

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04283

研究課題名（和文）低酸素で誘導されるRBPJ/MAML3-SMO活性化経路の解析と膵癌治療への応用

研究課題名（英文）Analysis of hypoxia-induced RBPJ/MAML3-SMO activation pathway and development of therapeutic strategy against pancreatic cancer

研究代表者

大西 秀哉（Onishi, Hideya）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30553276

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）：RBPJ/MAML3-SMO活性化経路の解析により、膵癌において低酸素環境で発現が亢進する分子 leukocyte common antigen-related interacting protein (liprin)-alpha4、human family with sequence similarity 115 member C (FAM115c)が見出された。その生物学的意義に関する解析を詳細に行った。その結果、liprin-alpha4は増殖、浸潤に関与し新規治療標的となることが分かった。一方、FAM115cは、その発現は浸潤亢進に関与しており、正の予後予測因子となることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌において見出されたRBPJ/MAML3-SMO活性化経路の解析により、liprin-alpha4およびFAM115c分子が膵癌の悪性化誘導に関与している可能性を新たに見出した。この結果は、膵癌の新規治療法開発につながり、またバイオマーカーとして有用である。さらに、この発見は、新たな膵癌で活性化するシグナル経路やクロストーク経路の発見につながり、また更なる新規治療標的の発見につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Liprin-alpha4 and FAM115c were detected by the analysis of RBPJ/MAML3-SMO activating pathway. The biological significance of liprin-alpha4 and FAM115c whose expression are augmented under hypoxia was investigated. Liprin-alpha4 contributed to proliferation and invasion and it could be a new therapeutic target for pancreatic cancer. FAM115c was involved with promotion of invasiveness and it could be a prognostic factor for pancreatic cancer.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌 RBPJ MAML3 SMO hedgehogシグナル 治療標的 バイオマーカー 治療薬創生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在世界各国で Hedgehog(Hh)シグナルの起動蛋白である SMO 蛋白を中心とした機能阻害剤開発が行われ、臨床試験が行われている。有効性を支持する成果が報告される(Von Hoff et al, N Engl J Med, 2009)一方、膵癌では期待された程の効果が得られていない(Catenacci et al, J Clin Oncol, 2015)。また標的蛋白の mutation により阻害剤の効果が認められなくなる症例も報告(Yauch et al, Science, 2009)され、Hh シグナルを標的とする治療は新たな工夫を要する段階となってきた。我々は Hh 阻害剤の治療効果増強のための研究を継続して行っているが、その研究の中で低酸素環境が、転写因子 recombination signal binding protein for immunoglobulin-kappa-J region(RBPJ)、及び転写共役因子 Mastermind-like 3(MAML3)の転写活性を有意に亢進し、SMO 転写活性を亢進するという結果を得た。RBPJ と MAML3 は核内で結合し共調して転写因子として作用することは分かっているが、RBPJ および MAML3 の膵癌での生物学的役割は不明で、特異的な阻害剤はまだ開発されておらず、癌治療へも応用されていない。RBPJ および MAML3 の転写制御機序および関与するシグナル経路も未だ不明である。従って、本研究の成果は、膵癌の病態解明と新規治療法開発に新たな道を開くことが期待される。

2. 研究の目的

本研究においては、新規に見出された RBPJ/MAML3-SMO 活性化経路の分子生物学的解析を行い、同経路の膵癌悪性化(増殖・浸潤・腫瘍形成能亢進など)への関与および膵癌治療への応用を検討する。

3. 研究の方法

(1) 我々が、Hh シグナル活性化を確認している膵癌細胞株(AsPC-1、SUIT-2、CFPAC-1、Panc-1)を標的細胞として、低酸素環境および蛋白多糖体処理により変動する遺伝子、蛋白を DNA アレイを基本として網羅的に解析し、RBPJ および MAML3 転写活性を制御する可能性がある関連候補遺伝子(分子)の選別を行う。

(2) 候補遺伝子(分子)のプラスミドによる遺伝子導入、候補遺伝子(分子)の阻害(シグナル阻害剤、低分子干渉 RNA、プラスミドによる遺伝子導入)を基本として RBPJ および MAML3 発現と癌細胞の機能変化(足場依存性増殖能、足場非依存性増殖能、浸潤能および造腫瘍能)を MTT assay、コロニー増殖試験、マトリゲル浸潤試験、我々の開発した三次元培養システム(Tasaki A, Onishi H et al, J Immunol Methods, 2004)などで解析し、RBPJ 転写活性を制御する関連候補遺伝子(分子)X および MAML3 転写活性を制御する関連候補遺伝子(分子)Y の絞り込みを行う。

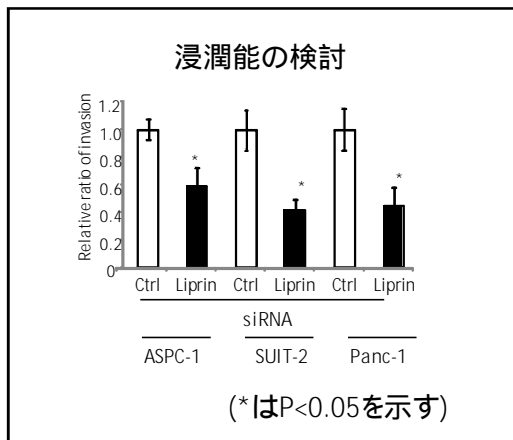
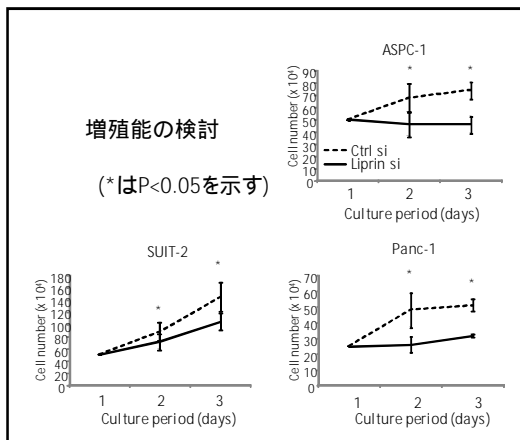
(3) 膵癌の病態解明および、より臓器特異性の高い治療法を開発するために、選別した候補遺伝子(分子)を制御する二次的臓器特異的シグナルの探索を行う。すなわち、同一のシグナル活性化であっても、そのシグナルの発現を制御するシグナルに臓器特異性があれば、このシグナルも臓器特異的治療標的となり得る。方法としては、癌組織間質細胞(線維芽細胞、血管内皮細胞、組織に浸潤した免疫系細胞など)における選別した候補遺伝子(分子)の発現(蛍光免疫染色、マイクロダイセクション法、western blot)あるいは、内分泌系因子等の、選別した候補遺伝子(分子)へ及ぼす影響を解析する(RT-PCR、western blot)。

(4) 膵癌細胞株(AsPC-1、SUIT-2、CFPAC-1、Panc-1)を標的細胞とし、選別した候補遺伝子(分子)および、それを制御するシグナル経路あるいは分子を抑制する系(分子阻害剤、シグナル阻害剤、siRNA、抗体など)を用いて、膵癌細胞の形質変化(増殖、浸潤、腫瘍形成、抗癌剤感受性)を MTT アッセイ、コロニー増殖試験、マトリゲル浸潤試験で検証する。

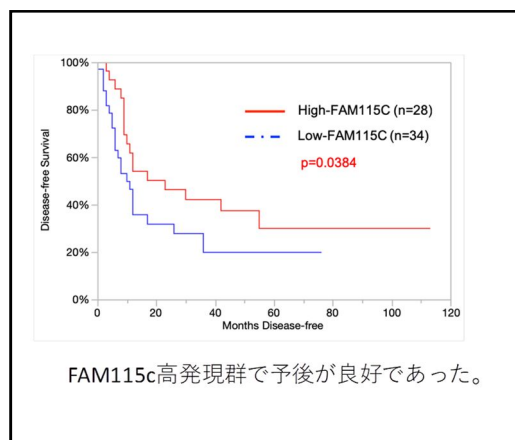
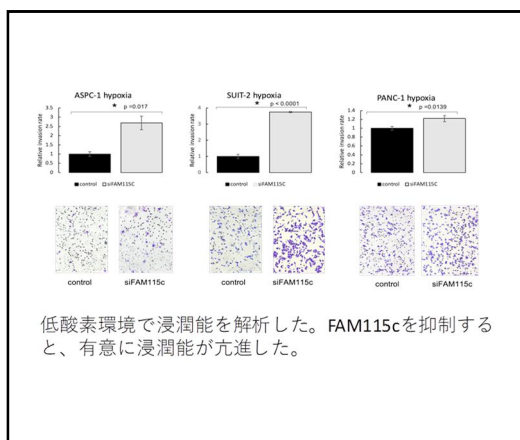
(5) 免疫不全マウス移植系(皮下移植および同所移植)を用いて、選別した候補遺伝子(分子)および、それを制御するシグナル経路あるいは分子の抑制剤(分子阻害剤、シグナル阻害剤、抗体など)を使用して、治療効果(増殖抑制、腫瘍形成能抑制、浸潤抑制、転移抑制、生存期間)を検討し、RBPJ/MAML3-SMO 活性化経路の治療標的としての意義を検証する。

4. 研究成果

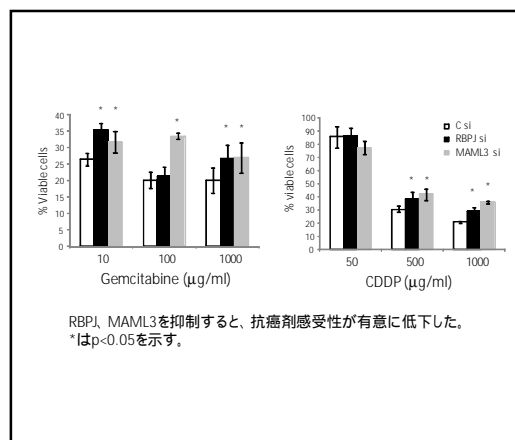
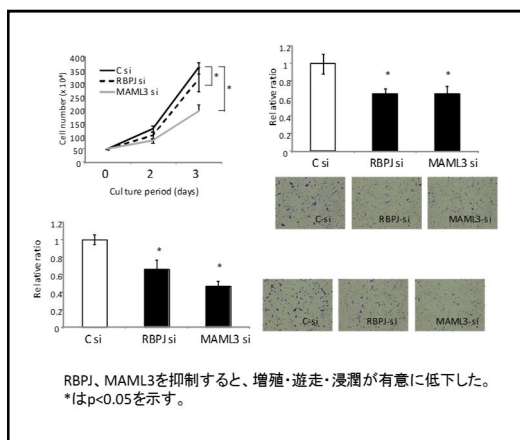
(1) 上記の通り行った関連候補遺伝子(分子)の探索により、我々は膵癌において低酸素環境で発現が亢進する分子 leukocyte common antigen-related-interacting protein (liprin)- α 4 を新たに見出した。まず、膵癌細胞株(AsPC-1、SUIT-2、PANC-1)を標的細胞として、liprin- α 4 につき検討した。liprin- α 4 は膵癌において低酸素環境で有意に発現亢進した。増殖能の検討では、liprin- α 4 siRNA により liprin- α 4 発現を抑制させると、増殖は有意に低下した(In vitro)。また、浸潤能の検討では、liprin- α 4 発現を抑制させると、浸潤は有意に低下した。浸潤能には、上皮間葉転換(EMT)の関与が示唆された。また、免疫不全マウスを用いた異種移植実験では、liprin- α 4 発現抑制により増殖は有意に低下した。免疫染色では、liprin- α 4 発現抑制により、Ki67、VEGF、pAKT、pERK1/2 発現が低下していた。liprin- α 4 のメインシグナル経路は MAPK 経路であることが示唆された。(Yamaski A, Onishi H et al, Anticancer Res, 2017)



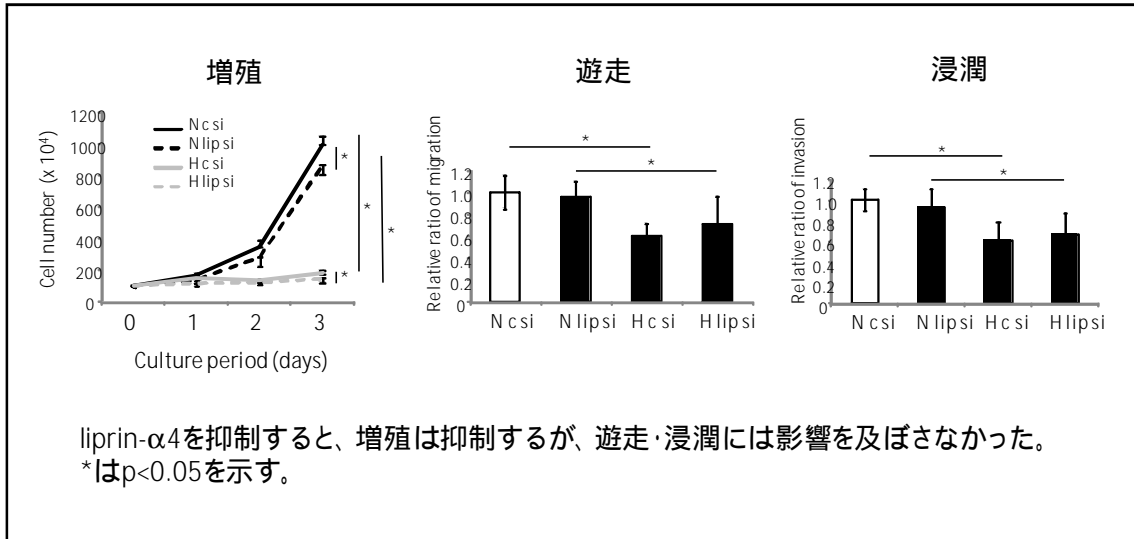
(2)(1)と同様の関連候補遺伝子(分子)の探索により、我々は膵癌において低酸素環境で発現が亢進する分子 human family with sequence similarity 115, member C (FAM115c)を新たに見出した。FAM115cは低酸素環境で発現が亢進し、その発現亢進に HIF-1a の関与が示唆された。FAM115c siRNA を用いて FAM115c を抑制すると、遊走、浸潤は有意に亢進した。しかし、FAM115c を抑制しても増殖には影響を及ぼさなかった(In vitro、In vivo)。膵癌切除組織を用いた免疫染色では、FAM115c は、正常細胞においても、癌細胞と同等に発現が認められた。そのため、免疫染色では発現変化を比較できなかったが、macro dissection を行い、realtime RT-PCR で解析すると、FAM115c 高発現症例、低発現症例の2つに数値化して区分でき、高発現症例では予後が有意に良いことが分かった。(Saeki K, Onishi H et al, J cancer, 2020)



(3) RBPJ、MAML3が膵癌のみならず、小細胞肺癌でも低酸素環境で発現が亢進したため、小細胞肺癌において、RBPJ、MAML3が治療標的分子となるか検討した。小細胞肺癌細胞株 SBC-5を標的細胞とした。RBPJ siRNA、MAML3 siRNAによりRBPJ、MAML3を抑制すると、増殖、遊走、浸潤は有意に低下した。浸潤低下にはMMP9が関与した。しかし、RBPJ siRNA、MAML3 siRNAによりRBPJ、MAML3を抑制するとGemcitabine、CDDP感受性が有意に低下した。(Onishi H et al, Anticancer Res, 2018)



(4) 肺癌において、liprin- α 4 が新規治療標的となるという結果を受けて、さらに研究を進展させ、難治的で治療のオプションが未だ少ない小細胞肺癌における liprin- α 4 の生物学的意義解析を行った。liprin- α 4 は、やはり低酸素環境で発現が亢進した。また、liprin- α 4 が HIF-1 α を制御していることが示唆された。liprin- α 4 を抑制すると、増殖は有意に抑制されたが、遊走・浸潤には影響を及ぼさなかった。以上より、liprin- α 4 は小細胞肺癌で増殖に関与しており、新規治療標的となることが副次的な結果として得られた。(Onishi H et al, Anticancer Res, 2019)。



5. 主な発表論文等

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

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Saeki K, Onishi H, Koga S, Ichimiya S, Nakayama K, Oyama Y, Kawamoto M, Sakihama K, Yamamoto T, Matsuda R, Miyasaka Y, Nakamura M, Oda Y | 4. 巻 11(8) |
| 2. 論文標題 FAM115C could be a novel tumor suppressor associated with prolonged survival in pancreatic cancer patients. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Cancer | 6. 最初と最後の頁 2289-2302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.38399 | 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 Yamasaki A, Yanai K, Onishi H | 4. 巻 In press |
| 2. 論文標題 Hypoxia and pancreatic ductal adenocarcinoma. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Letters | 6. 最初と最後の頁 In press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.04.018 | 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 Fujimura A, Nakayama K, Imaizumi A, Kawamoto M, Oyama Y, Ichimiya S, Umebayashi M, Koya N, Morisaki T, Nakagawa T, Onishi H | 4. 巻 68(10) |
| 2. 論文標題 PTPN3 expressed in activated T lymphocytes is a candidate for a non-antibody type immune checkpoint inhibitor | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother | 6. 最初と最後の頁 1649-1660 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02403-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 Nakamura S, Sadakari Y, Ohtsuka T, Okayama T, Nakashima Y, Gotoh Y, Saeki K, Mori Y, Nakata K, Miyasaka Y, Onishi H, Oda Y, Goggins M, Nakamura M | 4. 巻 26(7) |
| 2. 論文標題 Pancreatic juice exosomal microRNAs as sensitive biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ann Surg Oncol | 6. 最初と最後の頁 2104-2111 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07269-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 Kawamoto M, Ozono K, Oyama Y, Yamasaki A, Oda Y, Onishi H | 4. 巻 38(4) |
| 2. 論文標題 The novel selective pan-TRK inhibitor ONO-7579 exhibits antitumor efficacy against human gallbladder cancer in vitro. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 1 9 7 9 - 1 9 8 6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13227 | 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 Kawamoto M, Umebayashi M, Tanaka H, Koya N, Nakagawa S, Kawabe K, Onishi H, Nakamura M, Morisaki T | 4. 巻 38(5) |
| 2. 論文標題 Combined gemcitabine and metronidazole is a promising therapeutic strategy for cancer stem-like cholangiocarcinoma. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 2739 - 2748 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12516 | 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 Onishi H, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nakamura K, Yamasaki A, Imaizumi A, Nagai S, Murahashi M, Ogata H, Morisaki T | 4. 巻 38(8) |
| 2. 論文標題 RBPJ and MAML3: Potential therapeutic targets for small cell lung cancer. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 4543 - 4547 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12758 | 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 Kubo M, Umebayashi M, Kurata K, Mori H, Kai M, Onishi H, Katano M, Nakamura M, Morisaki T | 4. 巻 38(7) |
| 2. 論文標題 Catumaxomab with activated T-cells efficiently lyses chemoresistant EpCAM-positive triple-negative breast cancer cell lines. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 4273-4279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12724 | 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 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura K, Ichimiya S, Yanai K, Uneyoshi M, Nagai S, Morisaki T | 4. 巻 39(3) |
| 2. 論文標題 Liprin-alpha new therapeutic target for SCLC as an upstream mediator of HIF1alpha | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 1179-1184 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13227 | 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 大西秀哉、荻野利達、森崎 隆、片野光男 | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 患者さんを見据えた全人的癌治療 低酸素環境とHedgehog Signal | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 癌と化学療法 | 6. 最初と最後の頁 977-980 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Onishi H, Nakamura K, Nagai S, Yanai K, Yamasaki A, Kawamoto M, Imaizumi A, Morisaki T | 4. 巻 37(9) |
| 2. 論文標題 Hedgehog inhibition upregulates TRK expression to antagonize tumor suppression in small cell lung cancer cells. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 4987-4992 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11910 | 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 Yamasaki A, Nakayama K, Imaizumi A, Kawamoto M, Fujimura A, Oyama Y, Nagai S, Yanai K, Onishi H | 4. 巻 37(12) |
| 2. 論文標題 Liprin-alpha4 as a possible new therapeutic target for pancreatic cancer. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 6649-6654 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12122 | 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41件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Hideya Onishi |
| 2. 発表標題 Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3) could be a new therapeutic target for pancreatic cancer |
| 3. 学会等名 ESMO 2019（国際学会）（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、藤岡 寛、中山和典、大山康博、藤村晶子、中村雅史 |
| 2. 発表標題 胆嚢癌におけるHedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析（第2報） |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピ学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、藤村晶子、大山康博、中村雅史 |
| 2. 発表標題 小細胞肺癌、胸腺癌におけるチロシン脱リン酸化酵素PTPN3の生物学的意義の網羅的解析 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピ学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎章生、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 低酸素環境で発現亢進するLiprin-a4を標的とした難治性固形癌に対する包括的治療法開発 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピ学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、古賀智子、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、藤岡 寛、山崎章生、村橋睦了、森崎 隆、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドによる膵癌線維化抑制による免疫治療効果増強の検証 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 緒方久修、大西秀哉、谷 憲三朗 |
| 2. 発表標題 難治性膵癌を標的とした腫瘍溶解性ウイルス療法の開発 |
| 3. 学会等名 JDDW (日本消化器学会週間) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村橋 睦了、大山康博、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、川元 真、山崎章生、村橋睦了、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1 結合ペプチドによる膵癌に対する抗PD-1抗体奏効率向上の可能性 |
| 3. 学会等名 第11回日本血液疾患免疫治療法学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hideya Onishi, Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, |
| 2. 発表標題 固形癌におけるPTPN3の生物学的意義解析 |
| 3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西秀哉、佐伯 潔、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 FAM115cの膵癌予後予測バイオマーカーとしての意義 |
| 3. 学会等名 第74回 日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐伯 潔、大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 新規膵癌予後予測バイオマーカー：FAM115c |
| 3. 学会等名 第28回 日本癌病態治療研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、川元 真、佐伯 潔、中村雅史、 |
| 2. 発表標題 新規治療法開発のための癌低酸素環境における癌病態解析 |
| 3. 学会等名 第40回 癌免疫外科研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 RBPJおよびMAML3の小細胞肺癌の新規治療標的分子としての可能性 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、中山和典、大山康博、藤村晶子、今泉 晃、中村雅史 |
| 2. 発表標題 胆嚢癌における非古典的Hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした治療法開発 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐伯 潔、大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 FAM115cは膵癌の予後良好の予測バイオマーカーとなり得る |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、川元 真、山崎章生、村橋睦了、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドによる膵癌免疫治療奏効率向上の可能性 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 低酸素環境を考慮した小細胞肺癌の新規治療法開発 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 川元 真、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Metronidazole併用による化学療法耐性胆管癌治療の可能性 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、尾立西市、大園慶吾、梁井公輔、中村雅史 |
| 2. 発表標題 肺癌における神経栄養因子受容体TrkBの治療標的としての可能性の検討 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、中山和典、大山康博、藤村晶子、今泉 晃、中村雅史 |
| 2. 発表標題 胆嚢癌における非古典的Hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、中山和典、大山康博、藤村晶子、川元 真、中村雅史 |
| 2. 発表標題 低酸素環境下の肺小細胞肺癌における足場タンパク質Liprin a4の役割に関する検討 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nakamura K, Onishi H, Odate S, Ozono K, Yanai K, Nakamura M |
| 2. 発表標題 TrkB/BDNF signaling pathway could be a therapeutic target for lung cancer |
| 3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura M |
| 2. 発表標題 RBPJ could be a new therapeutic target for refractory solid neuroendocrine type tumors |
| 3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Onishi H, Yamasaki A, Kawamoto M, |
| 2. 発表標題 Liprin alpha4 contributes to increased proliferation and decreased chemosensitivity under hypoxia for small cell lung cancer as a downstream mediator of HIF-1a |
| 3. 学会等名 ESMO 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Saeki K, Onishi H, Oda Y, Nakamura M |
| 2. 発表標題 FAM115c that regulates proliferation and invasion under hypoxia could be a predictive biomarker for pancreatic cancer |
| 3. 学会等名 ESMO 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Kawamoto, Masayo Umebayashi, Hideya Onishi, Nakamura Masafumi, Takashi Morisaki |
| 2. 発表標題 Promising combination therapy of gemcitabine and metronidazole for cholangiocarcinoma cancer stem cells |
| 3. 学会等名 第30回 日本肝胆膵外科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大西秀哉、大山康博、川元 真、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 膵癌、胆嚢癌の治療法開発のためのTrkB/BDNFシグナル経路の生物学的機能解析 |
| 3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 膵癌治療法開発のための低酸素環境に焦点をおいた膵癌病態の解析 |
| 3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西秀哉、山崎章生、川元 真、今泉 晃、大山康博、藤村晶子、中山和典、今泉 晃 |
| 2. 発表標題 小細胞肺癌におけるRBPJおよびMAML3の生物学的意義解析 |
| 3. 学会等名 第27回 日本癌病態治療研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西秀哉、山崎章生、川元 真、今泉 晃、中山和典、大山康博、藤村晶子、中村雅史 |
| 2. 発表標題 低酸素環境に焦点をおいた膵癌病態解析と新規治療法開発への応用 |
| 3. 学会等名 第39回 日本癌免疫外科研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、川元 真、中山和典、大山康博、中村雅史 |
| 2. 発表標題 低酸素環境における膵癌悪性化に関与する足場蛋白質Liprin alpha4を標的とした新規膵癌治療開発 |
| 3. 学会等名 第118回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 川元 真、大西秀哉、中山和典、大山康博、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 遺伝子C4orf47を治療標的とする転移・再発抑制に焦点をおいた新規膵癌治療の開発 |
| 3. 学会等名 第118回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中山和典、大西秀哉、大山康博、川元 真、巢山久実、中村雅史 |
| 2. 発表標題 CD24/SHHシグナル経路を標的とした癌幹細胞特異的分子標的治療の開発 |
| 3. 学会等名 第118回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西秀哉、中村勝也、梁井公輔、川元 真、大山康博、中山和典、山崎章生、三好 圭、中村雅史 |
| 2. 発表標題 TrkBシグナルとHedgehogシグナルの負のクロストークを考慮した小細胞肺癌に対する新たな治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第118回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yamasaki A, Onishi H, Kawamoto M, Nakamura M |
| 2. 発表標題 Liprin-a4 could be a potential therapeutic target for pancreatic cancer |
| 3. 学会等名 ESMO 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kawamoto M, Onishi H, Nakamura M |
| 2. 発表標題 C4orf47 contributes to the induction of malignant phenotypes in pancreatic cancer |
| 3. 学会等名 ESMO Asis 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大西 秀哉 |
| 2. 発表標題 患者さんを見据えた全人的膵癌治療：低酸素環境とHedgehog signal |
| 3. 学会等名 第38回 癌免疫外科研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西 秀哉、山崎 章生、大山 康博、川元 真、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 全人的治療を考慮した膵癌に対するHedgehog阻害治療の開発 |
| 3. 学会等名 第72回 日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大西秀哉、中村勝也、梁井公輔、川元 真、藤村晶子、大山康弘、中山和典、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 HedgehogシグナルとTrkBシグナルとのクロストークの視点に立った小細胞肺癌に対する新規治療法開発 |
| 3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 川元 真、大西秀哉、中山和典、大山康弘、山崎章生、中村雅史 |
| 2. 発表標題 膵癌におけるC4orf47遺伝子の生物学的意義の解析 |
| 3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、川元 真、中山和典、大山康弘、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Liprin alpha4は低酸素環境における膵癌悪性化に関与し、膵癌治療における新たな標的となりうる |
| 3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中山和典、大西秀哉、大山康弘、藤村晶子、川元 真、今泉 晃、巢山久実、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Hedgehogシグナルを標的とした癌幹細胞制御療法の可能性 |
| 3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学分野 ホームページ http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/ 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学分野 http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/ |
|---|

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 | 片野 光男 (KATANO Mitsuo) (10145203) | 福岡女学院看護大学・看護学部・教授 (37126) | |
| 研究分担者 | 野村 政壽 (NOMURA Masatoshi) (30315080) | 久留米大学・医学部・教授 (37104) | |
| 研究分担者 | 中村 雅史 (NAKAMURA Masafumi) (30372741) | 九州大学・医学研究院・教授 (17102) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 久保 真 (KUBO Makoto) (60403961) | 九州大学・大学病院・講師 (17102) | |
| 研究分担者 | 山崎 章生 (YAMASAKI Akio) (80404440) | 九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102) | |
| 研究分担者 | 永井 俊太郎 (NAGAI Shuntaro) (90755240) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 中野 賢二 (NAKANO Kenji) (00315061) | 九州大学・農学研究院・特任教授 (17102) | |