

**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
「癌代謝からみた発癌・進展メカニズム解明の新展開」**

日時：2018年2月2日（金） 16:00~18:00
場所：徳島大学病院 日亜ホールブルー（5F）

～プログラム～

<開会の辞> 16:00~16:05

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

<基調講演> 16:05~16:45

演者：東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野 教授 本橋 ほずみ 先生
「NRF2 依存性がんの成立と悪性化機構」

司会 徳島大学 地域外科診療部 特任教授 居村 暁

<理事長直轄プロジェクト発表> 16:50~17:55 (各発表 8 分・質疑応答 4 分)

司会 徳島大学 消化器・移植外科学 准教授 森根 裕二

1. 演者：九州大学大学院 消化器・総合外科学 助教 戸島 剛男 先生
「肝癌増殖におけるオートファジーの活性化によるエネルギー再構築の重要性」
2. 演者：岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 杉山 太郎 先生
「microRNA による Warburg 効果の調節」
3. 演者：慶應義塾大学医学部 外科 助教 岡林 剛史 先生
「メトフォルミンの大腸癌肝転移抑制効果について」
4. 演者：熊本大学大学院生命化学研究部 消化器外科学 医員 有馬 浩太 先生
「慢性炎症における膵癌進展メカニズムの解明」
5. 演者：金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御研究分野 助教 堂本 貴寛 先生
「大腸がんの腫瘍促進的エネルギー代謝における GSK3βの病理作用」

<閉会の辞> 17:55~18:00

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

基調講演

NRF2 依存性がんの成立と悪性化機構

本橋 ほづみ

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野 教授



【主な研究内容】

大学院時代からこれまで、CNC 因子と Small MAF (sMAF) 因子の 2 量体による転写制御機構の解明に挑戦し、それが生体の恒常性維持機構の中核をなしていることを明らかにしてきました。生化学的な解析や、遺伝子改変マウスの解析から、CNC-sMAF が、巨核球の成熟、神経細胞の恒常性維持、酸化ストレス応答など、細胞の分化と機能発現において重要な貢献をしていること、すなわち、CNC-sMAF 2 量体が生体の恒常性維持を制御する新たな転写制御ネットワークを形成していることを明らかにしました。

最近、疾患の生化学的基盤の理解に研究のスコップを移行させて、CNC-sMAF の作る 2 量体の中でも、特に、酸化ストレス応答の鍵因子となっている NRF2-sMAF を中心に解析を進めています。がん細胞において NRF2 が異常活性化していると予後が極めて不良であるという知見を得て、がん悪性化における NRF2 の役割解明に挑みました。その結果、NRF2 が、グルコースやグルタミン代謝に関わる遺伝子を直接活性化して増殖に有利な代謝環境を創出すること、そして、このような NRF2 の作用は増殖シグナルの活性化により増強されることを発見しました。これは、ストレス応答機構による細胞内代謝経路の改変が、がん悪性化の基盤になっているという新しい概念を提唱するものです。

さらに、東北大学加齢医学研究所に着任してからは、酸化ストレスと加齢の関係に挑みたいと考え、代表的な加齢疾患であるがん、慢性炎症、神経変性といった病態における NRF2 の役割とその機能メカニズムの解明を目指して研究を進めています。

【略歴】

1990 年 3 月 東北大学医学部卒業
1990 年 6 月 東北大学医学部研修医 (耳鼻咽喉科学教室・高坂知節教授)
1992 年 4 月 東北大学大学院医学研究科入学 (外科学専攻)
1996 年 3 月 東北大学大学院医学研究科修了 (外科学専攻)、博士 (医学) 取得
1996 年 4 月 筑波大学先端学際領域研究センター・助手 (分子発生生物学・山本雅之教授)
2000 年 5 月 ノースウェスタン大学・客員研究員 (細胞分子生物学・James Douglas Engel 教授)
2000 年 10 月 筑波大学先端学際領域研究センター・講師 (分子発生生物学・山本雅之教授)
2004 年 1 月 筑波大学基礎医学系・助教授 (分子発生生物学・山本雅之教授)
2006 年 11 月 東北大学大学院医学系研究科・助教授 (医化学分野・山本雅之教授)
2009 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科・准教授 (ラジオアイソトープセンター)
2013 年 4 月 東北大学加齢医学研究所・教授 (遺伝子発現制御分野) ~現在に至る

【受賞歴】

2001 年 日本生化学会 奨励賞「小 Maf 群転写因子による転写制御ネットワーク形成と生体機能制御の分子機構の解明」
2008 年 東北大学医学部奨学賞金賞「転写因子による生体の生存戦略と恒常性維持の制御機構に関する研究」
2013 年 柿内三郎記念賞 (日本生化学会)「CNC-sMaf 転写因子群による生体の恒常性維持機構の解析」

【所属学会】

日本生化学会 評議員
東北支部支部長 (平成 30-31 年度)
常務理事 (平成 30-31 年度)
日本癌学会 評議員
日本分子生物学会
日本酸化ストレス学会

【主な論文】

1. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmura M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, **Motohashi H**. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun** 8, 1177, 2017.
2. Kitamura H, Onodera Y, Murakami S, Suzuki T, **Motohashi H**. IL-11 contribution to tumorigenesis in an NRF2 addiction cancer model. **Oncogene** 36, 6315-6324, 2017.
3. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, Moriguchi T, **Motohashi H**, Nakayama K, Yamamoto M. NRF2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nat Commun** 7, 11624, 2016.
4. Shirasaki K, Taguchi K, Unno M, **Motohashi H***, Yamamoto M. Nrf2 promotes compensatory liver hypertrophy after portal vein branch ligation in mice. **Hepatology** 59, 2371-2382, 2014. (*corresponding author)
5. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, **Motohashi H**. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. **Cancer Cell** 22, 66-79, 2012.
6. **Motohashi H**, Kimura M, Fujita R, Inoue A, Pan X, Takayama M, Katsuoka F, Aburatani H, Bresnick EH, Yamamoto M. NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. **Blood** 115, 677-686, 2010.
7. Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, Sou Y.-S., Ueno I, Sakamoto A, Tong KI, Kim M, Nishito Y, Iemura S.-i., Natsume T, Ueno T, Kominami E, **Motohashi H**, Tanaka K, Yamamoto M. The selective autophagy substrate p62 activates the stress response transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. **Nat Cell Biol** 12, 213-223, 2010.
8. **Motohashi H**, Katsuoka F, Engel JD, Yamamoto M. Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1-Nrf2 regulatory pathway. **Proc Natl Acad Sci USA** 101, 6379-6384, 2004.
9. Kusunoki H, **Motohashi H**, Katsuoka F, Morohashi A, Yamamoto M and Tanaka T. Solution structure of the DNA-binding domain of MafG. **Nat Struct Biol** 4, 252-256, 2002.
10. **Motohashi H**, Katsuoka F, Shavit JA, Engel JD, Yamamoto M. Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small Maf proteins. **Cell** 103, 865-875, 2000.

理事長直轄プロジェクト1

肝癌増殖におけるオートファジーの活性化によるエネルギーの再構築の重要性

戸島 剛男
九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科） 助教



【研究内容】

背景：

肝細胞癌（HCC）を含む複数の癌種で低酸素や低栄養への抵抗性が示されており、オートファジー（AP）が肝癌細胞の増殖に寄与している可能性がある。

目的：

HCCにおいてAPによるエネルギー再構築の意義を明らかにする。

方法：

(1) HCC 初回根治切除症例 102 例に LC3 の免疫染色を行い陽性群と陰性群の 2 群間で臨床病理学的因子を比較検討。(2) 癌部の LC3 と HIF1 α 発現の関連をリアルタイム PCR 法で検討。(3) 低酸素条件下のヒト肝細胞癌株 Huh7 を遺伝子改変 Atg4B ベクターで抑制し、AP の動態/癌細胞の viability/細胞内 ATP/ミトコンドリア β 酸化への影響を検討。

結果：

(1) 癌部を陽性群 53 例・陰性群 49 例に分類。両群間で患者背景/手術関連因子/術後全生存率に有意差なし。術後無再発生存率は陽性群が有意に低値 ($P<0.05$)。腫瘍関連因子は、DCP (mAU/L) 6284 ± 1714 : 1884 ± 725 、腫瘍径 (cm) 5.0 ± 0.4 : 3.0 ± 0.4 、分化度 (高・中分化/低分化) 61.2 : $38.8/75.5$: 24.5 (%)、門脈侵襲陽性率 69.2 : 26.4 (%) と陽性群において腫瘍の悪性度が有意に高値 ($P<0.05$)。

(2) LC3 は HIF1 α の発現に相関するとともに腫瘍径と相関、腫瘍径の大きな群 (<3cm) において肝切除後の再発に対する独立危険因子。(3) Huh-7 の生存曲線は、オートファジーの抑制によって有意に低下、ATP 産生能及びミトコンドリア β 酸化関連酵素の発現は有意に低位 ($P<0.05$)。

まとめ：

AP は、ミトコンドリア β 酸化の活性化を介して細胞内 ATP を維持し、低酸素条件下で肝癌増殖を促進する。これらの知見は肝細胞癌に対する根治的治療の一つとして抗オートファジー治療の可能性を示すと考えられる。

【職歴】

2005 年 3 月 九州大学医学部 卒業
2005 年 4 月 公立学校共済組合 九州中央病院 (研修医)
2007 年 4 月 九州大学病院 消化器・総合外科 (医員)
2008 年 4 月 九州大学大学院医学系学府臓器機能医学専攻 (博士課程)
2012 年 1 月 財団法人がん集学的治療研究財団 リサーチレジデント
2012 年 4 月 九州大学病院 消化器・総合外科 (医員)
2013 年 5 月 製鉄記念八幡病院 外科 (医長)
2014 年 4 月 社会保険 仲原病院 外科 (医長)
2015 年 4 月 松山赤十字病院 外科 (副部長)
2017 年 4 月 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 (助教)

【資格】

日本外科学会・専門医、日本消化器外科学会・専門医、日本移植学会・移植認定医、日本がん治療認定医機構・がん治療認定医、日本消化器病学会・専門医、日本消化器外科学会・消化器がん治療認定医、日本肝胆膵外科学会・評議員

【受賞歴】

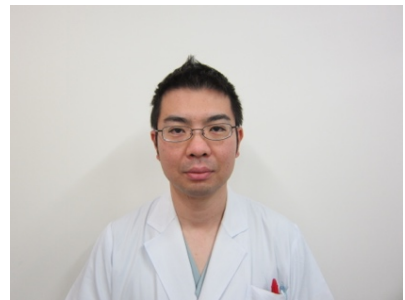
The 1st JSGE International Topic Conference 研究奨励賞 (2010 年)
第 49 回日本癌治療学会学術集会 優秀演題賞 (2010 年)
日本消化器癌発生学会 研究奨励賞 (2013 年)
公益財団法人福岡県すこやか健康事業団 日本対がん協会 がん研究助成金奨励賞 (2013 年)
北九州市医師会 勤務医医学研究助成論文賞 (2013 年)
日本消化器病学会 Journal of Gastroenterology High Citation Award 賞 (2015 年)
日本肝臓学会 AJINOMOTO Award 賞 (2015 年)
日本肝臓学会 研究奨励賞 (2016 年)
九州内視鏡下外科研究会 研究奨励賞 (2017 年)
公益財団法人福岡県すこやか健康事業団 日本対がん協会 がん研究助成金奨励賞 (2018 年)

理事長直轄プロジェクト2

microRNA による Warburg 効果の調節

杉山 太郎

岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 助教



【研究内容】

背景：

腫瘍細胞では好氣的条件下でも嫌氣的解糖系が亢進している Warburg 効果が特徴であり、解糖系の律速酵素である PKM の選択的スプライシングに PTBP1 が関与し、PKM1 から PKM2 へと誘導する。miR-133b が PTBP1 を標的として Warburg 効果を調節していることが明らかになっており、胃癌における miR-133b と PTBP1 の Warburg 効果への関与について検討することとした。

方法：

胃癌細胞株と胃癌臨床検体 20 例で miR-133b の発現を定量的 RT-PCR 法で、PTBP1 の発現を Western blot 法で調べた。

Liciferase assay および anti-sense transfection assay にて PTBP1 が miR-133b の標的であるかを評価した。

胃癌細胞株への miR-133b の transfection と siRNA による PTBP1 の knockdown を行い、細胞増殖への影響や Warburg 効果関連タンパク (PTBP1, PKM1, PKM2) の発現の変化、3-D spheroid assay での腫瘍増殖への影響を調べた。

結果：

胃癌細胞株と胃癌臨床検体での腫瘍組織において miR-133b の発現は有意に低下していた。

miR-133b は PTBP1 の 3'-UTR に結合し miR-133b の anti-sense の投与によって細胞増殖抑制が解除された。

胃癌細胞株への miR-133b の transfection と siRNA による PTBP1 の knockdown によって細胞増殖が抑制され、PTBP1 の発現は低下し、PKM の発現は PKM2 から PKM1 へと偏位していた。腫瘍増殖抑制が確認された。

まとめ：

胃癌細胞においても miR-133b は PTBP1 を標的とし PKM isoform を PKM2 から PKM1 へと偏位させることで Warburg 効果を制御していることが示された。

【職歴】

2006 年 3 月	：愛知医科大学医学部医学科卒業
2006 年 4 月～2007 年 5 月	：岐阜大学附属病院初期研修医
2007 年 6 月～2008 年 3 月	：岐阜県総合医療センター初期研修医
2008 年 4 月～2008 年 9 月	：岐阜大学 腫瘍外科 医員
2008 年 10 月～2011 年 3 月	：高山赤十字病院 外科
2011 年 4 月～2012 年 3 月	：岐阜県総合医療センター 外科
2012 年 4 月～2013 年 3 月	：下呂市立金山病院 外科
2013 年 4 月～2015 年 3 月	：掛斐厚生病院 外科
2015 年 4 月～2016 年 3 月	：岐阜大学 腫瘍外科 助教
2016 年 4 月～2016 年 9 月	：国保関ヶ原病院 外科
2016 年 10 月～2017 年 3 月	：岐阜大学 腫瘍外科 医員
2017 年 4 月～	：下呂市立金山病院 外科

大学院在学期間：

2012 年 4 月～2017 年 5 月：岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科学 大学院生

理事長直轄プロジェクト3

メトフォルミンの大腸癌肝転移抑制効果について

岡林 剛史
慶應義塾大学医学部 外科 助教



【研究内容】

背景：

近年、種々のがんに対するメトフォルミンの発がん抑制効果に注目が集まっている。メトフォルミンの発がん抑制効果は AMP 依存性プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化によると報告されているが、その転移抑制効果については不明な点が多い。今回われわれはメトフォルミンの転移抑制効果に着目し、そのメカニズムに関する基礎的研究を行ったので報告する。

方法：

4 種類の大腸癌細胞株 (HCT116、SW867、HCT8、Lovo) の培養液にメトフォルミンを添加し、AMPK のリン酸化、mTOR の発現の変化について比較検討した。また、メトフォルミンの細胞増殖能および浸潤能の相関について検討した。SCID マウスに HCT116 を脾注し、肝転移モデルを作成し、メトフォルミン投与群と非投与群で肝転移形成能を比較した。さらに肝転移巣に免疫染色を行い、メトフォルミンが肝転移巣に与える影響について検討した。

結果：

AMPK は全ての大腸癌細胞株において発現していた。メトフォルミン投与後の AMPK リン酸化の亢進、pmTOR リン酸化の抑制は HCT116 および SW867 だけに認められ、これらの細胞株においては細胞増殖・浸潤能が抑制されており、癌細胞株により感受性が異なる可能性が示唆された。肝転移モデルにおいては、メトフォルミン非投与群 (10 匹) では 50% に肝転移が認められたのに対して、非投与群 (10 匹) では 10% に肝転移を認め、平均肝腫瘍個数にも有意差を認めた (非投与群 0.1 vs. 投与群 1.2, $p < 0.05$)。

まとめ：

メトフォルミンの肝転移抑制効果は、腫瘍各々の AMPK への反応に依存していると考えられた。反応を認める大腸癌細胞株対し、メトフォルミンは転移抑制効果を示し、新たな肝転移抑制薬となる可能性が示唆された。

【職歴】

1999 年 慶應義塾大学医学部外科専修医
2001 年 慶應義塾大学医学部外科専修医
2006 年 平塚市民病院外科医長
2008 年 慶應義塾大学医学部外科 助教
2010 年 Imperial College London 外科リサーチフェロー
2012 年 現職

理事長直轄プロジェクト4

慢性炎症における膵癌進展メカニズムの解明

有馬 浩太

熊本大学大学院生命化学研究部 消化器外科学



【研究内容】

背景：

慢性炎症の結果活性化するアラキドン酸カスケードは COX によって PGE2 などの高い生理活性作用を有した代謝物を産生する。COX 阻害剤は様々な癌種において癌関連死亡を低下させるが、近年 PGE2 の分解酵素である 15-PGDH の抑制によって、組織幹細胞分画の拡大を介して組織修復能が促進することが報告された。

方法：

- ① 膵癌切除症例 121 例の膵癌幹細胞マーカーと 15-PGDH の免疫組織学的染色を行い、予後との相関を検討した。
- ② 膵癌細胞株に 15-PGDH 阻害剤の投与を行い、表現系の変化を評価した。
- ③ 膵に PanIN を自然発症する膵特異的 Kras 変異 (KC) マウスに 15-PGDH 阻害剤の投与および 15-pgdh 遺伝子欠損を行った際 (PgKC マウス) の表現系を評価した。

結果：

3つの膵癌幹細胞マーカーのうち ALDH1 のみが 15-PGDH 発現と逆相関関係を認め、かつ予後不良であった。次に細胞株に 15-PGDH 阻害剤投与を行うと細胞内 PGE2 が蓄積して ALDH1 発現が上昇し、増殖能、sphere 形成能を亢進させた。さらに 15-PGDH 阻害剤投与により CYP26A1 の発現の上昇を認め、ATRA の分解を誘導して ALDH1 の発現を上昇させることがわかった。最後に KC マウスに 15-PGDH 阻害剤投与および 15-Pgdh 遺伝子欠損を追加すると、ALDH1 陽性細胞が増加して PanIN 病変が著明に増大し、PgKC マウスには膵管癌を形成した。

まとめ：

癌抑制遺伝子である 15-PGDH 発現低下は組織内の PGE2 蓄積をきたし、ATRA の減少を介して ALDH1 発現が上昇し、腫瘍の増殖・進展に関与している。

【職歴】

2003年-2009年	長崎大学医学部医学科
2009年-2011年	国立病院機構熊本医療センター 初期研修医
2011年-2012年	熊本大学医学部附属病院 消化器外科 医員
2012年-2014年	天草郡市医師会立天草地域医療センター 外科
2014年-	熊本大学医学部附属病院 消化器外科 医員

【資格】

2009年	医師免許取得
2014年	日本外科学会専門医取得
2015年	日本がん治療認定医機構がん治療認定医
2017年	日本消化器病学会専門医
2018年	博士(医学)学位取得(熊本大学)

【受賞歴】

2016年	第20回国際膵臓学会 若手医師優秀賞
2017年	日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞

理事長直轄プロジェクト5

大腸がんの腫瘍促進的エネルギー代謝における GSK3 β の病理作用

堂本 貴寛

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御研究分野 助教



【研究内容】

背景と目的：

我々は大腸がんを中心に、GSK3 β が Wnt 経路とは別の分子機構によりがん細胞の生存と増殖を維持、推進し、抗がん剤や放射線に対する抵抗性を賦与する治療標的であることを見いだした（総説：Cancer Sci2016; 103:1363-72）。そして、GSK3 β 阻害医薬品の転用による臨床試験により、がん治療効果を検証した（Oncotarget2017; 8: 22811-24）。我々は最近、がん細胞の原始的代謝特性とされる糖・エネルギー代謝（Warburg 効果）に GSK3 β が関与していることを発見した（未発表）。本研究ではがん細胞のエネルギー供給源として機能するオートファジーに着目し、大腸がんの代謝病態における GSK3 β の作用を解析した。

方法と結果：

大腸がん細胞株（SW480、HCT116、LoVo）にオートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキンを作用させると、全ての細胞株で LC3B が増加し細胞増殖が減弱したことから、大腸がん細胞はオートファジー依存的な増殖を示すことが確認された。大腸がん細胞の GSK3 β 阻害により、オートファジーを駆動する転写因子群（ATF6、XBP1、FOXO3A）の発現が低下し、オートファゴソームの成熟とオートファジー活性が抑制された。ついで、オートファジー阻害剤と GSK3 β 特異的阻害剤（AR-A014418）を大腸がん細胞に併用すると、相乗的に細胞増殖が抑制された。

まとめ：

これらの結果から、GSK3 β は複数の転写因子の発現を亢進させてオートファジー活性を促進し、大腸がんの増殖を推進していると考えられた。このように、GSK3 β は大腸がん悪性形質の選択的圧力となる Warburg 効果やオートファジーを介して腫瘍促進的に作用することから、がん代謝特性の制御による治療法開発の格好の標的分子であることが示唆される。

【略歴】

2006年3月卒業 富山大学 工学部
2008年3月修了 富山大学大学院 理工学教育部 修士課程
2012年3月修了 金沢大学大学院 医学系研究科 博士課程
2012年4月- 2013年11月
金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍制御研究分野 博士研究員
2013年12月-現在 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御研究分野 助教