

**日本消化器癌発生学会特別研究推進
理事長直轄プロジェクト
「腫瘍-間質相互作用を標的とした癌進展メカニズムの解明」**

日時：2019年2月15日（金） 15:00~17:00

場所：徳島大学病院 藤井節郎記念医科学センター（1F：センターホール）

～プログラム～

<開会の辞> 15:00~15:05

日本消化器癌発生学会

理事長（徳島大学 消化器・移植外科学 教授） 島田 光生

<理事長直轄プロジェクト発表> 15:10~17:50（各発表 12分・質疑応答 8分）

司会 徳島大学 消化器・移植外科学

准教授 森根 裕二

演者：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

佐藤 浩明 先生

「Dual-targeting photoimmunotherapy for esophageal cancer cells and CAFs」

演者：熊本大学大学院 消化器外科学

特任准教授 石本 崇胤 先生

「腫瘍間質に依存する Diffuse-type 胃癌浸潤生増殖機構の解明」

演者：札幌医科大学 分子生物学講座

講師 山本 英一郎 先生

「新規大腸がん線維芽細胞関連遺伝子の同定と機能解明」

演者：神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野

講師 狛 雄一郎 先生

「食道がんの進展におけるがん-間質相互作用の役割」

演者：徳島大学病院 消化器移植外科

特任助教 岩橋 衆一 先生

「肝癌細胞における Nrf2 に着目した腫瘍関連マクロファージ活性化の検討」

<閉会の辞> 16:50~17:00

日本消化器癌発生学会

理事長（徳島大学 消化器・移植外科学 教授） 島田 光生

理事長プロジェクト 1

Dual-targeting photoimmunotherapy for esophageal cancer cells and CAFs

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

佐藤 浩明 先生



【背景】

食道癌では従来治療の改善がなされても予後は依然低い。癌関連線維芽細胞 (CAFs) は癌細胞の増殖、治療抵抗性、免疫抑制に関連していることが報告されている。新規治療である Photoimmunotherapy (PIT) は既に癌細胞に対して絶大な治療効果が報告されており、当科では CAF を標的とした PIT を開発してきた。今回、食道癌および CAFs を同時標的とした Dual-targeting PIT の可能性について検討したので報告する。

【方法】

89 例の食道癌切除標本を用いて EGFR/HER2 と FAP (fibroblast activation protein: CAFs) の発現を検証し予後との関連を評価した。Panitumumab (抗 EGFR 抗体)、Transtuzumab (抗 HER2 抗体)、抗 FAP 抗体-IR700 を用いて in vitro における PIT の効果を検証した。In vivo では Cancer-targeting PIT の効果を検証した。

【結果】

臨床検体の検討では、EGFR/FAP 同時陽性症例群で最も予後不良な結果を示した。In vitro では EGFR/HER2 陽性食道癌細胞に対する Cancer-targeting PIT の劇的な抗腫瘍効果を認めた。CAFs-targeting PIT の効果を確認後、癌細胞との共培養下においては、PIT は抗原特異的な細胞死を誘導し、さらに Dual-targeting PIT にて同時細胞死の誘導に成功した。In vivo では Cancer-targeting PIT の劇的な腫瘍縮小効果を認めた。

【結論】

食道癌において EGFR/HER2 陽性癌細胞を標的とした Cancer-targeting PIT は新しい治療戦略になり得る。また CAFs-targeting PIT の併用により抗腫瘍効果を増加させ、さらには免疫抑制を解除させる可能性がある。治療効果を改善させる可能性も示唆され Conventional な抗癌剤との併用も期待される。

【略歴】

2008 年	愛知医科大学卒業
2008 年	高山赤十字病院初期研修
2012 年	津山中央病院
2016 年	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 院生

理事長プロジェクト2

腫瘍間質に依存する Diffuse-type 胃癌浸潤生増殖機構の解明

熊本大学大学院 消化器外科学
特任准教授 石本 崇胤 先生



【Backgrounds】

Stromal cells in advanced cancer is known to be educated by tumor microenvironment and support cancer progression. We recently demonstrated the characteristics and functional role of cancer-associated fibroblasts (CAFs) in diffuse-type gastric cancers (DGCs) using comprehensive genomic approach. However, the molecular mechanism underlying education by tumor microenvironment is still unknown.

【Methods】

We isolated normal fibroblasts/CAFs from more than 100 GC patients and differentiated macrophages from monocytes in peripheral blood. We established 3D co-culture system and evaluated invasive growth of DGC cells in vitro.

【Results】

We identified particular cytokines which is significantly associated with poor prognosis of GC patients. These cytokines efficiently induced a secretory phenotype of fibroblasts through NF- κ B signaling. 3D co-culture system revealed that the reciprocal interaction with stromal cells enhances the invasive growth of DGC cells. Fibroblasts stimulated by abundant ability to invade into ECM.

【Conclusion】

These findings highlight the underlying mechanism whereby DGC cells take advantage of tumor stroma to enhance invasive growth in inflammatory environment.

【略歴】

1995 年 熊本大学医学部入学
2001 年 熊本大学医学部卒業
2001 年 熊本大学医学部附属病院 第二外科入局(小川道雄教授)
2002 年 宮崎県立延岡病院 外科
2005 年 熊本大学大学院医学研究科博士課程入学
2009 年 熊本大学大学院医学研究科博士課程修了(馬場秀夫教授)
2010 年 慶應義塾大学医学部 先端研 遺伝子制御 特別研究助教(佐谷秀行教授)
2011 年 熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学 特任助教
2014 年 Duke-NUS Medical School Singapore, Visiting Assistant Professor
2015 年 熊本大学 国際先端医学研究機構 客員准教授
2016 年 熊本大学大学院 消化器外科学 特任講師
2017 年 熊本大学大学院 消化器外科学 特任准教授

【資格】

日本外科学会 専門医
日本消化器病学会 専門医
日本消化器内視鏡学会 専門医
日本がん治療認定医機構・がん治療認定医
麻酔科標榜医
日本癌学会 評議員
日本胃癌学会 代議員
日本消化器癌発生学会 評議員
米国外科学会 Fellowship of American College of Surgeon (FACS)

理事長プロジェクト3
新規大腸がん線維芽細胞関連遺伝子の同定と機能解明

札幌医科大学 分子生物学講座
講師 山本 英一郎 先生



【Background and aim】

Cancer associated fibroblasts (CAFs), plays an important role in the pathogenesis of cancer and is considered as a potential therapeutic target. We aimed to understand the molecular mechanism of CAFs of colorectal cancer (CRC) and to identify novel therapeutic targets.

【Methods】

To this end, we isolated stromal cells and epithelial cells in primary CRC and performed transcriptome analysis. RNA sequencing (RNA-seq) was performed in 3 pairs of normal and tumor stromal cells. Expression of the gene was validated by quantitative RT-PCR (qRT-PCR) and immunohistochemistry. To analyze the gene function, cultured CAFs were transfected with specific siRNAs after which cell viability assay and gene expression microarray were performed.

【Results】

RNA-seq analysis identified a series of 18 genes upregulated in tumor stromal cells isolated from primary CRC tissues. Through validating the results by qRT-PCR and immunohistochemistry, we identified AEBP1 as a novel candidate of CRC stroma-related gene. AEBP1 is expressed in CAFs in CRC tissues, and that the expression was higher in the invasive front. The Cancer Genome Atlas (TCGA) datasets revealed that higher expression of AEBP1 is associated with worse overall survival of CRC patients. Knockdown of AEBP1 in CAFs suppressed cell proliferation. Conditioned medium from CAF with AEBP1 knockdown attenuated migration of CRC cells. Moreover, siRNA against mouse Aebp1 suppressed xenograft formation by human CRC cells in nude mice. Microarray analysis revealed that AEBP1 knockdown significantly altered gene expression signatures in CAF.

【Conclusion】

Our results suggest that AEBP1 may play an important role in CRC development, and that it could be a potential therapeutic target.

【略歴】

2002年3月	札幌医科大学医学部卒業
2008年3月	札幌医科大学医学部大学院医学博士課程卒業
2008年4月	秋田赤十字病院消化器病センター 副部長
2009年9月	札幌医科大学医学部生化学講座 助教
2011年7月	札幌医科大学医学部消化器内科学講座 兼 分子生物学講座 助教
2018年3月	札幌医科大学医学部分子生物学講座 兼 消化器内科学講座 講師

理事長プロジェクト4
食道がんの進展におけるがん-間質相互作用の役割

神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野
講師 粕 雄一朗 先生



腫瘍関連マクロファージ(TAM)は癌細胞の運動能の促進などを介して癌進展に寄与する。当研究室ではヒト食道扁平上皮癌(ESCC)組織においてTAMの浸潤数が多い症例ほど予後不良であることを報告したが、TAMによるESCCの進展機構は十分に解明されていない。本研究ではTAMのESCCに対する影響を検討するため、ヒト末梢血由来単球にESCC細胞株の培養上清を添加して作製したTAM様細胞とESCC細胞株との間接共培養系を確立した。単独培養後のESCC細胞株とTAM様細胞と共培養後のESCC細胞株との間でcDNAマイクロアレイ解析を施行し、共培養後のESCC細胞株において発現上昇する遺伝子としてCCL2を見出した。CCL2は主に単球の遊走を促進するケモカインであるが、癌細胞への直接作用により癌進展にも関与する。まず、共培養後のESCC細胞株においてCCL2の発現・分泌が亢進していることを確認した。ESCC細胞株およびマクロファージはCCL2受容体(CCR2)を発現していた。CCL2はAktとERK1/2の活性化を介してESCC細胞株の運動能を亢進させた。共培養後のESCC細胞株はマクロファージの遊走能を亢進し、これはCCL2に対する中和抗体によって抑制された。ESCC組織でCCR2の免疫組織化学を施行し、発現強度と臨床病理学的因子との関連を検討すると、CCR2高発現群は壁深達度が進行し、無病生存期間が有意に不良であった。以上から、ESCC微小環境におけるCCL2/CCR2経路の活性化が癌進展に関与する可能性が示唆された。

【略歴】

1996年4月 名古屋大学理学部生命理学科 入学
2000年3月 同 卒業
2000年4月 大阪大学大学院理学研究科生物科学科博士前期課程 入学
2002年3月 同 卒業
2002年4月 大阪大学大学院医学系研究科病理病態学分野博士後期課程 入学
2004年3月 同 退学
2004年4月 神戸大学医学部医学科 編入学
2008年3月 同 卒業
2008年4月 神戸朝日病院・初期研修医 入職
2009年4月 神戸大学医学部附属病院・初期研修医 入職
2010年4月 兵庫県立がんセンター・専攻医 入職
2013年4月 神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野・助教
2015年4月 神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野・講師

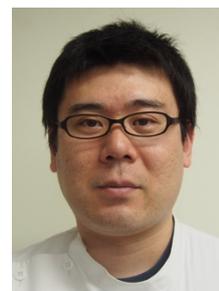
【資格】

理学修士(大阪大学・2002年3月)
医師免許証(2008年4月)
医学博士(神戸大学・2010年3月)
病理専門医(2014年7月)
細胞診専門医(2015年12月)

理事長プロジェクト5

肝癌細胞における Nrf2 に着目した腫瘍関連マクロファージ活性化の検討

徳島大学病院 消化器移植外科
特任助教 岩橋 衆一 先生



【はじめに】

腫瘍微小環境の構成因子の一つであるマクロファージは癌細胞における悪性度獲得に重要な役割を有している。マクロファージは炎症促進的な M1 型と炎症抑制的な M2 型に大別され、近年着目されている腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophage: TAM) は M2 様の形質を示すが、腫瘍との詳細な関連については依然不明な点が多いのが現状である。今回、我々は抗炎症効果を有する転写因子である Nrf2 (NF-E2 related factor 2) に着目し、肝癌細胞において TAM 活性化に Nrf2 が亢進しており、TAM を介した腫瘍悪性度獲得に Nrf2 シグナルが重要な役割を果たしているといった新たな知見が得られたので報告する。

【方法】

検討 1. マクロファージから TAM に変化する際の Nrf2 の役割の検討

肝癌細胞株 (HepG2、Huh7) を使用し、Macrophage 分化には単球系細胞株として THP-1 を使用した。THP-1 を癌細胞を培養した培地にて 24 時間培養した。M1/2 macrophage markers である IL-1b、IL-6、CD163、Arg1 発現、VEGF 発現、Nrf2 発現を検討した。

検討 2. 腫瘍の増殖能・遊走能獲得における Nrf2 の役割の検討

癌細胞株と癌細胞により活性化されたマクロファージを共培養し、Nrf2 knock down 下に migration ability、EMT マーカー発現 (E-cadherin、N-cadherin) につき検討を行った。

【結果】

検討 1. マクロファージから TAM に変化する際の Nrf2 の役割の検討

癌細胞と培養した培地での THP-1 は M2 macrophage marker である CD163、Arg1 の発現が高値であった。また VEGF の発現も高値であり、さらに核内の Nrf2 も高発現であった。

検討 2. 腫瘍の増殖能・遊走能獲得における Nrf2 の役割の検討

Nrf2 knock down 下においては癌細胞により活性化されたマクロファージと共培養しても Migration ability が減弱し、EMT 誘導が減弱された。

【結語】

肝癌細胞において TAM を介した腫瘍悪性度獲得に Nrf2 シグナルが重要な役割を果たしていることが示唆され、肝癌における新たな治療戦略となる可能性があると考えられた。

【略歴】

2006 年 4 月 1 日 福岡市民病院・初期研修医
2008 年 4 月 1 日 徳島大学医学部・歯学部附属病院・医師 (消化器・移植外科)
2011 年 4 月 5 日 米国テキサス州ベイラー研究所研究員
2012 年 4 月 1 日 徳島大学病院・医員
2012 年 10 月 1 日 徳島大学病院・特任助教
2015 年 4 月 1 日 徳島県立中央病院・医師
2016 年 4 月 1 日 徳島大学病院・特任助教 (肝疾患診療支援室)

【賞罰】

2009 年 6 月 第 91 回日本消化器病四国支部例会研修医奨励賞
2016 年 9 月 平成 28 年度日本消化器癌発生学会研究奨励賞
2017 年 3 月 日本外科学会若手外科医のための臨床研究助成