

Title	ハイブリッド低分子抗体による胃がん幹細胞標的強制的オートファジー誘導療法の開発
Sub Title	Mandatory autophagy induction targeting gastric cancer stem cells by hybrid small molecule antibodies
Author	鈴木, 秀和(Suzuki, Hidekazu) 津川, 仁(Tsugawa, Hitoshi) 土居, 信英(Doi, Nobuhide) 佐谷, 秀行(Saya, Hideyuki)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>H. pylori感染でのオートファジー発現はCagA分解を担い癌化を抑制するが、CD44v9発現癌幹細胞ではオートファジーが発現せず胞内CagAが蓄積する。さらに、我々はCAPZA1が核内でLRP1-ICDと結合しLAMP1発現を阻害すること、CAPZA1過剰発現細胞にCagAが装填されるとCD44v9発現が亢進することも示した。CD44v9と核内移行CAPZA1を標的するため、ヒトSyncytin 1由来膜透過促進ペプチドS19とTATを組み合わせ、細胞内異物分解から離脱させた。CD44v9一本鎖抗体/ヒト由来膜透過促進ペプチド融合蛋白を大量精製し選択的細胞内取り込みを確認しえた。</p> <p>Although autophagy expression in H. pylori-infected cells is responsible for oncogenic CagA degradation and suppresses tumorigenesis, CD44v9-expressing cancer stem-like cells do not evoke autophagy and intracellular CagA accumulates. LAMP1-dependent autophagosome formation is also essential for CagA degrading autophagy, and we showed that CAPZA1 would bind to LRP1-ICD in the nucleus and inhibit LAMP1 expression, and when CAPZA1 is loaded on CAPZA1 overexpressing cells, CD44v9 expression was enhanced. In order to target CD44v9 and a large amount of CAPZA1 translocated to the nucleus, it was possible to release from intracellular foreign body degradation by combining TAT with human Syncytin 1-derived membrane-penetrating peptide S19. A large amount of protein was purified by fusing the created anti-CD44v9 single-chain antibody and a human-derived membrane-penetrating peptide, and CD44v9-positive cell selective cellular uptake was confirmed.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2016～2018 課題番号：16H05291 研究分野：消化器内科学</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16H05291seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和元年5月16日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05291

研究課題名(和文)ハイブリッド低分子抗体による胃がん幹細胞標的強制的オートファジー誘導療法の開発

研究課題名(英文)Mandatory autophagy induction targeting gastric cancer stem cells by hybrid small molecule antibodies

研究代表者

鈴木 秀和 (SUZUKI, HIDEKAZU)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：70255454

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：H. pylori感染でのオートファジー発現はCagA分解を担い癌化を抑制するが、CD44v9発現癌幹細胞ではオートファジーが発現せず細胞内CagAが蓄積する。さらに、我々はCAPZA1が核内でLRP1-ICDと結合しLAMP1発現を阻害すること、CAPZA1過剰発現細胞にCagAが装填されるとCD44v9発現が亢進することも示した。CD44v9と核内移行CAPZA1を標的するため、ヒトSyncytin 1由来膜透過促進ペプチドS19とTATを組み合わせ、細胞内異物分解から離脱させた。抗CD44v9一本鎖抗体/ヒト由来膜透過促進ペプチド融合蛋白を大量精製し選択的細胞内取り込みを確認しえた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌幹細胞標的療法は治療抵抗性癌を根本的に克服する革新的癌治療戦略として大いに期待される。これまで、癌幹細胞の発生起源は明確にされていなかったが、代表者らは、最近、CAPZA1過剰発現細胞が癌幹細胞の前駆責任細胞であることを報告した(Autophagy 2019)。そこで、本研究では、CAPZA1を標的し、胃癌幹細胞の発生を抑制し、かつ治療する技術を開発した。これまでの癌幹細胞を標的する癌治療戦略では、常に、分子標的マテリアルの開発に難航してきたが、本研究では、独自のmRNAディスプレイ法や膜透過促進ペプチドを駆使することでCAPZA1を標的するマテリアルを開発しえた。

研究成果の概要(英文)：Although autophagy expression in H. pylori-infected cells is responsible for oncogenic CagA degradation and suppresses tumorigenesis, CD44v9-expressing cancer stem-like cells do not evoke autophagy and intracellular CagA accumulates. LAMP1-dependent autophagosome formation is also essential for CagA degrading autophagy, and we showed that CAPZA1 would bind to LRP1-ICD in the nucleus and inhibit LAMP1 expression, and when CAPZA1 is loaded on CAPZA1 overexpressing cells, CD44v9 expression was enhanced. In order to target CD44v9 and a large amount of CAPZA1 translocated to the nucleus, it was possible to release from intracellular foreign body degradation by combining TAT with human Syncytin 1-derived membrane-penetrating peptide S19. A large amount of protein was purified by fusing the created anti-CD44v9 single-chain antibody and a human-derived membrane-penetrating peptide, and CD44v9-positive cell selective cellular uptake was confirmed.

研究分野：消化器内科学

キーワード：癌幹細胞 H. pylori オートファジー CD44v9 CAPZA1 一本鎖抗 膜透過促進ペプチド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は、自己複製能、多分化能、抗がん剤・放射線耐性を持ち、治療抵抗性や再発に関与する。CD44 は、細胞間接着、運動、がんの浸潤、転移などに関与し、がん幹細胞マーカーとして知られてきたが、がん幹細胞の機能において如何なる役割を担っているかについては不明であった。最近、研究協力者の佐谷は、CD44 のスプライシングバリエーションアイソフォーム(CD44v9)が、細胞膜においてシスチントランスポーターである xCT と結合することでグルタチオン(GSH)生成を促進し、細胞内 reactive oxygen species (ROS)の蓄積を抑制し酸化ストレス抵抗性を高め、治療抵抗性に関与することを明らかにした(*Cancer Cell* 19:387, 2011; *Cancer Res.* 72: 1438, 2012)。CD44v9 強制発現細胞では、ROS 誘導性抗がん剤、シスプラチン(CDDP)に対する抵抗性も示し、また、CD44v9 発現乳がん細胞では肺転移能が xCT 依存性に上昇することを報告した(*Nat. Commun.* 3: 883, 2012)。代表者らも、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行された早期胃がん患者で、CD44v9 陽性例では陰性例に比較し、異時性胃がん発生が有意に高率であることを報告し(*Br. J. Cancer* 109:379, 2013)、胃がんの再発予測マーカーとしての有用性も示してきた。さらに、代表者らは、通常はオートファジーで分解・排除される *H. pylori* 由来がんタンパク質 CagA が、CD44v9 陽性細胞では特異的に蓄積し、細胞増殖活性が高まることも報告し(*Cell Host Microbe* 12, 764, 2012)、さらに CD44v9 陰性細胞では、CagA 分解性オートファジーは、*H. pylori* 由来外毒素 VacA が細胞表面層タンパク質 LRP1 への結合で促進されること(*J. Biol. Chem.* 287, 31104, 2012)を報告してきた。

一方、標的分子に高い特異性と親和性をもつバイオ医薬は、従来の小分子化合物と比べ副作用が少なく、治療効果が高い究極の分子標的薬として注目されるが、(1)細胞膜透過性が低いため標的分子が細胞表面や細胞外の分子に限定される、(2)生産コストが高い、などの課題があった。分担者の土居らは、独自に開発した試験管内蛋白質選択技術(無細胞ディスプレイ技術)を応用・発展させることで、高機能性の低分子抗体を簡便かつ迅速に創出できるシステムを確立した。さらに、膜融合に関与する蛋白質に含まれる部分ペプチドが、それを融合した蛋白質自身のみならず、共添加デキストランや完全抗体、核酸など共存分子の細胞質への膜透過を促進することを発見した(*J. Control Release* 212:85, 2015; 特願 2015-118432)。この膜透過促進ペプチドを、細胞選択マーカーとなる膜抗原に対する低分子抗体と融合させることで、胃癌幹細胞を標的するバイオ医薬の細胞選択的膜透過促進が期待できる。

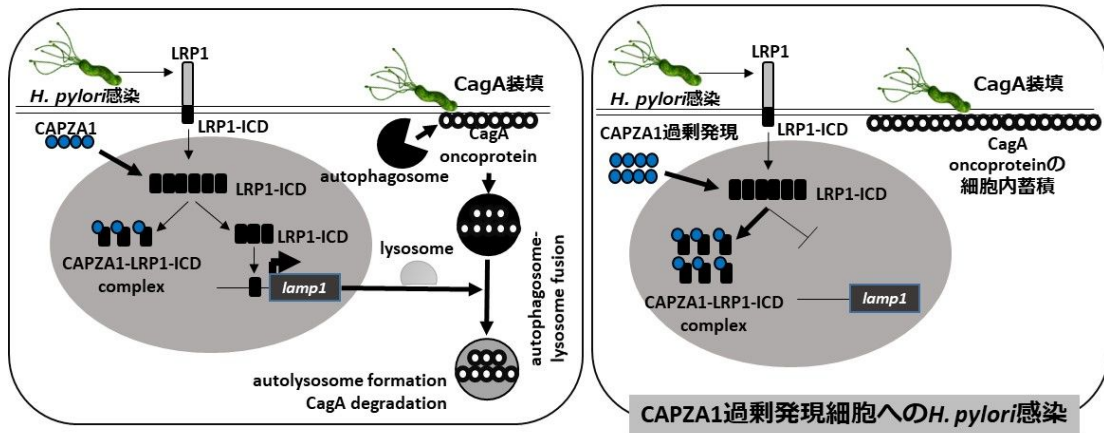
2. 研究の目的

CD44v9 陽性がん幹細胞の機能を抑制するためには、xCT 阻害薬であるスルファサラジンの抑制効果が確認されており(*Cancer Cell* 19:387, 2011)、スルファサラジンは経口投与すると腸内細菌でスルファピリジンと 5-ASA に分解され、活性を担うスルファサラジンの血中濃度が十分に上昇しないという問題がある。そこで、本研究では、CD44v9 陽性細胞におけるオートファジー抵抗性の分子機序の詳細を明らかにし、それらを解除するための標的候補分子を明確にした上で、分担者の土居らが開発した試験管内蛋白質選択技術(無細胞ディスプレイ技術)を応用・発展させ、最初に細胞表面において、CD44v9 を標的し、さらにその細胞内で酸化ストレス抵抗性あるいはオートファジー抵抗性解除分子を標的する二重標的型膜透過性(ハイブリッド)低分子抗体を開発する。

3. 研究の方法

最初に標的の妥当性を検証するために、ピロリ菌感染 CD44v9 陽性 MKN28 細胞において、CagA 分解性オートファジーが、VacA の LRP1 結合から、LRP1 の細胞内ドメイン(LRP1-ICD)の核内移行、LAMP1 発現の誘導から、autophago-lysosome 形成の誘導に至る経路の詳細を検討する。特に、核内で LRP1-ICD に結合し LAMP1 発現誘導を抑制し autophagy を抑制するアクチン重合制御蛋白質を同定する。また、CAPZA1 過剰発現細胞への *H. pylori* 感染で、細胞内 CagA 蓄積が亢進し、CD44v9 のスプライシングバリエーション構築に寄与する ESRP1 発現が誘導され、CagA の蓄積により CD44v9 発現自体が誘導されることを確認する。その上で、治療抵抗性のニッチを形成する胃がん幹細胞の発現する CD44v9 のオートファジー抵抗性分子を標的することで、がん進展のフロントラインと治療抵抗ニッチを制圧するために、CD44v9 陽性細胞にて、LRP1-ICD 細胞内導入型オートファジーを強制誘導するハイブリッド低分子抗体を作製し、作製したハイブリッド低分子抗体の有効性と安全性を担がんマウスモデルで *in vivo* にて検証する。まず、独自の無細胞ディスプレイ技術を活用し、細胞表面に相当する pH7.4 で膜抗原に結合し、エンドソーム内に相当する pH6.0 で膜抗原から解離する pH 応答性の低分子抗体を簡便かつ迅速に作製できる手法を確立し、この低分子抗体に独自の膜作用性ペプチドを融合することで、細胞表面膜抗原に結合してエンドソームに移行し、pH 依存性に抗原から解離後、膜作用性ペプチドを介してエンドソームから細胞質に脱出できる膜透過性低分子抗体、または、同時に取り込んだバイオ医薬のエンドソームから細胞質への輸送を向上させる膜透過促進低分子抗体を作製する。また、上記の膜透過性低分子抗体は細胞選択性を付与するためのもので、細胞質に移行後、細胞内の標的因子に作用する第二の抗体、または、機能性ペプチド、小分子化合物などの薬剤をあらかじめ融合・連結しておく必要がある。このための一手段として、高親和性の二重特異性低分子抗体の作製が挙げられるが、その簡便かつ迅速な構築にも無細胞ディスプレイ技術を適用する。従来の一般的な二重特異性抗体は2つの抗体の抗原結合部位を1つの IgG 抗体の中に融合することで作製されていたが、構成が不均一になる欠点があった。本研究では、2つの抗原に対して高い親和性を有する Diabody やタンデム sc(Fv)2 などの二重特異性低分子抗体の試験管内進化による最適化を図る。

図1. CAPZA1のLRP1-ICDへの結合を介したautophagy抑制機構



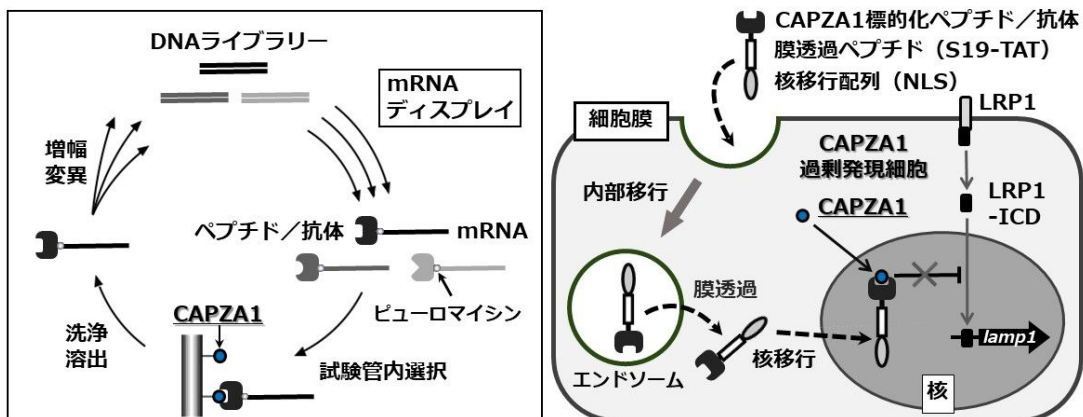
4. 研究成果

H. pylori 感染細胞におけるオートファジー発現は、本菌由来がん蛋白質 CagA 分解を担うため、癌化抑制に寄与する重要な宿主応答である。しかし、CD44v9 発現癌幹細胞では、このオートファジーが発現せず細胞内 CagA が分解されずに蓄積するため、胃癌発生・再発に関連する癌幹細胞となると考えられた。また、胃癌に対する 5-フルオロウラシル(5-FU)の抗腫瘍作用に ROS による細胞傷害が関与し、CD44v9 強制発現細胞では、5-FU 耐性が生じ、xCT 阻害剤であるサラゾスルファピリジン(SASP)により薬剤耐性が改善することもわかった(*Anticancer Res.* 38:6163, 2018)。

さて、CagA 分解性オートファジーは、VacA が LRP1 に結合することで促進されるが、この LRP1 の細胞内ドメイン(LRP1-ICD)は、autophagy 発現時に核内移行し、LAMP1 の転写因子として autophago-lysosome 形成を誘導すること、核内で LRP1-ICD に結合し LAMP1 発現誘導を抑制し autophagy を抑制するアクチン重合制御蛋白質 CAPZA1 があることがわかった(*Autophagy* 15:242, 2019)。また、CAPZA1 過剰発現細胞への *H. pylori* 感染で、細胞内 CagA 蓄積が亢進し、CD44v9 のスプライシングバリエーション構築に寄与する ESRP1 発現が誘導され、CagA の蓄積により CD44v9 発現自体が誘導されることも確認した。つまり、LAMP1 発現誘導は、LRP1-ICD と CAPZA1 のバランスで規定され、LRP1-ICD 過剰では亢進すると考えられた(図 1)。ここで、CAPZA1 は autophagosome-lysosome 融合系起動の negative regulator として機能する。以上の検討から、CD44v9 発現癌幹細胞を標的するために CD44v9 発現の標的に加え核内移行した大量の CAPZA1 を標的する必要があると考えた。

そこで、CD44v9 を標的し CD44v9 陽性細胞特異的自殺因子を細胞質内送達する目的で、抗 CD44v9 一本鎖抗体と膜透過促進ペプチドを融合したハイブリッド低分子抗体の開発を行うために、まず、以下のように膜透過促進ペプチドの探索を行なった。先行研究で我々が同定した膜透過促進ペプチド B18(*J. Control. Release* 212:85, 2015)はウニ由来の配列であったため、バイオ医薬品に応用する場合免疫原性の懸念があった。そこで新たに膜融合に関与するヒトタンパク質由来の部分ペプチドを探索した結果、ヒト Syncytin1 由来膜透過促進ペプチド S19 は、従来の細胞透過性ペプチドである TAT と組み合わせることで融合タンパク質の細胞質送達を数十倍向上させることを明らかにした(*J. Control. Release* 255:1, 2017)。この膜透過促進メカニズムを明らかにするために、初期エンドソーム(EE)および後期エンドソーム(LE)の脂質膜組成を模倣したりボソームを調製し、S19-TAT ペプチドの CD スペクトル測定およびリボソーム漏出アッセイをおこなった。その結果、S19-TAT は LE 模倣リボソーム共存下で β 構造を形成し、LE 模倣脂質膜に結合して内包した蛍光色素の漏出活性を示した。また、培養細胞で EE から LE への成熟を阻害すると S19-TAT による細胞質送達も阻害された。以上の結果から、S19-TAT は EE ではなく LE から細胞質に離脱し、その際、LE 膜への結合にともなう S19 ペプチド部分の二次構造の変化が関与している可能性が示唆された(*J. Control. Release* 255:1, 2017)。そこで、この機構を確認するために、Ala スキャンング変異解析をおこなった。具体的には S19 ペプチドのう

図2. CAPZA1標的化ペプチドの開発とautophagy抑制の解除



ち2カ所の Ala を除く 17 個のアミノ酸を1カ所ずつ Ala に置換した変異体を作製し、それらの膜透過促進活性と二次構造を調べた結果、ベータ構造を形成しやすいアミノ酸を Ala に置換した場合に膜透過促進活性が減少あるいは消失し、そのとき S19 の二次構造がベータ構造からヘリックス構造に変換あるいはベータ構造が減少する傾向にあることが示された。

次に、この膜透過促進ペプチド S19 と CD44v9 に対する抗体とを組み合わせることで、CD44v9 陽性がん幹細胞を標的としたバイオ医薬の DDS を実証するために、CD44 に対する一本鎖抗体遺伝子の mRNA ディスプレイ法による取得と S19 融合タンパク質の大量発現・精製条件の検討を行い、得られた融合タンパク質が CD44 および CD44v9 の細胞外ドメインに結合することをプルダウンアッセイにより確認した(図 2)。また、このときに利用する膜抗原に対する一本鎖抗体は、細胞表面の中性 pH で膜抗原に結合し、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれた後、エンドソームの酸性 pH で膜抗原から解離することで、効率よくエンドソーム離脱することが期待できるため、mRNA ディスプレイ法と pH グラジエント生成マイクロ流体デバイスを組み合わせた pH 応答性一本鎖抗体の試験管内進化についても検討を行い、pH 応答性結合活性を示す一本鎖抗体を取得する手法を確立することに成功した。そこで、CD44v9 陽性細胞に標的物質を細胞内送達するために、mRNA ディスプレイ法で取得した CD44 に結合する一本鎖抗体とヒト由来膜透過促進ペプチドとを融合した蛍光タンパク質を大量発現・精製し、CD44v9 陽性細胞の培地に添加した。その結果、ヒト Syncytin1 由来膜透過促進ペプチドとして S19 を用いた場合は蛍光タンパク質の細胞内取り込みはみられなかったが、S19 の C 末端側をさらに伸長したペプチドを用いることで、CD44v9 陽性細胞選択的な細胞内取り込みを実現することに成功した。しかし、その取り込み効率は低かったことから、S19 の C 末端側を伸長するペプチドの長さをさらに最適化することにした。その際、一本鎖抗体を融合した蛍光タンパク質の大腸菌での発現量が低く多検体のサンプル調整が困難であったことから、CD44 に結合するペプチドを利用することにした。CD44 結合ペプチドと蛍光蛋白質および様々な長さの Syncytin1 由来部分ペプチドを融合した蛋白質を CD44v9 が高発現している NCI-N87 細胞と、ネガティブコントロールとして MKN28 細胞に添加し、細胞内の局在を共焦点蛍光顕微鏡で観察した。その結果、CD44v9 が発現していない MKN28 細胞においてタンパク質の取り込みは見られず、一方、CD44v9 が発現している NCI-N87 細胞ではタンパク質の細胞内取り込みを確認することができた。しかし、Syncytin1 部分ペプチドの延長による細胞内取り込みの著しい向上は確認されなかった。

以上のように、CD44v9 発現細胞標的療法の基盤が構築された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. **Tsugawa, H.**, Mori, H., Matsuzaki, J., Sato, A., Saito, Y., Imoto, M., Suematsu, M., **Suzuki, H.** CAPZA1 determines the risk of gastric carcinogenesis by inhibiting *Helicobacter pylori* CagA-degraded autophagy. **Autophagy** 15(2):242-258, 2019. doi: 10.1080/15548627.2018.1515530. (査読あり)
2. Miyoshi, S., **Tsugawa, H.**, Matsuzaki, J., Hirata, K., Mori, H., Saya, H., Kanai, T., **Suzuki, H.** Inhibiting xCT improves 5-fluorouracil resistance of gastric cancer induced by CD44 variant 9 expression. **Anticancer Res.** 38 (11):6163-6170, 2018. doi: 10.21873/anticancer.12969. (査読あり)
3. Toyoshima, O., Nishizawa, T., Sakitani, K., Yamakawa, T., Takahashi, Y., Yamauchi, N., Hata, K., Seto, Y., Koike, K., Watanabe, H., **Suzuki, H.** Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy and age: A cross-sectional study. **World J. Gastroenterol.** 24(35):4061-4068, 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4061 (査読あり)
4. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J. Gastric cancer: evidence boosts *H. pylori* eradication. **Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 15(8):458-4604, 2018. doi:10.1038/s41575-018-0023-8. Epub 30 April 2018. (査読あり)
5. **Suzuki, H.**, Mori, H. World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. **J. Gastroenterol.** 53(3):354-361, 2018 doi: 10.1007/s00535-017-1407-1. (査読あり)
6. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Sakitani, K., Yamashita, H., Yoshida, S., Hata, K., Kanazawa, T., Fujiwara, N., Kanai, T., Yahagi, N., Toyoshima, O. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection. **United European Gastroenterology Journal** 5(1):32-36, 2017. doi: 10.1177/2050640616642341. (査読あり)
7. Sudo, K., Niikura, K., Iwaki, K., Kohyama, S., Fujiwara, K., **Doi, N.** Human-derived fusogenic peptides for the intracellular delivery of proteins. **J. Control. Release** 255:1-11, 2017. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.398 (査読あり)
8. **土居信英**:ヒト由来膜融合ペプチドによるバイオ医薬のDDS. **細胞** 49: 602-605, 2017 (査読なし)
9. Nakano, M., Yahiro, K., Yamasaki, E., Kurazono, H., Akada, J., Yamaoka, Y., Niidome, T., Hatakeyama, M., **Suzuki, H.**, Yamamoto, T., Moss, J., Isomoto, H., Hirayama, T. *Helicobacter pylori* VacA, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. **Dis Model Mech.** 9(12):1473-1481, 2016. doi: 10.1242/dmm.025361. (査読あり)
10. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Arano, T., Yoshida, S., Yamashita, H., Hata, K., Kanai, T., Yahagi, N.,

Toyoshima, O. Characteristics of gastric cancer detected within 1 year after successful eradication in *Helicobacter pylori*. **J. Clin. Biochem. Nutri.** 59(3):226-230, 2016. doi:10.3164/jcfn.16-43. (査読あり)

11. Klionsky, D.J., Abdelmohsen, K., Abe, A., Abedin, M.J., Abeliovich, H., Acevedo Arozena, A., Adachi, H., Adams, C.M., **Suzuki, H.**, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). **Autophagy** 12(1):1-222, 2016. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356> (査読あり)
12. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Akimoto, T., Maehata, T., Kanai, T., Morizane, T., Yahagi, N. Effects of preoperative proton pump inhibitor administration on bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis **United European Gastroenterology Journal** 4(1):5-10, 2016. doi:10.1177/2050640615588023. (査読あり)
13. Nakayama, M., Komiya, S., Fujiwara, K., Horisawa, K., **Doi, N.**: *In vitro* selection of bispecific diabody fragments using covalent bicistronic DNA display. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 478:606-611, 2016, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.113 (査読あり)
14. Fujiwara, K., **Doi, N.**: Biochemical preparation of cell extract for cell-free protein synthesis without physical disruption. **PLoS ONE** 11:e0154614, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0154614 (査読あり)

[学会発表](計14件)

1. **土居信英**: ヒト由来膜透過促進ペプチドを利用したDDSの可能性. **第21回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ**(招待講演). 2019年3月4日.
2. 渡辺俊雄, 半田修, 杉山敏郎, **鈴木秀和**: 全国除菌レジストリーの目的及び意義. シンポジウム4 胃癌撲滅を達成する胃癌検診体制のこれから **第15回日本消化管学会総会学術集会**. 2019年2月2日.
3. 岩城洗汰, 菊池萌希, 須藤慧, 藤原慶, **土居信英**: ヒト由来膜融合ペプチドと積み荷タンパク質の連結様式がその細胞質送達活性に与える影響. **第41回日本分子生物学会年会**. 2018年11月30日.
4. **Suzuki, H.** Lecture: Nationwide eradication strategy for *Helicobacter pylori* infection in Japan. KDDW-JDDW Joint Session "Population based eradication strategy for *Helicobacter pylori* infection; Progress and perspectives in Asian countries" **APDW2018**, Nov. 15, 2018.
5. **Suzuki, H.** The evolving landscape of *H. pylori*, Relation to gastric cancer. Sponsored seminar lecture. **The International Sentinel Node Society Biennial Meeting 2018 (ISNS 2018)** Oct. 12, 2018.
6. **Tsugawa, H.**, Kato, C., Mori, H., Suematsu, M., **Suzuki, H.**. Association between oxidative stress and gastric carcinogenesis in *H. pylori*-infected patients. **Summer School on Stress 2018**, Osaka, Japan, Jun. 26, 2018.
7. Mori, H., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Kanai, T., **Suzuki, H.**. Changes of characterization in gastric cancer cells via reactive oxygen species resistance. **Summer School on Stress 2018**, Jun. 25, 2018.
8. Kato, C., **Tsugawa, H.**, Saito, Y., **Suzuki, H.** Expression of CAPZA1, a negative regulator of CagA-degrading autophagy, is enhanced by oxidative stress-induced histone acetylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa: A possible risk for gastric carcinogenesis. Esophageal, Gastric & Duodenal Disorders (EGD) Section Distinguished Abstract Plenary. **Digestive Disease Week 2018**, Jun. 5, 2018.
9. **鈴木秀和**: 日本胃癌学会合同企画「胃癌死撲滅に果たす胃癌学会・ヘリコバクター学会の役割」*H. pylori* 除菌. **第24回日本ヘリコバクター学会学術集会** 2018年6月29日.
10. **津川仁**, 加藤智尋, 斎藤義正, 杉浦悠毅, 松井英則, 加部泰明, 末松誠, **鈴木秀和**: 常在細菌の代謝産物butyrateは*H. pylori*感染胃粘膜において発がんリスクを増強する. シンポジウム2. *H. pylori* 基礎研究の新たな展開. **第24回日本ヘリコバクター学会学術集会** 2018年6月29日.
11. **鈴木秀和**: 日本酸化ストレス学会シンポジウム2「酸化ストレスと疾病メカニズムの新知見」*H. pylori* 感染症による酸化ストレスと胃癌. **第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本NO学会合同学術集会**. 2018年5月18日.
12. 森英毅, 浦岡俊夫, 木下聡, 西澤俊宏, 松崎潤太郎, **津川仁**, 正岡建洋, 金井隆典, **鈴木秀和**: 臨床・基礎データから考える胃がん発症予防に対する早期除菌の必要性. **ワークショップ14 胃癌治療後(ESD後、胃切除後)の*H. pylori*の諸問題**. **第14回日本消化管学会総会学術集会** 2018年2月10日.
13. 加藤智尋, **津川仁**, 斎藤義正, 佐谷秀行, 末松誠, **鈴木秀和**: **ワークショップ2「*H. pylori* 基礎研究の新たな潮流」: 胃発がんリスク亢進に関わるCapZA1発現誘導機構**. **第23回日本ヘリコバクター学会学術集会** 2017年6月30日.
14. 八尋錦之助, 赤澤祐子, 中野政之, **鈴木秀和**: **ワークショップ1「*H. pylori*関連疾患を見つめ直す(基礎と臨床)」: ピロリ菌の空胞化毒素VacAによるConnexin43細胞内蓄積を介した細胞死誘導**. **第22回日本ヘリコバクター学会学術集会** 2016年6月24日.

〔図書〕(計8件)

1. **Tsugawa, H., Suzuki, H.** Gastric Carcinogenesis. **Gastric Cancer with special focus on studies from Japan** (eds.) Akiko Shiotani, Springer Japan, 2019, pp51-62.
DOI:10.1007/978-981-13-1120-8
2. **鈴木秀和**: 146. CD44v9陽性胃癌幹細胞の強制的オートファジーを誘導するハイブリッド低分子抗体の開発『平成28年度慶應義塾学事振興資金研究補助研究報告集録』慶應義塾学事振興資金委員会. pp60, 2018.
3. **土居信英**: ドラッグデリバリーシステム・バイオ医薬品創成に向けた組織、細胞内、核内送達技術の開発. シーエムエー出版. pp131-137, 2018年.
4. **鈴木秀和**: 152. 潜在的抗がんポテンシャルとしてのautophagy発現機構とがん蛋白質蓄積型胃がん幹細胞の解析『平成27年度慶應義塾学事振興資金研究補助研究報告集録』慶應義塾学事振興資金委員会. pp63, 2017.
5. **鈴木秀和**: なんでも健康相談: げっぷが止まらなくて困っています。『NHKテキストきょうの健康2017.4』NHK出版. pp117, 2017.
6. **土居信英**: 医療・診断をささえるペプチド科学・再生医療・DDS・診断への応用. シーエムエー出版. pp231-238, 2017年.
7. **Tsugawa, H., Suzuki, H.** Autophagy. *Helicobacter pylori* (eds.) Hidekazu Suzuki, Robin Warren, Barry Marshall, Springer Japan, 2016, pp67-71. DOI:10.1007/978-4-431-55705-0_5
8. **鈴木秀和**: 150. 潜在的抗がんポテンシャルとしてのautophagy発現機構とがん蛋白質蓄積型胃がん幹細胞の解析『平成26年度慶應義塾学事振興資金研究補助研究報告集録』慶應義塾学事振興資金委員会. pp64, 2016.

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 津川 仁
ローマ字氏名: TSUGAWA, Hitoshi
所属研究機関名: 慶應義塾大学
部局名: 医学部
職名: 講師
研究者番号(8桁): 30468482

研究分担者氏名: 土居 信英
ローマ字氏名: DOI, Nobuhide
所属研究機関名: 慶應義塾大学
部局名: 理工学部
職名: 教授
研究者番号(8桁): 50327673

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 佐谷 秀行
ローマ字氏名: SAYA, Hideyuki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。