

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08689

研究課題名(和文) 膵癌幹細胞に発現する電位依存性カリウムチャンネルを標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文) Functional analysis of voltage-gated potassium channels in pancreatic cancer stem cells

研究代表者

原田 恭一 (Harada, Kyouichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：80804822

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)：膵癌細胞株PK59から癌幹細胞を抽出培養し、遺伝子発現をmicroarrayにより解析したところ、KCNB1、KCNC1、KCND1等の電位依存性K⁺チャンネル(VGKC)の高発現と、その阻害剤4-アミノピリジンの癌幹細胞増殖抑制効果を確認した。食道癌組織におけるKCNB1発現を解析すると、高発現群の予後が不良であった。KYSE70、TE5にKCNB1 siRNAを導入すると、細胞増殖抑制、アポトーシス増強、細胞遊走浸潤能抑制が確認できた。KCNB1 siRNAを導入した細胞株をmicroarrayで解析したところ、Ephrin receptor signaling関連遺伝子に発現変化を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

KCNB1、KCNC1、KCND1等のVGKCが膵癌幹細胞において高発現し、その阻害剤である4-アミノピリジンが癌幹細胞特異的に抑制効果を示すことを新たに見出した。4-アミノピリジンは多発性硬化症の治療薬として臨床で用いられている薬剤であり、その抗腫瘍効果を明らかにしたことの社会的意義は大きいと考えられる。また、KCNB1のEphrin receptor signalingを介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Cells exhibiting strong ALDH1A1 activity were isolated from PK59 pancreatic cancer cells by cell sorting, and cancer stem cells (CSCs) were generated with the sphere formation assay. Microarray analysis revealed voltage-gated potassium channels were upregulated in CSCs, and its inhibitor 4-Aminopyridine effectively decreased the number of tumorspheres. An immunohistochemical analysis revealed a relationship between strong KCNB1 expression and a poor prognosis in esophageal cancer. In KYSE70 and TE5 cells, KCNB1 depletion with siRNA suppressed cell proliferation, cell cycle progression, and invasion/migration, and induced apoptosis. The results of the microarray analysis showed that the expressions of Ephrin receptor signaling related genes were changed in KCNB1-depleted cells. These results provide an insight into the role of KCNB1 as a biomarker, and that its specific inhibitor, 4-Aminopyridine, has potential as a targeted therapeutic agent against digestive cancer.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌 癌幹細胞 イオンチャンネル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌組織は幹細胞能力と癌形成能をあわせ持つ少数の癌幹細胞により形成・維持されることが解明され、癌の増大・転移・再発への関与が報告されている。癌幹細胞は通常の抗癌剤に抵抗性を示すことが多く、癌幹細胞を標的とした治療開発は癌克服のための最重要課題である。最近の研究により、イオン輸送体が細胞生命機能維持に重要な役割をもつことが報告され、癌の治療標的としても注目されている。我々の教室では、細胞生理学的なアプローチを消化器癌診断・治療に応用すべく、様々なイオン輸送体発現・制御に焦点をあてた研究を進めてきた。癌幹細胞は低酸素状態に存在することから、細胞内イオン濃度・pH 維持に関わる膜輸送体の発現がさらに亢進している可能性が示唆される。しかしながら、癌幹細胞におけるイオン輸送体発現解析や、細胞内イオン濃度制御を治療に応用する試みは十分になされていない。

2. 研究の目的

我々はこれまで、膵癌におけるイオン輸送体発現・機能解析を進める過程で、電位依存性 K⁺チャネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) が癌幹細胞特異的に高発現することを見出した。本研究では、“癌幹細胞特異的に発現した VGKC の制御により、膵癌の進展が抑制できる”という実験仮説の検証を行う。その結果から、癌幹細胞内イオン濃度変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、VGKC 阻害薬である 4-アミノピリジンを抗癌剤・分子標的治療薬に併用することによる、消化器癌に対する斬新な治療概念を構築することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト膵癌細胞株を用いた癌幹細胞の作製

ヒト膵癌細胞株 (PK59) を ALDEFLUOR kit (STEMCELL Technologies Inc) で処理し、ALDH 高発現細胞を cell sorter SH800 (SONY) を用いて sorting する。その後、非接着プレート、無血清培地に EGF, b-FGF, B27 supplement を加えて培養し、sphere 形成能を有する細胞のみを分離する。

(2) 癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と、阻害剤による増殖抑制効果の検証

作製した癌幹細胞と親株での遺伝子発現を microarray を用いた網羅的解析により比較検討する。その結果より、癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体を同定する。その中から特に、有用な因子にターゲットを絞り解析を進める。癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の阻害剤による増殖抑制効果・sphere 形成能抑制効果を親株・癌幹細胞株で比較検討し、選択的効果の有無を検証すると共に、そのメカニズムの解明を試みる。

(3) ヒト消化器癌組織における VGKC の発現解析

手術臨床標本のヒト食道癌組織パラフィンブロックを用い、VGKC の一種である KCNB1 に対する免疫染色により発現レベルを解析すると共に、組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移度等の種々の臨床病理学的因子や、予後・再発形式との相関を解析する。

(4) ヒト消化器癌細胞株における VGKC を介する細胞周期・アポトーシス・細胞遊走浸潤能制御機構の解明

ヒト消化器癌細胞株に KCNB1 siRNA を導入し、細胞周期解析 (フローサイトメトリー; PI 染色)・アポトーシス解析 (フローサイトメトリー; PI/アネキシン V 二重染色)・細胞遊走浸潤能解析 (Boyden Chamber) を行うと共に、関連蛋白の発現変化を解析する。

(5) ヒト消化器癌細胞株における VGKC を介するシグナル伝達制御機構の解明

ヒト消化器癌細胞株に KCNB1 siRNA を導入し、導入後の遺伝子発現変化を microarray を用いて網羅的に解析する。また、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (Ingenuity Systems, Qiagen, Redwood City, CA) を用い、関連シグナル伝達経路を解析する。

4. 研究成果

(1) 膵癌細胞株 (PK59) から、ALDH 高発現細胞を sorting 後、sphere 形成能を有する細胞のみを分離し、癌幹細胞を培養した。癌幹細胞における ALDH1 mRNA の高発現を定量的 RT-PCR で確認した。また、抽出された癌幹細胞における、再分化能、抗癌剤耐性能 (5-FU) も確認した。

(2) 次に、作製した癌幹細胞と親株での遺伝子発現を microarray を用いた網羅的解析により比較検討した。癌幹細胞株において 57 種ものイオンチャネル関連遺伝子が高発現となっていることを確認した。その中に、KCNB1, KCNC1, KCND1 等の VGKC が含まれていることを見出した。KCNB1, KCNC1, KCND1 の癌幹細胞における高発現については、定量的 RT-PCR で再確認した (図 1)。電位依存性カリウムチャネルの選択的阻害剤である 4-アミノピリジンが、癌幹細胞特異的に、増殖抑制効果・sphere 形成能抑制効果を示すことを明らかにした (図 2, 3)。PK59 細胞を 4-アミノピリジンで処理後、ヌードマウスに皮下接種したところ、皮下腫瘍の成長が有意に抑制された (図 4)

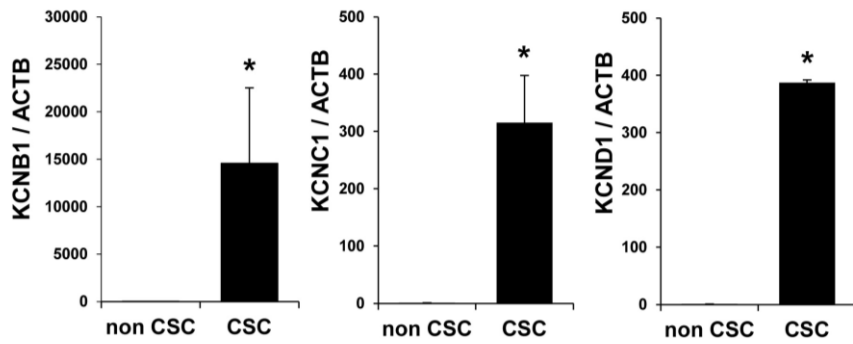


図1 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネルの高発現

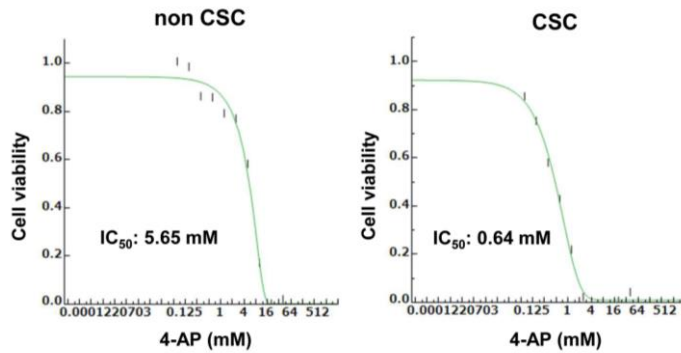


図2 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネル阻害剤 (4-アミノピリジン) の感受性

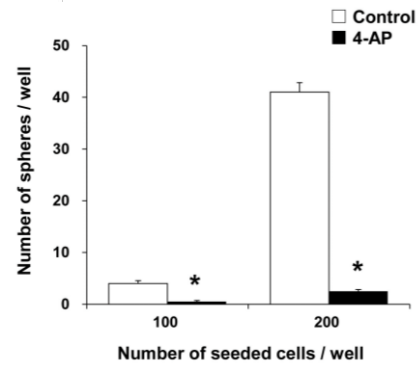


図3 癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネル阻害剤 (4-アミノピリジン) の感受

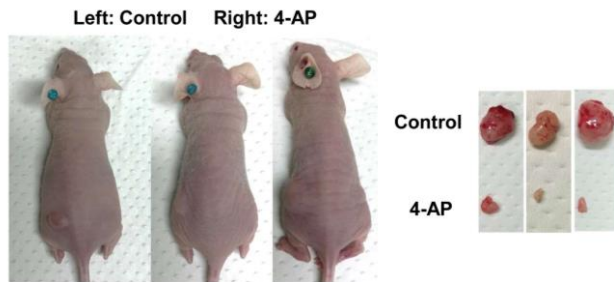
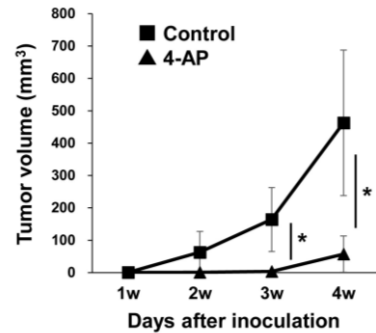


図4 4-アミノピリジン処理による皮下腫瘍成長抑制効果



(3) ヒト食道扁平上皮癌組織(129例)における KCNB1 の発現レベルを解析した。食道癌組織において、細胞質に KCNB1 発現が確認された (図5)。KCNB1 発現をスコア化し、臨床症例を二群化して比較したところ、KCNB1 高発現群の予後が有意に不良であった (図6)。

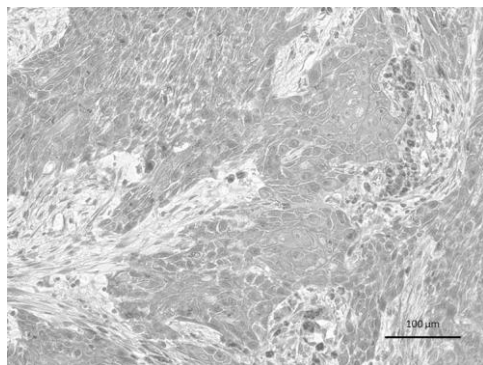


図5 食道癌組織における KCNB1 発現

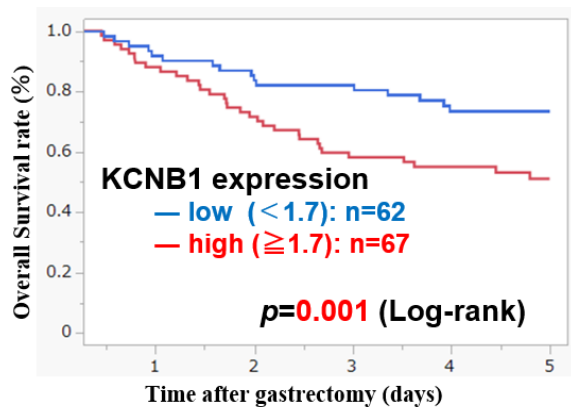


図6 KCNB1 発現レベルと予後

(4) 種々のヒト食道癌細胞株における KCNB1 発現を解析し、KYSE70、TE5 における KCNB1 の高発現を確認した。両細胞株において、KCNB1 siRNA をトランスフェクションしたところ (図 7)、細胞増殖抑制効果 (図 8)、G2/M の増加、アポトーシス増強効果 (図 9) を認めた。また、KCNB1 siRNA の導入により、細胞遊走・浸潤能が抑制されることを確認した (図 10)。

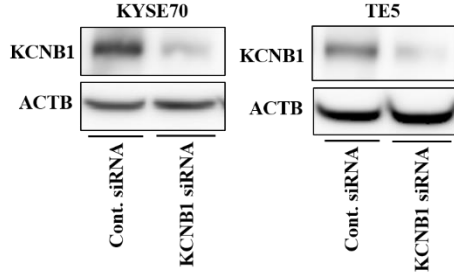


図 7 消化器癌細胞株における KCNB1 siRNA 導入

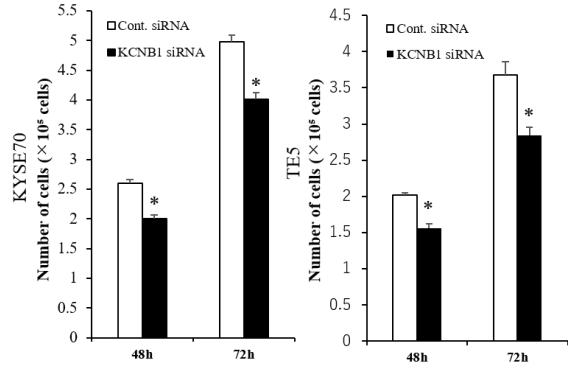


図 8 KCNB1 KD による細胞増殖抑制

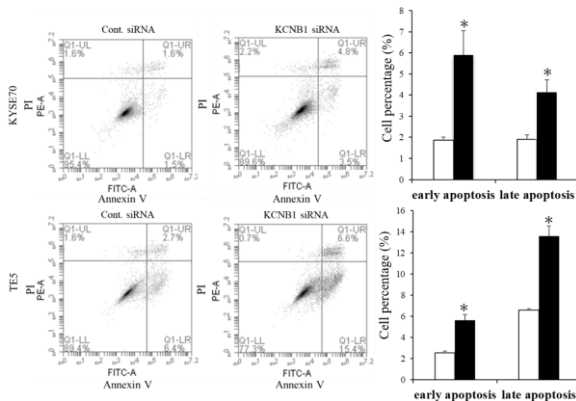


図 9 KCNB1 KD によるアポトーシス増強

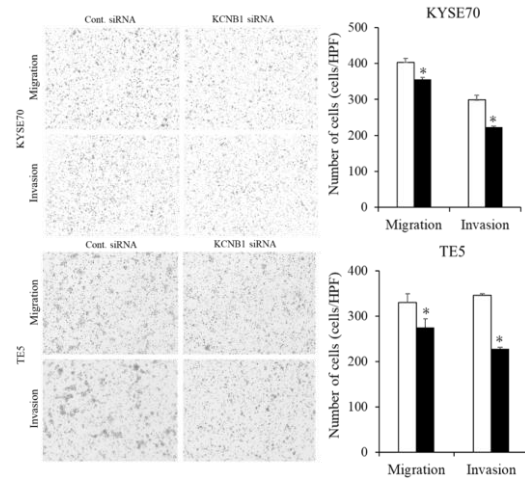


図 10 KCNB1 KD による細胞遊走・浸潤能抑

(5) KCNB1 siRNA を導入した KYSE70 細胞株の遺伝子発現変化を microarray により網羅的に解析した。Ingenuity Pathway Analysis の結果では、Ephrin receptor signaling の発現変化が解明された (図 11)。同様の遺伝子発現変化は、TE5 においても確認された (図 12)。

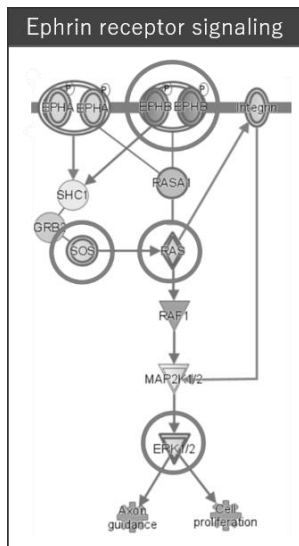


図 11 KCNB1 KD と Ephrin receptor signaling

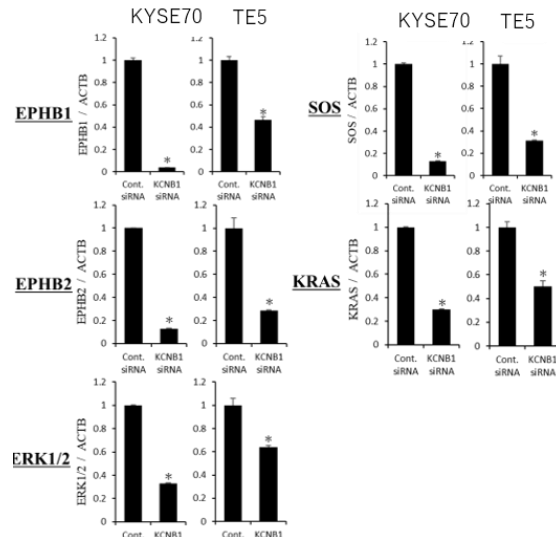


図 12 KCNB1 KD と遺伝子発現変化

以上より、膵癌幹細胞における VGKC の高発現を見出し、その阻害薬を用いた選択的制御により、癌幹細胞特異的な治療への応用が可能であることを証明した。これらの研究成果は英文論文にまとめて発表した (Int J Oncol. 2021)。また、KCNB1 の Ephrin receptor signaling を介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13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 2件）

1. 著者名 Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 Functions and Clinical Significance of CACNA2D1 in Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 4522 ~ 4535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-11752-5	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 Fukami Tomoyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 28
2. 論文標題 Anoctamin 5 regulates the cell cycle and affects prognosis in gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4649 ~ 4667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i32.4649	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 Shunji, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 TRPV2 Promotes Cell Migration and Invasion in Gastric Cancer via the Transforming Growth Factor- Signaling Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2944 ~ 2956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-11132-5	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 Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Fujiwara Hitoshi, Konishi Hirotaka, Kiuchi Jun, Ohashi Takuma, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Yamamoto Yusuke, Morimura Ryo, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Kubota Takeshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 Absolute lymphocyte count and Creactive proteinalbumin ratio can predict prognosis and adverse events in patients with recurrent esophageal cancer treated with nivolumab therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13377	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 Shimizu Hiroki, Katsurahara Keita, Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Fujiwara Hitoshi, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 NADPH Oxidase 2 Has a Crucial Role in Cell Cycle Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 8677 ~ 8687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12384-5	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 Inoue Hiroyuki, Kudou Michihiro, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kiuchi Jun, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kuriu Yoshiaki, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 66
2. 論文標題 Value of the Tumor-Stroma Ratio and Structural Heterogeneity Measured by a Novel Semiautomatic Image Analysis Technique for Predicting Survival in Patients With Colon Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diseases of the Colon Rectum	6. 最初と最後の頁 1449 ~ 1461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/DCR.0000000000002570	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 Shiozaki Atsushi, Konishi Tomoki, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Kurashima Kento, Inoue Hiroyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Morimura Ryo, Komatsu Shuhei, Ikoma Hisashi, Toma Atsushi, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 59
2. 論文標題 Roles of voltage-gated potassium channels in the maintenance of pancreatic cancer stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of 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/ijo.2021.5256	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 Kato Shunji, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 TRPV2 Promotes Cell Migration and Invasion in Gastric Cancer via the Transforming Growth Factor- Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2944 ~ 2956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-11132-5	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 Nakamura Kei, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 The expression of the alpha1 subunit of Na+/K+-ATPase is related to tumor development and clinical outcomes in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01212-6	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 Matsumoto Yoshihisa, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 28
2. 論文標題 Expression and Role of CFTR in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 6424 ~ 6436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-09752-y	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 Kurashima Kento, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 LRRC8A influences the growth of gastric cancer cells via the p53 signaling pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01187-4	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 Shiozaki Atsushi, Katsurahara Keita, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ito Hiroshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 28
2. 論文標題 Amlodipine and Verapamil, Voltage-Gated Ca ²⁺ Channel Inhibitors, Suppressed the Growth of Gastric Cancer Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5400 ~ 5411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-09645-0	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 Mitsuda Masato, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 28
2. 論文標題 Functional Analysis and Clinical Significance of Chloride Channel 2 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5384 ~ 5397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-09659-8	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26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 深見知之、塩崎敦、木内純、大橋拓馬、清水浩紀、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるAnoctamin 5の機能解析と臨床的意義
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 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 大腸癌幹細胞の低浸透圧ショックへの抵抗性
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 井上博之 塩崎敦 藤原斉 小西博貴 木内純 大橋拓馬 清水浩紀 有田智洋 山本有祐 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 岡本和真 大辻英吾
2. 発表標題 食道癌術後再発に対するニボルマブ療法の検討
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 中村慶、塩崎敦、小菅敏幸、清水浩紀、大橋拓馬、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるSLC02A1の機能解析
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Shiozaki, Kento Kurashima, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Toshiyuki Kosuga, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Amlodipine, voltage-gated Ca ²⁺ channel inhibitor, suppressed the growth of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Inoue, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Tranilast and furosemide suppressed the growth of cancer stem cells in esophageal adenocarcinoma
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoyuki Fukami, Atsushi Shiozaki, Jun Kiuchi, Takuma Ohashi, Hiroki Shimizu, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Correlation between TRPV2 and PD-L1 expression in advanced gastric cancer and its clinical significance
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naosuke Nakamichi, Atsushi Shiozaki, Hiroyuki Inoue, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題 The function analysis and clinical significance of CACNA2D1 in human gastric cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩崎敦 井上博之 清水浩紀 木内純 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 大辻英吾
2. 発表標題 食道腺癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名 JDDW2022 (第20回消化器外科学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩崎敦 工藤道弘 清水浩紀 小菅敏幸 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 小松周平 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 大辻英吾
2. 発表標題 消化器癌幹細胞に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村慶、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるNa ⁺ /K ⁺ -ATPase発現の意義と機能解析について
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 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるTRPV2の発現と役割
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 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、清水浩紀、工藤道弘、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A) の発現と機能解析
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 松本順久、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌でのCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の役割
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 満田雅人、小菅敏幸、塩崎敦、清水浩紀、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 TNF- 刺激が食道癌幹細胞の癌幹細胞性と機能に与える影響
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 深見知之、工藤道弘、松本順久、塩崎敦、久保秀正、木内純、大橋拓馬、清水浩紀、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌幹細胞に高発現するイオン輸送体を標的とした新規治療法の開発
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 倉島研人、塩崎敦、清水浩紀、工藤道弘、小菅敏幸、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 ALDH1A1陽性肝癌幹細胞に対するイオンチャンネルブロッカーの治療薬としての可能性について
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるTRPV2の役割: TGF- シグナル経路を介した遊走能と浸潤能の促進
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本順久、塩崎敦、清水浩紀、大橋拓馬、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌とCFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)の関係
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 満田雅人、塩崎敦、清水浩紀、有田智洋、小西博貴、小松周平、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるクロライドチャンネル2発現の機能解析と臨床的意義
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Shiozaki, Keita Katsurahara, Toshiyuki Kosuga, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Gastric cancer stem cells are suppressed by voltage-gated Ca ²⁺ channel inhibitors
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Inoue, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題 The expression and role of CACNA2D1 in human gastric cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shunji Kato, Atsushi Shiozaki, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Toshiyuki Kosuga, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Colorectal cancer stem cells have resistance to hypotonic shock
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kei Nakamura, Atsushi Shiozaki, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Toshiyuki Kosuga, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Mitsuo Kishimoto*, Eigo Otsuji
2. 発表標題 ATP1A1 regulates tumor progression and affects postoperative prognosis in human gastric cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎敦 小西智規 小菅敏幸 工藤道弘 清水浩紀 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 膵癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネルの発現機能解析
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎敦 小西智規 清水浩紀 久保秀正 木内純 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 岡本和真 大辻英吾
2. 発表標題 膵癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名 JDDW2021 (第19回消化器外科学会大会)
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	大辻 英吾 (Otsuji Eigo) (20244600)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究 分担者	塩崎 敦 (Shiozaki Atsushi) (40568086)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	

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