

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04057

研究課題名(和文) がん細胞表面糖鎖をレクチン融合薬で標的する革新的がん治療開発

研究課題名(英文) Novel cancer therapy strategies, targeting cancer cell surface glycans using lectins (=glycan binding protein) as drug carriers.

研究代表者

小田 竜也 (ODA, Tatsuya)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20282353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,900,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌細胞の最外層を覆う特異的糖鎖構造(Htype3)をBC2レクチンで標的する新規癌治療法の具現化を目指した。BC2に緑膿菌外毒素(PE38)を結合させたLDCは膵癌だけでなく、大腸癌、胃癌にも高い抗腫瘍効果があった。GMPグレードの製剤を製薬企業と共同で精製して純粋な3量体のLDCを得たが、腎臓、肝臓へのoff target 毒性が強くPE38を使ったBC2の人への応用開発は断念した。一方、Htype3のキャリアタンパクがCEAである事を明らかにし、BC2をドキソルビシンの標的性向上の修飾や、光免疫物質のキャリアに応用できる事も明らかにし、BC2レクチンの臨床応用への新たな道を開いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌細胞を標的する上で、最外層を覆う糖鎖層を狙う事が最も効率的であるはずだが、これまで糖鎖に焦点化した創薬研究はほとんど行われていない。まして、主に糖鎖の検出プローブとして体外利用しかされてこなかったレクチンを生体内に投与する薬剤キャリアーとして利用する試みは非常に挑戦的なものである。既存の抗体薬は動物培養細胞でしか生産出来ず非常に高価で国民医療費を大きく圧迫する経済的問題も大きい。それに対してレクチン薬は、難治がんの代表である膵癌に対して、画期的な新規治療という医療効果が期待できるだけでなく、ポスト抗体薬として、新しい安価ながん標的治療のプラットフォームとしての意味合いを有する。

研究成果の概要(英文)：We aimed to realize a novel cancer therapy by targeting specific glycan structures (Htype3) covering the outermost layer of pancreatic cancer cells with BC2 lectin. LDC, which is BC2 lectin conjugated with Pseudomonas aeruginosa exotoxin, showed high antitumor effect not only on pancreatic cancer but also on colon cancer and stomach cancer. Aiming for clinical application to humans, we purified a GMP-grade formulation in collaboration with a pharmaceutical company to obtain a pure trimeric LDC, but gave up the development of human application due to its strong off-target accumulation and toxicity in the kidney and liver. On the other hand, we found that the carrier protein of Htype3 on the surface of cancer cells is CEA and that BC2 lectin can be used as a modification of doxorubicin to improve its targetability and as a carrier of photoimmunomaterials, opening a new path for the clinical application of BC2 lectin.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：糖鎖標的治療 レクチン 膵がん 緑膿菌外毒素(PE38)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は膵がんの特異的に表出しているフコシル化糖鎖 (H type 3 糖鎖) と、それに結合するレクチン rBC2 を同定した (2015 年特許申請済み)。この rBC2 レクチンに緑膿菌外毒素 (PE38) を結合させた薬剤融合レクチン (LDC) の 50% 殺細胞濃度 (IC50) は 19.5 fmol/L と極めて低く、従来報告されている抗体-毒素融合薬 (ADC) の (n~pM オーダー) と比し約 1000 倍以上強力であった。レクチンの生体投与は赤血球凝集作用の懸念から無謀だと思われてきたが、LDC はマウス膵癌モデルに対して全く安全に投与でき、かつ劇的な抗がん作用を示した (Oda, T, *Mol. Cancer Therap.* 2017)。

2. 研究の目的

本研究は、ほとんど試みられた事がないレクチンの生体内投与における癌への集積、生体内動態など、レクチン-癌糖鎖結合のメカニズムを包括的に解明し、日本発の新規抗がん治療戦略の具現化を目指すものであった。また、胃癌、大腸癌、肺癌などの膵癌以外の癌種も十分治療対象になる可能性があり、それらの癌種における rBC2 レクチンの結合性、LDC の反応性を検証する。

3. 研究の方法

研究 1) 大腸癌における LDC の効果

ヒト由来大腸癌細胞株である HT-29、LoVo、LS174T、DLD-1 と rBC2LCN レクチンとの親和性を *in vitro* で検証した。rBC2LCN レクチンと緑膿菌外毒素 (PE38) との複合体である rBC2LCN-PE38 を用い、同薬剤の殺細胞効果を MTT アッセイで評価した。各細胞株をヌードマウスの皮下に移植したモデルを作製し、同薬剤の治療効果と毒性を評価した。

研究 2) 胃癌における LDC の効果

印鑑細胞がん (SRC) は、胃がん (GC) のサブタイプとして知られているが、がん細胞表面の糖鎖や糖鎖形成の特異的な特徴は不明であった。我々は、レクチンマイクロアレイを用いて SRC に特異的な糖鎖解析を行い、糖鎖標的治療の可能性を検討した。SRC 細胞株 (NUGC-4、KATO-III) および非 SRC (NSRC) 細胞株 (NCI-N87、SNU-1、MKN-45) を対象にレクチンマイクロアレイ解析を行い、SRC の特異的な糖鎖を同定した。さらに、SRC に高親和性のレクチンを用いたレクチン-薬物複合体 (LDC) の抗腫瘍効果を評価した。

研究 3) LDC が結合する標的糖鎖のコアタンパクの同定

rBC2LCN の候補リガンドの選定として筑大学附属病院で手術を行った膵癌腫瘍を用いて patient derived xenograft (PDX) マウスを作成した。腫瘍からタンパク質を抽出し、rBC2LCN によるレクチン沈降を行い、液体クロマトグラフ質量分析計 (Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry: LC-MS/MS) 解析にて候補リガンドの選定を行った。Web data base を基に糖タンパク質を同定し、さらにその中から膵癌特異的な候補タンパクを選定するために、臨床膵癌 (n=19)、正常膵組織 (n=22) 切片を用いて組織化学免疫染色による検討を行った。また、真のリガンドであることの証明を膵癌細胞株、PDX (n=6)、臨床検体 (膵癌検体 (n=6)、正常膵組織 (n=3)) を用いて行った。

研究4) rBC2 レクチンによるリボソーム製剤の標的性の向上

Lec-Doxosome は、脂質リンカーを介して rBC2LCN レクチンをリボソーム表面に挿入する post insertion method により作製した。rBC2LCN レクチンが結合性を有するヒト膵癌細胞株 (Capan-1) ならびに結合性を有さないヒト膵癌細胞株 (SUIT-2) を用いて、*in vitro* での細胞結合性、取込み性、殺細胞効果を非修飾リボソームである Doxosome と比較した。*In vivo* 試験では、各細胞株の皮下腫瘍モデルマウスを確立し、Lec-Doxosome または Doxosome を週 1 回の合計 3 週間静脈内注射し抗腫瘍効果を経時的に比較した。また、有害事象の有無を血液学的、病理組織学的に評価した。

研究5) rBC2 レクチンの光免疫治療への応用

我々はこれまでに、膵臓がんにはフコシル化糖鎖(H型3モチーフ)が発現しており、rBC2LCN という組み換えレクチンがこれらの糖鎖に特異的に結合することを明らかにしてきた。そこで私たちはこのレクチンを、近赤外線光免疫療法(NIR-PIT)にも合理的に適用できるはずだと考えた。NIR-PITは、光吸収体である IRdye700DX(IR700)と結合し、標的細胞上のタンパク質抗原を認識するモノクローナル抗体を用いて既に開発されている。本研究では、まずレクチン-光吸収体コンジュゲートを開発し、がん細胞表面の糖鎖を標的とした新しいがん治療法を検討した。材料と方法 rBC2LCN レクチンと IR700 NHS エステルのコンジュゲーションである BC2-IR700 を合成した。rBC2LCN に結合親和性を有する膵臓癌細胞株 Capan-1 をモデルとして使用した。BC2-IR700 を用いた NIR-PIT の細胞毒性は *in vitro* で評価した。BC2-IR700 を膵臓癌の異種移植マウスに投与し、*in vivo* イメージングと NIR-PIT を実施した。

4. 研究成果

研究1)

【結果】 LS174T および DLD-1 は rBC2LCN レクチンとの強い親和性を示し、同細胞株を移植したマウスモデルにおいて rBC2LCN-PE38 は腫瘍増大を有意に抑制した。一方、HT-29 は rBC2LCN レクチンとの親和性が低く、マウスモデルにおける rBC2LCN-PE38 の治療効果も低かった。明らかな毒性や有害事象は認められなかった。

【結語】 rBC2LCN-PE38 は *in vivo* において腫瘍増大を抑制し、同治療効果は各大腸癌細胞株に対する結合親和性と相関していた。以上より、レクチン薬物複合体療法は大腸癌細胞表面糖鎖を標的とした新たな治療オプションの一つとなり得ると考えられた。

研究2)

【結果】 試験した 96 種のレクチンのうち、SRC に高親和性のレクチン 11 種と低親和性のレクチン 8 種が抽出された。高親和性レクチンは結合する糖鎖モチーフにばらつきがあったが、低親和性レクチンは 5 種類 (62.5%) が同じ糖鎖構造、a2-6 結合シアル酸 (a2-6 sia) を結合した。シグナル強度の比 (SRC/NSRC) は、rBC2LCN レクチンが最も高く (1.930 倍)、次いで BPL レクチン (1.786 倍) だった。rBC2LCN レクチンは SRC 細胞株と NSRC 細胞の一つ (NCI-N87) に対して高い親和性を有していた。LDC の治療効果として、rBC2LCN と *Pseudomonas Exotoxin A* (rBC2LCN-PE38) は *in vitro* で殺細胞効果を示し、*vivo* のマウス異種移植モデルで腫瘍の退縮が見られた。

【結語】 SRC 細胞における特異的な糖鎖プロファイルが示され、rBC2LCN レクチンを標的とした治療法は、SRC 患者の代替治療法として適用できる可能性を示した。

研究3)

【結果】LC-MS/MS 分析にて 343 個の 候補タンパク質を同定した。web database を用いて 12 個の糖タンパク質を同定し、その中から膵癌特異的な 5 つの糖タンパク質 (CEA, ITGB1, MUC16, PSCA, GLUT1) を選択し、膵癌および正常膵に対して免疫組織化学染色による評価を行った。候補タンパクの中で CEA (carcinoembryonic antigen 5) が膵癌に最も陽性率が高く正常膵組織には発現しておらず (74% vs 0%, $P > 0.0001$)、膵癌における癌特異的なキャリアタンパクとして着目した。膵癌細胞株および PDX、臨床検体による 2 重染色および免疫沈降 (レクチンおよび CEA) によるレクチンプロットング、ウェスタンプロットングを行い CEA が真の rBC2LCN レクチンのリガンドであることを証明した。さらに、膵癌、正常膵組織、正常大腸組織を用いた検証において、抗 CEA 抗体による免疫沈降後サンプルの rBC2LCN レクチンへの反応性は膵癌で最も高いことが示された。

【考察】 本研究では rBC2LCN レクチンのリガンドの同定を行った。LC/MS-MS で 12 種類の候補タンパクを同定し、膵癌特異的な候補として CEA に着目し検証を行った。CEA は最も汎用されている腫瘍マーカーの一つであり、膵癌を含む多くの固形がんの評価に用いられている。胃癌や大腸癌では、悪性度に応じて CEA 上の糖鎖が変化することが報告されているが、膵癌における CEA 上の糖鎖についてはほとんど知られていない。本研究で CEA と rBC2LCN の共局在が証明され、CEA が rBC2LCN 認識糖鎖であるフコース複合体 (Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc/GalNAc (Hタイプ 1/3/4)) で修飾されていることを初めて明らかにした。

rBC2LCN 認識糖鎖である α 1-2 フコースは糖転移酵素である FUT1, FUT2 により転移される。rBC2LCN と CEA の共局在が膵癌の予後や悪性度とどのように関係しているかを検証したが、共局在は、その程度に差はあるもののすべての膵癌症例で観察され、相関性は明らかにならなかった。症例が少なく検証が不十分であり、関連性の検証は今後の課題である。また、CEA の α 1-2 フコシル化ががんの進行にどのように関与しているかも未解明のままであり、今後の研究で解明していく必要がある。

CEA を標的とした抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate:ADC) は、大腸がんの治療薬として臨床試験が行われているが、CEA は食道、胃、大腸などの正常組織にも発現していることが問題とされる。本研究結果で、rBC2LCN 陽性 CEA は正常膵および大腸組織よりも膵癌で発現が高く認められた。この結果は、rBC2LCN 陽性 CEA を標的とすることで、腫瘍特異性が向上する可能性を示唆していると考えられる。

【結語】 本研究では CEA が膵癌特異的に発現する rBC2LCN 陽性の糖タンパク質であることを明らかにした。本研究は、予後不良な悪性疾患である膵癌の分子メカニズムの解明や、膵癌の新しい診断または治療法を開発するための一助となる可能性がある。

研究4)

【結果】 *In vitro* 試験においては、Capan-1 では Lec-Doxosome の方が Doxosome より細胞内へのドキシソルピシン集積が 1.2 ~ 1.6 倍高く、殺細胞効果が 1.5 倍強力であった一方で、SUIT-2 では差が認められなかった。*In vivo* 試験においては、Capan-1 モデルマウスにおいてのみ、Doxosome 投与群より Lec-Doxosome 投与群の方が腫瘍縮小効果が高い傾向にあった (摘出腫瘍平均重量: 456 mg vs. 368mg)。また、Lec-Doxosome 投与群において死亡例は認めず、特異的な有害事象も認められなかった。

【考察】 rBC2LCN レクチンは、薬剤担体として従来的に使用されている抗体と比較して、標的

となる糖鎖発現の豊富さ,分子量の小ささによるエンドサイトーシスの効率性の良さ,生成費用の安価さ,といった複数の利点を有している.本研究では,膵がん細胞のフコシル化糖鎖に特異的に結合する rBC2LCN レクチンを用いてナノ粒子の表面を修飾することに成功し,*in vitro* ならびに *in vivo* においてレクチン修飾による実質的な上乘せ効果を確認できた.今後は,レクチン自体の最適化や,より緻密なレクチン修飾や,より効果的な内包薬剤の選択といった改良が進めば,がん治療における貴重なツールとなり得る.

【結語】: ナノ粒子のがん細胞への標的指向性を高める手段として,がん細胞表面糖鎖を標的としたレクチン修飾が有用である可能性を示した.

研究5)

【結果】 BC2-IR700 の生成物は, SDS-PAGE により確認し, 16kDa のシャープなバンドを示し, 蛍光強度も明瞭であった. BC2-IR700 をインキュベートした Capan-1 細胞は高い蛍光シグナルを示し, フローサイトメトリーと蛍光顕微鏡で確認した. BC2-IR700 は近赤外光照射直後に細胞特異的な殺傷力を示し, その細胞毒性は光量依存的に有意に増加した. *In vivo* 蛍光イメージングでは, BC2-IR700 投与後に腫瘍で高い強度を示し, BC2-IR700 が膵臓癌異種移植片腫瘍に特異的に結合していることが示された. 担癌マウスを4群 (i) 無処置; (ii) BC2-IR700 i.v.; (iii) NIR 光照射; (iv) BC2-IR700 i.v., NIR 光照射 (NIR-PIT) に分けた. *in vivo* 蛍光イメージング試験の結果に基づき, NIR-PIT 群のマウスに BC2-IR700 20 μ g 注射後 6 時間で NIR 光 (100 J/cm²) を照射した. NIR-PIT 投与群では, 他のコントロール群に比べ, 腫瘍の成長が有意に抑制された ($P < 0.05$).

【結語】 レクチン-光吸収体結合体である BC2-IR700 は, *in vivo* マウスモデルにおいて NIR-PIT に十分に応用することが可能であった. 細胞表面の糖鎖を標的とした新しい NIR-PIT は, 膵臓癌の治療戦略として有望であると考えられる.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14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 4件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yang Yu, Akashi Yoshimasa, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki, Saito Sayoko, Hiemori Keiko, Miyazaki Yoshihiro, Furuta Tomoaki, Kitaguchi Daichi, Kuroda Yukihito, Pakavarin Louphrasitthiphol, Oda Tatsuya | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Glycan expression profile of signet ring cell gastric cancer cells and potential applicability of rBC2LCN-targeted lectin drug conjugate therapy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Gastric Cancer | 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) 10.1007/s10120-022-01312-x | 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 Michiba Kazuyoshi, Maeda Kazuya, Shimomura Osamu, Miyazaki Yoshihiro, Hashimoto Shinji, Oda Tatsuya, Kusahara Hiroyuki | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 Usefulness of Human Jejunal Spheroid-Derived Differentiated Intestinal Epithelial Cells for the Prediction of Intestinal Drug Absorption in Humans | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition | 6. 最初と最後の頁 204 ~ 213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.121.000796 | 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 下村治; 館野浩章; 小田 竜也 | 4. 巻 281 |
| 2. 論文標題 レクチン融合薬を用いた糖鎖標的がん治療戦略 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 907-910 |
| 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 無 |
| 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 小田 竜也; 下村治; 高橋一広; 土井愛美; 宮崎貴寛; 古屋欽司; 大和田洋平; 小川光一; 大原 佑介; 明石義正; | 4. 巻 123 |
| 2. 論文標題 糖鎖 レクチン結合を用いた新規がん治療法の開発 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本外科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 39-46 |
| 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 Furuta Tomoaki, Oda Tatsuya, Kiyoi Kayo, Yusuke Ozawa, Kimura Sota, Kurimori Ko, Miyazaki Yoshihiro, Yu Yang, Furuya Kinji, Akashi Yoshimasa, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki | 4. 巻 112 |
| 2. 論文標題 Carcinoembryonic antigen as a specific glycoprotein ligand of rBC2LCN lectin on pancreatic ductal adenocarcinoma cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 3722 ~ 3731 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15023 | 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 Kayo Hasehira, Tomoaki Furuta, Osamu Shimomura, Masahiro Asada, Tatsuya Oda, Hiroaki Tateno | 4. 巻 534 |
| 2. 論文標題 Quantitative structural analysis of glycans expressed within tumors derived from pancreatic cancer patient-derived xenograft mouse models | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun . | 6. 最初と最後の頁 310-316 |
| 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 Shimomura Osamu, Oda Tatsuya, Hashimoto Shinji, Doi Manami, Hiroshima Yuichi, Numajiri Haruko, Takahashi Kazuhiro, Furuya Kinji, Miyazaki Yoshihiro, Owada Yohei, Ogawa Koichi, Ohara Yusuke, Hisakura Katsuji, Akashi Yoshimasa, Enomoto Tsuyoshi, Sakurai Hideyuki | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Survival impact on triple-modal strategy comprising hyperthermia, external radiation, and chemotherapy for unresectable locally advanced (UR-LA) pancreatic ductal adenocarcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Surgical Oncology | 6. 最初と最後の頁 101542 ~ 101542 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2021.101542 | 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 Kitaguchi Daichi, Oda Tatsuya, Enomoto Tsuyoshi, Ohara Yusuke, Owada Yohei, Akashi Yoshimasa, Furuta Tomoaki, Yu Yang, Kimura Sota, Kuroda Yukihito, Kurimori Ko, Miyazaki Yoshihiro, Furuya Kinji, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki | 4. 巻 111 |
| 2. 論文標題 Lectin drug conjugate therapy for colorectal cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 4548 ~ 4557 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14687 | 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 Kimura Sota, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Enomoto Tsuyoshi, Hashimoto Shinji, Kuroda Yukihito, Yu Yang, Kurimori Ko, Furuta Tomoaki, Miyazaki Yoshihiro, Tateno Hiroaki | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Novel Pancreatic Cancer Therapy Targeting Cell Surface Glycans by Liposomes Modified with rBC2LCN Lectin | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Surgical Research | 6. 最初と最後の頁 113 ~ 122 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513430 | 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 Uchida Yoshiaki, Ferdousi Farhana, Zheng Yun-Wen, Oda Tatsuya, Isoda Hiroko | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Global Gene Expression Profiling Reveals Isorhamnetin Induces Hepatic-Lineage Specific Differentiation in Human Amniotic Epithelial Cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology | 6. 最初と最後の頁 aaa-bbb |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.578036 | 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 Ge Jian-Yun, Zheng Yun-Wen, Tsuchida Tomonori, Furuya Kinji, Isoda Hiroko, Taniguchi Hideki, Ohkohchi Nobuhiro, Oda Tatsuya | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Hepatic stellate cells contribute to liver regeneration through galectins in hepatic stem cell niche | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy | 6. 最初と最後の頁 aaa-bbb |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-020-01942-x | 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 Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Mori Nobuhito, Kida Yasuyuki S. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Adipose derived mesenchymal stem cells differentiate into pancreatic cancer associated fibroblasts in vitro | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 FEBS Open Bio | 6. 最初と最後の頁 2268 ~ 2281 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12976 | 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 Miyazaki Yoshihiro, Mori Nobuhito, Akagi Yuka, Oda Tatsuya, Kida Yasuyuki S. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Potential Metabolite Markers for Pancreatic Cancer Identified by Metabolomic Analysis of Induced Cancer-Associated Fibroblasts | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1375 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14061375 | 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 Furuya Kinji, Zheng Yun-Wen, Sako Daisuke, Iwasaki Kenichi, Zheng Dong-Xu, Ge Jian-Yun, Liu Li-Ping, Furuta Tomoaki, Akimoto Kazunori, Yagi Hiroya, Hamada Hiromi, Isoda Hiroko, Oda Tatsuya, Ohkohchi Nobuhiro | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Enhanced hepatic differentiation in the subpopulation of human amniotic stem cells under 3D multicellular microenvironment | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Stem Cells | 6. 最初と最後の頁 705 ~ 721 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v11.i9.705 | 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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yukihito Kuroda, Osamu Shimomura, Hiromitsu Nakahashi, Tomoaki Furuta1, Yoshihiro Miyazaki, Takahito Nakajima, Hiroaki Tateno, Tatsuya Oda |
| 2. 発表標題 Near-infrared photoimmunotherapy for pancreatic cancer: Targeting cell surface glycans using lectin-photoabsorber conjugate (LPC) |
| 3. 学会等名 AACR 2022 (New Orleans, USA) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 下村治; 古田智章; 栗盛 洸; 北口大地; 中橋宏充; 黒田順士; 古屋欽司; 馬上頌子; 宮崎貴寛; 大和田 洋平; 土井愛美; 小田竜也 |
| 2. 発表標題 膵癌のGlycobiology 研究の最前線 |
| 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 明石義正; Yang Yu; 下村治; 小川 光一; 榎本剛史; 大原 佑介; 大和田 洋平; 宮崎貴寛; 橋本真治; 小田竜也 |
| 2. 発表標題 印環細胞癌における糖鎖発現プロファイルと糖鎖標的レクチン薬物療法の可能性 |
| 3. 学会等名 第94回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 下村 治、古屋欽司、宮崎貴寛、古田智章、栗盛洸、荒木一寿、黒田順士、中橋宏充、北口大地、土井愛美、大和田洋平、小川光一、高橋一広、大原佑介、明石義正、橋本真治、榎本剛史、小田竜也 |
| 2. 発表標題 研究学園都市で行う膵癌研究 ~外科医の基礎研究継承、現状と課題について |
| 3. 学会等名 第121回 日本外科学会 千葉 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Osamu Shimomura, Hiroaki Tateno, Shuji Mawaribuchi, Shinji Hashimoto, Yoshihiro Miyazaki, Kazuhisa Araki, Manami, Doi, Kazuhiro Takahashi and Tatsuya Oda |
| 2. 発表標題 Brand-new biomarker for early pancreatic cancer; the rBC2LCN lectin - SERPINA3 sandwich assay surpass CA19-9 detection value. |
| 3. 学会等名 日本肝胆膵外科学会 2021 大阪 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 下村治; 古田智章; 栗盛 洸; 北口大地; 中橋宏充; 黒田順士; Yang Yu; 比江森恵子; 回漕修治; 小田 竜也; 舘野浩章 |
| 2. 発表標題 レクチン薬剤融合体LDCによるがん治療の応用 ~レクチンは薬剤担体となり得るのか? |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 下村治, 小田竜也, 舘野浩章, 木村聡大, 栗盛洸, 古田智章, 古屋欽司, 阿部祐司, 平林淳, 荒川義弘 |
| 2. 発表標題 肺癌表面糖鎖をターゲットにした新規分子標的治療薬; Lectin-drug conjugateの開発とBench to Bedへの課題 |
| 3. 学会等名 第75回 日本消化器外科学会 和歌山 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田竜也、下村 治、木村聡太、宮崎貴寛、古田智章、栗盛洸、Yu Yang、黒田順士、古屋欽司、大和田洋平、小川光一、高橋一広、大原佑介、明石義正、久倉勝治、橋本真治、榎本剛史、平林淳、舘野浩章 |
| 2. 発表標題 糖結合タンパク「レクチン」をドラッグキャリアとする新規癌標的治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会 2020 横浜 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sota Kimura1, Tatsuya Oda1, Osamu Shimomura1, Ko Kurimori1, Tomoaki Furuta1, Yoshihiro Miyazaki1, Yang Yu1, Jun Hirabayashi2, Hiroaki Tateno2 |
| 2. 発表標題 A novel glycan targeting cancer therapy using lectin modified liposome |
| 3. 学会等名 AACR 2019 (Atlanta, USA) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木村聡大、小田竜也、下村治、栗盛洸、古田智章、宮崎貴寛、Yu Yang、大原佑介、明石義正、榎本剛史、大河内信弘、平林淳、舘野浩章 |
| 2. 発表標題 レクチン修飾リポソームによる新規糖鎖標的抗がん治療法開発 |
| 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 下村 治; 小田 竜也; 館野浩章; 木村聡大; 宮崎貴寛; 小澤佑輔、大河内信弘、 |
| 2. 発表標題 結合タンパク「レクチン」を用いた新規膵癌標的治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 下村 治; 小田 竜也; 館野浩章; 小澤佑介; 木村聡大; 坂下信悟、野口雅之、大河内信弘 |
| 2. 発表標題 レクチン薬剤複合体を用いた膵癌細胞表面糖鎖をターゲットにした新規癌治療【Molecular Cancer Therapeutics】 |
| 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 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Oda T, (edt)Naoyuki Taniguchi, Tamao Endo, Jun Hirabayashi, Shoko Nishihara, Kenji Kadomatsu, Kazunari Akiyoshi, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 Glycoscience: Basic Science to Applications Insights from the Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology (JCGG) | |

〔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 | 下村 治 (Shimomura Osamu) (60808070) | 筑波大学・医学医療系・講師 (12102) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|