

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09084

研究課題名（和文）胃癌における容積活性化アニオンチャネルVAAC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 volume-activated anion channels in gastric cancer

研究代表者

當麻 敦史（Toma, Atsushi）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・特任講師

研究者番号：30516191

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）：胃癌組織における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。NUGC4、MKN74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、p53 signaling pathwayに関与するJNK、p53、p21、Bcl-2、FASなどを含む多くの遺伝子発現が変化した。また、MKN7、MKN45にマキシアニオンチャネルのコア分子SLC02A1のsiRNAを導入したところ、細胞増殖能が低下しアポトーシスが惹起された。免疫染色では、主に腫瘍細胞の細胞膜でのSLC02A1高発現が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LRRC8Aが胃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p53 signaling pathway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、SLC02A1のアポトーシス制御機構を解明し、容積活性化アニオンチャネルを標的とした新規治療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 gastric cancer (GC) cells. The microarray analysis showed the up- or down-regulated expression of genes related to the p53 signaling pathway (JNK, p53, p21, Bcl-2, and FAS) in LRRC8A-knockdown cells. An immunohistochemical analysis revealed a correlation between the expression of LRRC8A and the pT status, and multivariate analysis identified the strong expression of LRRC8A as an independent prognostic factor for 5-year survival in GC patients. Further, the depletion of SLC02A1 using siRNA decreased cell proliferation, and promoted the induction of apoptosis in human GC cells. The present results indicate that volume-activated anion channels functions as a mediator of and/or biomarker for GC.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃癌

## 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、低浸透圧細胞破裂効果が増強されることを明らかにした。RVDは、容積感受性外向整流性アニオンチャンネル(VSOR)やマキシアニオンチャンネル(Maxi-Cl)等の、容積活性化アニオンチャンネル(VAAC)によって制御されることが知られている。近年、VSORの新規構成蛋白としてLRRC8Aが、Maxi-Clを構成するコア分子としてSLC02A1が同定された。

### 2. 研究の目的

本研究では、胃癌におけるLRRC8A、SLC02A1の発現機能解析を行うとともに、"癌細胞のVAAC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、VAACを分子標的とした低浸透細胞破壊療法という、術中遊離胃癌細胞・腹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) ヒト胃癌組織におけるLRRC8Aの発現解析

手術臨床標本のヒト胃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) ヒト胃癌細胞株における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

ヒト胃癌細胞株に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) ヒト胃癌細胞株におけるLRRC8Aを介するシグナル伝達制御機構の解明

ヒト胃癌細胞株に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) ヒト胃癌組織におけるSLC02A1の発現解析

手術臨床標本のヒト胃癌組織パラフィンブロックを用い、SLC02A1に対する免疫染色により発現レベル・局在を解析。

#### (5) ヒト胃癌細胞株におけるSLC02A1を介する細胞周期・アポトーシス制御機構の解明

ヒト胃癌細胞株にSLC02A1 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)を行う。

### 4. 研究成果

(1) ヒト胃癌組織(132例)におけるLRRC8Aの発現レベルを解析した。胃癌組織において、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)。

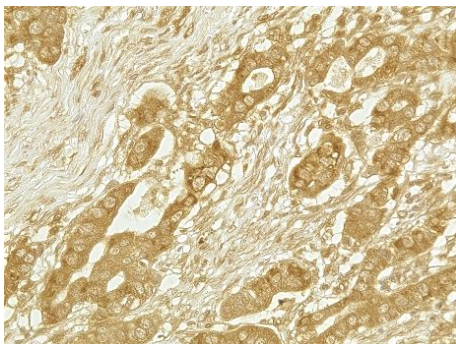


図1 胃癌組織におけるLRRC8A発現

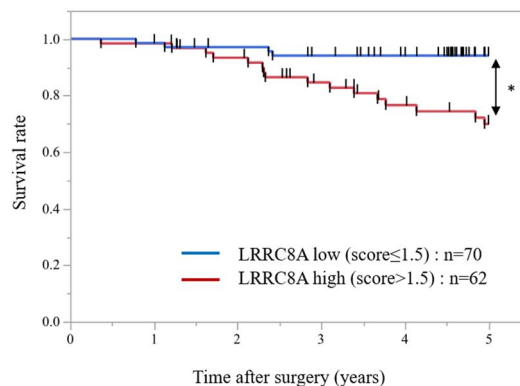


図2 LRRC8A発現レベルと予後

(2) 種々のヒト胃癌細胞株におけるLRRC8A発現を解析し、NUGC4、MKN74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)

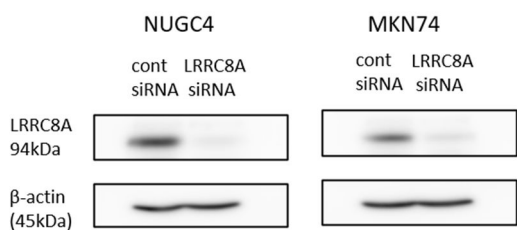


図3 胃癌細胞株におけるLRRC8A siRNA 導入

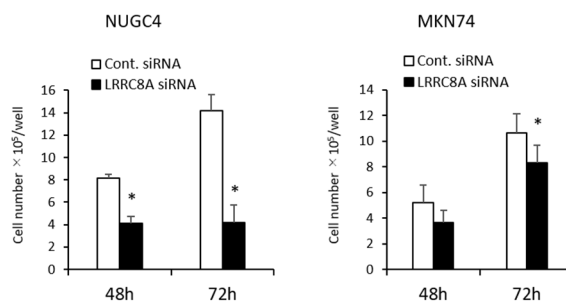


図4 LRRC8A KD による細胞増殖抑制

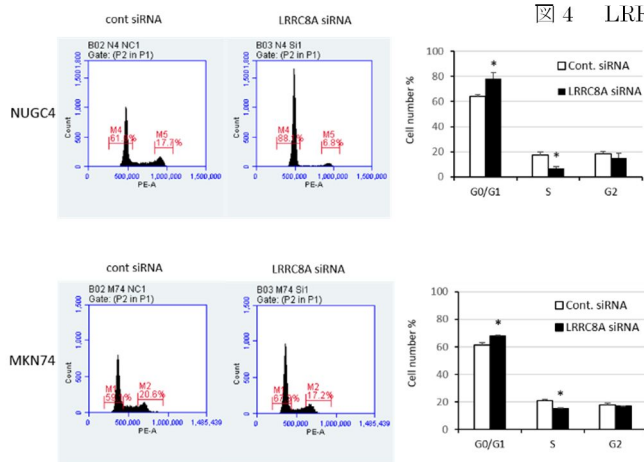


図5 LRRC8A KD によるG0/G1 停止

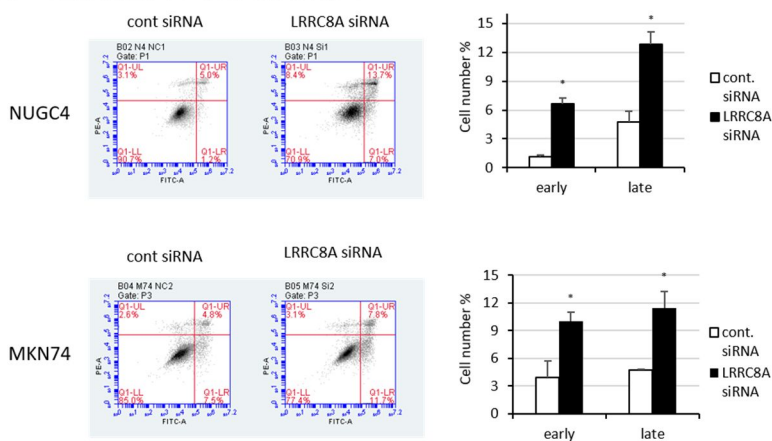


図6 LRRC8A KD によるアポトーシス増強

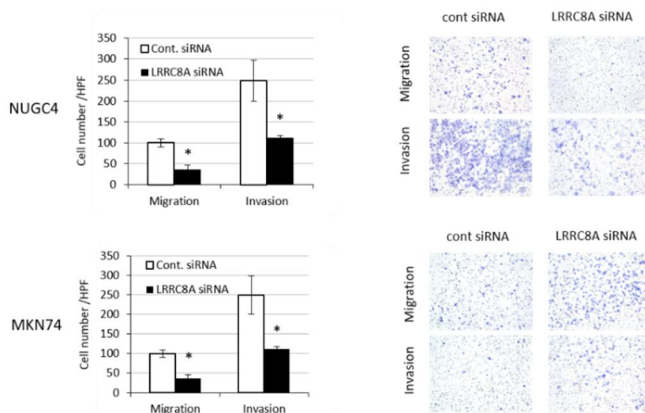


図7 LRRC8A KD による細胞遊走・浸潤能抑

(3) LRRC8A siRNA を導入した NUGC4 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、p53 signaling pathway に関する JNK、p53、p21、Bcl-2、FAS などを含む多くの遺伝子発現が変化していた。同様の遺伝子発現変化は、MKN74 においても確認された (図 8)。

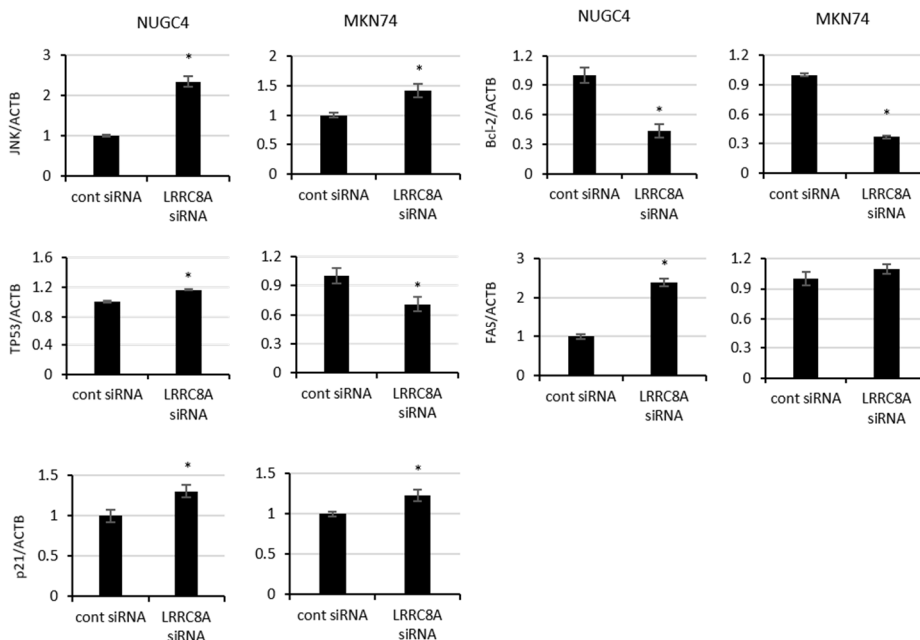


図 8 LRRC8A KD と遺伝子発現変

(4,5) 免疫染色では、SLC02A1 は主に腫瘍細胞の細胞膜に高発現しており (図 9) 非癌部においては、血管内皮細胞にも発現していることが明らかになった。種々のヒト胃癌細胞株における SLC02A1 発現を解析し、MKN7、MKN45 における SLC02A1 の高発現を確認した。両細胞株において、SLC02A1 siRNA をトランスフェクションしたところ、細胞増殖抑制効果 (図 10) sub-G1 増強効果、アポトーシス増強効果 (図 11) を認めた。

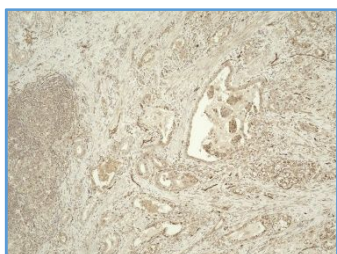


図 9 胃癌組織における SLC02A1 発現

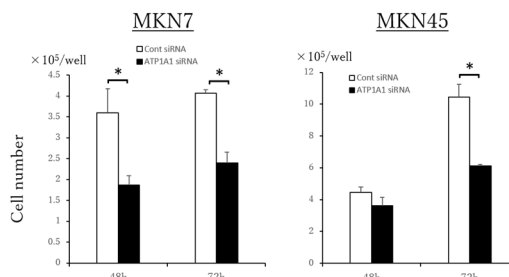


図 10 SLC02A1 KD による細胞増殖抑制

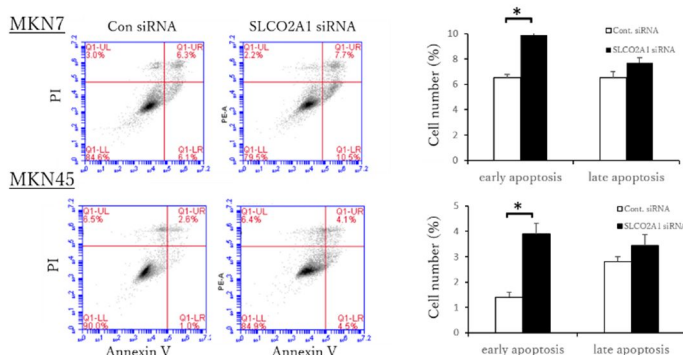


図 11 SLC02A1 KD によるアポトーシス増強

以上より、胃癌における LRRC8A や SLC02A1 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。これらの研究成果は英文論文にまとめて発表した(Gastric Cancer.2021)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21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 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 24
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 1063 ~ 1075
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 Kato Shunji, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 TRPV2 Promotes Cell Migration and Invasion in Gastric Cancer via the Transforming Growth Factor- Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2944 ~ 2956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-11132-5	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 Nakamura Kei, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 The expression of the alpha1 subunit of Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase is related to tumor development and clinical outcomes in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01212-6	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, Konishi Tomoki, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Kurashima Kento, Inoue Hiroyuki, Shoda Katsutoshi, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Morimura Ryo, Komatsu Shuhei, Ikoma Hisashi, Toma Atsushi, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 59
2. 論文標題 Roles of voltage-gated potassium channels in the maintenance of pancreatic cancer stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of 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) 10.3892/ijo.2021.5256	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 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 28
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 6424 ~ 6436
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 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 28
2. 論文標題 Amlodipine and Verapamil, Voltage-Gated Ca <sup>2+</sup> 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 5400 ~ 5411
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 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 28
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 5384 ~ 5397
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 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 <sup>2+</sup> 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.0000000000023633	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 Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kudou Michihiro, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 Functions and Clinical Significance of CACNA2D1 in Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 4522 ~ 4535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-11752-5	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 Fukami Tomoyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 28
2. 論文標題 Anoctamin 5 regulates the cell cycle and affects prognosis in gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4649 ~ 4667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i32.4649	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 Kato Shunji, Shiozaki Atsushi, Kudou Michihiro, Shimizu Hiroki, Kosuga Toshiyuki, Ohashi Takuma, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kubota Takeshi, Fujiwara Hitoshi, Okamoto Kazuma, Kishimoto Mitsuo, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 TRPV2 Promotes Cell Migration and Invasion in Gastric Cancer via the Transforming Growth Factor- Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2944 ~ 2956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-11132-5	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 Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Fujiwara Hitoshi, Konishi Hirotaka, Kiuchi Jun, Ohashi Takuma, Shimizu Hiroki, Arita Tomohiro, Yamamoto Yusuke, Morimura Ryo, Kuriu Yoshiaki, Ikoma Hisashi, Kubota Takeshi, Okamoto Kazuma, Otsuji Eigo	4. 巻 24
2. 論文標題 Absolute lymphocyte count and C-reactive protein-albumin ratio can predict prognosis and adverse events in patients with recurrent esophageal cancer treated with nivolumab therapy	5. 発行年 2022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.2022.13377	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 Shimizu Hiroki, Katsurahara Keita, Inoue Hiroyuki, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Kudou Michihiro, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Fujiwara Hitoshi, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 29
2. 論文標題 NADPH Oxidase 2 Has a Crucial Role in Cell Cycle Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 8677 ~ 8687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12384-5	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 Inoue Hiroyuki, Kudou Michihiro, Shiozaki Atsushi, Kosuga Toshiyuki, Shimizu Hiroki, Kiuchi Jun, Arita Tomohiro, Konishi Hirotaka, Komatsu Shuhei, Kuriu Yoshiaki, Morinaga Yukiko, Konishi Eiichi, Otsuji Eigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Value of the Tumor Stroma Ratio and Structural Heterogeneity Measured by a Novel Semi-Automatic Image Analysis Technique for Predicting Survival in Patients with Colon Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diseases of the Colon & Rectum	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) 10.1097/DCR.0000000000002570	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35件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村慶、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原育、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるNa <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase発現の意義と機能解析について
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 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原育、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるTRPV2の発現と役割
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 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、清水浩紀、工藤道弘、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A) の発現と機能解析
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 松本順久、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌でのCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の役割
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 満田雅人、小菅敏幸、塩崎敦、清水浩紀、久保秀正、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 TNF- 刺激が食道癌幹細胞の癌幹細胞性と機能に与える影響
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 深見知之、工藤道弘、松本順久、塩崎敦、久保秀正、木内純、大橋拓馬、清水浩紀、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、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イオン輸送体を標的とした新規治療法の開発
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 倉島研人、塩崎敦、清水浩紀、工藤道弘、小菅敏幸、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 ALDH1A1陽性肝癌幹細胞に対するイオンチャンネルブロッカーの治療薬としての可能性について
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 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるTRPV2の役割:TGF-シグナル経路を介した遊走能と浸潤能の促進
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 松本順久、塩崎敦、清水浩紀、大橋拓馬、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、岸本光夫、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌とCFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)の関係
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 満田雅人、塩崎敦、清水浩紀、有田智洋、小西博貴、小松周平、窪田健、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クロライドチャンネル2発現の機能解析と臨床的意義
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	Atsushi Shiozaki, Keita Katsurahara, Toshiyuki Kosuga, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題	Gastric cancer stem cells are suppressed by voltage-gated Ca <sup>2+</sup> channel inhibitors
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	Hiroyuki Inoue, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題	The expression and role of CACNA2D1 in human gastric cancer
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	Shunji Kato, Atsushi Shiozaki, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Toshiyuki Kosuga, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題	Colorectal cancer stem cells have resistance to hypotonic shock
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	Kei Nakamura, Atsushi Shiozaki, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Toshiyuki Kosuga, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Kazuma Okamoto, Mitsuo Kishimoto, Eigo Otsuji
2. 発表標題	ATP1A1 regulates tumor progression and affects postoperative prognosis in human gastric cancer
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 塩崎敦 小西智規 小菅敏幸 工藤道弘 清水浩紀 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原育 岡本和真 大辻英吾
2. 発表標題 膵癌幹細胞における電位依存性カリウムチャネルの発現機能解析
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎敦 小西智規 清水浩紀 久保秀正 木内純 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原育 岡本和真 大辻英吾
2. 発表標題 膵癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名 JDDW2021 (第19回消化器外科学会大会)
4. 発表年 2021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、藤原育、岡本和真、大辻英吾。
2. 発表標題 4-aminopyridinelは膵癌幹細胞増殖抑制に関与する
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020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、小西智規、森村玲、村山康利、栗生宜明、生駒久視、窪田健、中西正芳、藤原育、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120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤俊治、工藤道弘、塩崎敦、小菅敏幸、山里有三、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TRPV2発現の意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉島研人、工藤道弘、塩崎敦、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、大辻英吾
2. 発表標題 食道扁平上皮癌におけるTumor stroma ratioと、そのheterogeneityの臨床的意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 深見知之、工藤道弘、松本順久、塩崎敦、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、大辻英吾.
2. 発表標題 食道癌幹細胞におけるイオン輸送体の発現と意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020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CLCN2の発現と意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上博之、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、葛原啓太、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、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌におけるAN09の発現と機能解析
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村慶、塩崎敦、工藤道弘、小菅敏幸、小林利行、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 <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase発現の意義と機能解析について
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、清水浩紀、工藤道弘、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の発現とその意義
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 倉島研人、塩崎敦、小菅敏幸、工藤道弘、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 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の機能と臨床的意義について
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 深見知之、塩崎敦、木内純、大橋拓馬、清水浩紀、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるAnoctamin 5の機能解析と臨床的意
3. 学会等名 第 122 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤俊治、塩崎敦、工藤道弘、清水浩紀、小菅敏幸、木内純、大橋拓馬、有田智洋、山本有祐、小西博貴、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 大腸癌幹細胞の低浸透圧ショックへの抵抗性
3. 学会等名 第 122 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上博之、塩崎敦、藤原斉、小西博貴、木内純、大橋拓馬、清水浩紀、有田智洋、山本有祐、森村玲、栗生宜明、生駒久視、窪田健、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 食道癌術後再発に対するニボルマブ療法の検討
3. 学会等名 第 122 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村慶、塩崎敦、小菅敏幸、清水浩紀、大橋拓馬、小西博貴、窪田健、藤原斉、岡本和真、大辻英吾
2. 発表標題 胃癌におけるSLC02A1の機能解析
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	Atsushi Shiozaki, Kento Kurashima, Michihiro Kudou, Hiroki Shimizu, Toshiyuki Kosuga, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題	Amlodipine, voltage-gated Ca <sup>2+</sup> channel inhibitor, suppressed the growth of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Hiroyuki Inoue, Atsushi Shiozaki, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題	Correlation between TRPV2 and PD-L1 expression in advanced gastric cancer and its clinical significance
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Naosuke Nakamichi, Atsushi Shiozaki, Hiroyuki Inoue, Toshiyuki Kosuga, Hiroki Shimizu, Michihiro Kudou, Takuma Ohashi, Tomohiro Arita, Yusuke Yamamoto, Hirotaka Konishi, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Takeshi Kubota, Hitoshi Fujiwara, Eigo Otsuji
2. 発表標題	The function analysis and clinical significance of CACNA2D1 in human gastric cancer
3. 学会等名	第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	塩崎敦 井上博之 清水浩紀 木内純 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 大辻 英吾
2. 発表標題	食道腺癌幹細胞特異的に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名	JDDW2022 (第20回消化器外科学会大会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 塩崎敦 工藤道弘 清水浩紀 小菅敏幸 大橋拓馬 有田智洋 山本有祐 小西博貴 森村玲 小松周平 栗生宜明 生駒久視 窪田健 藤原斉 大辻英吾
2. 発表標題 消化器癌幹細胞に発現するイオン輸送体の同定と新規標的治療の開発
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
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	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)・講師   (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
---------	---------