

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06788

研究課題名(和文) がん微小環境による抗がん薬耐性機序解明と新規分子標的薬の開発

研究課題名(英文) Molecular basis for resistance to anti-cancer agents by cancer microenvironment and development of novel molecular-targeted agents

研究代表者

池田 龍二 (Ikeda, Ryuji)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：50398278

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)：Cancer stem-like cells (CSCs、がん幹細胞様細胞)はがん微小環境中に存在する自己複製能と未分化性を有し、抗がん薬や放射線治療に対し抵抗性を示す。CSCsは、P-糖タンパク質やBCRPが発現しており高い排出機構を有している。また、CSCs中には、炎症やがんの発生にも関与しているIL-32が高発現していた。さらに、シスプラチン耐性細胞であるKCP-4細胞にもIL-32の発現が亢進しており、IL-32の遺伝子発現をsiRNAで抑制したところ、KCP-4細胞のシスプラチンの感受性が変化した。IL-32は、抗がん薬耐性やCSCs形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍中には、自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞の存在することが分かってきており、がん幹細胞の存在ががんの再発や薬剤抵抗性に寄与していることが想定される。がん幹細胞の特徴の1つとして、P-糖タンパク質(P-gp)やBCRP(breast cancer-resistant protein)といったABCトランスポーターが過剰発現している。悪性腫瘍に対する抗がん薬耐性は大きな問題であり、耐性・進展の機序を解明し、実用的な治療薬を開発することは重要且つ緊急課題であると考えられる。本研究では、今回、IL-32が抗がん薬耐性因子であることを示しており、今後の治療薬の開発に貴重な情報となり得る。

研究成果の概要(英文)：Cancer stem-like cells (CSCs), possessing self-renewal and multipotency capabilities, are widely recognized as the underlying cause of resistance to chemotherapy and radiotherapy within the tumor microenvironment. CSCs are known to exhibit a robust efflux system, expressing multiple adenosine triphosphate-binding cassette transporters, such as P-glycoprotein and breast cancer-resistant protein. Among the inflammatory cytokines implicated in cancer development, IL-32 was found to be overexpressed in CSCs. To investigate the effects of IL-32 on chemotherapy resistance, the cisplatin-resistant cell line, KCP-4, derived from human epidermoid carcinoma KB-3-1 cells was employed. Notably, the expression of IL-32 increased in KCP-4 cells compared to that in KB-3-1 cells. Employing small interfering RNA-mediated gene silencing techniques targeting IL-32 resulted in increased sensitivity to cisplatin, suggesting a crucial role for IL-32 in chemotherapy resistance and CSC formation.

研究分野：医療系薬学

キーワード：がん微小環境 がん幹細胞 抗がん薬耐性

1. 研究開始当初の背景

がん分子標的薬の開発が進み、がんの治療成績は目覚ましく向上しているが、わが国のがん死亡者の増加を抑制できていないのが現状である。これは、抗がん薬治療後に残存するがん細胞によって再発や転移が生じるためである。がんの根治を目指すには、がんを取り巻く微小環境を詳細に解析し、新規がん分子標的薬の開発が必要である。

抗がん薬に対する耐性機構については、これまで多く報告されており、がん細胞への抗がん薬の取り込みの減少、がん細胞の薬剤排出亢進、アポトーシスの減少、生存シグナルの活性化など多岐にわたる。また、固形腫瘍では、低酸素やグルコース飢餓状態などのストレス環境など正常な組織にはみられない微小環境が存在する。このような微小環境は、がんの悪性化や薬剤耐性の原因となることが知られている。

本研究では、がん微小環境として、がん幹細胞に着目して研究を実施した。プレート表面を特殊加工して細胞が接着しない条件で培養すると、腫瘍細胞のほとんどは死滅するが、がん幹細胞と考えられる一部の細胞は sphere を形成することから、がん幹細胞のモデルとして有用である。

腫瘍中には、自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞の存在することが分かってきており、がん幹細胞の存在ががんの再発や薬剤抵抗性に寄与していることが想定される。がん幹細胞の特徴の1つとして、P-糖タンパク質 (P-gp) や BCRP といった ABC トランスポーターが過剰発現している。がん幹細胞は、抗がん薬に抵抗性を示し、その後再び増殖してくる。これらのトランスポーターの発現は、がんが多剤耐性を示す原因の1つでもある。

悪性腫瘍に対する抗がん薬耐性やがんの再発は大きな問題であり、耐性・進展の機序を解明し、実用的な治療薬を開発することは重要且つ緊急課題であると考えられる。ABC トランスポーターは、ATP 結合カセットと呼ばれる共通配列を有する輸送体蛋白質で、ヒトでは約 50 種類存在する。その内、MDR1/ABCB1、MRP1/ABCC1、BCRP/ABCG2 は、抗がん薬を細胞内から細胞外に排出する薬剤排出トランスポーターで、がん幹細胞にも発現が認められている。

一方、1986年にラットより vault が細胞内オルガネラとして coated vesicle から単離された。電子顕微鏡による解析から、形態がゴシック様式の大聖堂のアーチ型に似ているため vault と名付けられた。Vault は中空になっており、その中に 70S 大腸菌リボソームを数個取り込めるほど大きく、今日まで報告されている中で最大のリボ核蛋白質体を形成している。

Vault は、100kDa の LRP/MVP (Lung Resistance Protein/Major Vault Protein)のほかに、240kDa(p240)、193kDa(p193)の蛋白質と 1 種類の vault RNA (vRNA)から構成されている。MVP のみを大腸菌に発現させると vault 様の構造物が形成されることを見出し、MVP が vault の特徴的な形態に関与していることが示されている。また、Vault の構成成分の1つである MVP のノックアウトマウスが作製されたが、明らかな病態は観察されず、vault が細胞内で一番大きなリボ核蛋白質体であるにも関わらず、その機能は現在まで不明な点が多い。

また、p-糖蛋白質を発現していない多剤耐性ヒト肺癌細胞株に 110kDa の蛋白質が発現していることが分かり、この蛋白質は LRP と名付けられた。LRP は、ABC トランスポーターではないが、核膜や細胞質小胞に局在しているため細胞内の輸送に関与していると考えられている。しかし、その詳細は不明である。

Vault の構成成分の1つである LRP は多剤耐性に関与していると考えられているが、LRP cDNA をトランスフェクトした細胞は、多剤耐性にはならなかった。また、これまでの報告から vault は、PTEN と結合することも明らかとなっている。さらに、PTEN は核に移行し DNA 修復に関与する Rad51 の発現を制御しており、PTEN の細胞内の局在が MVP の機能に重要であることが示されている。

本研究は、Sphere 形成能を基にした cancer stem-like cells (CSCs : がん幹細胞様細胞) モデルを用いた研究で、特殊加工して細胞がプレート表面に接着しない条件で培養すると、腫瘍細胞のほとんどは死滅するが、CSCs と考えられる一部の細胞は sphere を形成し細胞死から回避することが分かっている。このがん幹細胞モデルを用いて sphere 化した細胞が親細胞と比較して、どの程度抗がん剤耐性になるか調べた。ゲムシタピン、パクリタキセル、カルボプラチンを用いて抗がん剤感受性試験を MTT アッセイ法にて調べたところ、一度 sphere 化した細胞集団は、ゲムシタピン、パクリタキセルに対して親細胞と比較して抵抗性を示した。

一方、シスプラチン耐性細胞 KCP-4 は、ヒト咽頭がん細胞 KB-3-1 から樹立されたシスプラチン耐性株である。抗がん薬耐性機序を解明する目的で KB-3-1 細胞、KCP-4 細胞を用いて研究を実施した。

2. 研究の目的

がん幹細胞は、抗がん薬に対し治療抵抗性を示す可能性が高く、腫瘍の悪性度を決定づける要因の1つと考えられているが、その詳細は不明である。また、がんの微小環境は、悪性腫瘍に対する抗がん薬耐性やがんの再発に大きく関与する大きな問題であり、耐性・進展の機序を解明し、実用的な治療薬を開発することは重要且つ緊急課題であると考えられる。

本研究では、がんの微小環境・がん幹細胞に着目し新規がん分子標的治療薬の開発を行うことを目的とする。

プレート表面を特殊加工して細胞が接着しない条件で培養すると、腫瘍細胞のほとんどは死滅するが、がん幹細胞と考えられる一部の細胞は sphere を形成すること、sphere 化させた細胞では、Oct-4(幹細胞マーカー)、P-糖タンパク質(MDR1)、MRP1(ABCC1)、BCRP(ABCG2)の発現が亢進することを見出している。このがん幹細胞モデルを用い、がん幹細胞の発現分子を詳細に解析し、実用的な新規がん幹細胞を標的とする新規がん幹細胞分子標的治療薬の開発を行うことを本研究の目的とした。

さらに、抗がん薬耐性機序解明を目的に KB-3-1 細胞、KCP-4 細胞を用いて実験を実施した。

3. 研究の方法

Sphere 形成能を基にした cancer stem-like cells (CSCs: がん幹細胞様細胞)モデルを用いて実験を実施した。細胞株として、ヒトグリオーマ細胞株 U251、ヒト頭頸部がん細胞株 KB-3-1、シスプラチン耐性 KCP-4 細胞を使用した。抗がん薬感受性試験を MTT アッセイ法にて調べた。遺伝子発現には、RT-PCR 法、マイクロアレイ法を用いて解析した。

4. 研究成果

Sphere 形成能を基にした CSCs モデルを用いて研究を実施した。特殊加工して細胞がプレート表面に接着しない条件で培養すると、腫瘍細胞のほとんどは死滅するが、CSCs と考えられる一部の細胞は sphere を形成し細胞死から回避することが分かっている。このがん幹細胞モデルを用いて実験を実施した。無血清培地に 20 ng/mL の human recombinant epidermal growth factor (EGF)、20 ng/mL human recombinant basic fibroblast growth factor (bFGF)を加えて ultra-low attachment dish でがん細胞を培養したところ、sphere の形成が認められた。また、この細胞群と 10%血清含有培地で付着できる dish で培養した細胞群(コントロール群)とで、幹細胞マーカーとして知られている Oct-4 や Nanog の発現を比較したところ、ultra-low attachment dish で培養した細胞群で Oct-4 や Nanog の発現亢進が認められた。

また、sphere を形成した細胞群とコントロール群との遺伝子発現を比較したところ、ABCB1、ABCC1、ABCG1、ABCA1、ABCA12、ABCC2、ABCC5 といったトランスポーターの遺伝子発現の亢進、EF ハンド型カルシウム結合性ドメインを持つ S100A16 や vault の構成成分である MVP (Major Vault Protein) の発現亢進が認められた。また、interleukin の遺伝子発現をコントロール細胞とプレート表面を特殊加工して細胞が接着できない条件で培養したがん細胞とで網羅的に比較したところ、interleukin (IL)-1、IL-11、IL-15、IL-23A、IL-24 の遺伝子の発現亢進が、がん幹細胞様細胞集団で認められた。

このモデルを用い、がん幹細胞様の発現分子を matrix metalloproteinase に着目して調べたところ、MMP (matrix metalloproteinase)-1、MMP-10、MMP-12、MMP-23B の発現亢進が認められた。一方、MMP-15、MMP-24 の発現は、がん幹細胞様群で低下していた。

さらに、付着したコントロール細胞とプレート表面を特殊加工して細胞が接着できない条件で培養したがん幹細胞様細胞とで遺伝子発現を比較したところ、インターロイキン 32 (Interleukin-32、IL-32) の遺伝子発現の亢進が認められた。

KB-3-1 に抗がん薬の 2.5 μ M、5.0 μ M のシスプラチンを付与し 24 時間培養後、RNA を回収し IL-32 の発現を RT-PCR で調べたところ、シスプラチンによって IL-32 の遺伝子発現が亢進した。また、KB-3-1 細胞にシスプラチンを付与して得られたシスプラチン耐性細胞株(KCP-4)は、IL-32 の遺伝子発現が KB-3-1 より亢進していた。さらに、IL-32 の遺伝子発現を siRNA で抑制したところ、KCP-4 細胞における IL-32 の発現は効率よく抑制され、同時にシスプラチンの感受性が変化した。

アポトーシスを抑制し細胞の増殖に關与する転写因子として NF- κ B (nuclear factor κ B) が知られている。NF- κ B は主に p50 と RelA のヘテロ二量体で、p50 と RelA はその N 末端に約 300 アミノ酸からなる RHD (rel homology domain) を有する。RHD は二量体形成、DNA 結合のほかに、NF- κ B の抑制因子である I κ B (Inhibitor of NF- κ B) と結合している。RHD の C 末端側には核移行シグナルが存在するが、通常、I κ B の RHD への結合によりその核移行シグナルがマスクされるため細胞質に引き留められ、NF- κ B は不活性化状態にある。しかし、細胞への刺激によって I κ B の N 末端のセリンがリン酸化されるとユビキチンプロテアソーム系で I κ B が分解され、NF- κ B は核へ移行し、標的遺伝子の発現を亢進する。KCP-4 は、親細胞株の KB-3-1 細胞より NF- κ B が活性化していること、NF- κ B は、Bcl-xL 遺伝子の発現を誘導することが知られている。そこで、IL-32 の遺伝子発現を siRNA で抑制したところ、KCP-4 細胞における Bcl-xL の発現が低下した。Bcl-2 ファミリータンパク質は、ミトコンドリアの透過性を調節することによってアポトーシスを制御する。抗アポトーシスタンパク質である Bcl-2 や Bcl-xL は、ミトコンドリア壁の外側に存在し、シトクロム c の放出を阻害することが知られている。KCP-4 細胞は、IL-32 の発現を亢進することによって NF- κ B の活性化を促進し、その下流の BCL-xL の発現を亢進させることによってシスプラチンへの耐性化の一部を担っている可能性がある。

シスプラチンや sphere を形成した細胞群で IL-32 の発現が亢進する詳細な機序に関しては、不明であるが、IL-32 の発現亢進は、抗がん薬耐性や CSCs 形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18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 Takeshima, H., Yoshikawa, N., Akizuki, K., Hidaka, T., Shimoda, K., Ikeda, R.	4. 巻 47
2. 論文標題 Ursodeoxycholic acid markedly promotes the absorption of microemulsion-formulated cyclosporine A: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 260-262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13496.	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 Urata, S., Yoshikawa, N, Saito, K., Tazaki, T., Ohno, R., Takeshima, H., Ikeda, R.	4. 巻 46
2. 論文標題 Delayed methotrexate elimination in a patient with primary central nervous system lymphoma: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1796-1799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13425.	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 Yoshikawa, N., Yamada, A., Yokota, T., Yamada, Y., Kinoshita, M., Moritake, H., Ikeda, R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development and Validation of an HPLC Method for Analysis of Topotecan in Human Cerebrospinal Fluid and Its Application in Elimination Evaluation of Topotecan after Intraventricular Injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4643
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13184643.	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 高橋 沙季、吉川 直樹、鶴田 敏博、鬼塚 久充、横田 翼、関屋 裕史、平原 康寿、北村 和雄、池田 龍二	4. 巻 57
2. 論文標題 心臓移植予定患者へのり搬送時に携行する医薬品リストの整備と運用体制の構築	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 771-775
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 Yoshikawa, N., Takeshima, H., Sekine, M., Akizuki, K., Hidaka, T., Shimoda, K., Ikeda, R.	4. 巻 14
2. 論文標題 Relationship between CYP3A5 Polymorphism and Tacrolimus Blood Concentration Changes in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients during Continuous Infusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14040353.	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 関屋 裕史、緒方 豊、梶原 隆広、福永 洋子、森木 豊栄、池田 龍二	4. 巻 23
2. 論文標題 ：医薬品SPDシステムを活用した後発医薬品導入と薬剤費削減効果の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医薬品情報学	6. 最初と最後の頁 38-46
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 Tsuruda T, Yoshikawa N, Kai M, Yamaguchi M, Toida R, Kodama T, Kajihara K, Kawabata T, Nakamura T, Sakata K, Hatakeyama K, Gi T, Asada Y, Tono T, Kitamura K, Ikeda R.	4. 巻 60
2. 論文標題 The Cytokine Expression in Patients with Cardiac Complication after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 423-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5317-20	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 Yoshikawa N, Yamada A, Yokota T, Moritake H, Hirabara Y, Ikeda R	4. 巻 35
2. 論文標題 Measurement of methotrexate in human cerebrospinal fluid using a chemiluminescence immunoassay intended for serum and plasma matrices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Lab Anal	6. 最初と最後の頁 e23661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcla.23661.	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 Yoshikawa N, Yokota T, Matsuo A, Matsumoto N, Iwakiri T, Ikeda R.	4. 巻 37
2. 論文標題 Role of FK506 Binding Protein on Tacrolimus Distribution in Red Blood Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-020-02875-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 Yokota T, Yoshikawa N, Arimori K, Ikeda R.	4. 巻 75
2. 論文標題 Retrospective analysis of risk factors for liposomal amphotericin B-associated nephrotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 599-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2020.0731	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 関屋裕史、緒方豊、梶原隆広、鮫島浩、原博文、池田龍二	4. 巻 14
2. 論文標題 バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ジェネリック研究	6. 最初と最後の頁 25-33
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 Yoshikawa N, Urata S, Yasuda K, Sekiya H, Hirabara Y, Okumura M, Ikeda R	4. 巻 e1
2. 論文標題 Retrospective analysis of the correlation between tacrolimus concentrations measured in whole blood and variations of blood cell counts in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Hosp Pharm	6. 最初と最後の頁 e7-e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ejhpharm-2018-001663	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 Furutachi M, Ota K, Fujisaki F, Ikeda R, Yoshikawa N, Yokota T, Takeda Y, Yokomizo K, Zhou JR, Kashige N, Miake F, Sumoto K	4. 巻 42
2. 論文標題 Anti-proliferative Activities of Some Bivalent Symmetrical 5-Substituted Hydantoin Derivatives towards Human Brain Glioma U251 Cells (U251) and Human Carcinoma Cells (KB3-1)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 4129-4136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00486	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 Nishizawa Y, Ikeda R, Yamamoto M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Nitta M, Terazono H, Akiyama SI, Furukawa T, Takeda Y	4. 巻 39
2. 論文標題 5-Aza-2-deoxycytidine Enhances the Sensitivity of 5-Fluorouracil by Demethylation of the Thymidine Phosphorylase Promoter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4129-4136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13571	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 Furutachi M, Gondo T, Ikeda R, Yoshikawa N, Yokota T, Takeda Y, Yokomizo K, Zhou JR, Kashige N, Miake F, Sumoto K	4. 巻 42
2. 論文標題 Anti-proliferative Activities towards Human Brain Glioma U251 Cells and Human Carcinoma Cells (KB3-1) of Some Twin-Drug Type Bivalent C2-Symmetrical Phenylboronic Acid Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 833-836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00859	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 Tabata S, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T, Akiyama SI.	4. 巻 8
2. 論文標題 Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25189-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 Toniyaama N, Ikeda R, Nishizawa Y, Masuda S, Tajitsu Y, Takeda Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 S100A16 up-regulates Oct4 and Nanog expression in cancer stem-like cells of Yumoto human cervical carcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Lett	6. 最初と最後の頁 9929-9933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8568.	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 Yoshikawa N, Tazaki T, Hatanaka M, Oda Y, Matsumoto N, Sonoda J, Ikeda R.	4. 巻 44
2. 論文標題 Drug-drug interactions among drugs prescribed for nontuberculous mycobacterial infection and epilepsy: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther.	6. 最初と最後の頁 119-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.12764.	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 吉川 直樹、横田 翼、関屋 裕史、平原 康寿、池田 龍二	4. 巻 55
2. 論文標題 Viva-Eシステムとナノピア [®] ;TDMエベロリムス試薬によるエベロリムス血中濃度測定の基礎的評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 53-57
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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉川直樹、横田翼、松尾彩子、山田侑世、岩切智美、池田龍二
2. 発表標題 タクロリムスの赤血球への分布におけるFK506結合タンパク質の役割
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関屋裕史、緒方豊、森木豊栄、福永洋子、池田龍二
2. 発表標題 バイオセイム製剤導入が使用量と薬剤費へ与える影響の検討
3. 学会等名 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第15回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畑中真理、三輪明子、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 メサドン投与後に食欲不振からQT延長を認めた1症例
3. 学会等名 第14回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦田修平、吉川直樹、齋藤清貴、田崎智也、大野梨絵、竹島秀雄、池田龍二
2. 発表標題 メトトレキサート排泄遅延を生じた中枢神経原発悪性リンパ腫患者の一症例
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長友隆雄、関屋裕史、吉田桃花、江藤結花、江原幸菜、平田梨沙、池田龍二
2. 発表標題 薬剤師の処方削除による医師の業務軽減に向けた取り組み
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保田和哉、佐藤ありす、土生陵太、山田侑世、池田龍二
2. 発表標題 精神疾患を持つ患者の抑肝散による低カリウム血症の危険因子の解析
3. 学会等名 第5回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関屋裕史、緒方豊、森木豊栄、福永洋子、萩原櫻子、岩田円夏、池田龍二
2. 発表標題 新規の医薬品採用区分導入による外来院内処方薬の薬剤費削減効果の検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 是枝秀彦、吉川直樹、落合秀信、池田龍二
2. 発表標題 重症熱傷治療の予後に抗菌薬使用が与える影響に関する単施設後方視的調査
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Yoshikawa, Ayako Matsuo, Tsubasa Yokota, Tomomi Iwakiri, Ryuji Ikeda
2. 発表標題 FK506-binding protein contributes to tacrolimus distribution in red blood cells
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川直樹、山田愛、横田翼、盛武浩、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 血清・血漿マトリックスを分析対象とした化学発光免疫測定法によるヒト脳脊髄液中Methotrexate濃度の測定
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Yoshikawa , Ai Yamada , Tsubasa Yokota , Hiroshi Moritake , Yasutoshi Hidabara , Ryuji Ikeda
2. 発表標題 A HPLC method for analysis of methotrexate in human cerebrospinal fluid and comparison with the chemiluminescence immunoassay
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田翼、吉川直樹、有森和彦、池田龍二
2. 発表標題 Liposomal- amphotericin Bによる腎機能障害発現の危険因子の後方視的調査
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹島秀美、吉川直樹、秋月溪一、日高智徳、下田和哉、池田龍二
2. 発表標題 胆汁酸製剤の併用でシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤の吸収が顕著に促進された1症例
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原康寿、椎葉萌、畑中真理、岩田円夏、高森大樹、川谷彩百合、池田龍二
2. 発表標題 当院における周術期薬剤師外来の開設と取り組み
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関屋裕史、緒方豊、梶原隆広、福永洋子、森木豊栄、池田龍二
2. 発表標題 後発医薬品導入におけるカットオフ値の重要性と医療経済効果
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川直樹、松尾彩子、横田翼、岩切智美、池田龍二
2. 発表標題 タクロリムスの赤血球への局在におけるFK506結合タンパク質の役割
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦田修平、大野梨絵、上野浩晶、田崎智也、千阪智美、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 ニボルマブによる1型糖尿病の発症が疑われた2症例
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野梨絵、浦田修平、千阪智美、山田愛、木下真理子、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 小児に対する化学療法に適応した電子カルテレジメンシステムの整備
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuheii Urata , Nobuhiro Shibata , Rie Ohno , Yasutoshi Hirabara , Ryuji Ikeda
2. 発表標題 A retrospective study of urine dipstick analysis and urine protein/creatinine ratio for monitoring proteinuria during anti-VEGF therapy
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiko Nishizawa , Ryuji Ikeda , Masatatsu Yamamoto , Kohichi Kawahara , Yoshinari Shinsato , Kentaro Minami , Mina Nitta , Hideyuki Terazono , Shin-ichi Akiyama , Tatsuhiko Furukawa , Yasuo Takeda
2. 発表標題 5-Aza-2-deoxycytidine enhances the sensitivity of 5-fluorouracil by demethylation of SP-1 binding site on Thymidine phosphorylase promoter
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田龍二、大野梨絵、浦田修平、千阪智美、平原康寿、細川歩
2. 発表標題 薬剤師主体のがん薬物療法レジメン登録制度の構築
3. 学会等名 第11回日本がん薬剤学会(JSOPP)学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原櫻子、吉川直樹、奥村学、小倉勇樹、浦田修平、池田龍二
2. 発表標題 電子カルテシステムを基盤とした薬物血中濃度測定依頼オーダーリングの構築と評価
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川直樹、田崎智也、畑中真理、関屋裕史、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 抗てんかん薬とMAC治療薬の相互作用に対し病棟薬剤師業務とTDMにより介入した1症例
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野梨絵、浦田修平、千阪智美、北畑恵理子、高橋沙季、竹迫明子、是枝秀彦、森山徳文、関屋裕史、平原康寿、岩切智美、奥村学、池田龍二
2. 発表標題 電子カルテ移行に伴う化学療法レジメンの再評価
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦田修平、大野梨絵、千阪智美、北畑恵理子、高橋沙季、竹迫明子、是枝秀彦、森山徳文、関屋裕史、平原康寿、岩切智美、奥村学、池田龍二
2. 発表標題 電子カルテ移行に伴うがん化学療法レジメン再登録時の医療安全に向けた取り組み
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Yoshikawa, Kazuhiro Kitahata, Manabu Okumura, Tomomi Iwakiri, Hiroshi Sekiya, Kazuhiko Arimori, Yuko Yonezawa, Yasuji Arimura, Ryuji Ikeda
2. 発表標題 Retrospective Study of Risk Factors Associated with Hepatic Dysfunction Induced by Daclatasvir/Asunaprevir
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野梨絵、浦田修平、谷之木佑歌、千阪智美、平原瑠衣子、奥野孝子、大木美香、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 抗悪性腫瘍剤の治験における薬剤部での取り組み
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦田修平、大野梨絵、千阪智美、北畑恵理子、高橋沙季、是枝秀彦、森山徳文、田崎智也、北畑和寛、平原康寿、池田龍二
2. 発表標題 エトボシンド後発品切り替えにより析出を生じた2症例
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富山成章、池田龍二、西澤由紀彦、益田将吾、田實裕介、寺園英之、武田泰生
2. 発表標題 Yumito 子宮頸癌細胞のcancer stem-like cells におけるS100A16の役割
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤由紀彦、池田龍二、南謙太郎、新田美奈、寺園英之、古川龍彦、武田泰生
2. 発表標題 5-aza-2-deoxycytidine (5-AZ)による5-fluorouracil (5-FU) の抗腫瘍効果増強作用の機序解明
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田美奈、池田龍二、寺園英之、佐藤洸、眞子あつき、武田泰生
2. 発表標題 卵巣癌患者に着目したTC療法施行時のパクリタキセル過敏症に対する支持療法の影響と発症要因の検討
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------