

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293178

研究課題名(和文) CD44バリエーション陽性胃癌幹細胞を特異的に検出するPET診断の開発

研究課題名(英文) Basic study for the development of PET diagnosis specific for CD44 variant-positive gastric cancer stem like cells

研究代表者

鈴木 秀和 (Suzuki, Hidekazu)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：70255454

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：CD44v9-MKN28はCD44s-MKN28と比し有意に5-FU耐性を示した。Sulfasalazine投与でCD44v9-MKN28でも5-FUでROSが増えGSHが減少した。Hp曝露でCD44v9-MKN28の浸潤能は有意に亢進した。CD44v9-NCI-N87はtrastuzumab耐性を示し、GSH濃度とMnSOD量が上昇した。XenograftのCD44s-MKN28腫瘍は5-FUで縮小したがCD44v9-MKN28は縮小しなかった。5-FU+sulfasalazineではCD44v9-MKN28腫瘍は有意に縮小した。CD44v9-MKN28腫瘍はHp群で有意に増大した。

研究成果の概要(英文)：1)CD44v9-MKN28 cells were more resistant to 5-FU than CD44s-MKN28. With sulfasalazine, 5-FU enhanced ROS and reduced GSH even in CD44v9-MKN28, suggesting an importance of CD44v9 for 5-FU resistance. 2)Hp exposure significantly enhanced migration of CD44v9-MKN28, indicating that CagA accumulation by autophagy inhibition would accelerate tumor infiltration. 3)Trastuzumab significantly enhanced intramitochondrial MnSOD with the increase of GSH in CD44v9-NCI-N87 cells as compared to NCI-N87. 4)In xenografts, although 5-FU reduced tumor volume of CD44s-MKN28, no reduction of CD44v9-MKN28 was shown. With sulfasalazine, 5-FU significantly reduced tumor volume of CD44v9-MKN28, possibly by inhibiting CD44v9-xCT system, suggesting of xCT as a potential target of CD44v9 (+) cancer stem-like cells. (5)Hp infection expanded xenograft tumor of MNK28-CD44v9 compared to non-infected MNK28-CD44v9 or infected MKN28-CD44s, suggesting the high proliferative activity under CagA accumulation.

研究分野：消化器内科学

キーワード：CD44v9 グルタチオン 酸化ストレス シスチントランスポーター 胃癌幹細胞 trastuzumab

### 1. 研究開始当初の背景

「がん幹細胞」は、自己複製能、多分化能に加え、抗がん剤耐性や放射線耐性を持ち、治療抵抗性、再発に関与するとされる。細胞外マトリックス成分をリガンドとする接着分子 CD44 は、固形がんでの「がん幹細胞」マーカーとして知られてきたが、CD44 が、がん幹細胞の機能において如何なる役割を担っているかについては不明であった。最近、連携研究者の佐谷は、CD44 のスプライシングバリエーションアイソフォーム(CD44v9)が、細胞膜においてシスチントランスポーターである xCT(cystine transporter)と結合することでグルタチオン(GSH)生成を促進し、がん細胞への reactive oxygen species (ROS)の蓄積を抑制し酸化ストレス抵抗性を高めることを明らかにした(Cancer Cell 19:387, 2011; 図 1)。つまり、CD44v 発現細胞では、アミノ酸の一種、シスチンの取り込みが亢進し、GSH 生成過程における律速段階となるシステイン反応が促進され、細胞内 ROS 消去能が高まると考えられる。さらに炎症性腸疾患の治療薬として知られるスルファサラジンが xCT の機能を抑制し、大腸がん細胞株(HCT116)移植マウスの腫瘍形成を有意に抑制することも報告した。一方、胃がんにおける重要な発がん因子といわれる *H. pylori* の直接の発がん機序は、IV 型分泌装置による胃上皮細胞へ CagA 送達であるとの報告があるが (Nature 17:330, 2007; PNAS 22:1003, 2008)、果たして CagA は上皮細胞内での安定的に存在できるかが疑問であった。

最近、研究代表者らは、細胞内移入 CagA は、ROS 産生依存性 autophagy で分解され、長期的に細胞内に存在できないこと、一方で CD44v9 陽性細胞では、その ROS 抵抗性ゆえに autophagy が回避され CagA が安定化することを明らかにした (Cell Host Microbe 12:764, 2012)。また、スルファサラジンにより、xCT 機能阻害と GSH 増加抑制により、ROS 抵抗性は解除され CagA は autophagy で分解されることも示した。一方、研究代表者らは慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認(No.19-68)を得た臨床試験「早期胃癌内視鏡治療、*H. pylori* 除菌後胃粘膜のサーベイランス」(UMIN000001057)にて、早期胃癌の内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 実施例の切除検体における腫瘍部 CD44v9 発現を免疫組織化学で評価し、ESD 後の再発の有無を内視鏡的に追跡した。65 例中、再発は 13 例に認め、CD44v9 陽性群では陰性群と比較し有意に異時性再発が多かった ( $p < 0.001$ , ハザード比 21.8、95%CI 5.71-83.1)。このとき、切除腫瘍内の CD44v9 発現細胞で p38 の活性化が抑制されたことから酸化ストレス抵抗性が上昇していると考えられた。以上のように CD44v9 発現は、胃がんの ROS 抵抗性に寄与し、胃がんの異所性再発にも関与することが考えられた。CD44v9 の ROS 抵抗性は、xCT 機能により、シスチン取り込みを亢進させ、GSH の構成アミノ酸であるシステインを増加させて、細胞

内 GSH 量を増加させることに依存すると考えられる。つまり、xCT 機能は、CD44v9 を発現するがん幹細胞の酸化ストレス抵抗性、ひいては幹細胞性を規定する機能的マーカーであると考えられる。一方で、進行胃がんの場合、その悪性度は、遠隔転移のポテンシャルに依存し、特に、脳転移、骨転移、肺転移に至ると、比較的進行した状態での発見となることが多く、その時点での治療手段は皆無に等しいというのが現状であり、腫瘍進展のフロントラインを可能な限り早期に、かつ鋭敏に検出あるいは標的する方法の確立は急務である。

### 2. 研究の目的

CD44v9 は隣接するシスチントランスポーター(xCT)を安定化させることでシスチンの細胞内取り込みを促進して細胞内 GSH を増加させて酸化ストレス抵抗性を獲得する。CD44v9 陽性細胞の多くは、「がん幹細胞」を含み、また、ピロリ菌由来がんタンパク CagA のオートファジー分解を回避させることで、腫瘍原性を獲得する。本研究では、CD44v9 陽性胃がん幹細胞における、胃がんの主たる化学療法薬 S-1 や HER2 陽性胃がんの分子標的薬 trastuzumab への耐性機序(xCT 依存性なのか、非依存性なのか)を明確化し、それぞれの耐性解除を担える標的分子を探索する。さらに、CD44v9 陽性胃がん幹細胞の特異的標識法を開発し、同細胞を移植した免疫不全マウスの検討を行い、生体内分子機能イメージングの基盤を構築する。以上の基礎研究データを得た上で画像検査への応用の妥当性・有効性を検証し、胃がん幹細胞追跡型診断法の開発に向けた基盤構築を行う。

### 3. 研究の方法

CD44v9 陽性細胞の代謝的性質を明確化し、診断あるいは標的に応用する。特に、抗がん剤耐性と CD44v9 発現、標識アミノ酸の集積の関連を検討し、NOG マウスに胃がんを移植した担がんマウス(背部皮下移植モデル)で、移植腫瘍塊の評価とその代謝的解析を行い、特に、グルタチオン(GSH)代謝や酸化ストレス抵抗性との相関を検討する。

#### (1) in vitro の検討

① CD44 陰性胃癌中分化腺癌細胞 MKN28 に CD44 variant 9 (CD44v9)、コントロールとしての CD44s を強制発現させた CD44v9-MKN28 細胞、CD44s-MKN28 細胞を作製した。S-1 の検討については、in vitro では、生体内で 5-FU に代謝されて効果を発揮すると考えられるので、5-FU を添加する実験系を用いる。上記細胞での 5-FU 感受性と ROS 生成、還元型 GSH 量を検討した。さらに GSH 増強薬である NAC(N-acetylcysteine)や xCT 阻害物質である sulfasalazine 投与での変化も検討した。

② MKN28 細胞、CD44v9-MKN28 細胞、CD44s-MKN28 細胞を CagA 陽性ピロリ菌に曝露した Hp-MKN28 細胞、Hp-CD44v9-MKN28 細胞

胞、Hp-CD44s-MKN28 細胞を作製し、同細胞系列でのROS生成とこれらの腫瘍細胞の浸潤能を検討した。

③ CD44v9 発現 vector を HER2 陽性胃高分化型腺癌細胞 NCI-N87 に形質転換した CD44v9-NCI-N87 細胞を作製した。これらの細胞において trastuzumab 投与下での感受性、酸化ストレスを検討した。

(2) in vivo の検討

① NOG マウス背部皮下に MKN28 細胞、CD44v9-MKN28 細胞、CD44s-MKN28 細胞を皮下注し、腫瘍塊形成後に溶媒、5-FU あるいは 5-FU + sulfasalazine を腹腔内投与した3群に分け、2週間後に腫瘍体積を測定した。

② NOG マウス背部皮下に Hp-MKN28 細胞、Hp-CD44s-MKN28 細胞及び Hp-CD44v9-MKN28 細胞を皮下注し、3週間後の腫瘍体積を測定した。

#### 4. 研究成果

(1) in vitro の検討

① NAC 投与下で、MKN28 の 5-FU 感受性は有意に抑制され、5-FU 耐性に GSH が関与すると考えられた。また、CD44v9-MKN28 細胞は、MKN28 細胞、CD44s-MKN28 細胞と比べ有意に 5-FU 耐性を示した。5-FU 投与下で MKN28 細胞、CD44s-MKN28 細胞では濃度依存的に細胞内 ROS が誘導され GSH は減少したが CD44v9-MKN28 細胞ではこれらの変化は抑制された。一方、sulfasalazine 投与下では、CD44v9-MKN28 細胞でも、5-FU による ROS 誘導、GSH 減少を認め、CD44v9-xCT 系による抗酸化活性が 5-FU 耐性に寄与すると考えられた。CD44v9 発現による 5-FU 耐性と sulfasalazine による CD44v9-xCT システム抑制、5-FU 耐性解除が示され xCT 標的の有効性が確認できた。

② CagA 陽性 *H. pylori*(Hp)の有無で細胞周期は両細胞間で有意差は認めなかったが、CD44v9-MKN28 細胞では Hp 群で有意に遊走能が上昇した。CD44s-MKN28 細胞、CD44v9-MKN28 細胞共に、Hp による有意な浸潤能亢進を認め、CD44v9-MKN28 細胞でより浸潤係数が高く、CD44v9-MKN28 細胞では autophagy 不全に伴う CagA 蓄積性が浸潤能の亢進を獲得させた。

③ NCI-N87 細胞では trastuzumab 用量依存性に細胞生存率は低下し ROS 蓄積を認めた。CD44v9-NCI-N87 細胞では trastuzumab 投与でも生存率は低下せず、ROS 蓄積も認めず、HER2 発現細胞でも CD44v9 発現で trastuzumab 耐性を獲得することが示された。細胞内 GSH 濃度と MnSOD 量は CD44v9-NCI-N87 細胞で、NCI-N87 細胞に比し上昇し、GSH や MnSOD の ROS 抵抗性獲得により HER2 陽性でも trastuzumab 耐性を獲得すると考えられた。

(2) in vivo の検討

① NOG マウス背部の CD44s-MKN28 腫瘍は 5-FU 投与で縮小したが CD44v9-MKN28 では有意には縮小しなかった。一方、5-FU+

sulfasalazine 投与では、CD44v9-MKN28 腫瘍は有意に縮小した。In vivo においても CD44v9 発現による 5-FU 耐性と sulfasalazine による CD44v9-xCT システム抑制、5-FU 耐性解除が示され xCT 標的の有効性が確認できた。

② CD44v9-MKN28 群の移植後 21 日目の腫瘍体積は Hp 群が有意に高値で、CD44v9 細胞に Hp 刺激が入った Hp-CD44v9-MKN28 細胞で、より悪性度が増加した。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

すべて査読あり

1. Lee, S-Y., Masaoka, T., Han, H-S., Matsuzaki, J., Hong, M-J., Fukuhara, S., Choi, H-S, Suzuki, H. A prospective study on symptom generation according to spicy food intake and TRPV1 genotypes in functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol. Motil.* Apr 24, 2016, doi: 10.1111/nmo.12841
2. Nishizawa, T., Suzuki, H., Sakitani, K., Yamashita, H., Yoshida, S., Hata, K., Kanazawa, T., Fujiwara, N., Kanai, T., Yahagi, N., Toyoshima, O. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection. *United European Gastroenterology Journal* March 24, 2016, doi: 10.1177/2050640616642341.
3. Togawa, K., Matsuzaki, J., Kobayakawa, M., Fukushima, Y., Suzuki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Mori, M., Kato, K., Hosoda, H., Takebayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., Suzuki, H. Association of baseline plasma des-acyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31(2), 2016, 334-341. doi: 10.1111/jgh.13074
4. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Miyoshi, S., Hirata, K., Seino, T., Matsushita, M., Nishizawa, T., Masaoka, T., Kanai, T. Efficacy of 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *United European Gastroenterology Journal* 4(3), 2016, 380-387. doi: 10.1177/2050640615618043.
5. Suzuki, H., Mori, H. *Helicobacter pylori*: *Helicobacter pylori* gastritis - a novel distinct disease entity. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12(10), 2015, 556-557. doi: 10.1038/nrgastro.2015.158.
6. Matsuzaki, J., Suzuki, H. Role of microRNAs-221/222 in digestive systems. *J. Clin. Med.* 4(8);, 2015, 1566-1577. doi: 10.3390/jcm4081566.

7. Chen, S.L., Gwee, K.A., Lee, J.S., Miwa, H., Suzuki, H., Guo, P., Hao, Y.T., Chen, M.H. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment. Pharm. Ther.* 41, 2015, 239-252. doi: 10.1111/apt.13028
  8. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Miyoshi, S., Hirata, K., Seino, T., Matsushita, M., Masaoka, T., Kanai, T. Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* strains containing the *gyrA* mutation. *Helicobacter* 2015 Nov 27. doi: 10.1111/hel.12286. [Epub]
  9. Akazawa, Y., Isomoto, H., Matsuda, K., Matsushima, K., Kido, Y., Yamaguchi, N., Ohnita, K., Takeshima, F., Kondo, H., Tsugawa, H., Suzuki, H., Hirayama, T., Nakao, K., Nakashima, M. Association of BH3-only protein Bim with the degree of gastritis and its localization in the mitochondria of inflammatory cells of *Helicobacter pylori*-infected mucosa. *Int. J. Med. Microbiol.* 305(6), 2015, 553-62. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.07.002
  10. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Kobayakawa, M., Inadomi, J.M., Takayama, M., Makino, K., Iwao, Y., Sugino, Y., Kanai, T. Association of visceral fat area, smoking and alcohol consumption with reflux esophagitis and Barrett's esophagus in Japan. *PLoS One* 10(7), 2015, e0133865. doi: 10.1371/journal.pone.0133865.
  11. Nishizawa, T., Maekawa, T., Watanabe, N., Harada, N., Hosoda, Y., Yoshinaga, M., Yoshio, T., Ohta, H., Inoue, S., Toyokawa, T., Yamashita, H., Saito, H., Kuwai, T., Katayama, S., Masuda, E., Miyabayashi, H., Kimura, T., Nishizawa, Y., Takahashi, M., Suzuki, H. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J. Clin. Gastroenterol.* 49(6), 2015, 468-71. doi: 10.1097/MCG.000000000000165
  12. Nishizawa, T., Suzuki, H. Gastric carcinogenesis and underlying molecular mechanisms: *Helicobacter pylori* and novel targeted therapy. *Biomed. Res. Int.* 2015:794378, 2015, 7 pages. doi: 10.1155/2015/794378.
  13. Fukuhara, S., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Masaoka, T., Miyoshi, S., Mori, H., Fukushima, Y., Yasui, M., Kanai, T., Suzuki, H. Musosal expression of aquaporin-4 in the stomach of histamine type 2 receptor knockout mice and *Helicobacter pylori*-infected mice. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29(S4), 2014, 53-59. doi: 10.1111/jgh.12771.
  14. Suzuki, H., Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Suzuki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Kobayakawa, M., Mori, M., Kato, K., Hosoda, H., Takabayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., Tack, J. Randomised clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia – a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol. Motil.* 26(7), 2014, 950-961. doi: 10.1111/nmo.12348.
  15. Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Inadomi, J.M. Greater loss of productivity among Japanese workers with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy. *Neurogastroenterol. Motil.* 26(6), 2014, 764–771. doi: 10.1111/nmo.12319.
  16. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Tsugawa, H., Watanabe, M., Hossain, S., Arai, E., Saito, Y., Sekine, S., Akaike, T., Kanai, Y., Mukaisho, K.I., Auwerx, J., Hibi, T. Bile acids increase levels of microRNAs 221 and 222, leading to degradation of CDX2 during esophageal carcinogenesis. *Gastroenterology* 145(6), 2013,1300-11. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.008
  17. Hirata, K., Suzuki, H., Imaeda, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Nagano, O., Asakura, K., Saya, H., Hibi, T. CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence. *Br. J. Cancer* 109(2), 2013, 379-86. doi: 10.1038/bjc.2013.314.
  18. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Okuda, S., Tanimoto, A., Asakura, K., Fukuhara, S., Okada, S., Hirata, K., Mori, H., Masaoka, T., Higuchi, H., Hozawa, S., Kuribayashi, S., Takebayashi, T., Hibi, T. Biliary findings assist in predicting enlargement of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11(5), 2013, 548-554. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.027
  19. Nishizawa, T., Suzuki, H. The role of microRNA in gastric malignancy. *Int. J. Mol. Sci.* 14(5), 2013, 9487-9496. doi:10.3390/ijms14059487.
  20. Suzuki, H., Moayyedi, P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10(3), 2013, 168-74. doi: 10.1038/nrgastro.2013.9.
- 〔学会発表〕（計 24 件）
1. Tsugawa, H., Mori, H., Miyoshi, S., Matsuzaki, J., Suematsu, M., Suzuki, H. Regulatory mechanism of autophagy associated with gastric carcinogenesis with *H. pylori* infection. Plenary session 5 “*Helicobacter pylori* and gastric cancer: **Newest knowledge**” 第 88 回 **日本胃癌学会総会**. 2016 年 3 月 19 日, 別

- 府国際コンベンションセンター（大分県・別府市）。
2. Suzuki, H. Lecture: Helicobacter pylori and gastric cancer: Recent advance in pathogenesis and eradication therapy. Symposium 8 “Recent advances in Gastric cancer” APDW2015, Dec. 5, 2015, 台北（台湾）。
  3. Akazawa, Y., Isomoto, H., Matsuda, K., Matsushima, K., Minami, H., Yamaguchi, N., Ohnita, K., Takeshima, F., Tsugawa, H., Suzuki, H., Hirayama, T., Nakao, K., Nakashima, M. Association of BH3-only protein Bim with the degree of gastritis and its localization in the Helicobacter pylori -infected mucosa. AGA Research Forum “Helicobacter pylori : virulence factors and pathogenesis” Digestive Disease Week 2015, May 18, 2015, ワシントン DC(米国)。
  4. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Okada, S., Masaoka, T., Kanai, T. Overexpression of CD44v9 in gastric cancer cells confers resistance to trastuzumab by inducing antioxidant enzymes that inhibit tumor cell death induced by oxidative stress. Digestive Disease Week 2015, May 16, 2015, ワシントン DC(米国)。
  5. Suzuki, H. Autophagy of H. pylori derived oncoprotein CagA was specifically escaped in CD44v9-positive gastric cancer stem like cells. Symposium: Host-pathogen interaction in digestive system The 3<sup>rd</sup> JSGE International Topic Conference, Apr. 24, 2015, 仙台国際センター（宮城県・仙台市）。
  6. 津川仁、柏崎有紀、森英毅、松崎潤太郎、正岡建洋、佐藤聡、井本正哉、末松誠、**鈴木秀和**：CD44 発現に繋がるピロリ菌感染宿主細胞キャラクター。シンポジウム「細菌・宿主クロストークの多様性」。第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2015 年 6 月 26 日，神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)。
  7. 森英毅、津川仁、**鈴木秀和**：酸化ストレス抵抗性胃がん幹細胞における Trastuzumab 耐性のメカニズムの解明。シンポジウム 12 「ストレスと消化器疾患」。第 101 回日本消化器病学会総会。2015 年 4 月 23 日，仙台国際センター（宮城県・仙台市）。
  8. 森英毅、津川仁、**鈴木秀和**：オートファジー不全胃癌細胞株に対して H. pylori 感染が与える影響の検討。ワークショップ 11 「オートファジー，ER ストレスと消化器疾患」。第 101 回日本消化器病学会総会。2015 年 4 月 25 日，仙台国際センター（宮城県・仙台市）。
  9. Fukuhara, S., Suzuki, H., Masaoka, T., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Okada, S., Mori, H., Nishimura, S., Kawase, S., Nakamura, M., Okano, H., Kanai, T. Neural stem cell transplantation restored the delayed gastric emptying in apolipoprotein E-knockout mice. AGA Research Forum “Gastroparesis and gastric motility” Digestive Disease Week 2015, May 3, 2014, シカゴ（米国）。
  10. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Okada, S., Fukuhara, S., Masaoka, T., Kanai, T., Saya, H. CD44v9 results in resistance to trastuzumab via induction of ROS resistance. Digestive Disease Week 2015, May 3, 2014, シカゴ（米国）。
  11. 平田賢郎、**鈴木秀和**、今枝博之：癌幹細胞マーカーCD44v9 による早期胃癌内視鏡治療後胃における異時性再発抑制。統合プログラム 3 「胃がん治療後の HP 除菌（ESD 後と胃切除後）」第 22 回日本消化器病関連学会週間(JDDW2014)。2014 年 10 月 25 日，神戸ポートピアホテル（兵庫県・神戸市）。
  12. 森英毅、津川仁、**鈴木秀和**：HER2 陽性胃癌における酸化ストレス抵抗性がん幹細胞による trastuzumab 耐性の獲得機序。パネルディスカッション 5 「消化管とがん幹細胞」第 22 回日本消化器病関連学会週間(JDDW2014)。2014 年 10 月 23 日，神戸ポートピアホテル（兵庫県・神戸市）。
  13. 津川仁、**鈴木秀和**、佐谷秀行。ピロリ菌感染時の胃発がんリスクを規定する宿主キャラクター。シンポジウム 4 「胃癌発症とヘリコバクター感染—菌体成分の役割と慢性炎症の役割」。第 100 回日本消化器病学会総会。2014 年 4 月 24 日，東京国際フォーラム（東京都・千代田区）。
  14. 津川仁、**鈴木秀和**、森英毅、福原誠一郎、岡田佐和子、正岡建洋、佐藤聡、井本正哉、金井隆典。がん蛋白質 CagA の細胞内安定性を規定する autophagy の発現制御システム。ワークショップ 2 「H. pylori 感染と発がん」。第 10 回日本消化管学会総会学術集会。2014 年 2 月 14 日，福島ビューホテル(福島県・福島市)。
  15. **鈴木秀和**。教育講演 1：ピロリ菌感染症の診療を巡る最新知識。第 42 回日本総合健康医学会大会。2014 年 1 月 31 日，ホテルニューオータニ（東京都・千代田区）。
  16. Suzuki, H. Escaped autophagy of H. pylori-derived oncoprotein CagA in gastric cancer stem-like cells. Session 5 “Cancer stem cells (2)” “The latest advances in gastric cancer research, from basic science to therapeutics”, The 4<sup>th</sup> JCA-AACR Special Joint Conference, Dec. 17, 2013, 東京ベイ舞浜ホテル（千葉県・浦安市）。
  17. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Miyoshi, S., Masaoka, T., Kanai, T., Saya, H. CD44v9 play a role to anti-tumor effect against human gastric cancer by trastuzumab. “The latest advances in gastric cancer research, from basic science to therapeutics”, The 4<sup>th</sup> JCA-AACR Special Joint Conference, Dec. 17, 2013, 東京ベイ舞浜ホテル（千葉県・浦安市）。

18. 津川仁、**鈴木秀和** . ピロリ菌がん蛋白質 CagA を排除する宿主応答 . **ワークショップ「せめぎ合う微生物と宿主の分子戦略」第 36 回日本分子生物学会年会** 2013 年 12 月 3 日, 神戸ポートアイランド (兵庫県・神戸市) .
19. Suzuki, H. H. pylori eradication for cancer prevention in clinical practice. Symposium "Impact of H. pylori management on gastric carcinogenesis" UEGW2013, Oct. 16, 2013, ベルリン (ドイツ)
20. Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Mori, H., Masaoka, T., Sato, A., Saya, H., Hatakayama, M., Hirayama, T., Suzuki, H. Autophagy causing CagA degradation is triggered by cytoplasmic accumulation of low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) in gastric epithelial cells infected with H. pylori. Symposium "Interactions between H. pylori and epithelial cells" UEGW2013, Oct. 15, 2013, ベルリン (ドイツ) .
21. 津川仁、**鈴木秀和** . ピロリ菌感染時の胃発がんリスクを規定するオートファジーの発現制御システム . **シンポジウム 10 「オートファジー：がんに対する多面性」第 72 回日本癌学会学術集会** . 2013 年 10 月 3 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) .
22. Suzuki, H. Symposium (Steps towards gastric cancer) Lecture "Role of microRNA and cancer stem cells in gastric carcinogenesis". The XXVI<sup>th</sup> International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer, Sept. 13, 2013, マドリード (スペイン) .
23. 津川仁、**鈴木秀和**、**佐谷秀行**、松崎潤太郎、平田賢郎、福原誠一郎、岡田佐和子、正岡建洋、畠山昌則、平山壽哉、日比紀文 . **講演：細胞内 CagA 安定性を規定する細胞表面 LRP1 の autophagy 制御機構 . 基礎研究推進セミナー 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会** . 2013 年 6 月 29 日, 長崎大学医学部 (長崎県・長崎市) .
24. Okada, S., Suzuki, H., Masaoka, T., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hirata, K., Mori, H., Saya, H., Hibi, T. Expression of CD44 Variant 9 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in Gastric Cancer Through Anti-Oxidative Stress Mechanism. Digestive Disease Week 2013, May 19-21, 2013, フロリダ (米国) .

〔図書〕(計 2 件)

1. Suzuki, H., Warren, J.R., Marshall, B.J. Springer Japan, Helicobacter pylori (eds.) 2016, pp267. doi: 10.1007/978-4-431-55705-0
2. Suzuki, H., Nishizawa, T., Academic Press, Oxidative stress in stomach cancer. eBook:

OXIDATIVE STRESS AND DIETARY ANTIOXIDANTS (eds.) 2014, pp33-40.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：宿主異物排除応答依存的除菌剤  
 発明者：**鈴木秀和**、津川仁、榊原康文  
 権利者：慶應義塾  
 種類：国内特許出願  
 番号：2014-106192  
 出願年月日：平成 26 年 5 月 22 日  
 国内外の別：国内

名称：宿主異物排除応答依存的除菌剤  
 発明者：**鈴木秀和**、津川仁、榊原康文  
 権利者：慶應義塾  
 種類：国際出願  
 番号：PCT/JP2015/064525  
 出願年月日：平成 27 年 5 月 20 日  
 国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者  
**鈴木 秀和** (SUZUKI HIDEKAZU)  
 慶應義塾大学・医学部・教授  
 研究者番号：70255454

(2)研究分担者  
**井上 浩義** (INOUE HIROYOSHI)  
 慶應義塾大学・医学部・教授  
 研究者番号：10213175

**村上 康二** (MURAKAMI KOUJI)  
 慶應義塾大学・医学部・教授  
 研究者番号：50200267

**芝田 晋介** (SHIBATA SHINSUKE)  
 慶應義塾大学・医学部・講師  
 研究者番号：70407089

(3)連携研究者  
**佐谷 秀行** (SAYA HIDEYUKI)  
 慶應義塾大学・医学部・教授  
 研究者番号：80264282