

令和 5 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09054

研究課題名(和文) 超偏極¹³C-MRIによる腫瘍内でのLDH阻害剤作用の可視化と大腸癌治療への応用研究課題名(英文) Dynamic Imaging of LDH Inhibition in Tumors by ¹³C-MRI to Treat Colon Cancer

研究代表者

大嶋 野歩 (OSHIMA, NOBU)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：70571454

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)：ピルビン酸代謝には“解糖系”と“OxPhos系”の主要な二つの経路がある。大腸がん細胞でも高エネルギー需要に対応するためにピルビン酸代謝の亢進を認めたが、細胞株ごとに“解糖系”と“OxPhos系”のバランスが異なり、相互の代謝可塑性が存在していた。また、細胞株ごとに各々の代謝経路阻害薬による反応も異なり、得られる抗腫瘍効果も異なっていた。

本研究では、新しい医用画像：超偏極¹³C-MRIと新規開発された各代謝阻害剤を用いる手法で、生体内大腸がん組織内の代謝特性の評価(“解糖系”と“OxPhos系”の状態)と特性に応じた治療選択、および、薬剤効果判定と治療予測が一度に可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

解糖系の亢進はがん代謝の特徴とされているが、大腸癌細胞内でピルビン酸代謝には解糖系とOxPhos系の相互の可塑性が存在し、この可塑性を標的とすることが重要であることを明らかにした。

新規開発された代謝阻害剤と超偏極¹³C-MRIを用いて、治療効果予測を行う手法を確立した。この手法は大腸がん診断初期に治療効果判定(予測)を行える利点があること、及び、他の抗がん剤でも応用可能と考えられる。進行大腸がんや非切除因子をもつ大腸がん患者に対する治療戦略を診断早期に決定でき、適切な外科的手術介入の範囲・タイミングをより詳細に決定できるなどの効果をもたらし、大腸がん治療の成績向上への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Pyruvate metabolism involves two major pathways, the "glycolytic" and the "OxPhos" pathways. Colon cancer cells also showed enhanced pyruvate metabolism in response to high energy demand, but the balance between the "glycolytic" and "OxPhos" pathways in the cells was different in each cell line. And, it was also revealed that there was metabolic plasticity between the two pathways. The response to each metabolic pathway inhibitor was also different in each cell line, and the anti-tumor effect obtained was also different.

In this study, we used a novel medical imaging technique: hyperpolarized ¹³C-MRI and newly developed metabolic inhibitors to evaluate metabolic characteristics ("glycolytic" and "OxPhos" status) in colorectal cancer tissues in vivo and to select treatment according to these characteristics. The method also enables the determination of drug efficacy and treatment prediction at a time.

研究分野：大腸がん

キーワード：大腸癌 癌代謝 LDH LDH阻害薬 超偏極¹³C-MRI

1. 研究開始当初の背景

細胞内での重要なエネルギー源として「ピルビン酸代謝」があげられ、その主たる代謝 Flux として1)ピルビン酸→乳酸の“解糖系”と2)ピルビン酸→Acetyl-CoA→TCA サイクル(“OxPhos 系”)の二経路が知られている。

多くのがん組織内では、乳酸脱水素酵素(Lactate Dehydrogenase: LDH)活性の亢進によるピルビン酸から乳酸への代謝が増大していることがこれまでに報告され、これは正常組織と異なるがん組織に特徴的な代謝と考えられてきた。したがって、LDH はこのような代謝特性をもつ癌に対する新たな治療標的になり得ると考えられ多くの研究がなされてきたが、「LDH(解糖系)阻害のみ」ががん代謝を標的とする治療になり得るのかは未だ不明である。薬剤によるがん代謝を標的とする治療法を臨床へと繋ぐ為には、①特異性高く各々の経路を個別に阻害できる薬剤、②がん組織内の代謝状態を real time に評価できる手法、それぞれの開発が重要となる。

①については 2017 年に LDH に対して特異性が高くこれを阻害できる新しい低分子化合物が報告されており、すでに臨床使用されているメホルミンは OxPhos 阻害作用(ミトコンドリア複合体 1阻害)をもつことが知られている。さらに 2018 年にはがん代謝を阻害する目的として OxPhos 阻害作用を持つ新しい低分子化合物も報告されている。これらの代謝阻害薬を用いてがん代謝を標的とする治療を考えた場合、生体内がん組織内でのピルビン酸代謝の状態を非侵襲的に in vivo でモニターする手法が必要となる。

近年開発された、超偏極 ^{13}C -MRI 技術は、従来の ^1H -MRI と異なる画像技術で、炭素 13 核の核磁気共鳴信号を数万倍に増幅することで ^{13}C 標識した任意の炭素化合物の代謝反応をリアルタイムで可視化する。特に、一位の炭素を ^{13}C で標識したピルビン酸を用いて超偏極して ^{13}C -MRI 撮像すると、生体組織内のピルビン酸代謝プロセスを可視化することができる。また、得られた ^{13}C ピルビン酸と ^{13}C 乳酸の signal intensity のそれぞれのシグナル強度 x 時間から算出される乳酸/ピルビン酸(L/P)比は、 ^{13}C ピルビン酸→ ^{13}C 乳酸の変換率の指標となることから、腫瘍組織内の LDH 活性(解糖系依存度)についても評価することが可能である。

この画像技術は欧米ですでに癌患者での臨床試験が進行しており、臨床応用の実現性・有効性・安全性がすでに確立されている。一方、これまでの超偏極 ^{13}C -MRI を応用した臨床研究は、癌代謝の評価およびそれに基づく腫瘍の局在診断がほとんどであり、薬剤の治療効果判定としての臨床応用はなされていなかった。

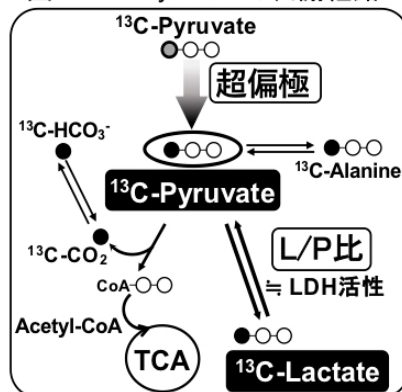
2. 研究の目的

本研究は、超偏極 ^{13}C -MRI という新しい画像技術が生体内組織内の代謝活性を可視化できるという利点に着目し、大腸がんに対するこれらの代謝阻害薬による代謝阻害効果の可視化が可能か否かと、それらの阻害が抗腫瘍効果に繋がるかを明らかにすることを目的とする。in vitro の系のみならず、新しい医用画像:超偏極 ^{13}C -MRI を用いて、in vivo でも大腸がん細胞における解糖系阻害薬と OxPhos 阻害薬の薬剤効果を観察する。

さらに、「解糖系の亢進はがん代謝の特徴」という概念から離れて、“解糖系”阻害のみならず、がん組織内におけるピルビン酸代謝 flux の二つの経路の阻害と相互関係の有無について着目して検証する。

これらを明らかにすることで、超偏極 ^{13}C -MRI による LDH 阻害剤治療対象の選別という、新しいがん代謝標的治療法の確立を目指す。

図1: ^{13}C -Pyruvateの代謝経路



3. 研究の方法

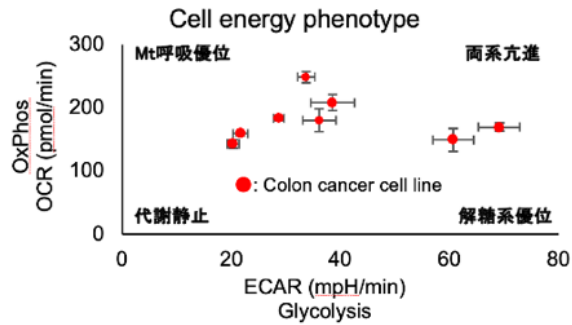
上記の研究目的を明らかにするために、主として以下の3つの方法に分けて研究を行った。

- ① 大腸がん細胞の代謝特性と代謝阻害薬による on-target 効果の有無についての評価
- ② 大腸がん担がんマウスを用いた、超偏極 ^{13}C -MRI による代謝阻害効果の Dynamic monitoring
- ③ それぞれの代謝阻害剤の抗腫瘍効果の有無についての検証

4. 研究成果

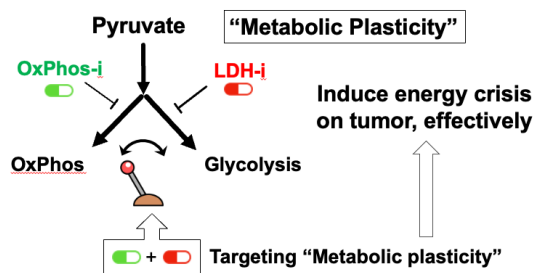
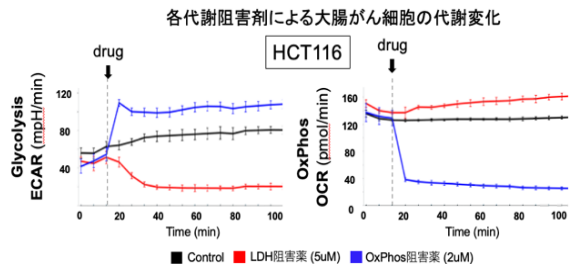
①大腸がん細胞株の代謝特性評価と代謝阻害薬の薬剤効果の評価 (in vitro)

いくつかの大腸がん細胞株を用いて、Extracellular flux analyzer を用いて大腸がん細胞株のピルビン酸代謝状態のプロファイリングを行ったところ、大腸がん細胞株ごとにピルビン酸代謝 flux の“解糖系”と“OxPhos 系”のバランスが異なっていた。このことは、細胞株ごとに通常培養条件下では“解糖系”と“OxPhos 系”のバランスが異なることを示す。



図：大腸がん細胞株ごとに“解糖系”と“OxPhos系”のバランスは異なる

次に、大腸がん細胞株:HCT116 を用いて解糖系阻害剤と OxPhos 系阻害剤それぞれの薬剤を投与してピルビン酸代謝の変容において同様に Extracellular flux analyzer を用いて調べた。LDH 阻害薬を投与すると、HCT116 細胞の“解糖系”が抑制され in vitro での LDH 阻害効果が確認できた。次に OxPhos 阻害薬を投与すると、“OxPhos 系”の阻害作用みとめた。すなわち、いずれの代謝阻害薬も、大腸がん細胞に On-target 効果をもたらすことが明らかとなった。また、いずれの薬剤もその投与による On-target 効果がある一方で、対側にある代謝 Flux が増大していることを見出した。



以上のことから、これらの薬剤を用いることで大腸がん細胞に対してピルビン酸代謝 Flux の阻害が可能であること、これらの薬剤による強制的な代謝阻害によって大腸がん細胞内でもう一つの代謝が代償的に亢進する、“ピルビン酸代謝 flux の可塑性”が存在すること、が明らかとなった。

②マウス担がんマウスを用いた、超偏極 ^{13}C -MRI による代謝阻害効果の Dynamic monitoring

上記において明らかとなった in vitro での実験結果について、超偏極 ^{13}C -MRI を用いることで in vivo での代謝薬剤の効果及びその代謝変容を可視化(観察)することが可能か否かについて検証を行った。大腸がん細胞株:HT29 のゼノグラフトをヌードマウス皮下に作成したマウスに対して、薬剤投与前、薬剤投与後に ^{13}C で標識した $[1-^{13}\text{C}]$ ピルビン酸を用いて超偏極 ^{13}C -MRI を撮像した。

担がんマウスに LDH 阻害剤を投与すると、腫瘍内での乳酸産生の低下がみられたことから“解糖系”の低下が腫瘍内で起きることが確認できた。一方、OxPhos 阻害薬投与を行ってから撮像すると、乳酸産生の増大が認められたことから、ピルビン酸代謝の“OxPhos 系”への flux が阻害された。このことは、間接的ではあるがピルビン酸代謝のもう一方の flux である“解糖系”へのピルビン酸が利用されたことを示している。大腸がん細胞について、in vivo においても in vitro と同じく薬剤の On-target 効果が生体腫瘍内で確認できた。さらに、薬剤による強制的な一方の代謝阻害によって、代償性にもう一方の代謝が亢進する「代謝の可塑性」が存在することが確認できた。

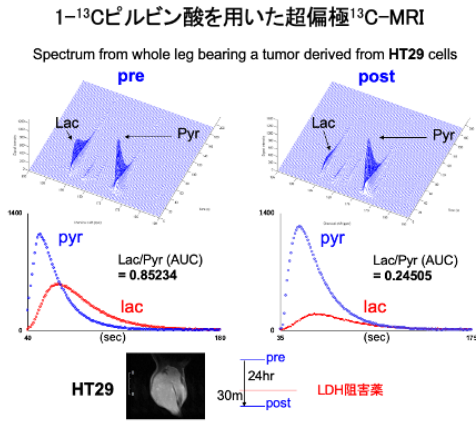


図: 超偏極¹³C-MRIの撮像によって、LDH阻害薬によるHT29腫瘍内での“解糖系”の低下が観察できた

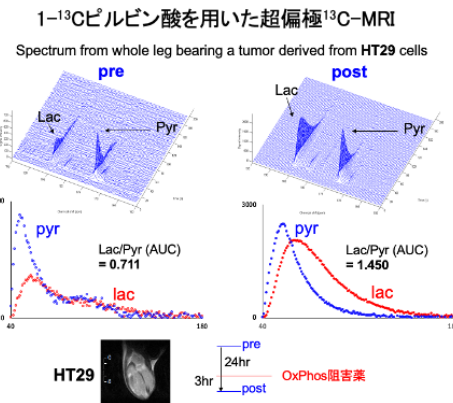


図: 超偏極¹³C-MRIの撮像によって、OxPhos阻害薬によるHT29腫瘍内での“解糖系”の亢進が観察できた

③それぞれの代謝阻害剤の抗腫瘍効果についての検証

• in vitro

各々の代謝阻害薬について、大腸がん細胞に対する代謝阻害効果と代償性の代謝反応が惹起されるとい結果が得られたことから、代謝阻害薬による代謝抑制が抗腫瘍効果の有無について検証を行った。

各細胞株を培養し薬剤投与後48時間後に細胞数をカウントした。LDH阻害薬、OxPhos阻害薬、ともに細胞増殖が低下する傾向を示したが、細胞株間では各々の薬剤に対する細胞増殖抑制効果に違いがみられた。また、細胞増殖抑制効果は両剤投与群で有意に高いことが示された。このことは、単剤投与によるエネルギー酸性を補うために代償性にもう一方の代謝更新を起こす、“代謝の可塑性”が阻害されるためであると考えられた。

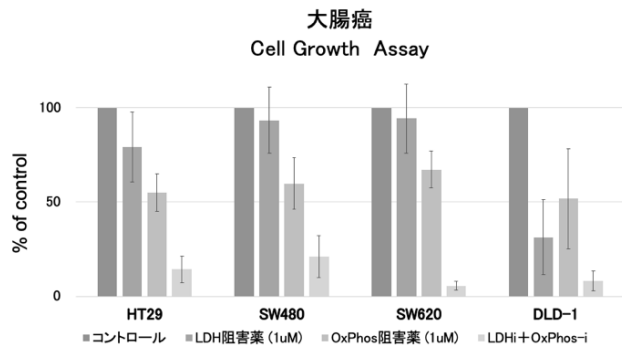
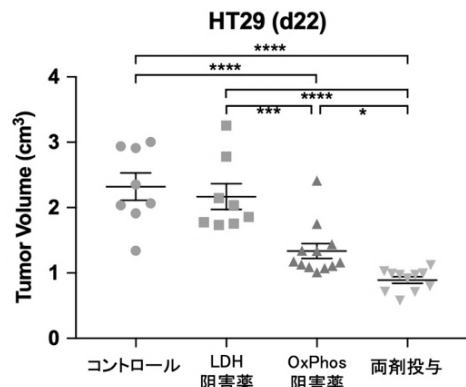


図: 大腸がん細胞株を用いた細胞増殖アッセイ
細胞株ごとに代謝阻害薬による細胞増殖抑制効果は異なる。
また、両薬剤投与群では単剤投与群に比べて有意に細胞増殖の抑制効果の増大がみられた

• in vivo

大腸がん細胞に対して各々の代謝阻害薬が異なる抗腫瘍効果をもたらすこと、両剤投与群ではより高い細胞増殖抑制効果が得られること、in vitro 実験において得られたことから、次に in vivo での検証を行った。

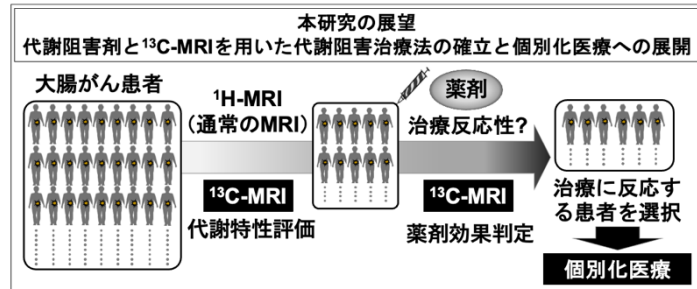
ヌードマウスに大腸がん細胞株:HT29細胞株のゼノグラフトを作成したマウスに、薬剤を投与して抗腫瘍効果の有無について調べた。その結果、HT29ゼノグラフトでは、LDH阻害薬投与群では抗腫瘍効果を認めなかった。一方、OxPhos阻害薬ではコントロール群に比較して有意に腫瘍増大速度の低下がみられた。また、両剤投与群では、OxPhos阻害薬の単剤投与群に比較して、有意に腫瘍増大速度が低下した。これは、HT29腫瘍においてOxPhos阻害薬投与による腫瘍組織内で惹起される代償性の代謝(解糖系の差増大)を阻害することで、腫瘍組織内でenergy crisisを引き起こすためと考えられた。一方、両剤投与群のマウスでは治療期間に体重増加の速度低下がみられたが体重減少を認めず、投与終了後にはコントロールと同じ体重増加曲線に戻ったことから、治療のtolerabilityはあると考えられた。



④研究成果のまとめ

以上の結果から、大腸がん細胞・腫瘍組織において、ピルビン酸代謝 flux のバランスが異なること、またピルビン酸代謝 flux の阻害剤による強制的な代謝阻害が代償性の代謝亢進をもたらすこと（代謝の可塑性）、大腸がん組織内のピルビン酸代謝特性と代謝阻害剤の薬剤効果は超偏極¹³C-MRI で可視化できること、そして、これらの結果から代謝阻害剤による抗腫瘍効果を予測できる可能性があること、が示された。

本研究で示した手法は、代謝阻害剤に限らず、生体腫瘍内で“抗腫瘍薬の薬剤効果の可視化”ができる可能性を示しており、特定の抗がん剤が持つ薬剤効果が期待できる患者（腫瘍）の選別、そして、responder 選択が可能になることで将来の“がんの個別化医療”に寄与することが期待できると考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamamoto K, Opina A, Sail D, Blackman B, Saito K, Brender JR, Malinowski RM, Seki T, Oshima N, Crooks DR, Kishimoto S, Saida Y, Otowa Y, Choyke PL, Jan H. Ardenkj-r-Larsen, Mitchell JB, Linehan WM, Swenson RE & Krishna MC	4. 巻 11
2. 論文標題 Real-Time insight into in vivo redox status utilizing hyperpolarized [1- 13 C] N-acetyl cysteine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90921-0	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 該当する
1. 著者名 大嶋野歩, 岸本俊, 石田諒, 愛須佑樹, 岡田倫明, 錦織達人, 板谷喜朗, 久森重夫, 角田茂, 肥田侯矢, 河田健二, 兵藤文紀, 松尾政之, 中本裕士, 小濱和貴, Neckers LM, Krishna MC, 坂井義治	4. 巻 41
2. 論文標題 超偏極13CMRIを用いた膵癌に対するLDH阻害治療効果の動的な可視化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 胆と膵	6. 最初と最後の頁 751-6
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 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 Yamamoto Kazutoshi, Brender Jeffrey R., Seki Tomohiro, Kishimoto Shun, Oshima Nobu, Choudhuri Rajani, Adler Stephen S., Jagoda Elaine M., Saito Keita, Devasahayam Nallathamby, Choyke Peter L., Mitchell James B., Krishna Murali C.	4. 巻 80
2. 論文標題 Molecular Imaging of the Tumor Microenvironment Reveals the Relationship between Tumor Oxygenation, Glucose Uptake, and Glycolysis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2087 ~ 2093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-0928	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 Rai Ganesha, Urban Daniel J., Jana Somnath, Muttil Pavan, Anderson Tamara, Kunda Nitesh K., Oshima Nobu, Cherukuri Murali, Dang Chi V., Stott Gordon M., Neckers Leonard	4. 巻 63
2. 論文標題 Pyrazole-Based Lactate Dehydrogenase Inhibitors with Optimized Cell Activity and Pharmacokinetic Properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 10984 ~ 11011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c00916	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 Itatani Yoshiro, Kawada Kenji, Hida Koya, Deguchi Yasunori, Oshima Nobu, Mizuno Rei, Wada Toshiaki, Okada Tomoaki, Sakai Yoshiharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Laparoscopic left hemicolectomy with regional lymph node navigation and intracorporeal anastomosis for splenic flexure colon cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 170 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-020-00424-4	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 Oshima N, Ishida R, Kishimoto S, Beebe K, Brender J, Yamamoto K, Urban D, Squadrito GL, Crooks D, Jackson J, Joshi A,	4. 巻 30
2. 論文標題 Dynamic Imaging of LDH Inhibition in Tumors Reveals Rapid In Vivo Metabolic Rewiring and Vulnerability to Combination Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1798 ~ 1810.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.01.039	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 Yutaro Saito, Hiroyuki Yatabe, Iori Tamura, Yohei Kondo, Ryo Ishida, Tomohiro Seki, Keita Hiraga, Akihiro Eguchi, Yoichi Takakusagi, Keisuke Saito, Nobu Oshima, Hiroshi Ishikita, Kazutoshi Yamamoto, Murali C. Krishna, Shinsuke Sando	4. 巻 8
2. 論文標題 Structure-guided design enables development of a hyperpolarized molecular probe for the detection of aminopeptidase N activity in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Association for the Advancement of Science (AAAS)	6. 最初と最後の頁 eabj2667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abj2667	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 Hiromitsu Kinoshita, Kenji Kawada, Yoshiro Itatani, Ryosuke Okamura, Nobu Oshima, Tomoaki Okada, Koya Hida, Kazutaka Obama	4. 巻 408
2. 論文標題 Timing of real time indocyanine green fluorescence visualization for lymph node dissection during laparoscopic colon cancer surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 AN38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-023-02808-5	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 Nobu OSHIMA, et al.	4. 巻 235
2. 論文標題 Application of Hyperpolarized 13C-MRI to Cancer Treatment: Real-Time Monitoring of Pyruvate Metabolic Fluxes in Vivo and Targeting Intra-Tumor Metabolic Plasticity with Small Molecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Surgeons	6. 最初と最後の頁 S5-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/01.XCS.0000893008.02117.d2	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18件(うち招待講演 2件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 大嶋野歩, 石田諒, 愛須佑樹, 久森重夫, 板谷喜郎, 兵藤文紀, 松尾政之, 角田茂, 貝原聡, 小濱和貴
2. 発表標題 超偏極13C-MRI用いた, 薬剤による腫瘍組織内におけるピルビン酸代謝 変容のモニタリング
3. 学会等名 第76回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 愛須 佑樹, 大嶋 野歩, 花田 圭太, 岡田 倫明, 板谷 喜郎, 久森 重夫, 角田 茂, 兵藤 文紀, 松尾 政之, 小濱 和貴
2. 発表標題 胃癌におけるピルビン酸代謝のモニタリングと代謝阻害療法の開発
3. 学会等名 第76回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶋野歩, 兵藤文紀, 松尾政之, 角田茂, 久森重夫, 板谷喜郎, 岡田倫明, 小林裕之, 橋田裕毅, 瓜生原健嗣, 近藤正人, 北村好史, 喜多亮介, 貝原聡, 小濱和貴
2. 発表標題 進行再発大腸癌に対する集学的アプローチの最先端 超偏極13C-MRIによる、大腸癌腫瘍内における代謝反応の動的な可視化
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 Nobu Oshima, Hiroki Hashida, Shigeo Hisamori, Shigeru Tsunoda, Kazutaka Obama2, Krishna MC, Neckers LM
2. 発表標題 Monitoring of pyruvate metabolism in tumors: application of 13C-MRSI to a novel treatment of targeting cancer metabolism
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田 茂, 久森 重夫, 錦織 達人, 岡村 亮輔, 前川 久継, 大森 敦仁, 板谷 喜朗, 岡田 倫明, 大嶋 野歩, 肥田 侯矢, 河田 健二, 喜安 佳之, 山本 高正, 星野 伸明, 村上 克宏, 樽本 浩司, 小濱 和貴
2. 発表標題 食道癌におけるこだわりの手術手技 臓器鞘コンセプトに基づくロボット支援胸腔鏡下上縦隔リンパ節郭清
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 大嶋 野歩, 小濱 和貴, 河田 健二, 肥田 侯矢, 久森 重夫, 出口 靖記, 板谷 喜郎, 水野 礼, 和田 聡朗, 錦織 達人, 奥知 慶久, 岡田 倫明, 我如古 理規, Krishna Murali, Neckers Leonard, 坂井 義治
2. 発表標題 MRIを用いた大腸癌におけるセラノスティクスー超偏極13C-MRIを用いた腫瘍内における代謝阻害剤効果のDynamic Monitoring ~
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 外科医から見た、超偏極技術を用いた代謝イメージングの臨床応用への期待と展望 ~何を見たくて何がしたいのか~
2. 発表標題 大嶋野歩, 愛須佑樹, 岡田倫明, 板谷喜郎, 角田茂, 貝原聡, 小濱和貴
3. 学会等名 量子生命科学会第2回大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋野歩, 岡田 倫明, 板谷 喜朗, 出口 靖記, 肥田 侯矢, 河田 健二, Murali Krishna, Leonard Neckers, 小濱 和貴, 坂井義治
2. 発表標題 超偏極13C-MRIを用いた, LDH阻害剤およびメトホルミンの大腸癌組織内薬剤効果の可視化と癌治療への応用
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobu Oshima, Ryo Ishida, Shun Kishimoto, Jeffrey R. Brender, Tomoaki Okada, Kazuataka Obama, Yoshiharu Sakai, Murali C. Krishna and Leonard M. Neckers
2. 発表標題 Monitoring of a novel LDH inhibitor and mitochondrial inhibitor efficacy in vivo in a glycolytic pancreatic cancer model using hyperpolarized13C MRI
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Yamamoto, A. Opina, K. Saito, RM Malinowski, T. Seki, N. Oshima, D. Sail, JR Brender, S Kishimoto, N Deva, JH A-Larsen, JB Mitchell, RE Swenson, MC Krishna
2. 発表標題 Real-time Monitoring of in vivo free radical scavengers through hyperpolarized [1-13C] N-acetyl cysteine
3. 学会等名 ISMRM & SMRT Virtual Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Seki, K. Yamamoto, N. Oshima, M. Itoda, Y. Kondo, Y. Saito, Y. Takakusagi, S. Kishimoto, JR Brender, RM Malinowski, JH A-Larsen, H. Nonaka, MC Krishna, S Sando
2. 発表標題 Novel Real-time Hyperpolarized 13C Metabolic Tracer Probes -Glutaryl Transferase Activities in vivo Tumor Xenografts
3. 学会等名 ISMRM & SMRT Virtual Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobu Oshima, Yuki Aisu, Ryo Ishida, Shun kishimoto, Shigeo Hisamori, Shigeru Tsunoda, Satoshi Kaihara, Kazutaka Obama, Murali C. Krishna, Len Neckers
2. 発表標題 Application of Hyperpolarized 13C-MRI to Cancer Treatment: Real-time monitoring of pyruvate metabolic fluxes in vivo and targeting intra-tumor metabolic plasticity with small molecules
3. 学会等名 American College of Surgeons, Clinical Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Nobu Oshima, Yuki Aisu, Ryo Ishida, Shun kishimoto, Shigeo Hisamori, Shigeru Tsunoda, Satoshi Kaihara, Kazutaka Obama, Murali C. Krishna, Len Neckers
2. 発表標題 Application of Hyperpolarized 13C-MRI to Cancer Treatment: Real-time monitoring of pyruvate metabolic fluxes in vivo and targeting intra-tumor metabolic plasticity with small molecules
3. 学会等名 American College of Surgeons: Owen H Wangenstein Scientific Forum 2022, Excellence in reserach (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋 野歩, 愛須 佑樹, 久森 重夫, 角田 茂, 兵藤 文紀, 松尾 政之, 板谷 喜朗, 橋田 裕毅, 貝原 聡, 小濱 和貴
2. 発表標題 超偏極13C-MRIによる腫瘍組織内でのピルビン酸代謝の動的観察とセラノスティクスへの展開
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋野歩
2. 発表標題 外科医からみた超偏極・代謝 MRI イメージング:ユーザーの視点から
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会:スタディグループミーティング「臨床応用を指向する超偏極・代謝 MRIイメージング」(招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 愛須佑樹, 大嶋野歩, 花田圭太, 岡田倫明, 板谷喜朗, 久森重夫, 角田茂, 河田健二, 兵藤文紀, 松尾政之, 小濱和貴
2. 発表標題 消化器癌でのピルビン酸代謝モニタリングと治療応用
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobu Oshima, Yuki Aisu, Shigeo Hisamori, Shigeru Tsunoda, Hiroki Hashida, Kenji Uryuhara, Hiroyuki Kobayashi, Masato Kondo, Koji Kitamura, Satoshi Kaihara, Kazutaka Obama, Krishna C. Murali, Len M. Neckers.
2. 発表標題 Comprehensive monitoring of pyruvate metabolism in cancer cells and tumors reveals vulnerability to metabolic inhibition therapy with small molecules
3. 学会等名 The AACR Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Yatabe, Yutaro Saito, Iori Tamura, Yohei Kondo, Ryo Ishida, Tomohiro Seki, Keita Hiraga, Akihiro Eguchi, Yoichi Takakusagi, Keisuke Saito, Nobu Oshima, Hiroshi Ishikita, Kazutoshi Yamamoto, Murali C. Krishna, Shinsuke Sando
2. 発表標題 A newly designed hyperpolarized molecular probe enables the in vivo detection of aminopeptidase N activity from the tumor regions in animals
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (WMIC) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学医学部附属病院 消化管外科 https://gisurg.kuhp.kyoto-u.ac.jp/info/info-theme/</p>

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	兵藤 文紀 (Hyodo Fuminori) (10380693)	岐阜大学・大学院医学系研究科・特任准教授 (13701)	
研究分担者	久森 重夫 (Hisamori Shigeo) (50534351)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	板谷 喜朗 (Itatani Yoshiro) (80814029)	京都大学・医学研究科・病院講師 (14301)	

	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
研究協力者	松尾 政之 (Matsuo Masayuki) (40377669)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	

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