

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09218

研究課題名(和文) 肝癌幹細胞特異的RAB3Bを標的とした術後肝内再発抑制のための新規治療法開発

研究課題名(英文) Development of a novel therapy targeting liver cancer stem cell-specific RAB3B gene for prevention of postoperative intrahepatic recurrence

研究代表者

恒富 亮一 (Tsunedomi, Ryoichi)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10420514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞(CSC)は、発がん、再発、転移、治療抵抗性に重要な役割を果たすと考えられている。我々は、化学療法抵抗性と転移能を有するがん幹細胞様細胞(CSLC)の誘導に成功し、CSLCのこの表現型の原因となる遺伝子の探索・同定を行った。結果として、RAB3BがCSLCと予後不良の肝細胞癌の両方で発現が増加している遺伝子として同定された。スフェア形成、化学療法抵抗性、転移能などのCSLC表現型はRAB3B発現に依存し、RAB3BはCSLCでのエクソソーム分泌に関与することが示された。本研究によって、RAB3Bは、CSLCの化学療法抵抗性と転移能において、重要な役割を担っている可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、肝癌幹細胞様細胞(cancer stem-like sphere cell; CSLC)のsphere形成能、化学療法抵抗性や転移能において、RAB3Bのアップレギュレーションが重要な役割を担っていることが示された。癌の転移・再発において重要な役割を果たす癌幹細胞に対する有望な治療標的としてRAB3Bが有望であることを示唆する学術的・社会的に意義ある成果を得た。

研究成果の概要(英文)：To development of targeting therapy against cancer stem-like cells (CSLCs), we examined therapy resistance of CSLCs and identified a responsible gene for the CSLC phenotype. Human hepatoma cell line SK-HEP-1 was used for CSLC induction with a unique medium. To assess the chemoresistance and liver metastasis, MTS assay and splenic injection were performed. Expressional analyses were performed using RNA-seq, qPCR, flow-cytometry, and ELISA. The obtained CSLCs showed increased chemoresistance and metastatic potentials. A RAB3B was identified as an up-regulated gene in both CSLCs and poor prognostic HCCs by RNA-seq. RAB3B-KD cells showed altered CSLC phenotypes such as sphere formation, cell cycle, chemoresistance, and metastatic potentials, and those were rescued by RAB3B complementation. Increased exosome secretion in CSLCs were not observed in the RAB3B-KO cells. It was suggested that the up-regulation of RAB3B plays important roles in CSLCs.

研究分野：腫瘍学

キーワード：癌

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌 (HCC) は多中心性発癌に加えて、肝内転移によって再発率の高い予後不良な癌種である。近年、上皮間葉系移行 (EMT) や癌幹細胞 (CSC) が転移・再発に重要と考えられている (Yang J et al., Cell, 2004, Li F et al., Cancer Res., 2007)。CSC は、抗癌剤・放射線治療に対する抵抗性を有しており、癌の根治のためには CSC を標的にした治療法が必要であり、CSC のマーカー探索や機能解析が盛んに行われてきた。HCC においても、細胞株から side-population (SP) 画分や、CD133 等を CSC マーカーとして分離が行われてきた (Chiba T et al., Hepatol., 2006)。乳癌においては、EMT を起こした癌細胞が CSC 様の表現型を示すことが報告され (Mani SA et al., Cell, 2008)、CSC 自身の不均一性 (heterogeneity) や分化した癌細胞から CSC への plasticity (可塑性) に対する認識が広まってきた (図 1)。また、CSC の治療抵抗性には免疫療法に対する抵抗性も提唱されているが、詳細な解析は成されていないのが現状であった。

本研究は、「予後不良な HCC に対して有望な治療標的 (転移・再発機構) は何か」との問いに対して、これまでの研究から CSC 転移能と関連すると同定した *RAB3B* (RAB3B, member RAS oncogene family) について解析を進めることで、癌転移機構の詳細を明らかにすることで、転移抑制のための治療法の開発を目指した。

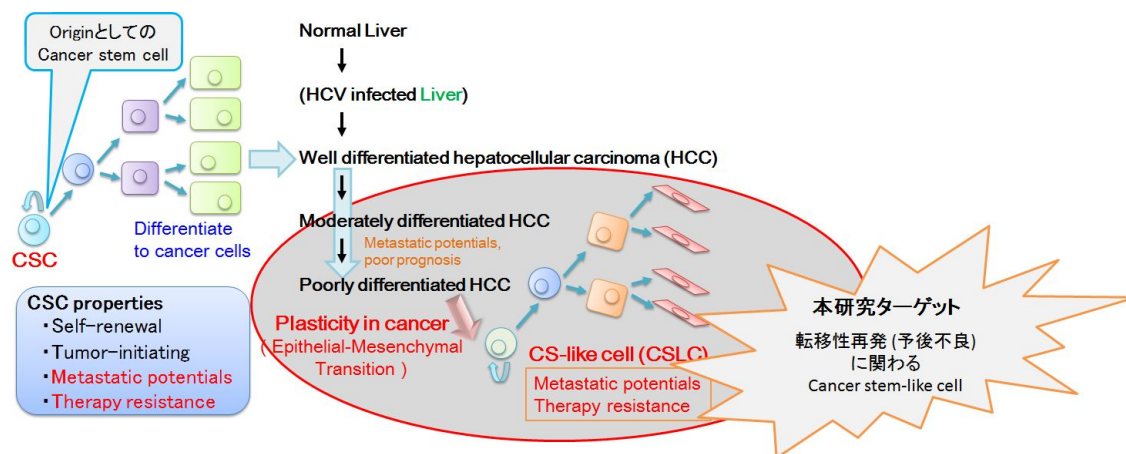


図 1. 癌細胞における癌幹細胞様性質の獲得.

## 2. 研究の目的

本研究は、肝癌の術後再発抑制を目的とし、Cancer stem-like sphere cell (CSLC) を誘導・解析することで、治療抵抗性及び転移・再発の抑制に結びつけるものである。転移性再発の原因となる CSLC に有効な治療法を開発することで、適切な外科的治療切除後の癌転移・再発の不安を取り除く。

癌幹細胞 (CSC) を研究するためには、細胞集団内に僅かに存在する CSC を研究材料とする必要がある。我々は、消化器癌 (膵癌、肝癌、胃癌、大腸癌) における CSLC の誘導・濃縮方法を独自に考案し (特許 6090735)、従来、細胞集団から数%しか分離できなかった CSLC を高効率に誘導・濃縮し、様々解析を進めてきた。独自の CSLC 誘導法を用いることで、肝癌 CSLC は種々の抗癌剤耐性を示し、細胞周期における休眠、薬剤排出亢進、活性酸素種産生抑制による薬剤耐性機構の特徴を備えることを明らかとした (Hashimoto N, Tsunedomi R, et al., BMC Cancer, 2014)。多くの CSC 研究は、このような治療抵抗性や造腫瘍能に着目している。本研究は、単なる造腫瘍能評価の皮下腫瘍形成だけでなく、経門脈的肝腫瘍形成を評価し、誘導した CSLC は肝転移能亢進を示すと確認したことから (Nishiyama M, Tsunedomi R, et al., Cancer Sci., 2018)、癌の悪性化に伴って出現する CSLC における転移能に着目し、転移能抑制法を研究している。本邦の大手製薬企業各社は、腫瘍縮小効果を主眼に研究を進めているため、困難な転移抑制剤の開発は敬遠されている。我々は、転移抑制に癌免疫療法の適用を考えているが、CSC は免疫監視も逃れていると考えられている (Bruttel SV and Wischhusen J, Front Immunol., 2014)。実際、我々の CSLC においても PD-L1 発現亢進等が確認された。我々の大量調製可能な CSLC における免疫逃避機構を解析することで、転移抑制のための新たな免疫療法の確立が期待される。

CSLC に対する様々な機能解析や抗癌剤スクリーニングから、CSLC 特異的分子候補を得て知的財産の創出に至っている (特願 2015-016586, 特願 2017-157349, 特願 2018-173611)。次世代シーケンサーやマイクロアレイ、質量分析解析から、肝癌 CSLC における発現プロファイル、さらに臨床サンプルとの統合解析から、肝癌 CSLC 特異的遺伝子を得ており、この内の一つ RAB3B は CSLC にて発現亢進が見られるだけでなく、術後 1 年以内の血行性転移再発肝細胞癌症例でも発現亢進が見られ、その発現の減弱化により、CSLC の特徴である浮遊 Sphere 細胞

の形成不全、CSLC にて獲得した肝転移能や抗癌剤耐性の減弱 (図 2) を示す結果を得ていた。本研究では、CSC 表現型と関連する RAB3B を中心に転移性 CSC に対する治療コンセプトの確立を目指した。

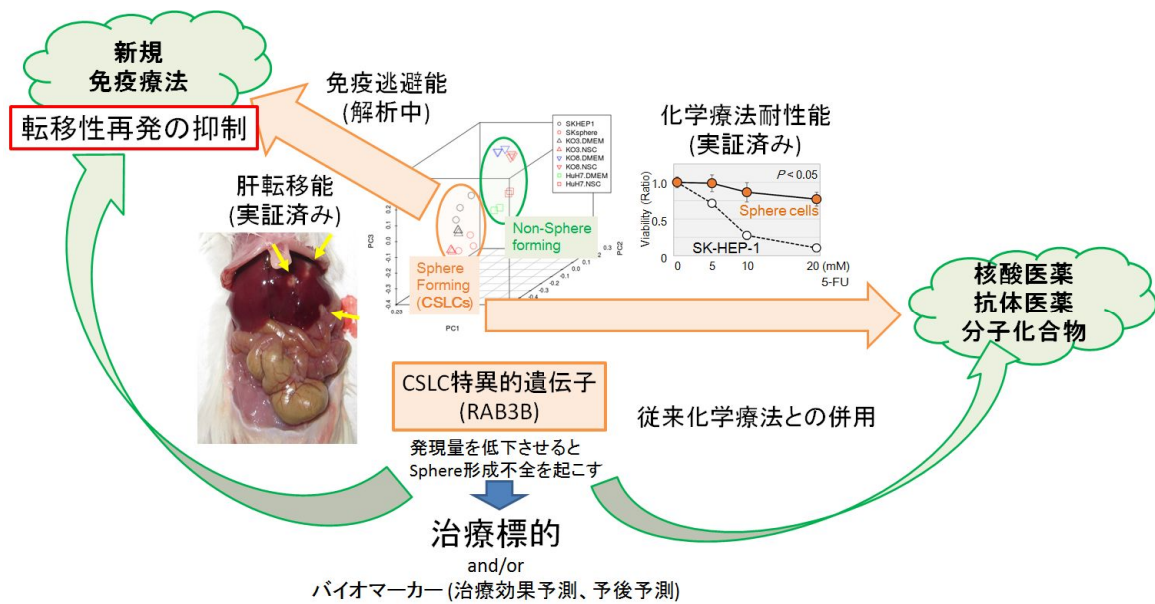


図 2 . CSLC 特異的遺伝子による新規肝癌治療 .

### 3 . 研究の方法

これまでに独自の特殊培養によって、脱分化型由来 HCC 細胞株からの CSC 様細胞 (CSLC) の誘導を達成している。得られた CSLC は、in vitro での抗癌剤抵抗性やマウスにおける高い肝転移能を示した。肝癌細胞株 SK-HEP-1 派生株として sphere 形成株 (Control 株)、RAB3B 片アレルノックアウトによる sphere 形成不全株 (KO 株)、偶発的に得られた sphere 形成促進株 (Sp 株) を得ており、これらを用いて解析を行った。誘導 CSLC は癌細胞から CSC への plasticity を示すものであり、転移・再発の原因となる CSC であるとの仮説に基づき、以下の解析を行った。

ヒト肝癌細胞株 SK-HEP-1 を用い、独自の Sphere 誘導培地を用いて CSLC を誘導し、HuH-7 細胞を非 Sphere 形成細胞として同条件で使用した。RNA-sequencing を行った後、定量的 RT-PCR とウェスタンブロッティングで検証した。ノックアウト実験は CRISPR-Cas9 によるゲノム編集で行い、レスキュー実験は発現プラスミドベクターで行った。ゲノム編集によるノックアウトは monoallelic knockout 株であったので、ノックダウン株として用いた。抗癌剤存在下での MTS アッセイによる細胞生存率により抗癌剤耐性を評価した。重度免疫不全マウスの脾臓に細胞を注入し、肝腫瘍形成頻度を調査することで肝転移能を評価した。培地中のエキソソームの定量は、ELISA 法を用いて行った。

### 4 . 研究成果

定量的 RNA-seq 解析を用いて、球状化 SK-HEP-1 と非球状化 HuH-7 細胞における包括的 mRNA レベルを比較し、さらに、ヒト HCC とその周辺肝組織標本における mRNA レベルも比較した。その結果、SK-HEP-1 株における Sphere 誘導条件下とコントロール培養下との間でカウントに有意な変動を示した遺伝子 (DEGs) は 1471 個あった。Sphere 形成能を持たない HuH-7 細胞の mRNA レベルを考慮すると、755 個の遺伝子が Sphere 形成能を持つ SK-HEP-1 細胞における特異的 DEGs として同定された。さらに手術後の再発に関しても同様にスクリーニングし、HCC 検体における再発に関する DEGs として 435 遺伝子が同定された。

上記の DEG のうち、7 つの遺伝子 (ATP6V0D2、C5orf30、LOC344887、PBLD、RAB3B、STRIP2、TKFC) は細胞株と HCC 検体を用いたスクリーニングの両方で共通していた。RAB3B は Sphere 形成で mRNA レベルが上昇し、細胞株と臨床検体の両方で豊富に見られたことから、RAB3B に着目し、qRT-PCR でも発現を確認した。

SK-HEP-1 細胞から CRISPR/Cas9 システムを用いて、RAB3B-KD クローンを作製した。RAB3B-KD 細胞は、Sphere 誘導培地においても RAB3B mRNA の発現が減少していた。さらに、RAB3B-KD 細胞における RAB3B 発現の低下は、pRAB3B のトランスフェクションにより回復した。同様に、Sphere 誘導培地における RAB3B の誘導は、RAB3B-KD 細胞で減少し、プラスミドベクターによりその発現がレスキューされた (図 3a,b)。

RAB3B 発現の減少に加えて、RAB3B-KD 細胞は不十分な Sphere 形成を示し、これは外因性

RAB3B 発現 RAB3B-KD 細胞で強化された (図 3c,d,e)。Sphere 誘導条件における SK-HEP-1 細胞は、G0/G1 停止を示した。Sphere 誘導条件では、RAB3B-KD 細胞は G0/G1 期に  $67.3\% \pm 0.5\%$ 、S 期に  $3.6\% \pm 0.1\%$ 、G2/M 期に  $29.1\% \pm 0.3\%$  と細胞周期分布が見られた。このことから、同一培養条件の SK-HEP-1 細胞と比較して、Sphere 誘導条件の RAB3B-KD 細胞は G2/M 期にある割合が増加していることが示された。また、Sphere 誘導条件における KD/pRAB3B 細胞の細胞周期分布は、同一条件における SK-HEP-1 細胞と同様であった。対照培養条件では、RAB3B-KD 細胞は、SK-HEP-1 細胞と比較して S 期集団の増加を示した。

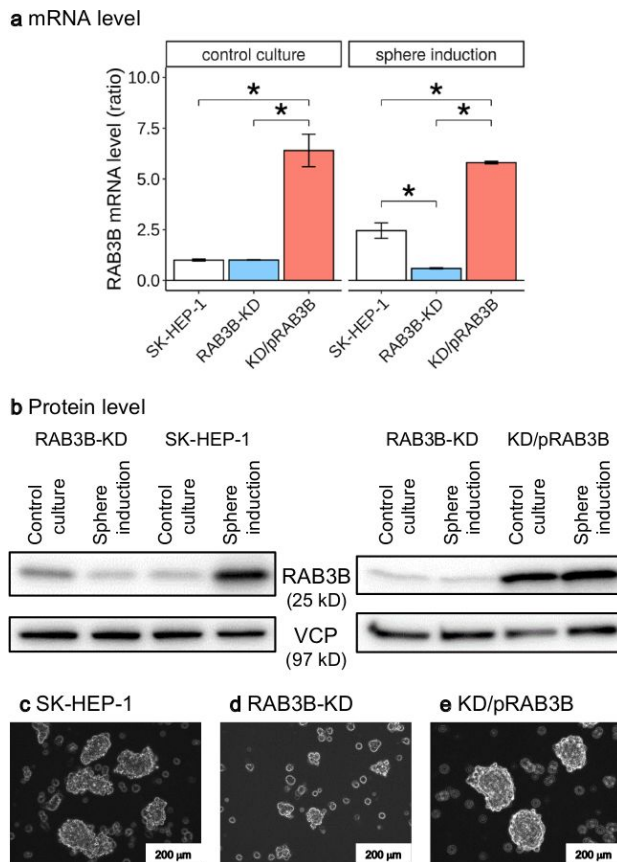


図 3 . RAB3B 発現と Sphere 形成能 .

Sphere 誘導条件では、SK-HEP-1 細胞は、対照条件と比較して、試験した抗がん剤存在下で生存率が増加した。RAB3B-KD 細胞は、Sphere 誘導条件下において、いずれの薬剤の存在下でも、親 SK-HEP-1 細胞およびレスキュー株と比較して生存率が減少した。対照条件では、5-FU、ドキソルビシン、イリノテカン存在下で、RAB3B 改変細胞の生存率の低下と回復が観察された。

RAB3B-KD 細胞の肝臓への転移能を検討した。NRG マウスの脾臓に  $1 \times 10^3$  個のスフィア細胞を注入すると、同じ数の親 SK-HEP-1 細胞を注入した場合と比較して肝腫瘍の発生頻度が増加したのとは逆に、スフィア誘導を行った RAB3B-KD 細胞は、通常培養した細胞と比較して肝転移能の増加は認められなかった。

SK-HEP-1 細胞では、Sphere 誘導培地において、対照培地と比較して、エクソソーム量の有意な増加が観察された。RAB3B-KD 細胞では、Sphere 誘導培地においてエクソソーム数は増加しなかった。また、KD/pRAB3B 細胞では、SK-HEP-1 細胞の場合と同様に Sphere 誘導下でのエクソソーム放出の増加が見られた。さらに、エクソソーム阻害剤である GW4869 (最終濃度  $5 \mu\text{M}$ ) の添加により、試験したすべての条件でエクソソーム放出が抑制され、SK-HEP-1 細胞および KD/pRAB3B 細胞の Sphere のサイズは、GW4869 の存在下では、非存在下に比べて有意に小さかった (図 4)。

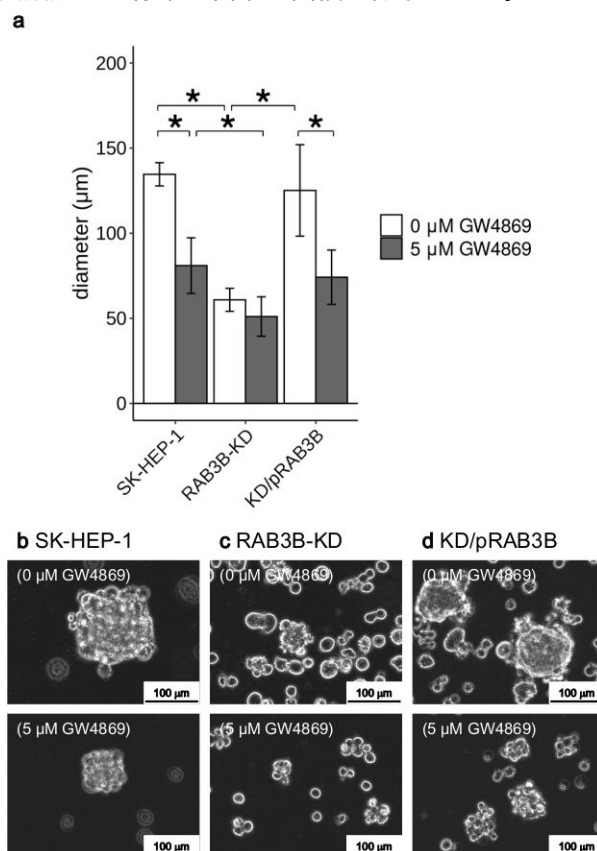


図 4 . Sphere 形成に対するエクソソーム阻害剤の影響 .

CSLC 表現型に対する RAB3B 発現の影響を網羅的に調べるため、親細胞である SK-HEP-1 に加

え、RAB3B-KD 細胞および KD/pRAB3B 細胞を用いて RNA-seq 解析を行った。1. スフィア誘導条件での発現がコントロール条件と比較して変化している、2. RAB3B 過剰発現構成細胞での発現が SK-HEP-1 細胞と比較して変化している、3. RAB3B ノックダウン条件ではスフィア誘導、コントロールともに発現が変化しているという条件に基づいてスクリーニングを行った。スクリーニングの結果、スフィア誘導条件下で特異的な発現を示し、その発現が RAB3B の発現と関連する 13 遺伝子が得られ、qRT-PCR による検証を通過したのは 5 遺伝子( ABCG2、APOE、LEPR、LXN、TSPAN13 )であった。ABCG2 はこの 5 つの遺伝子のうちの 1 つであり、Sphere 誘導条件下の SK-HEP-1 細胞では、コントロール培養に比べて ABCG2 の発現が増加した。一方、RAB3B-KD 細胞では、Sphere 誘導条件、コントロール条件ともに、ABCG2 の発現は SK-HEP-1 細胞のそれよりも低く、KD/pRAB3B 細胞では発現の減少が回復した。LXN と TSPAN13 の発現変動の傾向は、ABCG2 における傾向と同様であった。APOE、LEPR、RAB3B の発現は、Sphere 誘導条件下で有意な差を示したが、コントロール条件下では差がなかった。

以上より、RAB3B のアップレギュレーションは、CSLC の化学療法抵抗性と転移能に重要な役割を担っている可能性が示された (Tsunedomi R, et al., BMC Cancer, 2022)。RAB3B は、癌の転移・再発において重要な役割を果たす癌幹細胞に対する有望な治療標的であることが、本研究によって示唆された。

#### <引用文献>

- Bruttel SV and Wischhusen J, Cancer stem cell immunology: key to understanding tumorigenesis and tumor immune escape? *Front Immunol.* 2014;5:360.
- Chiba T et al., Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology.* 2006;44:240-51.
- Hashimoto N, Tsunedomi R, et al., Cancer stem-like sphere cells induced from dedifferentiated hepatocellular carcinoma-derived cell lines possess the resistance to anti-cancer drugs *BMC Cancer.* 2014;14:722.
- Li F, et al., Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res.* 2007;17:3-14.
- Mani SA, et al., The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008;133:704-15.
- Nishiyama M, Tsunedomi R, et al., Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells. *Cancer Sci.* 2018;109:1101-1109.
- Tsunedomi R, et al., Elevated expression of RAB3B plays important roles in chemoresistance and metastatic potential of hepatoma cells. *BMC Cancer.* 2022;22:260.
- Yang J, et al., Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell.* 2004;117:927-39.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Kimura Yuta, Nishiyama Mitsuo, Fujiwara Nobuyuki, Matsukuma Satoshi, Kanekiyo Shinsuke, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of RAB3B plays important roles in chemoresistance and metastatic potential of hepatoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-09370-1	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 Elbadawy Mohamed, Hayashi Kimika, Ayame Hiromi, Ishihara Yusuke, Abugomaa Amira, Shibutani Makoto, Hayashi Shim-Mo, Hazama Shoichi, Takenouchi Hiroko, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Suzuki Nobuaki, Nagano Hiroaki, Shinohara Yuta, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Usui Tatsuya, Sasaki Kazuaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112043 ~ 112043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112043	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 Yamagata Hirotaka, Kobayashi Ayumi, Tsunedomi Ryouichi, Seki Tomoe, Kobayashi Masaaki, Hagiwara Kosuke, Chen Chong, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Optimized protocol for the extraction of RNA and DNA from frozen whole blood sample stored in a single EDTA tube	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96567-2	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 Fujiwara Yasuhiro, Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Matsukuma Satoshi, Fujiwara Nobuyuki, Nishiyama Mitsuo, Kanekiyo Shinsuke, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Pancreatic Cancer Stem-Like Cells With High Calreticulin Expression Associated With Immune Surveillance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 405 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001772	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 Fujimoto Takuya, Tsunedomi Ryouichi, Matsukuma Satoshi, Yoshimura Kiyoshi, Oga Atsunori, Fujiwara Nobuyuki, Fujiwara Yasuhiro, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Suzuki Nobuaki, Kobayashi Shogo, Hazama Shoichi, Eguchi Hidetoshi, Nagano Hiroaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Cathepsin B is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells and is associated with patients' surgical outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12291	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 Yamada Kensuke, Hazama Shoichi, Suzuki Nobuaki, Xu Ming, Nakagami Yuki, Fujiwara Nobuyuki, Tsunedomi Ryouichi, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Matsukuma Satoshi, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Kanekiyo Shinsuke, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Ueno Tomio, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Siglec-7 is a predictive biomarker for the efficacy of cancer vaccination against metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12271	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 Nakashima-Nakasuga Chiyo, Hazama Shoichi, Suzuki Nobuaki, Nakagami Yuki, Xu Ming, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Fujiwara Nobuyuki, Matsukuma Satoshi, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Kanekiyo Shinsuke, Shindo Yoshitaro, Maeda Noriko, Tsunedomi Ryouichi, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Yoshino Shigefumi, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum LOX-1 is a novel prognostic biomarker of colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01673-2	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 Elbadawy Mohamed, Yamanaka Megumi, Goto Yuta, Hayashi Kimika, Tsunedomi Ryouichi, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki, Yoshida Toshinori, Shibutani Makoto, Ichikawa Ryo, Nakahara Junta, Omatsu Tsutomu, Mizutani Tetsuya, Katayama Yukie, Shinohara Yuta, Abugomaa Amira, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, et al.	4. 巻 237
2. 論文標題 Efficacy of primary liver organoid culture from different stages of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119823 ~ 119823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.119823	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 Tsunedomi Ryouichi、Yoshimura Kiyoshi、Suzuki Nobuaki、Hazama Shoichi、Nagano Hiroaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical implications of cancer stem cells in digestive cancers: acquisition of stemness and prognostic impact	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1560 ~ 1577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-01968-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 Elbadawy M、Usui T、Mori T、Tsunedomi R、Hazama S、Nabeta R、Uchide T、Fukushima R、Yoshida T、Shibutani M、Tanaka T、Masuda S、Okada R、Ichikawa R、Omatsu T、Mizutani T、Katayama Y、Noguchi S、Iwai S、Nakagawa T、Shinohara Y、Kaneda M、Yamawaki H、Sasaki K	4. 巻 110
2. 論文標題 Establishment of a novel experimental model for muscle invasive bladder cancer using a dog bladder cancer organoid culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2806 ~ 2821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14118	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 治療抵抗性肝癌幹細胞様 Sphere 細胞における RAB3B の役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 肝転移能亢進を示す肝癌幹細胞における免疫逃避
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 木村祐太、恒富亮一
2. 発表標題 肝癌細胞株から誘導したがん幹細胞様細胞の免疫逃避能に関する研究
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 肝癌幹細胞におけるRAB3Bの機能解析
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 抗がん剤耐性・転移能亢進を示す肝癌幹細胞における免疫逃避機構の検討
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 誘導癌幹細胞における免疫逃避機構の検討
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 個別化医療に向けた免疫原性を示すネオアンチゲンペプチドの同定
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 治療抵抗性肝癌幹細胞様Sphere細胞におけるRAB3B遺伝子
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 Cancer stem-like phenotypes including immune surveillance and its responsible genes in induced liver cancer stem-like cells
3. 学会等名 ESMO Asia Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新藤芳太郎
2. 発表標題 ネオアンチゲンを標的としたがんワクチン療法の開発
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 恒富亮一
2. 発表標題 RAB3B gene was identified as a gene involved in induced cancer stem-like sphere 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 恒富亮一
2. 発表標題 肝転移能亢進を示す肝癌幹細胞におけるRAB3Bの特性
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 癌幹細胞特異的遺伝子として同定された RAB3B の転移能 及び抗癌剤耐性への影響
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 High Tumor Mutation Burden を示す転移性大腸癌症例における免疫応答
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 恒富亮一
2. 発表標題 抗癌剤耐性を示す肝癌幹細胞における RAB3B の特性
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 新藤芳太郎
2. 発表標題 ネオアンチゲンを標的とした膵癌免疫療法の開発
3. 学会等名 第36回日本胆膵病態・生理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新藤芳太郎
2. 発表標題 ネオアンチゲンをターゲットとした膵癌免疫療法の開発
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019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	新藤 芳太郎  (Shindo Yoshitaro)  (70749811)	山口大学・大学院医学系研究科・助教    (15501)	

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