

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293290

研究課題名(和文) 臨床応用を目的とした膵癌血管新生におけるPKDシグナルの分子生物学的役割の検討

研究課題名(英文) The analysis of the biological role of PKD signal in the pancreatic cancer vascularization.

研究代表者

松尾 洋一 (MATSUO, YOICHI)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40381800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,600,000円

研究成果の概要(和文)：消化器癌では、腫瘍由来のIL-8やVEGFといった血管新生因子が腫瘍の増殖を亢進しており、これらの制御が抗腫瘍効果をもつことを確認してきた。PKDはサイトカイン産生に関与すると報告されている。消化器癌血管新生におけるPKDシグナルの分子生物学的役割を解明し、その制御を臨床応用することを目的とした。PKDの制御により血管新生が抑制することを確認した。VEGFおよびIL-8のmRNAおよびタンパク発現はPMAで増加し、それはPKD阻害剤で抑制された。以上より、消化器癌においてPKDは血管新生因子の発現の一部に関与しており、その制御は新たな抗腫瘍効果をもつ可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that tumor derived angiogenic factors such as VEGF and IL-8 play important role in progression of gastrointestinal cancer via cancer stromal interaction. Protein kinase D (PKD) is a family of serine/threonine kinases and diacylglycerol receptors that signal downstream of G protein-coupled receptors. The purpose of this study was to elucidate the role of PKD signaling in gastrointestinal cancer angiogenesis. Initially we confirmed that the regulation of PKD signaling inhibited the proliferation, invasion, and angiogenesis in pancreatic cancer. Next we confirmed that both mRNA and protein expression of these angiogenic factors were enhanced by PMA and that the enhancement was inhibited by PKD inhibitor. Our results indicate that PKD play an important role in angiogenesis of gastrointestinal cancer and PKD inhibitor has a potential to become a new anti-angiogenic drug.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膵癌 血管新生 protein kinase D 新規抗癌剤開発 胃癌

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は悪性度の極めて高い癌である。診断時にはすでに進行しており、局所浸潤や遠隔転移をきたしていることが多い。既存の化学療法および放射線療法の効果は十分とはいえず、より効果の高い新しい治療法の開発が急務である。他の固形腫瘍と同様に、膵癌の増殖、進行には血管新生が必要である。よって抗血管新生療法は膵癌治療の一役を担う可能性がある。我々は今までに、膵癌血管新生における炎症性サイトカインの役割について報告してきた。それらサイトカインの個々の制御は *in vitro* および *in vivo* で抗腫瘍効果を認めるが臨床応用には至っていない。近年、膵癌では G-protein-coupled receptor (GPCR) の刺激によって活性化した PKD が腫瘍の増殖に関与していることが報告されてきた。PKD のリン酸化によって NF- $\kappa$ B が活性化し、下流遺伝子の IL-8 の発現が増強するといわれている。しかしながら膵癌血管新生における PKD の分子生物学的役割の解明は十分でなく、他の血管新生因子との関連も解明されていない。

PKD と癌に関する報告は散見するようになってきたが、分子生物学的役割に着目した報告はなく、その解明により膵癌に対する新たな分子標的治療の開発が期待できる。

### 2. 研究の目的

我々は今までに膵癌血管新生における炎症性サイトカインの役割について報告してきた。しかしながら個々のサイトカインの制御による抗腫瘍効果は臨床応用に至っていない。Protein Kinase D (PKD) は G-protein-coupled receptor (GPCR) シグナルの下流に位置するキナーゼで、サイトカイン産生や細胞増殖に関与すると報告されている。膵癌では PKD シグナルによる腫瘍の増殖作用が報告されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。我々は予備実験で、PKD シグナルが血管新生因子である IL-8 や VEGF 発現を増強することを確認した。本研究では、膵癌血管新生における PKD シグナルの分子生物学的役割を *in vitro* および *in vivo* で解明し、その制御を臨床応用することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 膵癌細胞株 (PaCa) を用いた PKD 発現の検討：膵癌細胞株および正常膵管上皮細胞株の PKD 発現を Western Blot (WB) にて比較した。  
(2) PaCa の PKD 抑制 (shPKD) による Ser 744 および Ser 916 のリン酸化の確認を WB で行った。

(3) PaCa の shPKD による VEGF および IL-8 の分泌能の変化を ELISA で検討した。

(4) PaCa と PaCa shPKD の血管新生能のを *in vitro* 血管新生実験で比較した。

(5) 胃癌細胞株 (GaCa) を用いて、PMA により PKD 発現 (リン酸化) が増強し、これが PKD

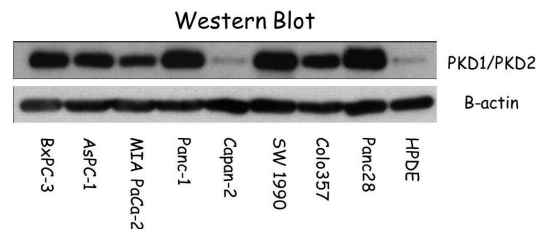
inhibitor (CID755673) で抑制されることを確認した。

(6) GaCa が PMA 刺激で VEGF および IL-8 分泌能が亢進することを ELISA で確認し、これが CID755673 で抑制されることを ELISA で確認した。

### 4. 研究成果

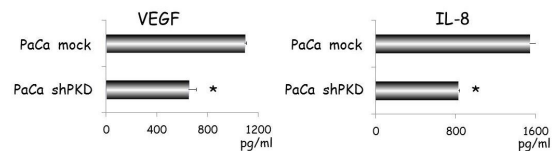
(1) PKD は正常膵管細胞株に比較して、ほとんどすべての膵癌細胞株で発現していた。

(2) 膵癌細胞株において、shPKD により PKD を



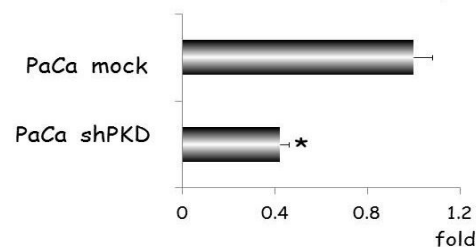
抑制した細胞株は、PKD のリン酸化の抑制 (Ser 744 および Ser 916) を認めた。

(3) PKD の抑制により、血管新生因子の VEGF および IL-8 の産生が抑制された。これにより、PKD は血管新生因子発現に関与していると考えられた。

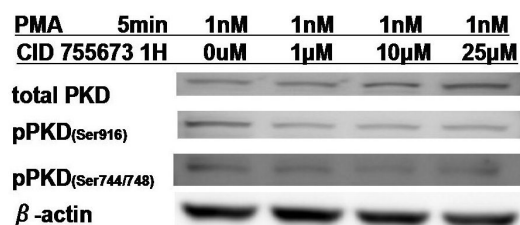


(4) 膵癌において、PKD の抑制により膵癌の血管新生能は抑制された (*in vitro* angiogenesis assay).

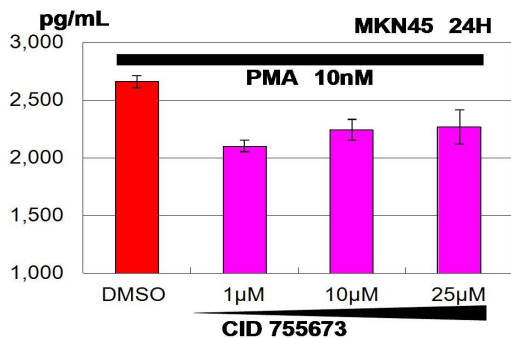
### Endotube formation assay



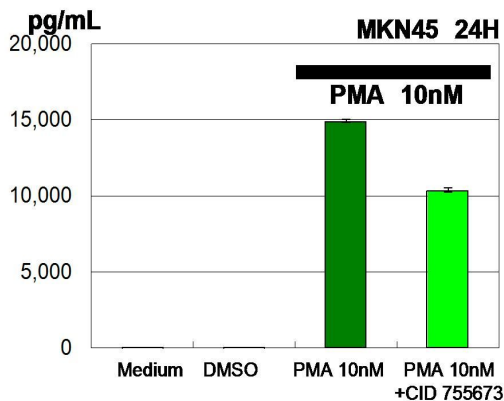
(5) 胃癌細胞株 (GaCa) で、PMA により PKD を活性化した状態で、PKD inhibitor (CID755673) が PKD のリン酸化を抑制することを確認した。



(6) GaCa において、PKD inhibitor CID 755673 は VEGF の発現量を抑制した



同様に PKD inhibitor は GaCa において IL-8 の発現を抑制した。



#### 結語

消化器癌において、PKD は血管新生因子 VEGF および IL-8 の発現に関与しており、PKD inhibitor などによるその抑制は新たな消化器癌治療となる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

Morimoto M, Hayakawa T, Kitagami H, Tanaka M, Matsuo Y, Takeyama H. Laparoscopic-assisted total gastrectomy for early gastric cancer with situs inversus totalis: report of a first case. BMC Surg, peer reviewed, 15, 2015, 1-7

DOI: 10.1186/s12893-015-0059-4

Sato T, Matsuo Y, Shiga K, Saito K, Morimoto M, Miyai H, Takeyama H. Laparoscopic resection of retroperitoneal lymphangioma around the pancreas: a case report and review of the literature. J Med Case Rep, peer reviewed, 9, 2015, 1-4

DOI: 10.1186/s13256-015-0760-z

Sagawa H, Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Yamashita Y, Suzuki S, Sato S, Shiomi K, Kato A, Kuno T, Matsuo Y, Kimura M, Takeyama H, Takahashi S. Connexin 32 and luteolin play protective roles in non-alcoholic steatohepatitis development and its related hepatocarcinogenesis in rats.

Carcinogenesis, peer reviewed, 36, 2015, 1539-1549

DOI: 10.1093/carcin/bgv143

溝口 公土、竹山 慶光. がん と EPA, 日本 静脈経腸栄養学会雑誌, 査読有, 30, 2015, 941-946

Matsuo Y, Sato M, Shibata T, Morimoto M, Tsuboi K, Shamoto T, Hirokawa T, Sato T, Takahashi H, Takeyama H. Inflammatory pseudotumor of the liver diagnosed as metastatic liver tumor in a patient with a gastrointestinal stromal tumor of the rectum: report of a case. World J Surg Oncol, peer reviewed, 14, 2014, 1-6

DOI: 10.1186/1477-7819-12-140

Matsuo Y, Takeyama H. Zerumbone from ginger (Monoterpenoid). The Enzymes (Eds. Bathaie Z, Tamanoi F), 査読無, 36, p87-94, Burlington

Hirokawa T, Shiotani B, Shimada M, Murata K, Johmura Y, Haruta M, Tahara H, Takeyama H, Nakanishi M. CBP-93872 inhibits NBS1-mediated ATR activation, abrogating maintenance of the DNA double-strand break-specific G2 checkpoint. Cancer Res, peer reviewed, 74, 2014, 3880-3889

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3604

Shamoto T, Matsuo Y, Shibata T, Tsuboi K, Nagasaki T, Takahashi H, Funahashi H, Okada Y, Takeyama H. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF-κB activity in pancreatic cancer. Pancreas, peer reviewed, 43, 2014, 396-404

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000039

松尾 洋一、柴田 孝弥、森本 守、坪井 謙、社本 智也、佐藤 崇文、岡田 祐二、竹山 慶光. 膵癌の発癌における NF-κB 活性亢進の関与. 肝胆膵, 査読無, 68, 2014, 591-598

Takahashi H, Chen MC, Pham H, Matsuo Y, Ishiguro H, Reber HA, Takeyama H, Hines OJ, Eibl G. Simultaneous knock-down of Bcl-xL and Mcl-1 induces apoptosis through Bax activation in pancreatic cancer cells. Biochim Biophys Acta, peer reviewed, 1833, 2014, 2980-2987

DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.08.006

Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, Takahashi H, Sato M, Takeyama H. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. Br J Cancer, peer reviewed, 110, 2014, 469-478

DOI: 10.1038/bjc.2013.748

Tsuboi K, Matsuo Y, Shamoto T, Shibata T, Koide S, Morimoto M, Guha S, Sung B,

Aggarwal BB, Takahashi H, Takeyama H. Zerumbone inhibits tumor angiogenesis via NF- $\kappa$ B in gastric cancer. *Oncol Rep*, peer reviewed, 31, 2014, 51-64

DOI: 10.3892/or.2013.2842

竹山廣光, 社本智也, 脂質メディエーター, 静脈経腸栄養, 査読有, 29, 2014, 5-10  
Shibata T, Matsuo Y, Shamoto T, Hirokawa T, Tsuboi K, Takahashi H, Ishiguro H, Kimura M, Takeyama H, Inagaki H. Girdin, a regulator of cell motility, is a potential prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, peer reviewed, 29, 2013, 2127-2132

DOI: 3892/or.2013.2406

[学会発表](計 46 件)

松尾洋一, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 齊藤健太, 竹山廣光, 癌-間質相互作用からみた膵癌発癌における K-ras mutation の役割, 第 26 回日本消化器癌発生学会総会, 2015 年 11 月 19-20 日, 米子全日空ホテル(鳥取県・米子市)

佐藤崇文, 松尾洋一, 志賀一慶, 溝口公士, 坪井 謙, 森本 守, 宮井博隆, 高橋広城, 木村昌弘, 竹山廣光, 第 70 回日本消化器外科学会総会, 2015 年 7 月 15-17 日, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 佐藤崇文, 高橋広城, 石黒秀行, 木村昌弘, 竹山廣光, 膵癌における Lipocalin-2 の発現と分子生物学的特徴の検討, 第 70 回日本消化器外科学会総会, 2015 年 7 月 15-17 日, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市)

佐藤崇文, 松尾洋一, 坪井 謙, 社本智也, 竹山廣光, 膵頭十二指腸切除後の脂肪肝発生に対する予測因子の検討, 日本外科代謝栄養学会第 52 回学術集会, 2015 年 7 月 2-3 日, 品川区民会館きゅりあん(東京都・品川区)

松尾洋一, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 佐藤崇文, 高橋広城, 石黒秀行, 若杉健弘, 木村昌弘, 竹山廣光, Sung B, Guha S, NF- $\kappa$ B を介した Zerumbone の抗腫瘍血管新生に関する検討, 日本外科代謝栄養学会第 52 回学術集会, 2015 年 7 月 2-3 日, 品川区民会館きゅりあん(東京都・品川区)

社本智也, 松尾洋一, 佐藤崇文, 坪井 謙, 竹山廣光, 膵癌におけるキサントフォームの血管新生抑制効果の検討, 日本外科代謝栄養学会第 52 回学術集会, 2015 年 7 月 2-3 日, 品川区民会館きゅりあん(東京都・品川区)

佐藤崇文, 松尾洋一, 坪井 謙, 柴田孝弥, 森本 守, 竹山廣光, 膵頭十二指腸切除後の脂肪肝に対する膵酵素補充療法の治療効果に関する検討, 第 27 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都・港区)

森本 守, 松尾洋一, 坪井 謙, 柴田孝弥, 社本智也, 佐藤崇文, 竹山廣光, Gemcitabine 耐性膵癌に対する CXCR4 antagonist の有用性, 第 27 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都・港区)

松尾洋一, 柴田孝弥, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 高橋広城, 竹山廣光, 膵癌における CXCL12/CXCR4 シグナルの解明と NF- $\kappa$ B の関与, 第 27 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都・港区)

松尾洋一, 柴田孝弥, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 高橋広城, 石黒秀行, 若杉健弘, 木村昌弘, 竹山廣光, 膵癌における CXCL12 CXCR4 axis の役割とそのシグナルの解明, 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 佐藤崇文, 高橋広城, 石黒秀行, 若杉健弘, 木村昌弘, 竹山廣光, 膵癌における K-ras 点突然変異の意義, 第 56 回日本消化器病学会大会, 2014 年 10 月 23-26 日, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 社本智也, 坪井 謙, 森本 守, 佐藤崇文, 高橋広城, 石黒秀行, 竹山廣光, 膵癌ゲムシタピン耐性に関わるケモカインシグナルの役割, 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25-27 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 高橋広城, 越智靖夫, 安田 顕, 若杉健弘, 石黒秀行, 木村昌弘, 竹山廣光, 膵癌発癌における NF- $\kappa$ B 活性の役割, 2014 年 8 月 28-30 日, 第 52 回日本癌治療学会学術集会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 坪井 謙, 社本智也, 森本 守, 高橋広城, 石黒秀行, 若杉健弘, 木村昌弘, 竹山廣光, 癌間質相互作用からみた胃癌血管新生におけるサイトカインネットワークの役割, 第 69 回日本消化器外科学会総会, 2014 年 7 月 16-18 日, 郡山市民文化センター(福島県・郡山市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 高橋広城, 若杉健弘, 石黒秀行, 木村昌弘, 竹山廣光, 膵癌血管新生に K-ras 変異が及ぼす影響, 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014 年 7 月 10-11 日, 金沢市文化ホール(石川県・金沢市)

社本智也, 松尾洋一, 今神 透, 溝口公士, 坪井 謙, 柴田孝弥, 森本 守, 高橋広城, 竹山廣光, 膵癌における natural product の効果の検討, 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2014 年 6 月 11-13 日, 和歌山県民文化会館(和歌山県・和歌山市)

松尾洋一, 柴田孝弥, 森本 守, 佐藤崇文, 坪井 謙, 社本智也, 高橋広城, 岡田祐二,

- 小出修司、越智靖夫、安田 顕、今神 透、竹山廣光、膵癌における Gemcitabine 耐性に対する chemokine signal の役割の検討、第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会、2014 年 6 月 11-13 日、和歌山県民文化会館（和歌山県・和歌山市）  
Matsuo Y, Shibata T, Shamoto T, Morimoto M, Sato T, Tsuboi K, Takeyama H. The role of chemokine signal in acquisition of gemcitabine resistance in pancreatic cancer. 49th Congress of the European Society for Surgical Research, May21-24, 2014, Laboratory research to the Operation Theatre (Budapest, Hungary)  
Tsuboi K, Matsuo Y, Shamoto T, Shibata T, Morimoto M, Wakasugi T, Ishiguro H, Kimura M, Takeyama H. PKD inhibitor has therapeutic possibility of gastric cancer. 49th Congress of the European Society for Surgical Research, May21-24, 2014, Laboratory research to the Operation Theatre (Budapest, Hungary)  
 越智靖夫、松尾洋一、柴田孝弥、岡田祐二、竹山廣光、膵癌細胞における Protein kinase D(PKD)と VEGF の関連、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3-5 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②① 松尾洋一、柴田孝弥、森本 守、佐藤崇文、坪井 謙、社本智也、高橋広城、石黒秀行、木村昌弘、佐藤幹則、竹山廣光、膵癌血管新生における IGF1/PTEN/NFκB/VEGF シグナルの関与、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3-5 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②② 高橋広城、松尾洋一、木村昌弘、竹山廣光、植物由来ポリフェノール Baicalein の膵癌細胞株に対する抗腫瘍効果は内因性 NFκB 活性に依存する、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3-5 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②③ 坪井 謙、松尾洋一、社本智也、柴田孝弥、森本 守、高橋広城、若杉健弘、石黒秀行、舟橋 整、木村昌弘、竹山廣光、胃癌に対する PKD 阻害剤の可能性、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3-5 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②④ 社本智也、松尾洋一、長崎高也、齋藤慎一郎、溝口公士、坪井 謙、柴田孝弥、森本 守、高橋広城、木村昌弘、竹山廣光、キサントフモールの膵癌血管新生抑制効果の検討、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3-5 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②⑤ 柴田孝弥、松尾洋一、小川 了、高橋広城、石黒秀行、岡田祐二、木村昌弘、竹山廣光、芝本雄太、食道扁平上皮癌の放射線耐性と血管新生の関連についての基礎的研究、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013 年 10 月 24-26 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②⑥ 松尾洋一、越智靖夫、安田 顕、沢井博純、柴田孝弥、坪井 謙、社本智也、森本 守、高橋広城、石黒秀行、舟橋 整、佐藤幹則、木村昌弘、岡田祐二、竹山廣光、胃癌血管新生に関わる癌間質相互作用の役割と IL-1α と HGF の関与、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013 年 10 月 24-26 日、国立京都国際会館（京都府・京都市）
- ②⑦ 舟橋 整、松尾洋一、石黒秀行、岡田祐二、木村昌弘、竹山廣光、NF-κB を介したグリア細胞由来神経栄養因子の膵癌細胞の転移・浸潤機構、第 54 回日本消化器病学会大会、2013 年 10 月 9-12 日、グランドプリンスホテル新高輪（東京都・港区）
- ②⑧ 舟橋 整、小川 了、原 賢康、高橋広城、松尾洋一、石黒秀行、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、膵癌細胞に対するグリア細胞由来神経栄養因子の役割、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- ②⑨ 松尾洋一、柴田孝弥、坪井 謙、社本智也、長崎高也、森本 守、高橋広城、越智靖夫、石黒秀行、舟橋 整、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、膵癌血管新生における PTEN の役割/Role of PTEN in pancreatic cancer angiogenesis、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- ③⑩ 社本智也、松尾洋一、社本智也、柴田孝弥、坪井 謙、高橋広城、舟橋 整、岡田祐二、竹山廣光、キサントフモールは NF-κB 活性を抑え、膵癌血管新生を抑制する、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- ③⑪ 坪井 謙、松尾洋一、社本智也、柴田孝弥、森本 守、若杉健弘、舟橋 整、木村昌弘、竹山廣光、PKD は胃癌の血管新生を制御する、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- ③⑫ Shamoto T, Matsuo Y, Shibata T, Tsuboi K, Takahashi H, Funahashi H, Okada Y, Takeyama H. Xanthohumol inhibits angiogenesis through VEGF and IL-8 in pancreatic cancer. IAP&KPBA 2013, Sep 4-7, 2013, Sheraton Grande Walkerhill Hotel(Seoul, Korea)
- ③⑬ Funahashi H, Takahashi H, Matsuo Y, Ishiguro H, Okada Y, Kimura M, Takeyama H. The role of glial cell line-derived neurotrophic factor on invasive mechanism of pancreatic cancer cells. IAP&KPBA 2013, Sep 4-7, 2013, Sheraton Grande Walkerhill Hotel(Seoul, Korea)
- ③⑭ Takahashi H, Matsuo Y, Takeyama H, Eibl G Simultaneous knock-down of Bcl-xl and Mcl-1 induced pancreatic cancer apoptosis in

- vitro and in vivo. IAP&KPBA 2013, Sep 4-7, 2013, Sheraton Grande Walkerhill Hotel(Seoul, Korea)
- ③⑤ Matsuo Y, Shibata T, Tsuboi K, Shamoto T, Nagasaki T, Morimoto M, Ochi N, Takahashi H, Ishiguro H, Funahashi H, Sato M, Okada Y, Takeyama H. PTEN down-regulates the VEGF expression and angiogenesis in pancreatic cancer. IAP&KPBA 2013, Sep 4-7, 2013, Sheraton Grande Walkerhill Hotel(Seoul, Korea)
- ③⑥ 社本智也、松尾洋一、長崎高也、坪井 謙、柴田孝弥、高橋広城、舟橋 整、岡田祐二、竹山廣光、膵癌細胞におけるキサントフォームの血管新生制御効果の検討、第 44 回日本膵臓学会大会、2013 年 7 月 25-26 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- ③⑦ 松尾洋一、柴田孝弥、坪井 謙、社本智也、長崎高也、高橋広城、舟橋 整、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、膵癌血管新生における PTEN の役割、第 44 回日本膵臓学会大会、2013 年 7 月 25-26 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- ③⑧ 松尾洋一、柴田孝弥、坪井 謙、社本智也、長崎高也、高橋広城、舟橋 整、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、消化器癌血管新生における cytokine network の役割と HGF の関与、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 17-19 日、シーガイアコンベンションセンター(宮城県・宮崎市)
- ③⑨ 舟橋 整、宮井博隆、塩崎みどり、小川了、高橋広城、石黒秀行、松尾洋一、岡田祐二、木村昌弘、竹山廣光、n-6 多価不飽和脂肪酸の膵癌細胞増殖能、血管新生能に対する影響、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 17-19 日、シーガイアコンベンションセンター(宮城県・宮崎市)
- ④⑩ 社本智也、松尾洋一、長崎高也、齋藤慎一郎、坪井 謙、柴田孝弥、高橋広城、舟橋 整、岡田祐二、竹山廣光、ゼルンポンは NF- $\kappa$ B の活性と CXCR4 の発現を抑制し、膵癌細胞株の血管新生・浸潤を抑制する、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 17-19 日、シーガイアコンベンションセンター(宮城県・宮崎市)
- ④⑪ 柴田孝弥、松尾洋一、長崎高也、廣川高久、坪井 謙、小川 了、石黒秀行、木村昌弘、竹山廣光、芝本雄太、放射線耐性株を作製して検討した食道扁平上皮癌の放射線耐性能における血管新生の関与の研究、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 17-19 日、シーガイアコンベンションセンター(宮城県・宮崎市)
- ④⑫ 松尾洋一、柴田孝弥、坪井 謙、社本智也、長崎高也、高橋広城、舟橋 整、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、膵癌血管新生シグナルにおける PTEN の役割、第 22 回日本がん転移学会学術集会・総会、2013 年 7 月 11-12 日、ホテルブエナビスタ松本(長野県・松本市)
- ④⑬ Matsuo Y, Wakasugi T, Ishiguro H, Funahashi H, Sato M, Okada Y, Kimura M, Takeyama H. HGF derived from stromal cells enhances angiogenesis in human gastric cancer cell lines. 10th IGCC 2013, Jun19-22, 2013, Centro Congressi Palaexpo Veronafiere(Verona, Italy)
- ④⑭ Tsuboi K, Matsuo Y, Shamoto T, Shibata T, Wakasugi T, Funahashi H, Kimura M, Takeyama H. PKD regulates VEGF secretion in gastric cancer. 10th IGCC 2013, Jun19-22, 2013, Centro Congressi Palaexpo Veronafiere(Verona, Italy)
- ④⑮ 松尾洋一、越智靖夫、安田 顕、沢井博純、坪井 謙、社本智也、柴田孝弥、高橋広城、舟橋 整、佐藤幹則、岡田祐二、竹山廣光、癌間質相互作用からみた消化器癌における Hepatocyte Growth Factor(HGF)の役割と腫瘍浸潤・血管新生への関与、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013 年 4 月 11-13 日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
- ④⑯ 柴田孝弥、松尾洋一、齋藤慎一郎、佐川弘之、社本智也、長崎高也、廣川高久、塩崎みどり、小川 了、安藤拓也、高橋広城、若杉健弘、石黒秀行、舟橋 整、竹山廣光、坪井 謙、Akt の基質である Girdin は癌細胞の移動に関与しており、食道扁平上皮癌の予後因子である、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013 年 4 月 11-13 日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松尾 洋一 (MATSUO, Yoichi)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
 研究者番号：40381800

### (2) 研究分担者

竹山 廣光 (TAKEYAMA, Hiromitsu)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
 研究者番号：00216946

高橋 広城 (TAKAHASHI, Hiroki)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
 研究者番号：30381792

森本 守 (MORIMOTO, Mamoru)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・臨床研究医  
 研究者番号：60722569

岡田 祐二 (OKADA, Yuji)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
 研究者番号：10305550  
 (平成 26 年度より研究分担者から削除)

柴田 孝弥 (SHIBATA, Takahiro)  
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教  
 研究者番号：90592501  
 (平成 27 年度より研究分担者から削除)