

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08379

研究課題名（和文）臓器選択的ハイドロダイナミック遺伝子導入法の新規膵癌遺伝子治療法への応用

研究課題名（英文）Development of Hydrodynamics-based Gene Therapy for the Pancreatic Cancer

研究代表者

上村 顕也（Kamimura, Kenya）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00579146

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）：本課題では、膵臓選択的HGDを膵癌治療に応用するために、膵癌モデルの確立、HGDパラメーターの確立、治療遺伝子の選択を行った。まず、ヒト膵癌で発現、活性化が報告されている各種の膵癌関連遺伝子をHGDし、短期間に効率的にラット膵臓での腫瘍形成を認めた。病理組織学的検討の結果、膵管上皮異型から高悪性度の膵癌、遠隔臓器転移まで多段階の膵癌モデルを作製できた。本モデルを対象として膵癌遺伝子治療のパラメータ及び組織、血清の遺伝子、蛋白発現変化を解析して治療用遺伝子の選択を進めた。以上の結果から、膵臓選択的HGDが膵癌治療に有用な方法論として応用できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は化学療法の効果十分でないことから、増加傾向にある予後不良な疾患である。その要因として、疾患モデル動物が確立されていないこと、そのため新規治療法が開発されていないことが原因で解決すべき課題である。そして、新規治療法については、疾患の進行速度を考慮すると、少ない治療回数で、より長期間の治療効果を示す方法論の必要性、重要度が高い。これらの点や社会的ニーズを鑑み、膵癌に対する治療法として遺伝子治療は有用であると考えられる。以上から、本研究成果による膵癌モデル動物作製と新規治療のための対象遺伝子選択は、臓器選択的HGDによる新規膵癌遺伝子治療法の確立に向けた学術的基盤の確立に結びつくと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this project, in order to develop a novel therapeutic method for the pancreatic cancer, we applied pancreas-targeted HGD to establish a pancreatic cancer model, HGD parameters, and therapeutic target genes. Firstly, we performed HGD using various pancreatic cancer-related genes which are reported to be activated in human pancreatic cancer. We observed tumor formation in rat pancreas and found the tumor development efficiently in a short period of time. The histopathological analyses have shown the multistage pancreatic cancer model ranging from pancreatic ductal epithelial atypia to high-grade pancreatic cancer, and distant organ metastasis. Using this model, we analyzed parameters for pancreatic cancer gene therapy and gene and protein expression changes in tissues and serum to select therapeutic genes can be used for the gene therapy.

The above results revealed that pancreas-selective HGD can be applied as a useful methodology for pancreatic cancer treatment.

研究分野：消化器

キーワード：遺伝子治療 ハイドロダイナミック遺伝子導入法 膵臓癌

1. 研究開始当初の背景

A) 膵癌の新規治療法に遺伝子治療を検討する背景

膵癌はわが国の癌死の第4位を占め、増加傾向にある。罹患数と死亡数がほぼ同数と予後不良で、5年生存率が9.2%(がん対策情報センター統計)と、全癌種の中で最も低い。早期発見が困難で、手術以外の有効な治療法がないこと、化学療法の効果が十分でないこと、が不良な予後と関連している。

従って、基礎的研究に基づく治療法の開発が膵癌の予後を改善するために重要な課題である。しかしながら、治療法開発のための効率的な膵癌動物モデルが確立されていないことがその課題解決の大きな障壁である。具体的な治療法としては、膵癌の進行の速度を考慮すると、少ない治療回数で、より長期の治療効果を示す新規治療法確立のニーズが高く、その点で、遺伝子治療の特徴、利点が合致する疾患であると考えた。

さらに、膵癌に対する化学療法の効果が十分でない理由の一つに、腫瘍選択的な薬液の到達性が低いことがあげられ、申請者が検討してきた、臓器選択的な遺伝子治療が膵癌に対する新規治療法として応用可能なのではないかと考えた。

そこで、申請者らは、膵癌モデル動物の確立と膵臓選択的な遺伝子治療法の検討が課題解決のために重要と考え、臓器選択的なハイドロダイナミック遺伝子導入法(Hydrodynamic gene delivery, 以下HGD)の活用を考慮した。その理由を以下に述べる。

B) ハイドロダイナミック遺伝子導入法を膵癌の治療法として検討する背景・意義

遺伝子治療は「種々の疾患に対して、遺伝子(核酸)を細胞内へ投与することによって病気の治療、予防を行うこと」と定義され、単回の治療で長期間の治療効果が期待できる。安全で効率の良い核酸の送達方法の確立は、導入する遺伝子を換える事で様々な疾患への応用が可能である。

この遺伝子導入のためにウイルスベクターが多くの研究で使用されているが、免疫原性、発癌性の問題があり汎用されておらず、臓器選択性はセロタイプの臓器親和性の差異によって検討されているが、十分でない(Ginn, et al., *J Gene Med*, 2018)。そこで申請者らは、遺伝子導入の方法が簡便で、治療レベルに到達する遺伝子導入にウイルスベクターなどを必要とせず、核酸そのものを圧負荷により臓器・細胞に効率よく導入する方法であるハイドロダイナミック遺伝子導入法(Hydrodynamic gene delivery, 以下HGD)に着目してきた。

マウスでは、HGDは体重2%容量程度の核酸溶液を尾静脈から高速に注入することによって得られる圧力で遺伝子導入・発現を達成する。申請者らは、これまでに、体内での血管内カテーテル操作を融合することで、ラット、イヌ、ブタ、サル肝臓を対象として肝区域特異的なHGDが可能で、血液生化学的、生理学的、プラスミドの体内分布の検討からその安全性を報告した。その利点は、簡便性と、治療レベルに到達する遺伝子導入にウイルスベクターなどを必要とせず、発癌性や免疫応答などの危険性が低く、生物学的に安全であることである。従って、HGDによる発がん遺伝子導入によるモデル作製と治療遺伝子導入による腫瘍発生抑制効果を検証できると考えた。

C) 膵臓選択的な HGD の効果と癌に対する HGD 遺伝子治療の検討

申請者らはこれまでに、ラットの上腸間膜静脈にカテーテルを留置し、門脈を一時的にブロックして HGD を行う、膵臓選択的 HGD を確立し、パラメーターの最適化により、安全で効率的な膵臓選択的な遺伝子発現を実証した。この成果は、臓器選択的な HGD による新規膵癌モデル動物の確立、遺伝子治療への応用の可能性を示唆した。

また、申請者らは、これまでの科研費により、肝癌関連遺伝子の肝臓選択的な HGD により、肝癌モデル動物を確立し、抗腫瘍細胞効果を有する遺伝子による遺伝子治療効果を実証した。本遺伝子の抗腫瘍効果が膵癌細胞にも有効であることから、本研究課題の背景である、臓器選択的な HGD による膵癌遺伝子治療を検証するための基盤が整備されたと考えた。

以上より、難治性の膵癌の新規治療法の検証に対して、申請者らの膵臓選択的な HGD による膵癌モデルの確立と遺伝子治療研究が応用できるのではないかという学術的な「問い」を明らかとするため、本研究を申請した。

2. 研究の目的

膵癌は化学療法の効果が十分でないことから、わが国の癌死の第 4 位を占め、増加傾向にある予後不良な疾患である。その要因として、疾患モデル動物が確立されていないこと、そのため新規治療法が開発されていないことが原因で解決すべき課題である。

そして、新規治療法については、疾患の進行速度を考慮すると、少ない治療回数で、より長期間の治療効果を示す新規治療法のニーズが高く、その点で遺伝子治療の特徴、利点が合致すると考えた。

これらの点について、申請者らはこれまでに、核酸溶液を対象臓器に注入し、高効率の遺伝子発現を得るハイドロダイナミック遺伝子導入法に着目し、遺伝子治療法としての応用性、膵臓を含む各臓器選択的遺伝子導入法の確立、血友病、肝硬変、肝癌モデル動物に対する遺伝子治療効果を報告しており、効果的に活用できると考えた。

そこで本研究は、膵臓選択的なハイドロダイナミック遺伝子導入法を膵癌の新規遺伝子治療法に応用するための方法論、抗腫瘍効果を学術的に検証するためのステップと位置づけ、膵癌モデルの確立、HGD パラメーターの確立、治療遺伝子の選択、効果と安全性の検証、膵癌モデル動物に対する治療効果の検証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では申請者らのこれまでの系統的な研究成果に基づき、臓器選択的 HGD を膵癌の治療法に応用するための膵癌モデルの確立、治療遺伝子による抗腫瘍効果を明らかにする。具体的には下記の概要を計画的に実施することを目標とした。

(a, b) 膵癌モデル動物の確立と治療遺伝子の検討

1)膵臓選択的な HGD によるラット膵癌モデルの確立：

膵癌で発現、活性化が報告されている各種の膵癌関連遺伝子発現ベクター (*Myc*, *K-ras* 及びその変異体 *K-rasG12D*, 及び *Yap* 等)を単独あるいは複合で、ラット 15 匹ずつに膵臓選択的に HGD で送達し、膵臓での前癌性病変、発癌を誘導する。この方法により、多数の遺伝子変異が関与するヒト膵癌を模倣した膵癌モデルの確立が可能である。経時的

な状態観察、本学動物実験施設に設置されている動物用 CT、超音波装置を用いた腫瘍形成のスクリーニングを行なう。これまでの予備検討で、上記遺伝子の膵臓選択的 HGD 後、12 週前後でラット膵臓での腫瘍形成及び周囲の間質の線維化などの変化を生ずることが示唆されており、本検証により HGD による種々の膵癌モデル確立の有用性を実証する。発癌率が低い場合は、*Kras-Tg* ラットに Ad-CAG-Cre を膵管内注入することで発癌する膵癌モデルを使用し、ピットフォールに対応する。

2) ラット膵癌モデルの発癌過程での経時的な遺伝子発現解析：

上記モデルの膵発癌過程で、経時的に発現が変化する遺伝子群について、マイクロアレイ、real time PCR、mRNA/ncRNA を定量する Cap analysis of gene expression (CAGE) 法により、また蛋白発現変化を免疫染色、Western Blot 法により解析する。これらの解析から、膵癌モデルの癌組織及び周辺組織の遺伝子発現変化が明らかとなり、膵癌遺伝子治療のための治療遺伝子確立及び膵癌細胞選択性を担保するためのプロモーターの確立に結び付く。

3) 膵癌遺伝子治療のための治療遺伝子の選択と抗腫瘍効果の評価：

申請者の肝癌に対する遺伝子治療開発の過程で、細胞の蛋白合成を阻害し、細胞死を誘導する遺伝子X発現プラスミドの抗細胞増殖効果、蛋白合成阻害効果が示唆されている。本遺伝子X及び、上記で確立する治療遺伝子候補からHGDによる膵癌治療のための遺伝子発現プラスミドを確立する。その抗腫瘍効果を *in vitro* で膵癌培養細胞株 (AsPC-1, Capan-1, 等) に遺伝子導入し、細胞増殖、アポトーシス等を評価し、抗腫瘍効果の評価する。

以上の結果から、HGD による膵癌遺伝子治療を行うためのモデル、治療遺伝子が確立すると考えた。

(c-1) 膵癌に対する HGD を安全に行うためのパラメーターの最適化: 申請者らの HGD システムは、設定した時間 - 内圧曲線を再現し、臓器選択的 HGD の再現性を担保する^{6,12}。そこで、ラット膵癌モデルに対する本システムの最適なパラメーターを確立する。発癌遺伝子導入後 4 週ごとに、12 週後まで、経時的にラット各 5 匹に対し、各パラメーターでレポーター発現プラスミドの膵臓選択的 HGD を施行し、24 時間後に膵組織を採取する。遺伝子導入効率をレポーター活性と免疫染色による蛋白発現により評価する。また、HGD 中の状態観察、生理学的 (内圧、血圧、等)、血液生化学的、組織学的、免疫学的 (サイトカイン活性等) 評価により安全性を検証する。

(c-2) 膵癌モデル動物に対する HGD の遺伝子治療効果と安全性の検討: 複数の膵癌モデルラット各 10 匹を対象として、発癌遺伝子導入後、4 週、8 週、12 週で、前年度までに確立した治療用遺伝子を膵臓選択的に HGD により送達し、その膵癌治療効果の評価する。治療効果は、発癌率、腫瘍径の CT での評価、治療後 12 週前後で回収した腫瘍の壊死、組織学的変化及び腫瘍組織内の治療遺伝子発現量により行う。安全性評価は c-1) と同様に行うとともに、他臓器への長期的な影響を遺伝子の分布、細胞毒性等により検証する。

以上の結果から、膵臓選択的 HGD による膵癌遺伝子治療の方法論の確立と有効性、安全性が示され、学術的基盤が確保されると考えた。

4. 研究成果

本研究助成により、下記の成果を得ることができた。

(1) 膵臓選択的な HGD によるラット膵癌モデルの確立

ヒト膵癌で発現、活性化が報告されている各種の膵癌関連遺伝子について、その発現ベクターを準備し、単独あるいは複合で、野生型ラット 15 匹ずつに膵臓選択的 HGD により送達し、膵臓での前癌性病変、発癌を誘導した。遺伝子は *Myc*, *K-ras* 及びその変異体 *K-ras*^{G12D}, *N-ras* 及び *Yap* 遺伝子を対象として、HGD のパラメータ (注入容量、速度、プラスミド濃度) は申請者らのこれまでの結果に基づいて (Ogawa K, Kamimura K, et al. (2017) *Mol Ther Nucleic Acids*) 決定した。遺伝子注入後の経時的な状態観察、超音波装置を用いた腫瘍形成のスクリーニングを行い、短期間に効率的にラット膵臓での腫瘍形成を認めた。

病理組織学的検討の結果、膵管上皮の異型から癌病変である膵上皮内腫瘍性病変を形成する素地となる腺房-導管異形成の発生や悪性度の高い膵癌、肝臓、皮下、リンパ節転移モデルまで様々な段階の膵癌モデルを作製することができた (特許第 6943427 号) (特願 2020-102959) (論文 *Cancers* 2020; *Mol. Ther. Nucleic. Acids* 2022)。

(2) 膵癌遺伝子治療法確立のためのパラメータの検討

膵癌関連遺伝子の HGD により、野生型ラットの膵臓にヒト膵癌と組織学的に近似する悪性腫瘍が発生したことから、HGD パラメータを変えることで、悪性度に変化があるか検討した。

結果として、導入遺伝子量、導入後経過時間、発がん遺伝子の組み合わせ、複数回注入などの条件を変えることで、膵管上皮細胞の異型から、癌病変である膵上皮内腫瘍性病変を形成する素地となる腺房-導管異形成の発生、悪性度の高い膵癌、肝臓、皮下、リンパ節転移を形成するモデルまで、多段階の膵癌モデルを作製できた。

これらの解析から、膵臓選択的 HGD による遺伝子発現状況が発現型にも関わることが明らかとなり、膵癌モデル作製に加えて、の癌組織及び周辺組織の遺伝子発現変化も検証できたことから、膵癌遺伝子治療のための治療遺伝子確立及び膵癌細胞選択性を担保するためのプロモーターの確立に結び付くと考える。

(3) 膵癌遺伝子治療のための治療遺伝子の選択

上記で膵癌を発症したラットの腫瘍及び非癌部膵臓について、遺伝子発現の変化を real time PCR により、蛋白発現変化を免疫染色、Western Blot 法により検証した。さらに、腫瘍組織及び血清を対象として発現蛋白質の変化を網羅的に解析している。

これらの解析から、膵癌モデルの癌組織及び周辺組織の遺伝子発現変化、蛋白質発現変化が明らかとなり、膵癌遺伝子治療のための治療遺伝子確立及び膵癌細胞選択性を担保するためのプロモーターの確立に結び付くと考える。膵癌組織で上皮系マーカーである E カドヘリンの発現低下と、間葉系マーカーである N カドヘリンの発現上昇を認めるなど、この膵癌モデルの癌組織及び周辺組織の遺伝子発現変化の検討から、膵癌遺伝子治療のための細胞選択性を担保するためのプロモーター候補が選択された。

以上より、膵癌に対する新規遺伝子治療法開発のために、膵臓選択的な HGD による膵癌モデルを作製し、その解析が遺伝子治療の応用に向けた基盤となったことから、抗腫瘍効果を学術的に検証するための段階的な検証を次のステップとして進める必要があると考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sakai Norihiro, Kamimura Kenya, Miyamoto Hiroataka, Ko Masayoshi, Nagoya Takuro, Setsu Toru, Sakamaki Akira, Yokoo Takeshi, Kamimura Hiroteru, Soki Hiroyuki, Tokunaga Ayako, Inamine Tatsuo, Nakashima Mikiro, Enomoto Hatsune, Kousaka Kazuki, Tachiki Hidehisa, Ohyama Kaname, Terai Shuji	4. 巻 58
2. 論文標題 Letrozole ameliorates liver fibrosis through the inhibition of the CTGF pathway and 17 - hydroxysteroid dehydrogenase 13 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01929-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 Tanaka Yuto, Kamimura Kenya, Shibata Osamu, Ogawa Kohei, Oda Chiyumi, Abe Hiroyuki, Ikarashi Satoshi, Hayashi Kazunao, Yokoo Takeshi, Wakai Toshifumi, Terai Shuji	4. 巻 673
2. 論文標題 Similarity of oncogenic protein expression in KRAS gene delivery-based rat pancreatic cancer model to that of human pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.06.057	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 Shibata Osamu, Kamimura Kenya, Tanaka Yuto, Ogawa Kohei, Owaki Takashi, Oda Chiyumi, Morita Shinichi, Kimura Atsushi, Abe Hiroyuki, Ikarashi Satoshi, Hayashi Kazunao, Yokoo Takeshi, Terai Shuji	4. 巻 28
2. 論文標題 Establishment of a pancreatic cancer animal model using the pancreas-targeted hydrodynamic gene delivery method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 342 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2022.03.019	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 Sakamaki A, Takamura M, Sakai N, Watanabe Y, Arao Y, Kimura N, Setsu T, Abe H, Yokoo T, Kamimura H, Tsubata S, Waguri N, Ishikawa T, Kawai H, Sugitani S, Sato T, Funakoshi K, Watanabe M, Igarashi K, Kamimura K, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Longitudinal increase in albumin?bilirubin score is associated with non-malignancy-related mortality and quality of life in patients with liver cirrhosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263464	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 Atsushi, Kamimura Kenya, Ohkoshi-Yamada Marina, Shinagawa-Kobayashi Yoko, Goto Ryo, Owaki Takashi, Oda Chiyumi, Shibata Osamu, Morita Shinichi, Sakai Norihiro, Abe Hiroyuki, Yokoo Takeshi, Sakamaki Akira, Kamimura Hiroteru, Terai Shuji	4. 巻 596
2. 論文標題 Effects of a novel selective PPAR modulator, statin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, and combinatorial therapy on the liver and vasculature of medaka nonalcoholic steatohepatitis model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 76 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.086	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 Owaki Takashi, Kamimura Kenya, Ko Masayoshi, Nagayama Itsuo, Nagoya Takuro, Shibata Osamu, Oda Chiyumi, Morita Shinichi, Kimura Atsushi, Sato Takeki, Setsu Toru, Sakamaki Akira, Kamimura Hiroteru, Yokoo Takeshi, Terai Shuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Involvement of the liver-gut peripheral neural axis in nonalcoholic fatty liver disease pathologies via hepatic HTR2A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm049612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.049612	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 Ohkoshi-Yamada Marina, Kamimura Kenya, Kimura Atsushi, Tanaka Yuto, Nagayama Itsuo, Yakubo Shunta, Abe Hiroyuki, Yokoo Takeshi, Sakamaki Akira, Kamimura Hiroteru, Terai Shuji	4. 巻 625
2. 論文標題 Effects of a selective PPAR modulator, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, and statin on the myocardial morphology of medaka nonalcoholic fatty liver disease model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 116 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.117	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 Niwa Yusuke, Kamimura Kenya, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cyclin D1 Binding Protein 1 Responds to DNA Damage through the ATM?CHK2 Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 851 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11030851	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 Ishikawa Natsuki, Kamimura Kenya, Endo Saori, Ishii Soichi, Ogawa Kazuya, Sakai Norihiro, Abe Hiroyuki, Ko Masayoshi, Shibata Osamu, Koseki Youhei, Yokoyama Junji, Sakamaki Akira, Terai Shuji	4. 巻 61
2. 論文標題 Effects of Atezolizumab and Bevacizumab on Adrenal Gland Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Review of Literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3233 ~ 3237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9341-22	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 Sakai Norihiro, Kamimura Kenya, Terai Shuji	4. 巻 116
2. 論文標題 Multiple Tumor-Like Fatty Changes in the Liver Disappeared After Hepatitis C Virus Eradication With Direct-Acting Antiviral Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000000703	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 Kamimura Hiroteru, Watanabe Jun, Sugano Tomoyuki, Kohisa Junji, Abe Hiroyuki, Kamimura Kenya, Tsuchiya Atsunori, Takamura Masaaki, Okoshi Shogo, Tanabe Yoshinari, Takagi Ritsuo, Nonaka Hirofumi, Terai Shuji	4. 巻 27
2. 論文標題 Relationship between detection of hepatitis B virus in saliva and periodontal disease in hepatitis B virus carriers in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 492 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.10.028	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 Shibata Osamu, Kamimura Kenya, Ko Masayoshi, Sakai Norihiro, Abe Hiroyuki, Morita Shinichi, Mizusawa Takeshi, Sato Hiroki, Sakamaki Akira, Terai Shuji	4. 巻 60
2. 論文標題 Effect of Lenvatinib on a Hepatocellular Carcinoma with Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Expression: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1709 ~ 1715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6580-20	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 Kamimura Kenya, Suda Takeshi, Fukuhara Yasuo, Okuda Shujiro, Watanabe Yu, Yokoo Takeshi, Osaki Akihiko, Waguri Nobuo, Ishikawa Toru, Sato Toshihiro, Aoyagi Yutaka, Takamura Masaaki, Wakai Toshifumi, Terai Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Adipose most abundant 2 protein is a predictive marker for cisplatin sensitivity in cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85498-7	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 Ko Masayoshi, Kamimura Kenya, Owaki Takashi, Nagoya Takuro, Sakai Norihiro, Nagayama Itsuo, Niwa Yusuke, Shibata Osamu, Oda Chiyumi, Morita Shinichi, Kimura Atsushi, Inoue Ryosuke, Setsu Toru, Sakamaki Akira, Yokoo Takeshi, Terai Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Modulation of serotonin in the gut-liver neural axis ameliorates the fatty and fibrotic changes in non-alcoholic fatty liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm048922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.048922	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 Kamimura Kenya, Terai Shuji	4. 巻 51
2. 論文標題 The promise of radiotherapy for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 837 ~ 838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13687	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 Sakamaki Akira, Kamimura Kenya, Yokoo Takeshi, Osaki Akihiko, Yoshikawa Seiichi, Arao Yoshihisa, Setsu Toru, Kamimura Hiroteru, Waguri Nobuo, Takeuchi Manabu, Funakoshi Kazuhiro, Terai Shuji	4. 巻 100
2. 論文標題 The prognosis and incidence of hepatic encephalopathy of patients with liver cirrhosis treated with proton pump inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26902 ~ e26902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000026902	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 Ohkoshi Yamada Marina, Kamimura Kenya, Kamimura Hiroteru, Terai Shuji	4. 巻 5
2. 論文標題 Rare complication of hepatocellular carcinoma in Wilson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 1220 ~ 1222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12648	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 Koseki Youhei, Kamimura Kenya, Tanaka Yuto, Ohkoshi-Yamada Marina, Zhou Qiliang, Matsumoto Yoshifumi, Mizusawa Takeshi, Sato Hiroki, Sakamaki Akira, Umezu Hajime, Yokoyama Junji, Terai Shuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Rapid progression of colonic mucinous adenocarcinoma with immunosuppressive condition: A case report and review of literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Cases	6. 最初と最後の頁 9182 ~ 9191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12998/wjcc.v9.i30.9182	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 Kamimura Hiroteru, Nonaka Hirofumi, Mori Masaya, Kobayashi Taichi, Setsu Toru, Kamimura Kenya, Tsuchiya Atsunori, Terai Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Use of a Deep Learning Approach for the Sensitive Prediction of Hepatitis B Surface Antigen Levels in Inactive Carrier Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 387 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11020387	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 Niwa Yusuke, Tominaga Kentaro, Kawata Yuzo, Kobayashi Takamasa, Mizuwasa Takeshi, Takahashi Kazuya, Sato Hiroki, Kohisa Junji, Abe Satoshi, Kamimura Kenya, Yokoyama Junji, Kawai Hirokazu, Sugino Hideaki, Umezu Hajime, Hirai Yumiko, Nakano Masato, Shimada Yoshifumi, Kameyama Hitoshi, Wakai Toshifumi, Terai Shuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Intestinal duplication diagnosed preoperatively with double-balloon enteroscopy: an extremely rare case report and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 381 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-022-01596-7	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 Sakamaki A, Takamura M, Sakai N, Watanabe Y, Arao Y, Kimura N, Setsu T, Abe H, Yokoo T, Kamimura H, Tsubata S, Waguri N, Ishikawa T, Kawai H, Sugitani S, Sato T, Funakoshi K, Watanabe M, Igarashi K, Kamimura K, Tsuchiya A, Aoyagi Y, Terai S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Longitudinal increase in albumin?bilirubin score is associated with non-malignancy-related mortality and quality of life in patients with liver cirrhosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e263464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263464	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 Kimura Atsushi, Kamimura Kenya, Ohkoshi-Yamada Marina, Shinagawa-Kobayashi Yoko, Goto Ryo, Owaki Takashi, Oda Chiyumi, Shibata Osamu, Morita Shinichi, Sakai Norihiro, Abe Hiroyuki, Yokoo Takeshi, Sakamaki Akira, Kamimura Hiroteru, Terai Shuji	4. 巻 596
2. 論文標題 Effects of a novel selective PPAR modulator, statin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, and combinatorial therapy on the liver and vasculature of medaka nonalcoholic steatohepatitis model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 76 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.086	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 Niwa Y, Kamimura K, Ogawa K, Oda C, Tanaka Y, Horigome R, Ohtsuka M, Miura H, Fujisawa K, Yamamoto N, Takami T, Okuda S, Ko M, Owaki T, Kimura A, Shibata O, Morita S, Sakai N, Abe H, Yokoo T, Sakamaki A, Kamimura H, Terai S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cyclin D1 Binding Protein 1 Responds to DNA Damage through the ATM?CHK2 Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 851 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11030851	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 Yokoyama Kunihiro, Sakamaki Akira, Takahashi Kazuya, Naruse Takumi, Sato Chihiro, Kawata Yuzo, Tominaga Kentaro, Abe Hiroyuki, Sato Hiroki, Tsuchiya Atsunori, Kamimura Kenya, Takamura Masaaki, Yokoyama Junji, Terai Shuji	4. 巻 17
2. 論文標題 Hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth is associated with hepatic encephalopathy and liver function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0264459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0264459	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 Nagoya Takuro, Kamimura Kenya, Inoue Ryosuke, Ko Masayoshi, Owaki Takashi, Niwa Yusuke, Sakai Norihiro, Setsu Toru, Sakamaki Akira, Yokoo Takeshi, Kamimura Hiroteru, Nakamura Yuka, Ueno Masaki, Terai Shuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Ghrelin insulin like growth factor 1 axis is activated via autonomic neural circuits in the non alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13799	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 Ishihara Erika, Nagaoka Yuya, Okuno Toshiaki, Kofuji Satoshi, Ishigami Yuasa Mari, Kagechika Hiroyuki, Kamimura Kenya, Terai Shuji, Yokomizo Takehiko, Sugimoto Yukihiko, Fujita Yasuyuki, Suzuki Akira, Nishina Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Prostaglandin E2 and its receptor EP2 trigger signaling that contributes to YAP mediated cell competition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 197 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12750	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 Kamimura Kenya, Yokoo Takeshi, Abe Hiroyuki, Sakai Norihiro, Nagoya Takuro, Kobayashi Yuji, Ohtsuka Masato, Miura Hiromi, Sakamaki Akira, Kamimura Hiroteru, Miyamura Norio, Nishina Hiroshi, Terai Shuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of Diphtheria Toxin-Based Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 472 ~ 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020472	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 Ohkoshi-Yamada M, Kamimura K, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficacy and Safety of the Radiotherapy for Liver Cancer: Assessment of Local Controllability and Its Role in Multidisciplinary Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2955 ~ 2955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12102955	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 Sakamaki Akira, Yokoyama Kunihiro, Koyama Kyutaro, Morita Shinichi, Abe Hiroyuki, Kamimura Kenya, Takamura Masaaki, Terai Shuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Obesity and accumulation of subcutaneous adipose tissue are poor prognostic factors in patients with alcoholic liver cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242582	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 Sato Hiroki, Kamimura Kenya, Matsui Hideaki, Owaki Takashi, Morita Shinichi, Tanaka Yuto, Ishikawa Natsuki, Shimada Yoshifumi, Yokoyama Junji, Wakai Toshifumi, Terai Shuji	4. 巻 Nov 12
2. 論文標題 Esophageal High-Resolution Manometry for Diagnosing the Severity of the Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: A Case Series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 Nov 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-020-06701-9	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 Kamimura Kenya, Suda Takeshi, Fukuhara Yasuo, Okuda Shujiro, Watanabe Yu, Yokoo Takeshi, Osaki Akihiko, Waguri Nobuo, Ishikawa Toru, Sato Toshihiro, Aoyagi Yutaka, Takamura Masaaki, Wakai Toshifumi, Terai Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Adipose most abundant 2 protein is a predictive marker for cisplatin sensitivity in cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85498-7	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 Ko Masayoshi, Kamimura Kenya, Owaki Takashi, Nagoya Takuro, Sakai Norihiro, Nagayama Itsuo, Niwa Yusuke, Shibata Osamu, Oda Chiyumi, Morita Shinichi, Kimura Atsushi, Inoue Ryosuke, Setsu Toru, Sakamaki Akira, Yokoo Takeshi, Terai Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Modulation of serotonin in the gut-liver neural axis ameliorates the fatty and fibrotic changes in non-alcoholic fatty liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm048922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.048922	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 Miura Hiromi, Imafuku Jurai, Kurosaki Aki, Sato Masahiro, Ma Yongjie, Zhang Guisheng, Mizutani Aiko, Kamimura Kenya, Gurumurthy Channabasavaiah B., Liu Dexi, Ohtsuka Masato	4. 巻 24
2. 論文標題 Novel reporter mouse models useful for evaluating in?vivo gene editing and for optimization of methods of delivering genome editing tools	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 325 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.03.003	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kenya Kamimura
2. 発表標題 Applicability of Hydrodynamic Gene Delivery Procedure to Gene Therapy and Animal Disease Model Development
3. 学会等名 2023 第29回日本遺伝子治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenya Kamimura
2. 発表標題 Development of Hydrodynamics-Based Gene Therapy for Liver Cancer
3. 学会等名 ASGCT 24TH ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osamu Shibata, Kenya Kamimura, et al.
2. 発表標題 Establishment of a Pancreatic Cancer Animal Model using the Pancreas-Targeted Hydrodynamic Gene Delivery Method
3. 学会等名 2021 第27回日本遺伝子治療学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamimura K, et al.
2. 発表標題 Assessment of Clinical Feasibility of Image-Guided Liver Specific Hydrodynamic Gene Transfer in Non-Human Primates
3. 学会等名 The American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 野生型ラットの膵臓へのヒト膵癌関連遺伝子の導入による膵癌モデル動物の開発と利用	発明者 上村顕也、寺井崇二、柴田理、五十嵐聡	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-102959	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 膵臓癌治療システム	発明者 上村顕也、寺井崇二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6943427	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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	寺井 崇二 (Terai Shuji) (00332809)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	坂牧 僚 (Sakamaki Akira) (40792289)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	横尾 健 (Yokoo Takeshi) (80750629)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	

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