑制には、CAF の活性を抑制する方法や、間質形成を抑制する方法が考えられる。申請者は、CAF の活性抑制剤を用いたスキルス胃癌治療法を報告したが、正常線維芽細胞の活性も抑制されるため副作用が懸念された。そこで次に、CAF も含め desmoplastic reaction を抑制する方法が有用と考えた。間質線維化反応抑制法の開発には、胃癌組織形成機序に基づいて抑制法を開発することが正攻法と考えられる。しかし、癌間質組織の形成機序が解明されておらず、また効果的な間質制御法もない。癌間質の重要性は十分認識されているにもかかわらず、癌間質の構築機序が明らかにされていないのが現状である。創傷組織や胃潰瘍の修復に関わる細胞は、骨髄間葉系細胞が起源で、主に線維芽細胞に分化していると報告されている。癌においても、間質組織の起源細胞は、既存細胞のみならず、多分化能を有する骨髄細胞が関与していることが推察される。

また最近、癌組織が幹細胞性と癌形成能を有する少数の幹細胞様癌細胞(癌幹細胞)により維持されていると報告されている。この癌幹細胞は、癌細胞供給の中心的役割を担うのみならず、その多分化能により癌間質細胞も供給している可能性が考えられる。

以上のより、スキルス胃癌の癌間質構築メカニズムを骨髄細胞や癌幹細胞の観点から解析し、その機序に基づいた間質抑制剤によるスキルス胃癌治療法の開発を目的とした。

2. 研究の目的

スキルス胃癌における癌間質の起源細胞を明らかにし、さらに、その機序に基づいた癌間質形成阻害剤がスキルス胃癌治療に有効か明らかにして、スキルス胃癌の治療薬を開発することを目的とし、スキルス胃癌における癌間質の起源細胞を明らかにすること。その起源細胞がどのようなメカニズムで癌巣に集積し、どのような間質細胞に分化しているのかを明らかにすること。その機序に基づいた癌間質形成阻害剤がスキルス胃癌治療に有効か明らかにすることである。

3. 研究の方法

研究方法

1. スキルス胃癌間質細胞の起源細胞を明らかにする。

癌間質細胞は、既存の間質細胞のみならず、多分化能を有する骨髄細胞や癌幹細胞などが起

源であることが推察される。そこで、骨髓細胞がスキルス胃癌間質構成細胞となるか検討する：GFP 標識マウス骨髓細胞を移植したヌードマウスの胃壁にスキルス胃癌細胞を接種し、胃癌マウスモデルを作成する。スキルス胃癌組織中に骨髓細胞がリクルートしているかについて、GFP 陽性細胞の存在を蛍光顕微鏡で調べる。さらに、GFP 陽性骨髓細胞がどのような細胞に分化して癌間質に局在しているか調べる。

II. 骨髓細胞がどのようなメカニズムで癌巣に集積するのか明らかにする。

骨髓細胞を癌巣に誘導するメカニズム、および癌幹細胞や骨髓細胞が線維芽細胞や脈管細胞などの癌間質細胞に分化するメカニズムを解析する。この機序にはスキルス胃癌細胞の産生する物質が影響すると考えられる。スキルス胃癌細胞が、骨髓細胞を癌巣に誘導する因子の解析：ヒト骨髓間葉系細胞株(BMSC: bone marrow stromal cells)の運動能を促進する因子を探索する。double chamber 上層に BMSC を培養し、胃癌細胞培養上清が BMSC の走化性におよぼす影響を invasion assay にて、運動能におよぼす影響を wound healing assay にて検討する。スキルス胃癌細胞上清に含まれる増殖因子やサイトカインを測定し、BMSC の運動能促進物質を探索する。

III. 癌間質形成抑制がスキルス胃癌治療に有効か明らかにする。

上記 II.の検討から同定された分化誘導分子の阻害剤を用いて、癌間質抑制治療の有用性を明らかにする。分化誘導分子の阻害剤が癌幹細胞や骨髓細胞の癌間質への分化を抑制しているか検討：分化阻害剤が、癌幹細胞や BMSC の CAF マーカーや脈管マーカー発現レベルにおよぼす影響を flow cytometry、western blotting、RT-PCR にて解析する。(研究代表者担当)。スキルス胃癌間質抑制法の開発：誘導因子の阻害剤が、癌間質構築を抑制するか、また間質抑制がスキルス胃癌治療に有効かを検討する。スキルス胃癌マウスに阻害剤を投与後、胃腫瘍径や転移数を測定する。また、スキルス胃癌間質にリクルートしている骨髓細胞数、CAF 数、脈管数を組織学的に調べる。

4. 研究成果

スキルス胃癌間質細胞の起源が骨髓間葉系細胞であることが示唆され、スキルス胃癌細胞の産生するケモカイン C-X-C motif ligand 1 (CXCL1)が骨髓間葉系細胞の C-X-C motif receptor 2 (CXCR2)を介して、骨髓間葉系細胞を活性化させることが明らかとなった。CXCL1 に中和活性を有する抗体を 3 クローン作成し、その中で活性の強い CXCL1 抗体クローン(5A-5E11)を取得した。この阻害剤(CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤)を用いて、ヌードマウス胃壁に OCUM2MLN 細胞を同所移植したスキルス胃癌モデルを確立し薬効評価を行ったところ、CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤は、マウス胃腫瘍サイズを抑制し、また骨髓間葉系細胞の浸潤を強く抑制することでスキルス胃癌の CAF 増生を抑制していることを確認した。CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤は、スキルス胃癌の増殖・浸潤能に關与する CAF を抑制することで、スキルス胃癌の有望な治療となると期待された。

次に、骨髓由来間質細胞の遊走・浸潤能促進因子の検索を行った。スキルス胃癌細胞株培養上清は骨髓由来間質細胞の遊走・浸潤能を亢進させ、CXCL1 がスキルス胃癌細胞株のみに高発現しており、CXCL1 中和抗体、もしくは CXCR2 の knockout により骨髓由来間質細胞の遊走・浸潤能促進効果は減弱した。スキルス胃癌マウスモデルを用いて、CXCL1 阻害剤の投与を行った結果、胃腫瘍の縮小、リンパ節転移の減少や生存率の向上を認め、組織学的検討によって骨髓由来間質細胞の減少を確認した。また、胃癌手術症例 270 例を用いてヒトデータでの妥当性を評価した、抗 CXCL1 抗体および抗 CXCR2 抗体による免疫組織学的検討を行ったところ、癌細胞の CXCL1 発現と間質細胞の CXCR2 発現は有意に相関しており、特に CXCR2 は非スキルス胃癌に比較し、スキルス胃癌 の間質細胞に高頻度に発現していた。Kaplan-Meier 法による累積生存率をログランク検定にて解析したところ、胃癌細胞における CXCL1 の高発現は、壁深達度およびリンパ節転移に有意に相関していた。癌細胞における CXCL1 発現陽性かつ間質細胞における CXCR2 発現陽性症例はその他の症例に比較し、有意に予後不良であった。CXCL1 は胃癌の悪性化に重要である可能性が示唆された。さらに、その CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤が、マウスのスキルス胃癌を抑制することが確認された。

以上、スキルス胃癌間質細胞の起源が骨髓間葉系細胞であることが示唆され、また、CXCL1 が骨髓間葉系細胞の CXCR2 を介して、骨髓間葉系細胞を活性化させることが明らかとなった。この間質構築機序に基づいて、CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤作成として、CXCL1 に中和活性を有する抗体を 3 クローン作成し、その中で活性の強い CXCL1 抗体クローン (5A-5E11)を確認することが出来た。またその CXCL1/CXCR2 シグナル阻害剤が、マウスのスキルス胃癌を抑制することを確認出来たため、今後のスキルス胃癌治療 薬開発に有望な結果が得られている

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Martinez Anxo, Duran Angeles, Kinoshita Hiroto, Muta Yu, Kasashima Hiroaki, Nakanishi Yuki, Omar Mohamed, Nishimura Sadaaki, Avila Leandro, Yashiro Masakazu, Maeda Kiyoshi, Pannellini Tania, Pigazzi Alessio, Inghirami Giorgio, Diaz-Meco Maria T., Moscat Jorge	4. 巻 41
2. 論文標題 Hyaluronan driven by epithelial aPKC deficiency remodels the microenvironment and creates a vulnerability in mesenchymal colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 252 ~ 271.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2022.11.016	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 Ito Ryuichi, Yashiro Masakazu, Tsukioka Takuma, Izumi Nobuhiro, Komatsu Hiroaki, Inoue Hidetoshi, Nishiyama Noritoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Usefulness of pyruvate dehydrogenase-E1 expression to determine SUVmax cut-off value of [18F]FDG-PET for predicting lymph node metastasis in lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28805-8	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 Sakurai Katsunobu, Kubo Naoshi, Hasegawa Tsuyoshi, Nishimura Junya, Iseki Yasuhito, Nishii Takafumi, Inoue Toru, Yashiro Masakazu, Nishiguchi Yukio, Maeda Kiyoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 The Cancer Cachexia Index Can Be Used to Prognostically Predict Patients with Gastric Cancer Undergoing Gastrectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 511 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000534244	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 Sakurai Katsunobu, Kubo Naoshi, Hasegawa Tsuyoshi, Nishimura Junya, Iseki Yasuhito, Nishii Takafumi, Inoue Toru, Yashiro Masakazu, Nishiguchi Yukio, Maeda Kiyoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 The Cancer Cachexia Index Can Be Used to Prognostically Predict Patients with Gastric Cancer Undergoing Gastrectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 511 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000534244	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 Yamamoto Yurie, Sugimoto Atsushi, Maruo Koji, Tsujio Gen, Sera Tomohiro, Kushiyama Shuhei, Nishimura Sadaaki, Kuroda Kenji, Togano Shingo, Eguchi Shinpei, Tanaka Ryota, Kimura Kenjiro, Amano Ryosuke, Ohira Masaichi, Yashiro Masakazu	4. 巻 17
2. 論文標題 CXCR2 signaling might have a tumor-suppressive role in patients with cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0266027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0266027	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 FUJII NAHO, YASHIRO MASAKAZU, HATANO TAKAHARU, FUJIKAWA HEISHIRO, MOTOMURA HISASHI	4. 巻 43
2. 論文標題 CD9-positive Exosomes Derived from Cancer-associated Fibroblasts Might Inhibit the Proliferation of Malignant Melanoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 25 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16130	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 AOYAMA RIKA, NISHIKUBO HINANO, KAWABATA KYOKA, KANEI SAKI, YAMAMOTO YURIE, NISHIMURA SADA AKI, YASHIRO MASAKAZU	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical Significance of Multi-Cancer Genome Profiling: Data from a Single Hospital in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Genomics - Proteomics	6. 最初と最後の頁 79 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20431	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 Enomoto Masaru, Odagiri Naoshi, Rinka Koji, Maruyama Hirotsugu, Shimamoto Yoshinori, Ishikawa-Kakiya Yuki, Fujiwara Yasuhiro, Kawada Norifumi, Yashiro Masakazu	4. 巻 59
2. 論文標題 C-CAT's triumph in gastroenterology: the wisdom of cats is infinitely superior	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 157 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-02061-z	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 Tagami Mizuki, Kasashima Hiroaki, Kakehashi Anna, Yoshikawa Atsuko, Nishio Mizuho, Misawa Norihiko, Sakai Atsushi, Wanibuchi Hideki, Yashiro Masakazu, Azumi Atsushi, Honda Shigeru	4. 巻 14
2. 論文標題 Stromal area differences with epithelial-mesenchymal transition gene changes in conjunctival and orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1277749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2024.1277749	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 Miki Yuichiro, Yoshii Mami, Miyauchi Ryoko, Kasashima Hiroaki, Fukuoka Tatsunari, Tamura Tatsuro, Shibutani Masatsune, Toyokawa Takahiro, Lee Shigeru, Yashiro Masakazu, Maeda Kiyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Prognostic significance of connective tissue growth factor expression in stromal cells in patients with diffuse-type gastric cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2024.14374	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 Horie Misato, Takagane Kurara, Itoh Go, Kuriyama Sei, Yanagihara Kazuyoshi, Yashiro Masakazu, Umakoshi Michinobu, Goto Akiteru, Arita Junichi, Tanaka Masamitsu	4. 巻 18
2. 論文標題 Exosomes secreted by <sc><i>ST3GAL5</i></sup>high</sup></sc> cancer cells promote peritoneal dissemination by establishing a premetastatic microenvironment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.13524	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 Matsuoka Tasuku, Yashiro Masakazu	4. 巻 27
2. 論文標題 Current status and perspectives of genetic testing in gastrointestinal cancer (Review)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2023.14155	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 Sakuma Takashi, Sera Tomohiro, Aoyama Rika, Sawada Akinari, Kasashima Hiroaki, Ogisawa Kana, Bamba Haruka, Yashiro Masakazu	4. 巻 14
2. 論文標題 Two families with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): case reports and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 2650 ~ 2657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jgo-23-564	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 Matsuoka Tasuku, Yashiro Masakazu	4. 巻 16
2. 論文標題 Molecular Insight into Gastric Cancer Invasion?Current Status and Future Directions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 54 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16010054	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 Muta Yu, Linares Juan F., Duran Angeles, Kinoshita Hiroto, Nakanishi Yuki, Nakanishi Naoko, Kasashima Hiroaki, Yashiro Masakazu, Maeda Kiyoshi, Inghirami Giorgio, Metallo Christian M., Osborne Timothy F., Diaz-Meco Maria T., Moscat Jorge	4. 巻 14
2. 論文標題 Enhanced SREBP2-driven cholesterol biosynthesis by PKC / deficiency in intestinal epithelial cells promotes aggressive serrated tumorigenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 8075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-43690-5	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 Matsuoka Tasuku, Yashiro Masakazu	4. 巻 13
2. 論文標題 The Role of the Transforming Growth Factor- Signaling Pathway in Gastrointestinal Cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1551 ~ 1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13101551	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 NAGAMINE HIROAKI, YASHIRO MASAKAZU, YOSHIMOTO NAOKI, IZUMI MOTOHIRO, SUGIMOTO AKIRA, NAKAHAMA KENJI, OGAWA KOICHI, MATSUMOTO YOSHIYA, SAWA KENJI, TANI YOKO, KANEDA HIROYASU, MITSUOKA SHIGEKI, YAMADA KAZUHIRO, WATANABE TETSUYA, AASAI KAZUHISA, FUKUMURA KAZUHIRO, MAYEDA AKILA, KAWAGUCHI TOMOYA	4. 巻 43
2. 論文標題 RBM17 Expression Is Associated With the Efficacy of ICI Monotherapy in NSCLC With Low PD-L1 Expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4663 ~ 4672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16662	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 Omatsu Mayuki, Nakanishi Yuki, Yamakawa Go, Yashiro Masakazu, Maeda Kiyoshi, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Fukuda Akihisa, Kabashima Kenji, Obama Kazutaka, Ogawa Seishi, Sheibani Nader, Diaz-Meco Maria T., Moscat Jorge, Seno Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 THBS1-producing tumor-infiltrating monocyte-like cells contribute to immunosuppression and metastasis in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-41095-y	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 Iwamoto Shungo, Mori Yugo, Yamashita Tomoko, Ojima Kazuki, Akita Kaoru, Togano Shingo, Kushiya Shuhei, Yashiro Masakazu, Yatera Yuki, Yamaguchi Tomoko, Komiyama Akane, Sago Yuki, Itano Naoki, Nakada Hiroshi	4. 巻 299
2. 論文標題 Trophoblast cell surface antigen-2 phosphorylation triggered by binding of galectin-3 drives metastasis through down-regulation of E-cadherin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104971 ~ 104971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104971	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 So, Takagane Kurara, Itoh Go, Kuriyama Sei, Umakoshi Michinobu, Goto Akiteru, Yanagihara Kazuyoshi, Yashiro Masakazu, Iijima Katsunori, Tanaka Masamitsu	4. 巻 13
2. 論文標題 CCDC85A is regulated by miR-224-3p and augments cancer cell resistance to endoplasmic reticulum stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1196549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1196546	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 Matsuoka Tasuku, Yashiro Masakazu	4. 巻 29
2. 論文標題 Novel biomarkers for early detection of gastric cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2515 ~ 2533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v29.i17.2515	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 Zhang Jun, Fu Lingfeng, Yasuda-Yoshihara Noriko, Yonemura Atsuko, Wei Feng, Bu Luke, Hu Xichen, Akiyama Takahiko, Kitamura Fumimasa, Yasuda Tadahito, Semba Takashi, Uchihara Tomoyuki, Itoyama Rumi, Yamashita Kohei, Eto Kojiro, Iwagami Shiro, Yashiro Masakazu, Komohara Yoshihiro, Baba Hideo, Ishimoto Takatsugu	4. 巻 26
2. 論文標題 IL-1 derived from mixed-polarized macrophages activates fibroblasts and synergistically forms a cancer-promoting microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 187 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-022-01352-3	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 Yamamoto Yurie, Masuda Go, Kushiyama Shuhei, Maruo Koji, Tsujio Gen, Sera Tomohiro, Sugimoto Atsushi, Nishimura Sadaaki, Kuroda Kenji, Togano Shingo, Okuno Tomohisa, Ohira Masaichi, Yashiro Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment of a gastric cancer cell line with high microsatellite instability, <sc>OCUM</sc> 13, derived from Borrmann type 2 primary tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6016 ~ 6022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5403	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本百合恵
2. 発表標題 胆管癌におけるCXCR2/CXCL1シグナルの役割
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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗ヒトCXCL1抗体	発明者 八代正和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-011107	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

https://www.omu.ac.jp/med/ganbunshi/

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	山本 百合恵 (Yamamoto Yurie) (30909924)	大阪公立大学・大学院医学研究科・特別研究員 (24405)	
研究分担者	福岡 達成 (Fukuoka Tatsunari) (50793783)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24405)	
研究分担者	杉本 敦史 (Sugimoto Atsushi) (80897356)	大阪公立大学・大学院医学研究科・学外研究員 (24405)	

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