

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07584

研究課題名(和文) 膵発癌モデルを用いたVCAM-1阻害による膵癌の全身病態制御機序の解明

研究課題名(英文) Control of systemic progression of pancreatic cancer by blocking VCAM-1: a study of genetically-engineered mouse model

研究代表者

水野 卓 (Mizuno, Suguru)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30771050

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)：最難治癌の膵癌の予後不良因子に癌関連血栓症がある。我々が樹立した遺伝子改変膵発癌モデルマウスには血栓塞栓症も高頻度に生じ、本モデルで接着因子VCAM-1を阻害すると膵癌マウスの生存期間が劇的に延長したため、その機序として全身の血栓症の抑制の寄与を本モデルにおけるVCAM-1ノックアウトにより検証することを計画した。しかしCOVID-19流行の影響でマウスの交配は途上である。VCAM-1の阻害により血栓症の全身への進展が抑制され、また血中VCAM-1、ANPはヒト膵癌患者でも血栓発症前から上昇し、VCAM-1阻害療法の高危険群および対象患者の選択の有用なバイオマーカーとなると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最難治癌である膵癌において予後改善効果が期待できるVCAM-1阻害療法の機序として、予後不良因子である癌関連血栓症の進展を抑制することを見出し、血漿VCAM-1、ANP値が癌関連血栓症の高危険群およびVCAM-1阻害療法の対象患者選択のバイオマーカーとなる可能性を示した。実臨床に多い切除不能状態の進行膵癌患者においても予後を大きく改善させる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is the most lethal cancer. One of the poor prognostic factor is cancer-associated thromboembolism(CAT). We have established a genetically-engineered mouse model of pancreatic cancer that can recapitulate human disease. The model also frequently develops CAT. Treatment of the model with VCAM-1 neutralizing antibody strikingly prolonged the survival, which suggested that inhibition of CAT might have contributed to the prognosis. To clarify the underlying mechanisms, VCAM-1 knockout in the model was planned, however, due to the COVID-19 pandemic, crossing the mice is still ongoing. Instead, we found that VCAM-1 blockade prevented the systemic progression of CAT. In addition, advanced pancreatic cancer patients with CAT showed significantly high level of plasma VCAM-1 and ANP even before the CAT onset, which indicated that these can be promising biomarkers for defining the high risk group of CAT and for the patient selection to be treated with VCAM-1 inhibition therapy.

研究分野：消化器内科学 膵癌

キーワード：膵癌 がん微小環境 がん関連血栓塞栓症 VCAM-1 ANP

## 1. 研究開始当初の背景

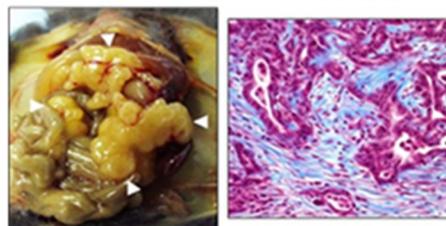
### (1) 膵癌は最難治癌であり、その難治性には癌微小環境が寄与している

近年、膵癌は年々増加し、日本人の癌死の第4位を占めるに至っている。その予後は5年生存率10%程度と依然として極めて不良な最難治癌であり、膵癌の病態の解明と予後改善につながる治療法の開発は unmet medical needs の最たるものといえる。膵癌は、間質に富み線維化が著明な癌微小環境が特徴的であり、腫瘍間質相互作用が病態において大きな比重を占めると考えられる。ただし、この癌の微小環境は癌促進的要素のみではなく、膵癌の間質の volume を減らすことが逆に癌の悪性度を高め生命予後を悪化させるという報告もなされ(Ozdemir 他, Cancer Cell 2014; Rhim 他, Cancer Cell 2014)、癌微小環境の複雑さが再認識されている。

### (2) ヒト膵癌を最もよく近似するマウス発癌モデル

我々は、膵臓特異的な変異型  $Kras^{G12D}$  発現 + TGF- $\beta$  II 型受容体(Tgfbr2)ノックアウトによる膵発癌モデルマウス(Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup>)を樹立しており、本モデルは、著明な間質の増生を伴う分化型管状腺癌を全例に生じ、ヒト膵癌の組織像の特徴をよく再現し、生存期間中央値59日という短期間で癌死に至った(Ijichi 他, Genes Dev 2006, 図1)。一方、他の遺伝子改変マウスモデルで報告された未分化な腫瘍組織型の混在(Aguirre 他, Genes Dev 2003; Hingorani 他, Cancer Cell 2005)はみられず、我々の Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> はヒト膵癌の組織像に最も近いモデルといえる。このような遺伝子改変モデルでは、膵癌の発癌過程の再現とともに癌の微小環境も免疫系を含めて intact であり、癌微小環境を含めた膵癌の病態解明および新規治療の検討に有用と考えられる。我々はこれまでも本モデルを用いて、膵癌の微小環境に着目し、腫瘍間質相互作用における CXC ケモカインシグナルやプロモドメイン蛋白の病態への関与とそれを標的とした治療の有効性を明らかにしてきた(Ijichi 他, J Clin Invest 2011; Yamamoto 他, Oncotarget 2016, Sano 他, Oncogenesis 2019)。

図1 Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup>の膵癌像



### (3) 細胞接着因子 VCAM-1 と膵癌との接点

VCAM-1 は活性化した血管内皮に発現する細胞接着因子として知られるが、近年、乳癌細胞が発現した VCAM-1 がマクロファージや破骨細胞前駆細胞との相互作用から癌の転移、再発に寄与することが報告される(Chen 他, Cancer Cell 2011; Lu 他, Cancer Cell 2011)など、癌の微小環境における重要性が示唆されている。膵癌においても VCAM-1 高発現の膵癌細胞は増殖能・浸潤能が高く、膵癌切除例における VCAM-1 高発現群は術後の予後が不良であることが報告された(Ye 他, Cell Death Dis 2018)。

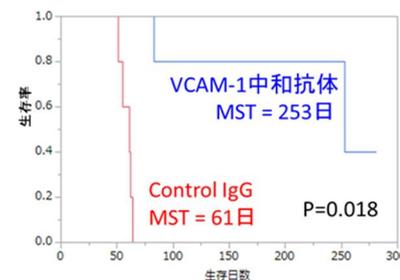
### (4) VCAM-1 は、膵癌の gemcitabine 抵抗性と予後に関わる重要な標的分子と考えられる

我々は、平成 26-28 年度基盤研究 C「膵癌の治療奏功性・抵抗性における VCAM-1 の機能解析と臨床における有用性(研究代表者:高橋良太、研究分担者:伊地知秀明)」および平成 28-30 年度基盤研究 C「膵癌の予後に寄与する VCAM-1 分子標的治療の効果と生体内での作用機序の検討(研究代表者:水野卓、研究分担者:伊地知秀明)」において、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup>膵発癌マウスを用いて VCAM-1 と膵癌の関わりを検討してきた。VCAM-1 は、Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup>膵発癌マウスに膵癌の標準治療薬 gemcitabine を投与した際に血中濃度が上昇する可溶性分子として見出され、この可溶性 VCAM-1 は膵癌細胞の増殖には直接影響せず、微小環境を介して腫瘍増殖を有意に促進した。また、膵癌細胞が産生する VCAM-1 がマクロファージの腫瘍内浸潤を亢進させ、gemcitabine 抵抗性に寄与することが示唆された。さらに、gemcitabine 治療を受けた膵癌患者 56 名の検討で、治療 1 か月後の血中 VCAM-1 増加群は、減少群に比べ全生存・無増悪生存とも有意に不良であり、無増悪生存については独立した予後不良因子であった(Takahashi 他, Sci Rep 2020)。

(5) VCAM-1 阻害により膵癌マウスの生存が劇的に延長し、膵癌微小環境における免疫炎症系細胞浸潤の変化と血管新生阻害の関与が示唆される

本膵発癌モデルマウスに対し VCAM-1 中和抗体投与を行ったところ、gemcitabine-free の条件下においても図 2 のように劇的な生存延長効果がみられ (生存期間中央値: 中和抗体投与群 253 日 v.s. 対照群 61 日,  $p=0.0018$ ,  $n=各 5$ ) VCAM-1 阻害には gemcitabine 抵抗性の解除のみではない新規作用機序の存在も示唆された。中和抗体投与群にも膵癌は形成されており、担癌状態でありながらこれだけの長期生存を達成することがわかった。中和抗体投与群では、腫瘍内に浸潤するマクロファージおよび好中球の浸潤が減少しており、炎症による癌促進作用が阻害され、血管新生も抑制されており、癌細胞の脈管への微小浸潤も減少していた。このように VCAM-1 阻害は、癌微小環境を変化させて膵癌の進展を阻害していることが示唆された。

図2 VCAM-1中和抗体投与: 生存曲線



### (6) 血栓塞栓症は膵癌の独立した予後不良因子である

近年、種々の癌で癌関連血栓塞栓症 (cancer-associated thromboembolism, CAT) が予後不良因子として注目されている。膵癌は、CAT の頻度が高い癌種であり、自験例でも CAT 発症後の生命予後は 65 日と厳しく、独立した予後不良因子であった (Ishigaki 他, Pancreas

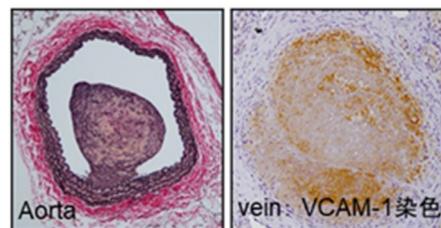


図3 膵癌関連血栓塞栓症の形成

2017)。我々の用いる  $Kras+Tgfr2^{KO}$  膵発癌モデルは、経過中に高頻度に CAT を呈し、腹部大動静脈の血栓形成 (図 3 左・中) により両下肢麻痺を呈すると 24 時間以内に死亡する。本モデルは膵癌 CAT のモデルでもあることがわかった。形成された血栓内には VCAM-1 の強い染色性が示され (図 3 右)、VCAM-1 の CAT 発症機序への関与が示唆されている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌において VCAM-1 を阻害することが、膵癌 CAT の発症を抑制し、全身における病態の進展を制御し、膵癌の生命予後に寄与するという事を明らかにすることである。そのために、膵癌 CAT を発症する  $Kras+Tgfr2^{KO}$  膵発癌モデルを用いて、VCAM-1 阻害による CAT 抑制効果の詳細を検討する。これまでの検討から、この可溶性 VCAM-1 の産生・分泌の主たるソースは膵癌細胞と考えられるため、本研究では、本膵発癌モデルにおいて膵癌細胞特異的 VCAM-1 ノックアウトも行い、生体内で CAT の抑制状況や、生存へのインパクトを検証し、VCAM-1 阻害治療における生体内での機序を明らかにすることも目的とした。

## 3. 研究の方法

### $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵発癌モデルにおける VCAM-1 中和抗体投与による血栓症抑制効果

・本モデルを 2 群に分け (各群  $n=6$ ) VCAM-1 中和抗体群には Southern Biotech 社の Rat anti-mouse CD106 (VCAM-1) を、control IgG (対照) 群には BioLegend 社の purified Rat IgG1k を、7 週齢から週 3 回、いずれも  $50 \mu\text{g}/\text{body}$  の 1 日 1 回腹腔内注射を最大 12 週齢まで行い、全身臓器の血栓形成を観察した。

### $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵発癌モデルおよびヒト膵癌患者の血栓組織の免疫組織学的検討

・ $Kras+Tgfr2^{KO}$  膵発癌モデルと CAT を生じていたヒト膵癌患者の病理解剖検体 (10 例) の血栓組織を用いて各種免疫染色を行い、形成された血栓組織に取り込まれている細胞の種類を明らかにする。血栓への VCAM-1 の uptake はヒトおよびマウスにおいて確認済みである。

### VCAM-1 中和抗体を投与した $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵発癌モデル膵癌組織の免疫組織学的検討

・ $Kras+Tgfr2^{KO}$  膵発癌モデルに VCAM-1 中和抗体を投与した際の膵癌組織の変化について、腫瘍に浸潤する各種免疫炎症系細胞の染色は既に行ったが、今回は、癌細胞の増殖能を Ki-67 染色にて、アポトーシスを TUNEL 染色にて、また、線維化に関わる変化について、シリウスレッド染色および線維芽細胞のマーカーとして  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ) の染色にて検討した。

### $Kras+Tgfr2^{KO}$ 膵癌細胞における VCAM-1 強制発現もしくはノックダウンによる皮下腫瘍組織の比較

・ $Kras+Tgfr2^{KO}$  膵発癌モデルから樹立した膵癌細胞株に対し VCAM-1 の強制発現、VCAM-1 のノックダウンを行い、ヌードマウスへの皮下移植による腫瘍組織を得ている。今回は、その腫

瘍組織におけるマクロファージ浸潤をそれぞれの対照の脾腫瘍組織と比較した。

#### ヒト脾癌化学療法患者の血漿中 ANP 値と CAT との相関

・脾癌化学療法患者の経時的な血漿検体において、CAT 発症例の血中 ANP (atrial natriuretic peptide) 濃度を ELISA で測定し、その推移 (脾癌診断時、CAT 発症前、CAT 発症後) を検討し、CAT 非発症例と比較した。

#### Kras+Tp53<sup>KO</sup> 脾癌細胞における VCAM-1 産生の検討

・Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 以外の脾癌モデルにおける VCAM-1 産生を検討するために、脾臓上皮特異的変異型 Kras 発現 + Tp53 ノックアウトモデル (Kras+Tp53<sup>KO</sup>) から樹立した脾癌細胞を用い、定量 RT-PCR にて VCAM-1 発現を Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> の脾癌細胞と比較した。また TGF-βシグナルが intact である Kras+Tp53<sup>KO</sup> 脾癌細胞を 5 ng/mL TGF-β1 存在下で 6 時間培養し VCAM-1 発現を定量 RT-PCR で検討した。

#### Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 脾発癌モデルにおける脾癌細胞特異的 VCAM-1 ノックアウトの検討

・Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 脾発癌モデルにおいて脾癌細胞特異的に VCAM-1 ノックアウトを行い、脾癌の進展、CAT の形成、生存期間といった表現型を比較解析し、本研究で解析した可溶性 VCAM-1 による脾癌の全身病態への影響が脾癌細胞由来の VCAM-1 によるものであることと、この脾癌由来の VCAM-1 阻害の示すインパクトを明らかにすることを試みた。VCAM-1 コンディショナルノックアウトマウスを Jackson Laboratory から入手し、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 脾発癌モデルとの多段階の交配を進めた。最終的には、遺伝子型 *Ptfla<sup>cre/+</sup>;Tgfr2<sup>flox/flox</sup>;Vcam-1<sup>flox/flox</sup>* と *LSL-Kras<sup>G12D/+</sup>;Tgfr2<sup>flox/flox</sup>;Vcam-1<sup>flox/flox</sup>* とを得てその交配から目的の *Ptfla<sup>cre/+</sup>; LSL-Kras<sup>G12D/+</sup>;Tgfr2<sup>flox/flox</sup>;Vcam-1<sup>flox/flox</sup>* が得られる。

・ヒト脾癌患者の臨床検体は、東京大学医学部倫理委員会にて承認を受けた「胆道・脾疾患に關与する遺伝子の探索に関する研究」に基づき、事前に患者から文書同意を得て本研究に用いた。  
・本研究における遺伝子組み換え実験は、東京大学医学部組み換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた「遺伝子改変マウスを用いた消化器癌の悪性化因子及び治療標的の探索的研究」に含まれており、適切な拡散防止措置が採り、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して実施した。また、本研究における動物実験は、東京大学医学部動物実験委員会による承認を受け、東京大学の動物実験実施規則を遵守して行った。

## 4. 研究成果

### Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 脾発癌モデルにおいて VCAM-1 中和抗体投与により癌関連血栓症の全身への進展が抑制される

全身の血栓形成を観察すると、対照群では 6 例中全例に血栓がみられ、対して VCAM-1 中和抗体投与群では 6 例中 4 例に血栓が認められた。したがって今回の VCAM-1 中和抗体の投与については CAT の発症自体を阻害する効果は明らかではなかった。一方、血栓の分布については、VCAM-1 中和抗体群では、下大静脈、門脈、脾臓内の静脈に血栓がみられたのに対し、対照群では、静脈系のみならず、複数例で心腔内にも血栓が認められた。つまり、VCAM-1 阻害によって CAT の全身への進展 (心臓 ~ 動脈系への進展) が抑制されたと考えられる。今回の中和抗体投与は、本モデルの長期生存が得られた時と比べ、投与開始時期が遅く、投与頻度も低かったため、4 週齢から開始して週 5 回投与すると、CAT をより強く抑制し、発症自体も抑制されるかもしれない。

### Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 脾発癌モデルおよびヒト脾癌患者の血栓組織の免疫組織学的検討

本脾発癌モデルの血栓組織について、H&E 像および各種組織染色により、新鮮血栓から器質的血栓に至るまでの血栓形成が両心系の心腔内や大動脈を含む全身臓器に認められた。免疫染色では、好中球、マクロファージ、myeloid-derived suppressor cell (MDSC) が血栓の辺縁に染色され、新鮮血栓では血栓の外側に染まり、器質化血栓では血栓内側にも染まる像がみられた。これは、血栓の形成時には各種白血球が血管内皮に接着し集積し、器質化が進むと血栓の内部にまで取り込まれていることを示唆するものと考えられる。特に MDSC やマクロファージでその傾向が目立っていた。一方、本モデルの血栓内に癌細胞は検出されず、腫瘍栓は証明されなかった。脾癌に伴う CAT は、脾癌細胞が血管に浸潤し腫瘍栓を形成するのではなく、癌に伴う全身の凝固亢進状態による血栓形成であることが示唆された。ヒト脾癌患者の病理解剖検体においても新鮮血栓から器質化血栓までが観察され、各種白血球の血栓辺縁部への集積が認められた。ヒトにおいては、マクロファージの染色性が高く観察された。癌細胞は血栓内には検出されなかった。マウスモデルでの観察が、ヒトの血栓組織でも検証された。

## VCAM-1 中和抗体を投与した Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデル膵癌組織の免疫組織学的検討

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルに VCAM-1 中和抗体を投与した際の膵癌組織では、腫瘍に浸潤する好中球、マクロファージ、MDSC が減少し、血管新生も減少していることをこれまでに明らかにしている。Ki67 染色では、癌細胞の増殖能には有意な低下はなく、TUNEL 染色による癌細胞のアポトーシスにも有意な増加はみられなかった。シリウスレッドの染色性は増加しており、線維化が VCAM-1 阻害により強まる結果であった。一方、線維芽細胞のマーカーとして  $\alpha$ -SMA、PDGFR- $\alpha$  を染色したが、いずれも VCAM-1 阻害による有意な変化はみられなかった。これらの結果から、VCAM-1 阻害は、in vivo においても膵癌細胞自体の増殖能やアポトーシスには直接影響しないことが示唆された。一方、VCAM-1 阻害により線維化は増強することがわかり、これは間質を減らすと膵癌の予後が悪化した既報(Ozdemir 他, Cancer Cell 2014; Rhim 他, Cancer Cell 2014)とも矛盾しない結果と言える。すなわち、線維化は癌に好適な環境をもたらすのみではないことが示唆される。また、近年、癌微小環境中の線維芽細胞には、癌促進的・癌抑制的といった機能的に多様なサブタイプの存在が注目されており、異なるサブタイプのマーカーとされる  $\alpha$ -SMA、PDGFR- $\alpha$  を検討したが、今回の検討では、線維芽細胞のサブタイプの特徴的な増減は明らかではなかった。

## Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵癌細胞が産生する VCAM-1 は腫瘍組織中へのマクロファージ浸潤を誘導する

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルから樹立した膵癌細胞株に対し VCAM-1 の強制発現、VCAM-1 のノックダウンを行い、ヌードマウスへ皮下移植した腫瘍組織において、組織中に浸潤するマクロファージを F4/80 の免疫染色により定量したところ、VCAM-1 強制発現では対照群に比べマクロファージ浸潤が増加し、VCAM-1 ノックダウンでは対照群と比べマクロファージ浸潤が低下していた。すなわち、膵癌細胞が産生する VCAM-1 によりマクロファージが癌組織中に引き寄せられる結果が、in vivo においても複数の条件で検証された。

## ヒト膵癌化学療法患者の血漿中 ANP は CAT 発症を予測するバイオマーカーとなる

膵癌化学療法患者の経時的な血漿検体において、CAT 発症例では非発症例に比べ、血中 VCAM-1 値が高値であり、それは CAT と診断される前から高値を示すことを既に明らかにしている。今回、血中 ANP 値を検討したところ、ANP 値も VCAM-1 と同様に CAT 発症例において非発症例より有意に高値であり、かつ CAT 発症前から高値であった。血漿中 VCAM-1 値と ANP 値には正の相関が認められた。面白いことに、CAT 非発症例では、血漿 ANP は全く検出されなかった。CAT 症例では、CAT 発症前から心負荷が生じており ANP が上昇しているのかもしれない。血漿 VCAM-1、ANP はいずれも膵癌の CAT 高危険群を示すバイオマーカーとなると考えられ、血漿 VCAM-1、ANP 高値の症例は、VCAM-1 阻害療法を行うべきであり、その患者選択のバイオマーカーにもなると考えられる。

## 膵癌細胞における VCAM-1 産生は、TGF- $\beta$ シグナルにより抑制されている

これまで、膵癌に対する VCAM-1 阻害の効果は Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 以外の膵癌モデルでは検討されていない。そこで、他の膵癌モデル Kras+Tp53<sup>KO</sup> の膵癌細胞における VCAM-1 産生を定量 RT-PCR にて検討した。Kras+Tp53<sup>KO</sup> では、Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> と比べ、VCAM-1 発現はかなり低いレベルであり、また TGF- $\beta$  存在下ではさらに発現が低下することがわかった。膵癌では、主に SMAD4 の異常により TGF- $\beta$  シグナルが高頻度に破綻しており、そのため VCAM-1 がより産生される状態となっていることが示唆された。また、Kras+Tp53<sup>KO</sup> 膵癌細胞での VCAM-1 発現の低さからは、Kras+Tp53<sup>KO</sup> 膵発癌モデルなど、TGF- $\beta$  シグナルが intact なモデルにおいては、CAT はあまりみられないのではないかと推測された。

## Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける膵癌細胞特異的 VCAM-1 ノックアウトへ向けた交配

Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルと VCAM-1 のコンディショナルノックアウトマウスとの交配は、COVID-19 感染拡大の影響により *Vcam-1<sup>flox/flox</sup>* マウスの導入が大幅に遅れ、依然として交配途上である。したがって、本研究期間には目的の遺伝子型は得られず、表現型の解析には至らなかったが、引き続き交配を進めているところである。

以上の研究成果から、本期間中に、膵癌の産生する VCAM-1 が腫瘍へのマクロファージ浸潤を誘導し gemcitabine 抵抗性を示すこと、gemcitabine 投与患者における血中 VCAM-1 の上昇が予後不良と相関し、特に無増悪生存についての独立した予後不良因子となることを、Scientific Reports 誌に報告し、また膵発癌モデルにおいて VCAM-1 を阻害することにより生命予後が劇的に改善し、膵癌組織の微小環境プロファイルが変化し血管新生が抑制されており、癌関連血栓症の全身への進展も抑制されていることを明らかにし、血中 VCAM-1、ANP 値が有用なバイオマーカーとなる可能性も含めて Gut 誌に報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sano M, Takahashi R, Ijichi H, Ishigaki K, Yamada T, Miyabayashi K, Kimura G, Mizuno S, Kato H, Fujiwara H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Kim J, Masugi Y, Morishita Y, Tanaka M, Uikshiku T, Nakai Y, Tateishi K, Ishii Y, Isayama H, Moses HL, Koike K	4. 巻 70
2. 論文標題 Blocking VCAM-1 inhibits pancreatic tumour progression and cancer-associated thrombosis/thromboembolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1713-1723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2020-320608	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Ryota, Ijichi Hideaki, Sano Makoto, Miyabayashi Koji, Mohri Dai, Kim Jinsuk, Kimura Gen, Nakatsuka Takuma, Fujiwara Hiroaki, Yamamoto Keisuke, Kudo Yotaro, Tanaka Yasuo, Tateishi Keisuke, Nakai Yousuke, Morishita Yasuyuki, Soma Katsura, Takeda Norihiko, Moses Harold L., Isayama Hiroyuki, Koike Kazuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Soluble VCAM-1 promotes gemcitabine resistance via macrophage infiltration and predicts therapeutic response in pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-78320-3	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高橋良太、佐野誠、伊地知秀明、小池和彦
2. 発表標題 細胞接着因子VCAM-1を介した腫瘍進展機構と標的治療の効果
3. 学会等名 第63回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐野誠、高橋良太、伊地知秀明、宮林弘至、石垣和祥、水野卓、中井陽介、立石敬介、多田稔、小池和彦
2. 発表標題 血漿sVCAM-1とANP上昇は膵癌関連血栓症/血栓塞栓症の危険予測因子である
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野誠、高橋良太、伊地知秀明、石垣和祥、山田友春、宮林弘至、水野卓、中塚拓馬、田中康雄、眞杉洋平、森下保幸、田中麻理子、立石敬介、Moses Harold L、小池和彦
2. 発表標題 VCAM-1阻害は膵癌の進展と癌関連血栓症/血栓塞栓症を抑制し予後に寄与する
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 伊地知秀明
2. 発表標題 Shift of Immune-inflammatory Microenvironment in Regulating Pancreatic Cancer
3. 学会等名 The 7th JCA-AACR Special Joint Conference: The Latest Advances in Pancreatic Cancer Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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	伊地知 秀明  (Ijichi Hideaki)  (70463841)	東京大学・医学部附属病院・講師    (12601)	

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