

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11116

研究課題名(和文)腫瘍血管トランスポーター阻害による尿路上皮癌薬剤耐性の克服

研究課題名(英文)Targeting urothelial cancer by inhibiting drug transporter of tumor blood vessels

研究代表者

篠原 信雄 (Shinohara, Nobuo)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：90250422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、転移性尿路上皮癌の予後不良因子として腫瘍血管のトランスポーターの関与を探ることとした。ヒト尿路上皮癌組織を用いてトランスポーターの一つであるP-glycoprotein (P-gp)の発現を免疫染色により解析した。抗癌剤治療により腫瘍血管のP-gp発現が上昇し、腫瘍血管のP-gp発現高値が予後不良因子となることが見いだされた。抗癌剤が腫瘍血管のP-gp発現をあげるメカニズムとして、抗癌剤により腫瘍細胞より誘導されたIL-8が関与していることが証明された。さらに、膀胱癌ゼノグラフィモデルを用いた治療実験で、P-gp阻害により抗腫瘍効果、血管新生阻害効果、転移抑制効果が増強された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤により腫瘍細胞の性質変化がおこることはよく知られているが、腫瘍間質細胞の一つである腫瘍血管内皮細胞も性質変化を起こしていることは新たな発見である。その性質変化の一つである腫瘍血管内皮細胞の薬剤トランスポーター発現上昇が尿路上皮癌の予後不良因子であることがわかり、薬剤耐性克服の治療戦略として腫瘍血管内皮細胞の薬剤トランスポーターを標的とする必要があることが証明された。さらに薬剤トランスポーターの発現が上昇するメカニズムとして腫瘍細胞由来のIL-8が関与していることがわかった。本研究は薬剤耐性克服のために標的とすべき分子が同定され、新たな治療法開発につながる研究である。

研究成果の概要(英文)：P-glycoprotein (P-gp), ATP binding cassette transporter, causes drug resistance. We have reported that tumor endothelial cells (TECs) are resistant to paclitaxel (PTX) with P-gp upregulation. PTX is often selected in salvage chemotherapy for urothelial carcinoma (UC), however its outcomes are limited. We hypothesized that TEC P-gp is the cause of this situation. We demonstrated that the number of P-gp positive TECs increased after chemotherapy in UC. High P-gp expression in TECs was correlated with poor prognosis in patients with UC.

As the mechanism, chemotherapy elevated P-gp expression in ECs via increasing tumor IL-8 secretion. When the P-gp inhibitor was combined with PTX, tumor growth and metastasis were more reduced with anti-angiogenic effect compared to PTX alone. It was suggested that chemotherapy causes inflammatory changes in tumors, which induce P-gp expression in TECs and cause drug resistance. Targeting P-gp in TECs can be a novel strategy to overcome drug resistance.

研究分野：腎癌、尿路上皮癌、前立腺癌を含む泌尿器腫瘍 抗がん剤体積機構の検討

キーワード：薬剤耐性 腫瘍血管内皮 尿路上皮がん P-glycoprotein IL-8

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 尿路上皮癌の全身治療はシスプラチンなどの白金製剤を中心とした抗癌剤投与が行われているが、10年以上治療効果を改善する新たな治療戦略は普及しておらず、依然として転移性尿路上皮癌の予後は不良である。その大きな原因の一つは癌の薬剤耐性獲得である。現在、尿路上皮癌における抗癌剤の耐性獲得メカニズムを探るために膀胱癌細胞株を使用した研究の報告が散見される。一方、原発巣のがん微小環境においては、癌細胞と間質細胞の相互作用、癌の転移段階における間質細胞の役割について研究が進み、間質細胞も癌の薬剤抵抗性や癌転移のステップに重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。

(2) 癌間質細胞の一つに腫瘍血管を構成する腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cell: TEC) がある。癌の進展や転移に腫瘍血管が重要な役割を担っていることが知られており、腫瘍血管内皮細胞が様々な異常性をもつことがわれわれをはじめとした複数のグループの研究成果により明らかとなってきた。その一つとして、TEC は ABC トランスポーターのひとつ、P-glycoprotein (P-gp) の発現を亢進し、抗癌剤パクリタキセルへの耐性を獲得していることを見出している(文献)。さらにメラノーマ移植腫瘍モデルを用いた *in vivo* 実験で、腫瘍血管の P-gp を阻害することにより血管新生阻害作用をもたらすパクリタキセルの治療効果を増強させ、有意に腫瘍を縮小させることを報告している(文献)。そこで尿路上皮癌において腫瘍血管の P-gp を標的とすることで進行性尿路上皮癌の耐性克服が可能となるのではないかと考え、本研究を計画するに至った。

### 2. 研究の目的

本研究では、転移性尿路上皮癌の予後不良の原因となる薬剤耐性における腫瘍血管のトランスポーターの関与を探ることとした。具体的には、尿路上皮癌における腫瘍血管の薬剤耐性関連トランスポーターの発現解析と、そのトランスポーター阻害により尿路上皮癌の抗癌剤感受性を高めることが可能かどうかを検討し、尿路上皮癌の薬剤耐性を克服する新たな戦略をたてるための基盤研究を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 免疫組織染色および解析方法：ヒト尿路上皮癌ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより切片を薄切し、CD31、P-gp および IL-8 染色を Morphotechnology 株式会社 (Sapporo, Japan) にて施行した。腫瘍細胞における P-gp、IL-8 発現は腫瘍組織内における染色強度 (negative, weak, moderate, strong) とその染色強度の占有率を計算し、H score 法 ( $H\ score = 1 \times \text{weak area} + 2 \times \text{moderate area} + 3 \times \text{strong area}$ ) により算定した。腫瘍血管内皮の P-gp 発現は、連続切片で CD31 染色、P-gp 染色を行って評価した。具体的には、低倍率視野 (x100) にて CD31 で染色される血管密度が高い領域をランダムに 5ヶ所選択し、各視野において、全体の血管数における P-gp 陽性血管の割合をカウントし、その 5ヶ所の平均を P-gp 陽性率とした。マウス腫瘍組織の血管における P-gp 発現または cleaved caspase 3 発現を抗 CD31 抗体と抗 P-gp 抗体または抗 cleaved caspase 3 抗体による蛍光二重免疫染色により解析した。血管における P-gp 発現は、高倍率 (x600) 視野内で、CD31 と共局在する P-gp 陽性血管内皮細胞数をカウントし、割合を算出した。cleaved caspase 3 発現は、低倍率 (x100) にて観察した視野内で、NIH Image J software (Bethesda, MD) を用いて CD31 陽性範囲を計算し、その中で CD31 と cleaved caspase 3 が共局在する範囲の割合を計算した。肺転移巣は抗サイトケラチン抗体により腫瘍細胞を同定し転移巣の個数をカウントして解析した。

(2) *in vitro*, *in vivo* assay: HMVEC (ヒト皮膚毛細血管内皮細胞) UMUC3 (ヒト膀胱癌由来細胞株) を用いた。CRISPR-Cas9 法により IL-8 ノックアウト UMUC3 を作成した。細胞の mRNA 発現は Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で解析した。種々のサイトカイン mRNA 発現を PCR アレイキット (Qiagen, RT<sup>2</sup> Profiler<sup>TM</sup> PCR Array Human Cytokines & Chemokines PAHS-150Z) で解析した。

*In vivo* 実験は 6 週齢の雌性ヌードマウス Balb (nu/nu) を用いた。 $4 \times 10^6$  の UMUC3 を皮下移植し、腫瘍移植 10-11 日後に抗癌剤処理を開始した。ゲムシタピンを 60mg/kg の量で腹腔内投与し、その 24 時間後にシスプラチンを 6mg/kg の量で腹腔内投与した。パクリタキセル、ペラパミルの二次治療としての投与は、一次治療のゲムシタピン、シスプラチン投与を 3 コース行い、最終のシスプラチン投与後 5 日後に開始した。パクリタキセルは 1.3mg/kg、ペラパミルは 20mg/kg で連日腹腔内投与した。

(3) 統計解析：臨床症例における化学療法前後の群間比較はウィルコクソンの符号順位検定を使用した。相関解析はスピアマンの順位相関分析を用いた。カプラン-マイヤー法により生存率曲線を作成してログランク検定により生存率曲線の差を検定した。1 次化学療法後の P-gp 陽性腫瘍血管内皮細胞の割合により 2 群に分けた。カットオフ値の設定は、それぞれのカットオフ値における p value を算出し、最も p value が最小となる 7% とした。P-gp 陽性腫瘍血管内皮細胞の割合が高い群 (7%以上) を P-gp high group、低い群 (7%未満) を P-gp low group とした。*in vitro*, *in vivo* の実験結果について、2 群間の統計解析にはウィルコクソンの順位和検定、Unpaired-Student's t test を使用した。多群間の解析には Kruskal-Wallis test により有意差を認められた場合に、ペア毎の比較をウィルコクソンの順位和検定により行った。P<0.05 を有意差

ありと判定した。統計解析は JMP version 13 (SAS Institute, Tokyo, Japan)を使用した。

#### 4. 研究成果

(1) 抗癌剤治療による尿路上皮癌組織内の P-gp 発現変化を免疫組織化学法により解析した。腫瘍細胞における P-gp 染色スコアは、1 次化学療法前後で増加する症例、減少した症例など様々であり、全症例における定量解析の結果、1 次化学療法前後で腫瘍細胞の P-gp 発現レベルには有意な差は認められなかった (図 1A)。一方、腫瘍血管内皮細胞における P-gp 染色に関しては、1 次化学療法前ではほぼ全例陰性であったが、治療後に陽性となった症例が認められた (図 1B)。定量解析により P-gp 陽性腫瘍血管内皮細胞の割合は 1 次化学療法後に有意に増加していた (図 1C)。これらの結果により、化学療法により腫瘍血管内皮細胞における P-gp 発現が誘導される可能性が示唆された。

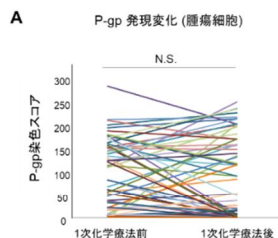


図1A) 1次化学療法前後での腫瘍細胞P-gp染色レベルの定量解析結果 (N=66, 各色は各症例を表し、同一症例の化学療法前後の染色スコアを線で結ぶ)。ウィルコクソンの符号順位検定により化学療法前後の群間の発現変化を解析。(N.S.; Not significant)。

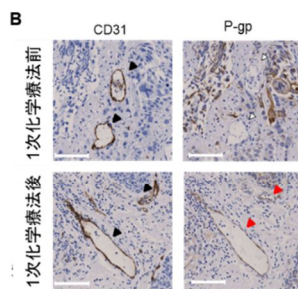


図1B) 尿路上皮癌組織連続切片を用いたCD31, P-gp免疫染色による腫瘍血管内皮細胞P-gp発現解析。黒矢頭; CD31陽性腫瘍血管, 白矢頭; P-gp陰性腫瘍血管, 赤矢頭; P-gp陽性腫瘍血管。Scale bar, 100µm。

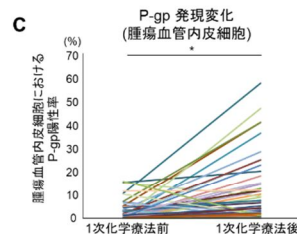


図1C) 1次化学療法前後での腫瘍血管内皮細胞におけるP-gp陽性率の解析結果 (N=66, 各色は各症例を表し、同一症例の化学療法前後の腫瘍血管内皮細胞P-gp陽性率を線で結ぶ)。ウィルコクソンの符号順位検定により化学療法前後の群間の発現変化を解析。

(2) 腫瘍血管内皮細胞の P-gp 発現亢進メカニズムとして、抗癌剤による腫瘍細胞の形質変化の関与について検討することにした。ゲムシタピンまたはシスプラチン処理後の UMUC3 の培養上清を HMVEC に処理したところ、どちらの抗癌剤処理後の培養上清によっても HMVEC の MDR1 mRNA 発現レベルが上昇した (図 2)。

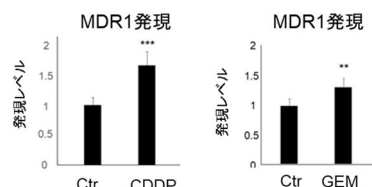


図2) ゲムシタピンまたはシスプラチン処理後のUMUC3培養上清 (CM) 処理によるHMVECのMDR1 mRNA発現解析 (qRT-PCR法)。\*\*\* P<0.001

この結果より、抗癌剤により変化する UMUC3 由来の液性因子が血管内皮細胞の MDR1 発現亢進に関与することが示唆された。これまで、いくつかのサイトカインが P-gp 発現を誘導することが報告されている。そこで、ゲムシタピンまたはシスプラチン処理による UMUC3 におけるサイトカインの発現量の変化を PCR array により解析した。どちらの抗癌剤処理によっても発現が上昇する遺伝子として、IL-8 が選出された (図 3)。

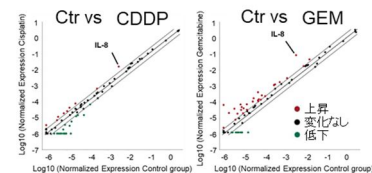


図3) シスプラチン (左) またはゲムシタピン (右) 処理によるUMUC3におけるPCR arrayを用いたサイトカインの発現量変化解析。

(3) 次に、血管内皮細胞への IL-8 の影響を解析した。リコンビナント IL-8 処理により HMVEC における MDR1 mRNA 発現レベルが上昇した (図 4)。一方、IL-8 中和抗体の添加により、抗癌剤処理後 UMUC3 培養上清による血管内皮細胞の MDR1 mRNA 発現レベルは低下した (図 5A, B)。これらの結果から、抗癌剤による腫瘍細胞の IL-8 分泌増加が血管内皮細胞の MDR1 発現亢進のメカニズムのひとつであることが示唆された。

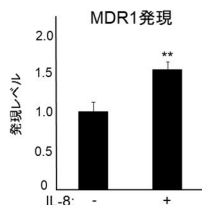


図4) リコンビナントIL-8 (rIL-8) 処理によるHMVECのMDR1 mRNA発現解析 (qRT-PCR法)。\*\* P<0.01

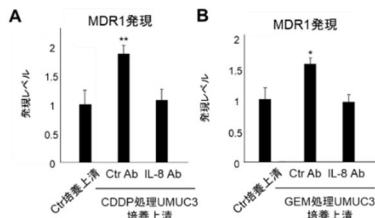


図5A, B) シスプラチンまたはゲムシタピン処理後のUMUC3培養上清 (CM) とIL-8中和抗体 (IL-8 Ab) 処理によるHMVECのMDR1 mRNA発現解析 (qRT-PCR法)。\*\* P<0.01

(4) 次に、前述の in vitro の実験結果が in vivo においても当てはまるかどうか検討した。UMUC3 担癌マウスにゲムシタピン、シスプラチンを投与し、抗癌剤投与後の UMUC3 腫瘍から腫瘍血管内皮細胞を分離した。分離された腫瘍血管内皮細胞の MDR1 mRNA 発現レベルは、コントロール腫瘍内の腫瘍血管内皮細胞に比べ上昇していた (図 6A)。また、P-gp 免疫染色によってもコントロール腫瘍内と比較して、抗癌剤投与後の腫瘍において、P-gp 陽性の腫瘍血管内皮細胞が増加していた (図 6B)。これらは、ヒト尿路上皮癌の抗癌剤治療前後の腫瘍血管の変化を裏付ける

結果であると考えられた。

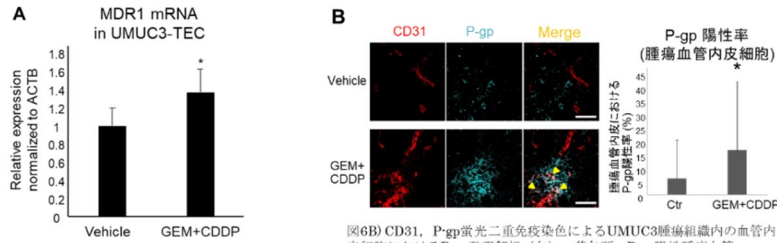


図6(A) Vehicleまたはゲムシタビン+シスプラチン処理後のUMUC3腫瘍より分離した腫瘍血管内皮細胞におけるMDR1 mRNA発現解析(qRT-PCR法)。\*P<0.05

図6(B) CD31, P-gp蛍光二重免疫染色によるUMUC3腫瘍組織内の血管内皮細胞におけるP-gp発現解析(左)。黄矢頭; P-gp陽性腫瘍血管, Vehicleまたはゲムシタビン+シスプラチン処理後のUMUC3腫瘍血管におけるP-gp陽性率の定量解析結果(右)。\*P<0.05

(5) 次に、腫瘍細胞由来の IL-8 が腫瘍血管内皮の MDR1/P-gp 発現に与える影響を解析した。IL-8 をノックアウトした UMUC3 を皮下移植し、抗癌剤投与を行ったのち腫瘍組織における P-gp 免疫染色を行った。コントロールの UMUC3 腫瘍と比較し、IL-8 ノックアウト UMUC3 腫瘍において、P-gp 陽性腫瘍血管が減少していた(図7)。これらの結果より、抗癌剤による腫瘍細胞の IL-8 分泌促進を介して腫瘍血管内皮細胞の P-GP 発現が亢進することが示唆された。

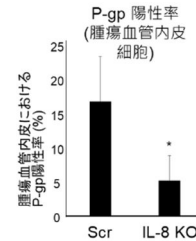


図7)ゲムシタビン+シスプラチン投与後のコントロールおよびIL-8ノックアウトUMUC3担癌マウスの腫瘍血管内皮細胞のP-gp陽性率の定量解析結果。CD31, P-gp蛍光二重免疫染色により腫瘍血管内皮細胞のP-gp発現を解析。\*P<0.05

(6) これまでの結果より、腫瘍細胞の IL-8 が腫瘍血管内皮細胞の P-gp 発現に関与していることが示唆されたため、尿路上皮癌臨床検体を用いて免疫染色により IL-8 発現を解析し、腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現との関連を検証した。1次化学療法後の腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 陽性率により、ABCB1 が高い群 (ABCB1 high group), 低い群 (ABCB1 low group) の2群に分けて解析した。ABCB1 high groupでは ABCB1 low group に比べ、1次化学療法前から IL-8 発現が高く、さらに化学療法後に IL-8 発現が上昇する症例がより多かった(図8)。

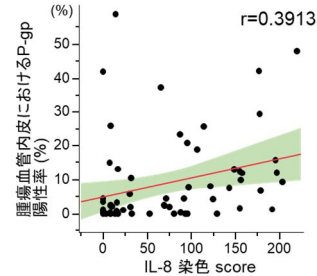


図8)組織免疫染色による1次化学療法後の尿路上皮癌におけるIL-8発現と腫瘍血管P-gp陽性率の相関解析

次に、ヒト尿路上皮癌組織の腫瘍血管 P-gp 陽性率と全生存率の関係を解析したところ、P-GP high groupは low groupと比較して、全生存期間が有意に短かった(図9)。これらの結果から、尿路上皮癌症例において、抗癌剤により誘導された腫瘍血管内皮細胞の P-gp 発現が、薬剤耐性、予後不良の原因となる可能性が示された。

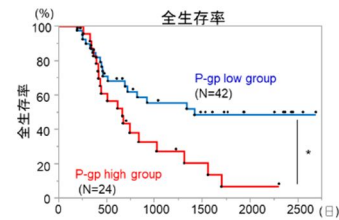


図9)尿路上皮癌患者全症例(N=66)の全生存期間のカプランマイヤー生存曲線。ログランク検定による腫瘍血管P-gp high group(N=24)とlow group(N=42)の群間の比較。\*P=0.0111

(7) 尿路上皮癌において1次化学療法による腫瘍血管内皮細胞の P-gp 発現亢進が、2次化学療法に対する耐性の原因となっているのであれば、P-GP 阻害剤併用により2次化学療法の治療効果改善につながる可能性が高いと考えられる。マウス尿路上皮癌モデルを用いて、腫瘍血管の P-GP 阻害がパクリタキセル治療効果に及ぼす影響を解析した。Luc2 導入 UMUC3 を移植した担癌マウスに、臨床の治療方法と同様に1次治療としてゲムシタビン、シスプラチンを投与した。その後の2次治療としてはパクリタキセルを用い、そこに P-GP 阻害剤ベラパミルの併用の有・無ならびにコントロール (Vehicleのみ) の3群に分けて解析した。パクリタキセルとベラパミルの併用群において、パクリタキセル単独群と比較して1次治療終了後からの腫瘍の増大率が減少していた(図10A)。また、cleaved caspase 3染色により、パクリタキセルとベラパミルの併用群において腫瘍血管内皮細胞のアポトーシスが増加していることがわかった(図10B)。さらに、肺組織の組織学的解析により肺転移の減少が示された(図10C)。これらの結果より、ゲムシタビン・シスプラチン1次治療後のパクリタキセル2次治療において、P-GP 阻害剤の併用は血管新生阻害効果ならびに抗腫瘍効果をもたらすことが示唆された。以上のことから、ヒト尿路上皮癌の臨床においても2次化学療法のパクリタキセルに P-GP 阻害剤の併用が有用であることが示唆された。

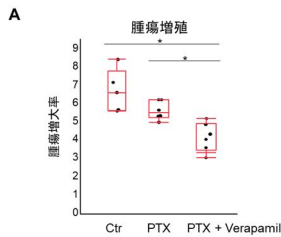


図10A) Vehicle群, パクリタキセル群, パクリタキセル+ベラパミル併用群における, 1次治療終了後からの腫瘍増大率の解析結果. \*P<0.05

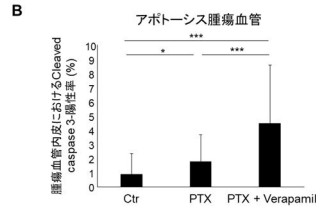


図10B) CD31, cleaved caspase 3の蛍光二重染色による腫瘍血管内皮細胞のアポトーシス解析(上). Vehicle群, パクリタキセル群, パクリタキセル+ベラパミル併用群における, 腫瘍血管内皮細胞のcleaved caspase 3陽性率の解析結果(下). \*P<0.05, \*\*\*P<0.001

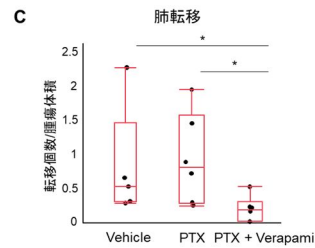


図10C) Vehicle群, パクリタキセル群, パクリタキセル+ベラパミル併用群の肺組織における転移巣評価. \*P<0.05

(8) 本研究では癌が薬剤耐性を獲得する一つのメカニズムとして, 抗癌剤により引き起こされた腫瘍血管内皮細胞の異常性 (P-gp 発現) が関与することが証明された. これまで, 癌の薬剤耐性は腫瘍細胞の性質に着目した研究がほとんどであり, 薬剤トランスポーターの解析も腫瘍細胞に着目しているものばかりであった. 癌の薬剤耐性克服には腫瘍細胞のみならず, 腫瘍血管内皮細胞の異常性を考慮する必要があると考えられる.

腫瘍血管内皮細胞の異常性獲得を防ぎ, 正常化をはかることは癌治療において重要な治療戦略の一つと考えられている. 抗癌剤により誘導された腫瘍細胞由来の IL-8 が, 腫瘍血管内皮細胞の異常性獲得の一つのメカニズムであり, それを防ぐ戦略が展開されると期待される. また, 癌の薬剤耐性克服にむけた治療戦略としては, 異常性を獲得した腫瘍血管もターゲットにした治療が必要と考えられる. その異常性の一つである P-gp を標的とするために, 有用な阻害剤の開発や効果的な投与法についても研究が進むものと思われる.

#### < 引用文献 >

Akiyama K, Ohga N, Hida K, et al. Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 up-regulation via VEGF signaling in tumor microenvironment. *Am. J. Pathol.* 180, 1283-1293 (2012).

Akiyama K, Maishi N, Hida K, et al. Inhibition of multidrug transporter in tumor endothelial cells enhances antiangiogenic effects of low-dose metronomic paclitaxel. *Am. J. Pathol.* 185, 572-580 (2015).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hida K., Maishi N., Dorcas A. Annan, Hida Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Contribution of Tumor Endothelial Cells in Cancer Progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 1272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms19051272.	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 Hida K., Maishi N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Abnormalities of tumor endothelial cells and cancer progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Sci Int	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S1348-8643(17)30041-1	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 Noguchi S, Shinohara N, Ito T, Ohtsu A, Ravaud A, Jerusalem G, Ohno N, Gallo J, Bouillaud E, Fan J et al	4. 巻 92
2. 論文標題 Relationship between Pulmonary Adverse Events and Everolimus Exposure in Japanese and Non-Japanese Patients: A Meta-Analysis of Oncology Trials.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 243-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000457904	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 Oya M, Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Habuchi T, Rini BI, Fujii Y, Kamei Y, Umeyama Y, Bair AH et al	4. 巻 108
2. 論文標題 Overall survival of first-line axitinib in metastatic renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from phase II study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer science	6. 最初と最後の頁 1231-1239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13232	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 Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, Tanabe K, Kimura G, Yonese J, Yao M et al	4. 巻 47
2. 論文標題 Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese journal of clinical oncology	6. 最初と最後の頁 639-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx049.	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 Abe T, Takada N, Kikuchi H, Matsumoto R, Osawa T, Murai S, Miyajima N, Maruyama S, Shinohara N	4. 巻 47
2. 論文標題 Perioperative morbidity and mortality of octogenarians treated by radical cystectomy-a multi-institutional retrospective study in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese journal of clinical oncology	6. 最初と最後の頁 755-761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx062.	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 Hida K, Kawamoto T, Maishi N, Morimoto M, Akiyama K, Ohga N, Shindoh M, Shinohara N, Hida Y	4. 巻 162
2. 論文標題 miR-145 Promoted Anoikis Resistance in Tumor Endothelial Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of biochemistry	6. 最初と最後の頁 81-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx033.	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 Hida K, Maishi N, Akiyama K, Ohmura-Kakutani H, Torii C, Ohga N, Osawa T, Kikuchi H, Morimoto H, Morimoto M et al	4. 巻 108
2. 論文標題 Tumor Endothelial Cells with High Aldehyde Dehydrogenase Activity Show drug resistance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2195-2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13388	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 Abe T, Murai S, Nasuhara Y, Shinohara N	4. 巻 -
2. 論文標題 Characteristics of Medical Adverse Events/Near Misses Associated With Laparoscopic/Thoracoscopic Surgery: A Retrospective Study Based on the Japanese National Database of Medical Adverse Events.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of patient safety	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PTS.0000000000000422	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 Takizawa A, Kawai K, Kawahara T, Kojima T, Maruyama S, Shinohara N, Akamatsu S, Kamba T, Nakamura T, Ukimura O et al	4. 巻 144
2. 論文標題 The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of cancer research and clinical oncology	6. 最初と最後の頁 109-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-017-2520-5.	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 Hara T, Fujimoto H, Kondo T, Shinohara N, Obara W, Kimura G, Kume H, Nonomura N, Hongo F, Sugiyama T et al	4. 巻 47
2. 論文標題 Active heavy cigarette smoking is associated with poor survival in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma: sub-analysis of the multi-institutional national database of the Japanese Urological Association.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese journal of clinical oncology	6. 最初と最後の頁 1162-1169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx129.	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 Hida Kyoko, Kikuchi Hiroshi, Maishi Nako, Hida Yasuhiro	4. 巻 400
2. 論文標題 ATP-binding cassette transporters in tumor endothelial cells and resistance to metronomic chemotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Letter	6. 最初と最後の頁 305 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2017.02.006	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 Maishi Nako, Hida Kyoko	4. 巻 108
2. 論文標題 Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1921 ~ 1926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13336	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 Hida Kyoko, Maishi Nako, Akiyama Kosuke, Ohmura-Kakutani Hitomi, Torii Chisaho, Ohga Noritaka, Osawa Takahiro, Kikuchi Hiroshi, Morimoto Hirofumi, Morimoto Masahiro, Shindoh Masanobu, Shinohara Nobuo, Hida Yasuhiro	4. 巻 108
2. 論文標題 Tumor endothelial cells with high aldehyde dehydrogenase activity show drug resistance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2195 ~ 2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13388	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 Hida Kyoko, Kawamoto Taisuke, Maishi Nako, Morimoto Masahiro, Akiyama Kosuke, Ohga Noritaka, Shindoh Masanobu, Shinohara Nobuo, Hida Yasuhiro	4. 巻 162
2. 論文標題 miR-145 promoted anoikis resistance in tumor endothelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 81 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx033	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 Hojo Takayuki, Maishi Nako, Towfik Alam Mohammad, Akiyama Kosuke, Ohga Noritaka, Shindoh Masanobu, Hida Yasuhiro, Minowa Kazuyuki, Fujisawa Toshiaki, Hida Kyoko	4. 巻 8
2. 論文標題 ROS enhance angiogenic properties via regulation of NRF2 in tumor endothelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 45484-45495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.17567	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 Torii C., Hida Y., Shindoh M., Akiyama K., Ohga N., Maishi N., Ohiro Y., Ono M., Totsuka Y., Kitagawa Y., Tei K., Sato Y., *Hida K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Vasohibin-1 as a Novel Prognostic Factor for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11437	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24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Morimoto M., Maishi N., Matsuda A., Kitamura T., Higashino F., Yokoyama A., Kitagawa Y., Hida K.
2. 発表標題 Promotion of metastasis via alteration of vascular endothelium by tumor exosome miRNA
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hida K., Kikuchi H., Maishi N., Abe T., Maruyama S., Harabayashi T., Ameda K., Matsuno Y., Hida Y., Shinohara N.
2. 発表標題 MDR1/ABCB1 upregulation in tumor blood vessels by chemotherapy-induced IL-8
3. 学会等名 20th International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hida Y., Morimoto H., Maishi N., Nishihara H., Hatanaka Y., Matsuno Y., Nakamura T., Hirano S., Hida K.
2. 発表標題 Biglycan, tumor endothelial cell secreting proteoglycan, as possible biomarker for lung cancer
3. 学会等名 20th International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 D.A.Annan, Maishi N., Soga T. R.Dawood, Hida Y., Hida K.
2. 発表標題 Tumor endothelial cells survive under lactic acidosis
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morimoto H., Maishi N., Hida Y., Nishihara H., Hatanaka Y., Matsuo Y., Nakamura Y., Hirano S., Hida K.
2. 発表標題 Biglycan, tumor endothelial secreting proteoglycan, as possible biomarker for lung cancer
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍エクソソーム による血管内皮の形質変化によってがんの転移が促進される
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Li Cong, 間石奈湖, Young Marian F, 森本浩史, 森本真弘, Annan Dorcas A., 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 The involvement of stromal biglycan in tumor angiogenesis and metastasis
3. 学会等名 第51回北海道病理談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Annan Dorcas A., 間石奈湖, 曾我朋義, 篠原信雄, Dawood Randa, Li Cong, 菊地 央, 北條敬之, 森本真弘, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題	Carbonic anhydrase 2 (CA ) is essential for tumor endothelial cell proliferation
3. 学会等名	第51回北海道病理談話会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題	高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名	第51回北海道病理談話会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題	高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化による転移促進メカニズムの解明
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	菊地 央, 間石奈湖, 土屋邦彦, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 松野吉弘, 篠原信雄, 樋田京子
2. 発表標題	尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管ABC11発現亢進
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 森本真弘, 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dorcas A. Annan, Maishi N., Soga T., Randa Dawood, Hida Y. and Hida K
2. 発表標題 Glutamine Metabolism in Tumor Endothelial Cells
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maishi N., Kikuchi H., Abe T., Maruyama S., Harabayashi T., Ameda K., Matsuno Y., Hida Y., Shinohara N., Hida K.
2. 発表標題 MDR1/ABCB1 upregulation in tumor blood vessels by chemotherapy-induced IL-8
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 菊地 央, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本浩史, 間石奈湖, 樋田泰浩, 西原広史, 畑中 豊, 松野吉宏, 中村 透, 平野 聡, 樋田京子
2. 発表標題 肺癌症例における腫瘍血管内皮マーカーbiglycanの発現解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 間石奈湖
2. 発表標題 第40回日本分子生物学会年会ワークショップ
3. 学会等名 「細胞外小胞顆粒は我々に何を語るか? ~細胞間コミュニケーションが織りなす生命現象の解明へ~, “高転移性腫瘍miRによる血管内皮における薬剤耐性誘導”
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 間石奈湖
2. 発表標題 “Tumor endothelial cells in high metastatic tumours promote metastasis via epigenetic dysregulation of biglycan”
3. 学会等名 第116回北海道癌談話会奨励賞受賞記念講演
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maishi N., Hida K.
2. 発表標題 umor endothelial cells in high metastatic tumors promote metastasis via biglycan, Protein
3. 学会等名 Island Matsuyama 2017 International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kikuchi H., Maishi N., Akiyama K., Morimoto M., Yanagiya M., Miyajima N., Tsuchiya K., Maruyama S., Abe T., Hida Y., Harabayashi T., Ameda K., Matsumoto R., Kashiwagi A., Matsuno Y., Shinohara N., Hida K.
2. 発表標題 Analysis of multidrug resistant transporter expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, 森本真弘, 土屋邦彦, 丸山 覚, 安部崇重, 樋田 泰浩, 原林 透, 飴田 要, 松本隆児, 柏木 明, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子
2. 発表標題 尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管ABC11発現亢進
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, Randa Ibrahim Hassan Dawood, 土屋邦彦, 丸山 覚, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 飴田 要, 柏木明, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子
2. 発表標題 Analysis of multidrug resistant transporter expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy
3. 学会等名 第5回がん代謝研究会 in 札幌
4. 発表年 2017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	菊地 奈湖 (間石奈湖)  (Kikuchi Nako)  (00632423)	北海道大学・歯学研究院・助教    (10101)	
研究分担者	樋田 泰浩  (Hida Yasuhiro)  (30399919)	北海道大学・大学病院・准教授    (10101)	
研究分担者	大澤 崇宏  (Osawa Takahiro)  (60374443)	北海道大学・大学病院・助教    (10101)	