

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08628

研究課題名(和文)食道癌における容積感受性チャネル蛋白LRRC8Aの機能解析と低浸透圧療法への応用

研究課題名(英文)Expression and role of LRRC8A in esophageal squamous cell carcinoma.

研究代表者

原田 恭一 (Harada, Kyoichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80804822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌組織におけるLRRC8Aの発現を解析すると、高発現群で有意に予後不良であった。TE15、KYSE170に対してLRRC8A siRNAを導入すると、細胞増殖能、遊走・浸潤能が低下しアポトーシスが惹起された。Microarray解析では、G1/S checkpointに関与するp21、p27、E2F7や細胞接着に関与するMMP、Integrinなどを含む遺伝子発現が変化した。また、上部消化管癌細胞株においてLRRC8Aのノックダウンにより、調節性容積減少(RVD)が抑制され、低浸透圧殺細胞効果が増強されることを確認。温度変化がLRRC8Aの発現変化を介してRVDを制御する機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LRRC8Aが食道扁平上皮癌組織において高発現し、そのRNA干渉が癌細胞に抑制効果を示すことを新たに見出した。LRRC8Aのp21、p27、E2F7やMMP、Integrinを介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。また、温度変化がLRRC8Aの発現変化を介してRVDを制御する機構を解明し、LRRC8Aや温度制御を利用した、低浸透細胞破壊療法への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The depletion of LRRC8A using siRNA decreased cell proliferation and cellular movement, and promoted the induction of apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cells. The microarray analysis revealed that G1/S checkpoint regulation, PI3K/AKT signaling, MMP, and integrin signaling-related genes, such as p21, p27, E2F7, AKT, Bcl2, MMP1 and ITGA ν , were up- or down-regulated in LRRC8A-depleted cells. An immunohistochemical analysis revealed a relationship between strong LRRC8A expression and a poor prognosis in ESCC patients. Further, hypotonic solution at low temperature increased initial water influx via activation of AQP5 and decreased Cl⁻ efflux via inhibition of LRRC8A. These results provide an insight into the role of LRRC8A as a mediator and/or a biomarker for ESCC. Further, Low temperature enhances hypotonicity-induced cytotoxic effects, which may contribute to development of a novel lavage method to reduce peritoneal recurrence.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、イオン輸送体が細胞生命機能維持に重要な役割をもつことが報告され、癌の治療標的としても注目されている。我々はこれまで、細胞生理学的なアプローチを癌治療に応用すべく、様々な消化器癌細胞株における低浸透圧刺激下のダイナミックな形態・容積変化を解析してきた。その過程で、癌細胞の調節性容積減少(RVD)を抑制すると、低浸透圧細胞破壊効果が増強されることを明らかにした。RVDは、容積感受性Cl⁻チャンネル(VSOR)によって制御されることが知られているが、その新規構成蛋白としてLRRC8Aが近年同定された。

2. 研究の目的

本研究では、食道癌におけるLRRC8Aの発現機能解析を行うとともに、“癌細胞のLRRC8A発現を制御すると、RVDが抑制され、低浸透圧細胞破壊が促進される”という実験仮説の検証を行う。その結果から、LRRC8Aを分子標的とした低浸透細胞破壊療法という、術中遊離食道癌細胞・胸膜播種性転移に対する斬新な治療概念を構築することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト食道癌組織におけるLRRC8Aの発現解析

手術臨床標本のヒト食道癌組織パラフィンブロックを用い、LRRC8Aに対する免疫染色により発現レベルを解析すると共に、組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移度等の種々の臨床病理学的因子や、予後・再発形式との相関を解析する。

(2) ヒト食道癌細胞株におけるLRRC8Aを介する細胞周期・アポトーシス・細胞遊走浸潤能制御機構の解明

ヒト食道扁平上皮癌細胞株にLRRC8A siRNAを導入し、細胞周期解析(フローサイトメトリー;PI染色)・アポトーシス解析(フローサイトメトリー;PI/アネキシンV二重染色)・細胞遊走浸潤能解析(Boyden Chamber)を行うと共に、関連蛋白の発現変化を解析する。

(3) ヒト食道癌細胞株におけるLRRC8Aを介するシグナル伝達制御機構の解明

ヒト食道扁平上皮癌細胞株にLRRC8A siRNAを導入し、導入後の遺伝子発現変化をmicroarrayを用いて網羅的に解析する。また、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (Ingenuity Systems, Qiagen, Redwood City, CA)を用い、関連シグナル伝達経路を解析する。

(4) ヒト上部消化管癌細胞株のLRRC8A発現調節と低浸透圧刺激に対する反応性の解析

ヒト上部消化管癌細胞株にLRRC8A siRNAをトランスフェクションし、低浸透圧刺激に対する反応性の変化、RVDへの影響を解析する。低浸透圧刺激に対する反応性の解析は、Cell Lab Quantaにより行う。

(5) ヒト上部消化管癌細胞株の温度刺激による、LRRC8A発現変化・低浸透圧刺激に対する反応性の解析

低浸透圧液の温度を様々なレベルに調整し、RVD・細胞破壊への影響を解析する。低浸透圧刺激に対する反応性の解析は、Cell Lab Quanta、再培養試験により行う。また、様々な温度で刺激した際のLRRC8Aの蛋白発現変化を細胞分画キット・ウェスタンブロット法にて解析する。更に、細胞内でのLRRC8A局在変化を蛍光顕微鏡で解析する。

4. 研究成果

(1) ヒト食道癌組織(64例)におけるLRRC8Aの発現レベルを解析した。扁平上皮癌組織において、細胞膜・細胞質にLRRC8A発現が確認された(図1)。LRRC8A発現をスコア化し、臨床症例を二群化して比較したところ、LRRC8A高発現群の予後が有意に不良であった(図2)。

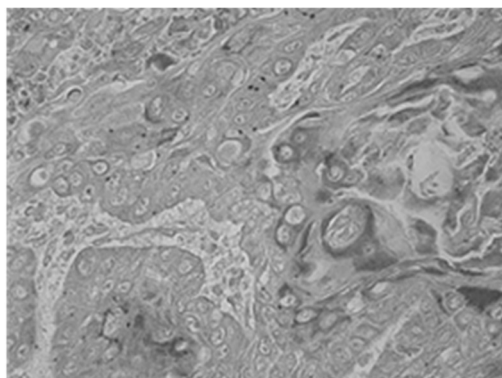


図1 食道癌組織におけるLRRC8A発現

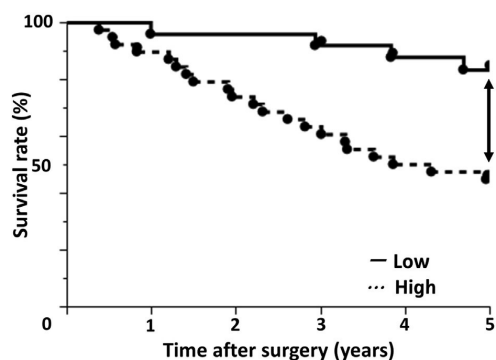


図2 LRRC8A発現レベルと予後

(2) 種々のヒト食道癌細胞株における LRRC8A 発現を解析し、TE15、KYSE170 における LRRC8A の高発現を確認した。両細胞株において、LRRC8A siRNA をトランスフェクションしたところ (図 3)、細胞増殖抑制効果 (図 4) G₀/G₁ 停止効果 (図 5)、アポトーシス増強効果 (図 6) を認めた。また、LRRC8A siRNA の導入により、細胞遊走・浸潤能が抑制されることを確認した (図 7)。

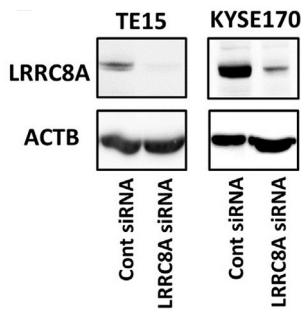


図 3 食道癌細胞株における LRRC8A siRNA 導入

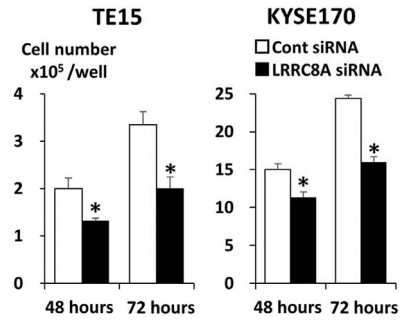


図 4 LRRC8A KD による細胞増殖抑制

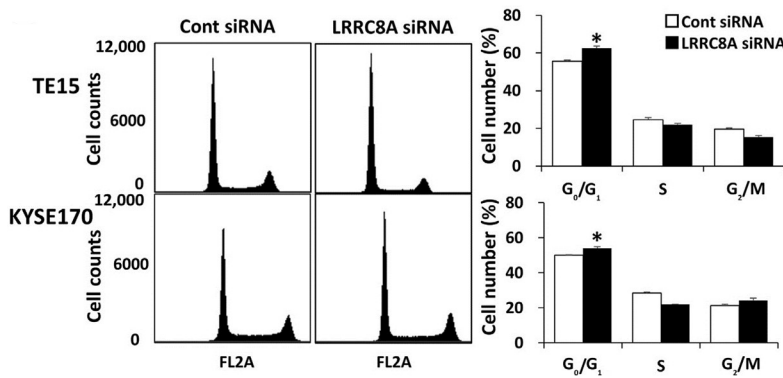


図 5 LRRC8A KD による G₀/G₁ 停止

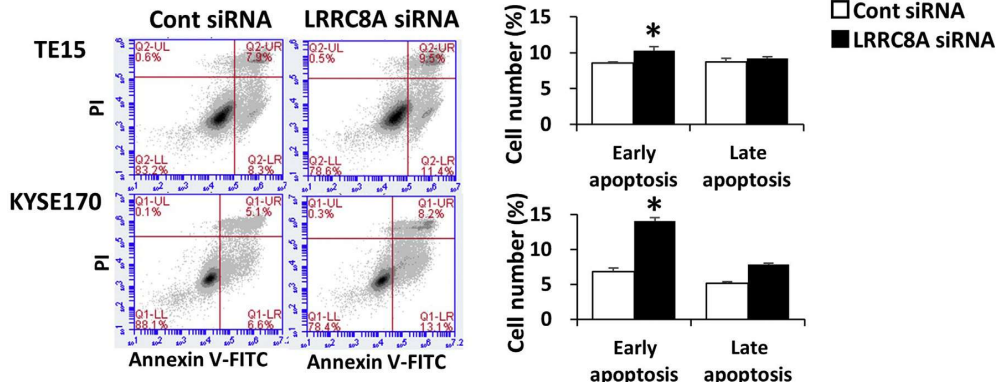


図 6 LRRC8A KD によるアポトーシス増強

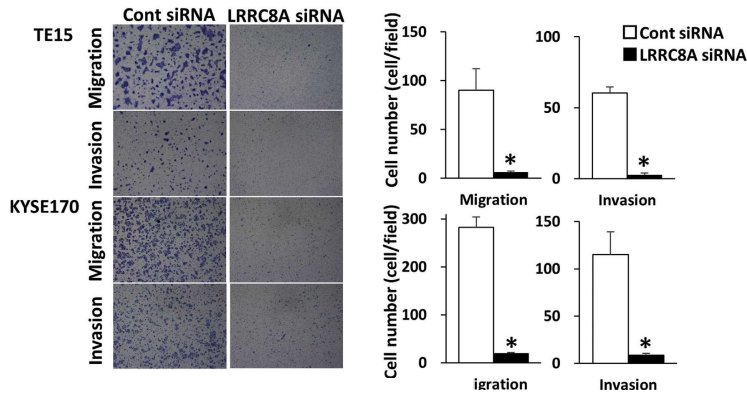


図 7 LRRC8A KD による細胞遊走・浸潤能抑

(3) LRRC8A siRNAを導入したTE15細胞株の遺伝子発現変化をmicroarrayにより網羅的に解析した。Ingenuity Pathway Analysisの結果では、G1/S checkpoint regulationに関与するp21やp27、E2F7や細胞接着に関与するMMPやIntegrinなどを含む遺伝子発現が変化した。同様の遺伝子発現変化は、KYSE170においても確認された(図8)。

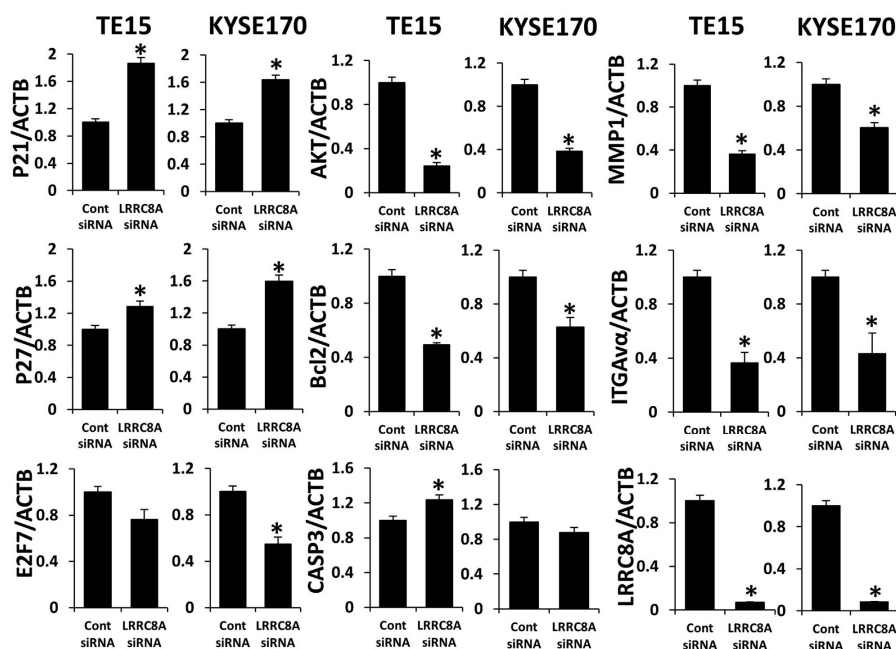


図8 LRRC8A KDと遺伝子発現変

(4, 5) 上部消化管癌細胞株(NUGC4)にLRRC8A siRNAをトランスフェクションし、低浸透圧刺激に対する反応性の解析を行った。LRRC8Aのノックダウンにより、調節性容積減少(RVD)が抑制された(図9)。更に、NUGC4細胞において、低温度刺激によりLRRC8A発現が低下すること(図10)、低温度刺激がRVD抑制を介して低浸透圧殺細胞効果を増強することを確認した。

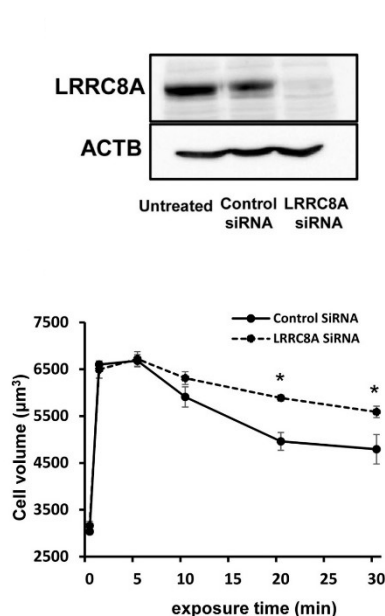


図9 LRRC8A KDとRVD

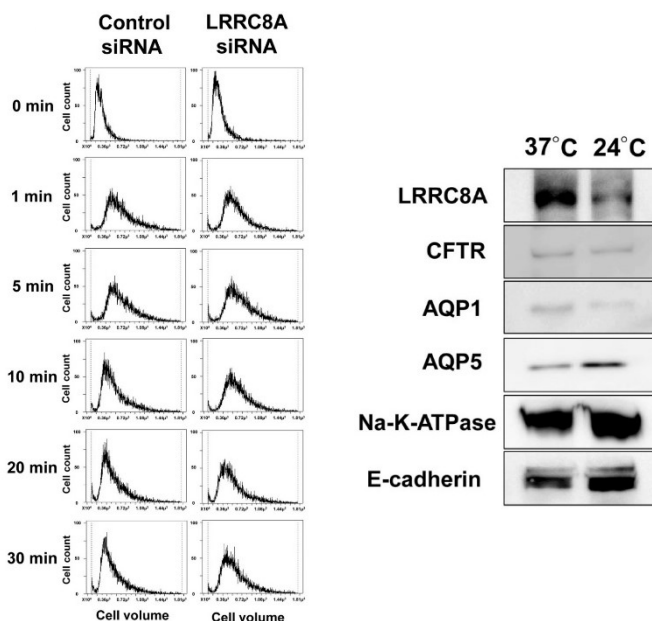


図10 低温度刺激とLRRC8A発現

以上より、食道扁平上皮癌におけるLRRC8Aを介する新たな腫瘍進展制御機構や、予後因子としての意義を明らかにし、バイオマーカーや治療標的としての可能性を示した。また、温度変化がLRRC8Aの発現変化を介してRVDを制御する機構を解明した。

これらの研究成果は英文論文にまとめて発表した(Am J Pathol. 2019, Int J Oncol. 2019)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shiozaki Atsushi, Katsurahara Keita, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ito Hiroshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Amlodipine and Verapamil, Voltage-Gated Ca ²⁺ Channel Inhibitors, Suppressed the Growth of Gastric Cancer Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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) 10.1245/s10434-021-09645-0	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 Shiozaki Atsushi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of Ion and Water Channels in the Cell Death and Survival of Upper Gastrointestinal Tract Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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) 10.3389/fcell.2021.616933	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 Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Fujiwara Hitoshi, Konishi Hirotaka, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Yamamoto Yusuke, Morimura Ryo, Ikoma Hisashi, Kuriu Yoshiaki, Kubota Takeshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 99
2. 論文標題 Clinical safety and efficacy of neoadjuvant combination chemotherapy of tranilast in advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e23633 ~ e23633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000023633	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 Matsumoto Yoshihisa, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Expression and Role of CFTR in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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) 10.1245/s10434-021-09752-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 Mitsuda Masato, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Functional Analysis and Clinical Significance of Chloride Channel 2 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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) 10.1245/s10434-021-09659-8	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 Katsurahara Keita, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 112
2. 論文標題 ANO9 regulates PD L2 expression and binding ability to PD 1 in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1026 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14796	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 Katsurahara Keita, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 27
2. 論文標題 ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3218 ~ 3230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-08368-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 Katsurahara Keita, Shiozaki Atsushi, Fujiwara Hitoshi, Konishi Hirotaka, Kudou Michihiro, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Morimura Ryo, Murayama Yasutoshi, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Kubota Takeshi, Nakanishi Masayoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical significance of the distance between the cricoid cartilage and upper edge of the tumor using PET-CT in cervical esophageal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	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) 10.3892/ol.2020.11901	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 Tanaka Yoshihiro, Murayama Yasutoshi, Matsumoto Tatsuya, Kubo Hidemasa, Harada Kyoichi, Matsuo Hisataka, Kubota Takeshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 20
2. 論文標題 Efficacy of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in a mouse model of esophageal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11943	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 Kurashima Kento, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 LRRC8A influences the growth of gastric cancer cells via the p53 signaling pathway	5. 発行年 2021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/s10120-021-01187-4	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 Kudou M, Shiozaki A, Yamazato Y, Katsurahara K, Kosuga T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 9
2. 論文標題 The expression and role of TRPV2 in esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52227-0.	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 Shiozaki A, Yamazato Y, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 55
2. 論文標題 Effect of low temperature on the regulation of cell volume after hypotonic shock in gastric cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 905-914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4853.	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 Katsurahara K, Shiozaki A, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 -
2. 論文標題 AN09 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	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) 10.1245/s10434-020-08368-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 Konishi T, Shiozaki A, Kosuga T, Kudou M, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E.	4. 巻 189
2. 論文標題 LRRC8A Expression Influences Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 1973-1985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.06.006.	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 Shiozaki A, Ariyoshi Y, Iitaka D, Kosuga T, Shimizu H, Kudou M, Konishi T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Ichikawa D, Otsuji E.	4. 巻 22
2. 論文標題 Functional analysis and clinical significance of sodium iodide symporter expression in gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastric Cancer.	6. 最初と最後の頁 473-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-0874-2.	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 Matsumoto T, Murayama Y, Matsuo H, Okochi K, Koshiishi N, Harada Y, Tanaka H, Takamatsu T, Otsuji E.	4. 巻 -
2. 論文標題 5-ALA-assistant automated detection of lymph node metastasis in gastric cancer patients.	5. 発行年 2020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/s10120-020-01044-w.	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 Matsumoto T, Niioka H, Kumamoto Y, Sato J, Inamori O, Nakao R, Harada Y, Konishi E, Otsuji E, Tanaka H, Miyake J, Takamatsu T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Deep-UV excitation fluorescence microscopy for detection of lymph node metastasis using deep neural network.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53405-w.	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 Takemoto K, Harada K, Toma A, Imura T, Ochiai T, Otsuji E.	4. 巻 47
2. 論文標題 Case of a 5mm Rectal Neuroendocrine Tumor(G1)with Lymph Node Metastasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 652-654
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 Shiozaki A, Hikami S, Ichikawa D, Kosuga T, Shimizu H, Kudou M, Yamazato Y, Kobayashi T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, Konishi E, Marunaka Y, Otsuji E	4. 巻 9
2. 論文標題 Anion exchanger 2 suppresses cellular movement and has prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 25993 ~ 26006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25417	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 Yamazato Yuzo, Shiozaki Atsushi, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotsuka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 9
2. 論文標題 Aquaporin 1 suppresses apoptosis and affects prognosis in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 29957 ~ 29974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25722	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 Kobayashi Toshiyuki, Shiozaki Atsushi, Nako Yoshito, Ichikawa Daisuke, Kosuga Toshiyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Marunaka Yoshinori, Otsuji Eigo	4. 巻 9
2. 論文標題 Chloride intracellular channel 1 as a switch among tumor behaviors in human esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23237 ~ 23252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25296	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 Harada Kyoichi, Murayama Yasutoshi, Kubo Hidemasa, Matsuo Hisataka, Morimura Ryo, Ikoma Hisashi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Tanaka Tohru, Otsuji Eigo	4. 巻 16
2. 論文標題 Photodynamic diagnosis of peritoneal metastasis in human pancreatic cancer using 5-aminolevulinic acid during staging laparoscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 821 ~ 828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8732	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 KONISHI TOMOKI, SHIOZAKI ATSUSHI, FUJIWARA HITOSHI, KONISHI HIROTAKA, TAKEMOTO KENICHI, KUDOU MICHIIRO, SHODA KATSUTOSHI, ARITA TOMOHIRO, KOSUGA TOSHIYUKI, MORIMURA RYO, MURAYAMA YASUTOSHI, KURIU YOSHIKI, IKOMA HISASHI, KUBOTA TAKESHI, NAKANISHI MASAYOSHI, OKAMOTO KAZUMA, OTSUJI EIGO	4. 巻 38
2. 論文標題 Comparison of Feeding Jejunostomy via Gastric Tube Versus Jejunum After Esophageal Cancer Surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4941 ~ 4945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12811	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 KATSURAHARA KEITA, SHIOZAKI ATSUSHI, FUJIWARA HITOSHI, KONISHI HIROTAKA, KUDOU MICHIIRO, SHODA KATSUTOSHI, ARITA TOMOHIRO, KOSUGA TOSHIYUKI, MORIMURA RYO, MURAYAMA YASUTOSHI, KURIU YOSHIKI, IKOMA HISASHI, KUBOTA TAKESHI, NAKANISHI MASAYOSHI, OKAMOTO KAZUMA, OTSUJI EIGO	4. 巻 38
2. 論文標題 Relationship Between Postoperative CRP and Prognosis in Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6513 ~ 6518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13016	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 Ogino Shinpei, Konishi Hirotaka, Ichikawa Daisuke, Matsubara Daiki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Kosuga Toshiyuki, Komatsu Shuhei, Shiozaki Atsushi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Otsuji Eigo	4. 巻 110
2. 論文標題 Glutathione S transferase Pi 1 is a valuable predictor for cancer drug resistance in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 795 ~ 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13896	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 Kudou Michihiro, Kosuga Toshiyuki, Kubota Takeshi, Okamoto Kazuma, Komatsu Shuhei, Shoda Katsutoshi, Konishi Hirotaka, Shiozaki Atsushi, Fujiwara Hitoshi, Arita Tomohiro, Morimura Ryo, Murayama Yasutoshi, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Nakanishi Masayoshi, Otsuji Eigo	4. 巻 25
2. 論文標題 Value of Preoperative PET-CT in the Prediction of Pathological Stage of Gastric Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1633 ~ 1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6455-0	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 Ogino Shinpei, Konishi Hirotaka, Ichikawa Daisuke, Hamada Junichi, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Komatsu Shuhei, Shiozaki Atsushi, Okamoto Kazuma, Yamazaki Sanae, Yasukawa Satoru, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 Detection of fusion gene in cell-free DNA of a gastric synovial sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 949 ~ 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v24.i8.949	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21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤俊治、塩崎敦、山里有三、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、森村玲、生駒久視、村山康利、栗生宜明、中西正芳、大辻英吾、
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるTRPV2発現の臨床病理学的意義についての検討
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 小西智規、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 膀胱癌幹細胞における4-aminopyridineの抗腫瘍効果について
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 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A) 発現と機能解析
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 葛原啓太、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAno9発現の意義
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 小林利行、塩崎敦、工藤道弘、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、小松周平、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、小西英一、大辻英吾。
2. 発表標題 ヒト食道扁平上皮癌におけるNa ⁺ /K ⁺ -ATPase発現と役割
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 満田雅人、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCLC-2 (Chloride Channel protein 2) 発現の意義
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 松本順久、塩崎敦、工藤道弘、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾。
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の発現の意義
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 中村慶、塩崎敦、小菅敏幸、山里有三、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 胃癌細胞の低浸透圧処理後容積変化における低温刺激の影響
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 小菅敏幸、塩崎敦、工藤道弘、飯高大介、小林利行、竹本健一、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、岡本和真、藤原斉、小松周平、市川大輔、大辻英吾。
2. 発表標題 低浸透圧による細胞容積制御を介した胃癌細胞へのバクリタキセル取り込み増強効果
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	Keita Katsurahara, Atsushi Shiozaki, Michihiro Kudou, Katsutoshi Shoda, Tomohiro Arita, Toshiyuki Kosuga, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yasutoshi Murayama, Takeshi Kubota, Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji.
2. 発表標題	High CD44 gastric cancer stem cells are suppressed by voltage gated Ca ²⁺ channel blocker.
3. 学会等名	第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yoshihisa Matsumoto, Michihiro Kudou, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Ryo Morimura, Yasutoshi Murayama, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji.
2. 発表標題	The development of novel targeted therapies to over-expressed ion transporters in esophageal cancer stem cells.
3. 学会等名	第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	塩崎敦、有吉要輔、小菅敏幸、工藤道弘、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題	胃癌におけるヨウ化ナトリウム共輸送体のIFNシグナルを介する腫瘍制御機構の解明
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	塩崎敦、工藤道弘、藤原斉、小西博貴、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題	食道癌幹細胞特異的に発現するion channelの同定と新規標的治療への応用
3. 学会等名	JDDW2018 (第16回日本消化器外科学会大会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 塩崎敦、樋上翔一郎、小菅敏幸、工藤道弘、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾.
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるAnion exchanger 2の細胞遊走能制御機構の解明
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葛原啓太、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌幹細胞に高発現する TRPV2 を標的とした新たな治療方法の開発
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 松本順久、塩崎敦、小林利行、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における Na ⁺ /K ⁺ -ATPase の発現意義
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 山里有三、塩崎敦、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における Aquaporin 1 の発現機能
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 小林利行、塩崎敦、名幸義人、小菅敏幸、庄田勝俊、有田智洋、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における CLIC1 の発現意義と機能解析
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 小西智規、塩崎敦、工藤道弘、庄田勝俊、有田智洋、小菅敏幸、小西博貴、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌における Leucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A) 発現の臨床的意義について
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 満田雅人、塩崎敦、山里有三、小菅敏幸、庄田勝俊、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾 .
2. 発表標題 胃癌細胞における低温刺激がもたらすRegulatory Volume Decrease (RVD) への影響 .
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 Atsushi Shiozaki, Yosuke Ariyoshi, Toshiyuki Kosuga, Michihiro Kudou, Katsutoshi Shoda, Tomohiro Arita, Hiroataka Konishi, Shuhei Komatsu, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Yoshinori Marunaka, Eigo Otsuji
2. 発表標題 Functional analysis and prognostic value of sodium iodide symporter (NIS) in gastric cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
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
研究 分担者	大辻 英吾 (Otsuji Eigo) (20244600)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究 分担者	塩崎 敦 (Shiozaki Atsushi) (40568086)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	

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