



2019 No.2

目次

| | |
|---|----|
| 第31回日本消化器癌発生学会総会の準備状況 | 1 |
| 令和元年度 大原 毅賞・田原榮一賞・研究奨励賞受賞内容 | 1 |
| 一般社団法人日本消化器癌発生学会 学会賞に関する規程 | 9 |
| 日本消化器癌発生学会 大原 毅賞・田原榮一賞・研究奨励賞 歴代受賞者一覧 | 9 |
| 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 「発癌・進展におけるゲノム・エピゲノムの最新のトピックス」 | |
| 第32回日本消化器癌発生学会総会開催について | 14 |

第31回日本消化器癌発生学会総会の準備状況

一般社団法人日本消化器癌発生学会 理事長
 第31回日本消化器癌発生学会総会 会長 大平 雅一
 (大阪市立大学 消化器外科、乳腺・内分泌外科 教授)



日本消化器癌発生学会の第31回総会を2020年11月26日～27日に大阪国際会議場を会場として開催させていただきます。教室では1997年、ちょうど本学会が研究会から学会になった年に、第8回総会を先代教授の曾和融生先生が当番世話人(会長)を務められて以来2度目の主催となります。この歴史と伝統のある学会をお世話させて頂くことは、教室にとりましても大変名誉なことであり、現在、教室員一丸となってその準備に取り組んでおります。

さて、本学会は「消化器癌の発生と進展の解明」を目的とし、これまでも臓器横断的に、また基礎から臨床にいたるすべての専門領域の先生方が一堂に集い、基礎的研究から新たな診断法や治療に結びつく知見に富んだ研究発表と活発な討論が行われる、大変先駆的な役割をもった学会であります。今回、最近特に話題となっております、癌の微小環境に着目し、テーマを「癌組織の細胞社会を解き明かす」とさせて頂きました。現在、プログラム作成中ではありますが、ぜひ本総会での発表と活発な討論が癌微小環境解明の礎となって、有効な癌治療への架け橋となることを期待しております。

今回は、久しぶりに会員懇親会も企画しております。11月末の大阪は少し肌寒いですが、ぜひご一門、ご同僚、さらにメディカルスタッフの皆様もお誘い合わせのうえ来阪して頂き、学会総会と「くいだおれ」の街大阪を十分に満喫して頂けたら幸いに存じます。

令和元年度 大原 毅賞・田原榮一賞・研究奨励賞受賞内容

令和元年度 大原 毅賞

原発性肝癌の分子生物学的アプローチによる腫瘍悪性度評価

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 消化器・移植外科 准教授 森根裕二



この度は、令和元年度大原毅賞を受賞させていただき、理事長の島田光生先生をはじめ、ご推薦いただいた掛地吉弘先生、選考委員の先生方、会員の先生方に感謝申し上げます。

私は1997年に徳島大学医学部を卒業後、外科臨床に従事し、2002年からは専攻生として肝再生研究を中心に

研究をスタートさせました。2000年代後半からは、原発性肝癌(肝細胞癌・肝内胆管癌)や転移性肝癌の、癌幹細胞研究をはじめとした腫瘍悪性度やバイオマーカー探索について、分子生物学的アプローチによる研究を進め、一定の成果をあげることができました(図1)。

1. 肝細胞癌の分子生物学的悪性度からメタボローム解析

肝細胞癌においては、まず癌幹細胞ではNek2 (NIMA related kinase 2)が誘導され、予後不良因子となることや、CECUM1 (Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1)が上皮間葉転換を誘導し、血清CEAがSurrogate markerとなることを報告しました。またエピジェネティック解析として肝細胞癌・癌部DNA methylation microarrayにより、癌部はGlobal hypo-methylation状態であることを確認し(図2)、Surrogate markerであるLINE-1 (Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1) hypo-methylationがc-METを介して腫瘍悪性度を上昇させることも報告しました¹⁾。逆に癌部における31 hyper-methylated geneのうちT-Box15 (TBX15)を癌抑制遺伝子候補として同定し(図2)、癌部では遺伝子レベル・蛋白レベルにおいても低発現で、腫瘍悪性度上昇へ関与していることを解明しました。さらに癌細胞のみの評価だけでなく、腫瘍微小環境に着目し、肝細胞癌から分泌されるlactateがM0 macrophage内のNuclear Factor (erythroid-derived 2)-Like 2 (Nrf2)核内移行により、Tumor associated macrophage (TAM) (M2極性変化)を誘導し、さらにTAMから分泌されるVEGFにより癌細胞内Nrf2核内移行により、腫瘍悪性度を上昇させる微小環境内クロストークを証明しました²⁾(図3)。また肝細胞癌由来IL-6がCancer associated macrophage (CAF)を誘導することについても報告しており³⁾、基礎

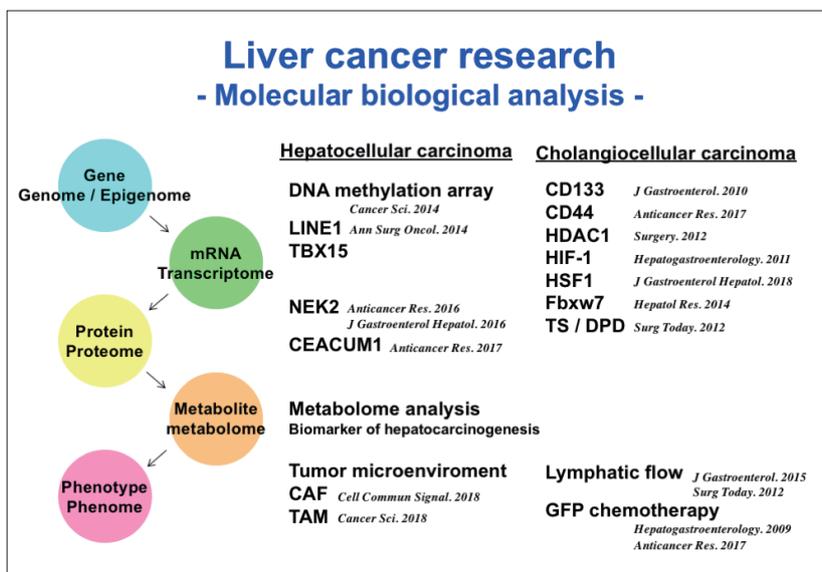


図1

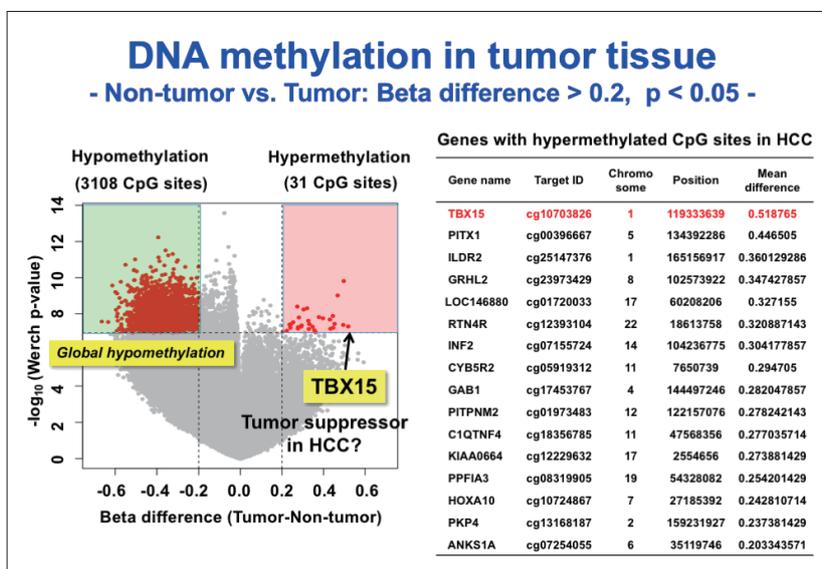


図2

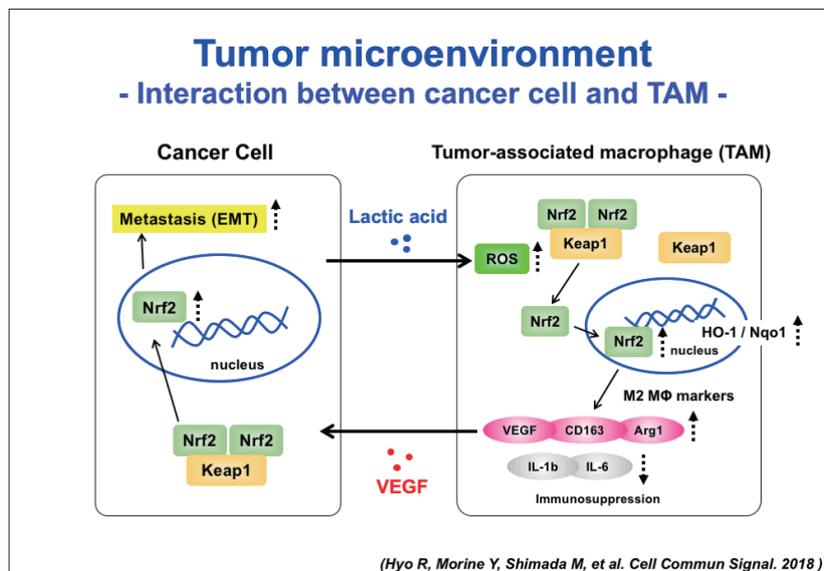


図3

的研究を多角的に推進し、示唆に富む結果を得ることができました。

最近では、Metabolome解析により、肝細胞癌癌部・非癌部組織、肝切除術前術後血清を評価したところ、Capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-TOFMS) では tryptophan・leucine・valine (必須アミノ酸) を発癌バイオマーカー候補として同定しました。特に tryptophan は癌部で kynurenine に代謝され、腫瘍微小環境にも関連することから、細胞膜アミノ酸トランスポーター (LAT1/3) や分解酵素 (IDO1/2・TDO) などの代謝関連因子についても検討を加える予定としています。また Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-TOFMS) では脂質における発癌バイオマーカーは同定できなかったものの、癌部における Triglyceride の上昇、Phosphatidylinositol の減少を確認しており、生物学的意義を考察中です。

2. 肝内胆管癌の分子生物学的悪性度解析と集学的治療法の確立

肝内胆管癌においては、癌幹細胞マーカーである CD133/44 発現の意義や、それらが低酸素応答因子 HIF-1 を介した Epigenetic 修飾 (Histone deacetylase : HDAC) により制御できる可能性を示してきました⁴⁾。さらに癌抑制遺伝子である F-box and WD repeat domain containing 7 (Fbxw7) 遺伝子発現低下や、Heat-shock 反応の master regulator である heat shock factor 1 (HSF-1) 遺伝子発現上昇の腫瘍悪性度への関与とも示し、さらに実臨床において最も問題となるリンパ節転移に関しては、肝内胆管癌切除成績や、肝リンパ流における考察から新たな切除方針を提唱するとともに⁵⁾、我々の術後補助化学療法 (GFP療法 : Gemcitabine・CDDP・5FU) を含めた治療方針の良好な結果⁶⁾を示してきました。

このように、様々な解析手法を用いて、肝癌の腫瘍悪性度評価に対して多角的にアプローチし、研究を続けてまいりました。今後も消化器癌発生・進展の研究に邁進したいと思っております。またこれまでに研究指導していただいた先輩方や、ご協力いただいた先生方にも、あらためて感謝申し上げます。このたびは発表の機会をいただきありがとうございました。

参考文献

- 1) Zhu C, Utsunomiya T, Ikemoto T, Yamada S, **Morine Y**, Imura S, Arakawa Y, Takasu C, Ishikawa D, Imoto I, Shimada M. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) is associated with poor prognosis via activation of c-MET in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec; 21 Suppl 4: S729-35.
- 2) Feng R, **Morine Y**, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M. Nrf2 activation drive macrophages polarization and cancer cell epithelial-mesenchymal transition during interaction. *Cell Commun Signal*. 2018 Sep 4; 16(1): 54.
- 3) Feng R, **Morine Y**, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M. Nab-paclitaxel interrupts cancer-stromal interaction through C-X-C motif chemokine 10-mediated interleukin-6 downregulation in vitro. *Cancer Sci*. 2018 Aug; 109(8): 2509-2.
- 4) **Morine Y**, Shimada M, Iwahashi S, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Miyake H. Role of histone deacetylase expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2012 Mar; 151(3): 412-9.
- 5) **Morine Y**, Shimada M. The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics. *J Gastroenterol*. 2015 Sep; 50(9): 913-27.
- 6) **Morine Y**, Shimada M, Ikemoto T, Arakawa Y, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Imura S. Effect of Adjuvant Gemcitabine Combined with Low-dose 5-Fluorouracil and Cisplatin Chemotherapy for Advanced Biliary Carcinoma. *Anticancer Res*. 2017 Nov; 37(11): 6421-6428.

令和元年度 田原榮一賞

ウイルス感染がもたらす固有のエピゲノム異常と消化管腫瘍サブタイプの同定

千葉大学大学院 医学研究院 分子腫瘍学 教授 金田篤志



各臓器や組織における細胞の特性は、生命の原始的な設計図であるゲノムDNA配列情報と、その修飾要素であるエピゲノム情報によって制御される。DNAメチル化やヒストン修飾はその細胞において活用すべきゲノム情報と活用しないゲノム情報を調節し、細胞の分化状態や特異性を決定する鍵であり、それ故その制御異常はゲノム配列変異と並んで癌の主要な原因となる。近年の解析技術の進展に伴い、様々な癌において網羅的なエピゲノム解析が行われ、個々のエピゲノム異常の同定、特定のエピゲノム異常が集積した特異的な癌サブタイプの同定、ドライバーとなるエピゲノム異常の同定、など多くの研究が進められている。申請者らは胃癌・大腸癌など消化管腫瘍におけるエピゲノム異常を解析し、特に胃上皮においてウイルス感染がもたらすエピゲノム異常を詳細に解明した。

DNAメチル化異常の網羅的解析はいくつかの悪性腫瘍において主に2002年から発表され、申請者らは異常メチル化によるサイレンシング遺伝子の大量同定を胃癌において初めて成功している。それらの遺伝子群やMLH1遺伝子のメチル化を伴う高メチル化胃癌と伴わない低メチル化胃癌の存在は既にわかっていたが、申請者らは2011年にさらに詳細な解析を行い、高メチル化胃癌よりもさらに広範囲に異常メチル化が及ぶ超高メチル化胃癌を同定した。低・高メチル化胃癌の存在やそのマーカー遺伝子も再確認し、それらの遺伝子はES細胞のポリコム標的遺伝子群と有意に相関したが、超高メチル化胃癌は一例の例外もなく全てEpstein-Barrウイルス(EBV)陽性胃癌であり、ES細胞のポリコム標的遺伝子以外に、非標的遺伝子にまで広く高メチル化を認めた。これらの特徴は2014年に国際コンソーシアムTCGAによる網羅的解析の報告等で裏付けられるなど、胃癌の分子サブタイプの先駆的な成果となった。

胃癌の7～15%を占めるEBV胃癌は現在、全てのヒト悪性腫瘍の中でも最も極端な高メチル化を呈する癌サブタイプとして認識されている。申請者らはその誘導機構についても解析し、EBV感染そのものが3,000～4,000個もの遺伝子プロモーター領域に異常高メチル化を誘導し発現低下させる原因であることを胃上皮細胞へのEBV感染モデルによって証明した(図1)。DNA脱メチル化酵素として知られるTETファミリーは、メチル化シトシンをヒドロキシメチル化シトシン、フォルミルシトシン、カルボキシルシトシンへと段階的に酸化させる酵素であるが、EBV感染はTET2を発現低下させ、DNA異常メチル化の獲得を促進する一因であることも同定している。

胃上皮細胞へのEBV感染はDNAメチル化の誘導だけではない。ヒストン修飾もダイナミックに変動させ、例えばDNA異常メチル化の標的であるp16などの癌抑制遺伝子や細胞接着関連遺伝子のプロモーターで活性化マークを消去し、逆に細胞分裂やDNA修復に関連する遺伝子群のプロモーターには活性化マークを誘導して

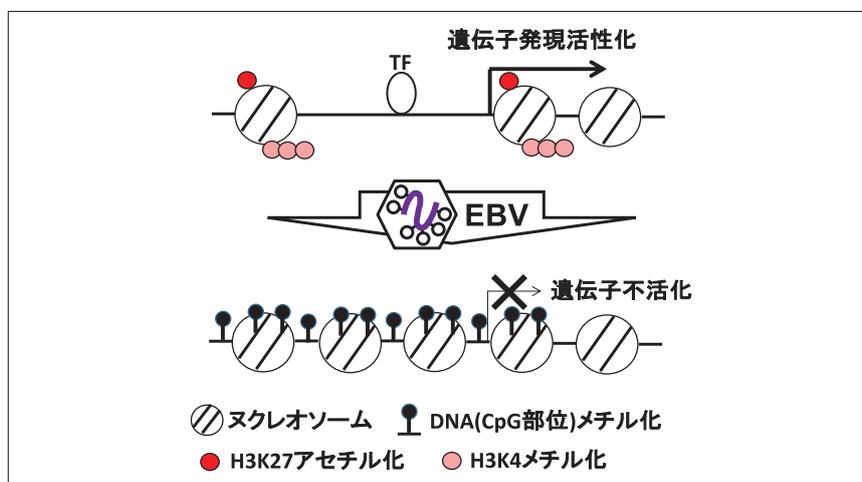


図1 Epstein-Barrウイルス(EBV)感染がもたらす胃上皮細胞における遺伝子不活化。3,000～4,000個もの遺伝子プロモーター領域にDNA異常メチル化を誘導する。これらの遺伝子ではヒストンH3K4トリメチル化やH3K27アセチル化などの活性化ヒストン修飾は消去される。

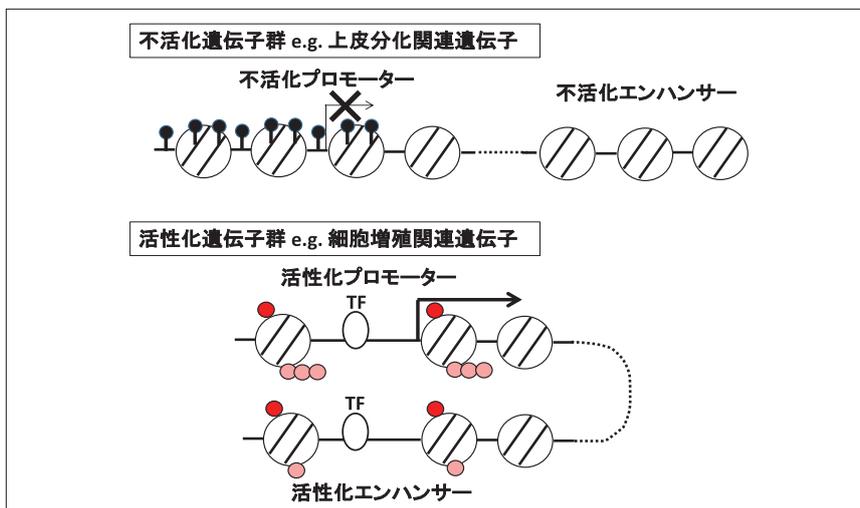


図2 遺伝子エンハンサー領域のエピゲノム変化。プロモーター領域のDNAメチル化だけでなく、不活化遺伝子群ではエンハンサー領域のヒストン活性化マークは消去され、活性化遺伝子群ではエンハンサー領域にヒストン活性化マークが誘導される。

DNAメチル化が及ぶことを防いでいる。さらにダイナミックにヒストン修飾変化は遺伝子エンハンサー領域に認め、上皮分化・増殖抑制に関する遺伝子群のエンハンサーは不活化し、細胞増殖に関連する遺伝子群のエンハンサーは広く活性化され、EBV感染により上皮細胞に分化した細胞が未分化性・高増殖性を示す細胞へと運命変化する(図2)。

このように実際の癌細胞に認める生理的なストレスを正常細胞に誘導し、実際の癌で認めるエピゲノム異常を高レベルに再現する成果は、病原体であるEBV以外に、IDH1/2遺伝子の変異など、ごくごく限られた非常に稀有な成果である。今後も正常細胞において、何が起こるのかのようにエピゲノム変化を起こし消化器癌発生を惹起するのか、その詳細な解明と臨床への真の応用が待たれている。

令和元年度 研究奨励賞

肝癌増殖における optineurin 発現の意義



九州大学大学院 医系学府 消化器・総合外科 井口詔一

この度は令和元年度日本消化器癌発生学会の研究奨励賞を頂き、誠にありがとうございます。理事長の島田光生先生をはじめ、選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

本研究で注目しました optineurin はオートファジーアダプター蛋白の一種です。オートファジーは細胞による自己食機構ですが、各種癌においてオートファジー発現と予後との関係が報告されています。当科ではこれまで、巨大肝癌においてオートファジー発現は有意な再発予測因子であることを報告いたしました。

オートファジーの際に形成される二重膜(オートファゴソーム)に集積する蛋白質(アダプター蛋白)はユビキチン標識された蛋白質凝集体やミトコンドリアなどに局在し、選択的オートファジーを可能としています。これらアダプター蛋白が肝癌の予後と関係するかを免疫組織化学染色を用いて検討したところ、optineurin の発現と予後が相関していることを発見いたしました。

この発見を更に検討するため、CRISPR-Cas9を用いた optineurin knockout の肝癌細胞株を樹立し、*in vitro* で遊走、浸潤能の検討を行っています。今後は、optineurin 高発現が肝癌予後を増悪させる機構の解明ならびに動物モデルを用いた optineurin 発現が肝癌増殖に与える影響の検討を行う予定にしています。

本研究の成果により、肝癌を取り巻く複雑な腫瘍環境の一端を明らかにし、未だに予後不良の切除不能肝癌に対する新たな治療の礎を築くことが出来ると考えています。

この受賞を励みにして、日常診療や研究に一層精進して行きたいと思っております。最後に平素よりご指導頂いております当教室の森正樹教授、吉住朋晴准教授、そして研究をご支援いただいている先生方へこの場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

令和元年度 研究奨励賞

胃癌cancer associated fibroblasts由来細胞外小胞による薬剤治療抵抗性メカニズムの解明



熊本大学大学院 消化器外科学 内原智幸

この度は、日本消化器癌発生学会 令和元年度研究奨励賞に選考いただき、理事長の島田光生先生はじめ、選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

胃癌はスクリーニングおよび治療法の進歩に伴い予後改善が認められるようになりましたが、進行胃癌においては依然として十分な予後改善は得られていません。また、癌組織を構成する間質が豊富な胃癌症例は有意に予後不良であるという過去の報告に基づく、間質由来因子が胃癌進展や治療抵抗性獲得に関わることが推察されます。私たちは間質中において癌細胞等により活性化された癌関連線維芽細胞(Cancer associated fibroblast: CAFs)に注目しました。現在までに私たちは、細胞外マトリックス存在下でCAF由来の細胞外小胞(Extracellular vesicles: EVs)で培養した胃癌細胞が特徴的なネットワーク構造を呈し、顕著な抗がん剤抵抗性を獲得することを見出しました。また、CAF-EVsの質量分析の結果、Annexin A6というタンパク質に注目し、Annexin A6がネットワーク様形態変化や抗がん剤抵抗性獲得に関わることを明らかにしました。現在はAnnexin A6がどのように癌細胞に影響を及ぼしているのか機能解析を行っております。

本研究では、間質由来の細胞外小胞に注目した解析を行うことにより、新しい胃癌治療抵抗性の分子メカニズムを明らかにすることができる可能性があります。本研究によって得られる研究成果は腫瘍間質をターゲットとした分子標的の創出につながり臨床的意義は大きいと考えられます。この受賞を励みに、さらに研究に精進していきたいと思います。

最後に平素よりご指導いただいている当大学の馬場秀夫先生、石本崇胤先生、そして研究にご協力いただいている全ての方へこの場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

令和元年度 研究奨励賞

LAMP5/VSX1 遺伝子の胃癌転移形成責任分子としての機能解析



名古屋大学 消化器外科学 梅田晋一

この度は日本消化器癌発生学会研究奨励賞という名誉ある賞を賜り誠にありがとうございます。理事長の島田光生先生はじめ、選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。

私は10年前に消化器外科医となり、様々な胃癌手術を施行してきました。その中で、手術時腫瘍も小さく、根治切除できたと思っても、すぐに肝再発してしまう症例を経験しました。そのような癌の悪性形質を目の当たりにして、そのメカニズムの一端を解明したいと考えたのが本研究のきっかけでした。胃癌肝転移は血行性転移嗜好性があるとされるintestinal type胃癌の増加に伴い増加する可能性がある一方で、有効な治療方針は確立されておらず、今後重要な課題になると考えられます。これまでに我々は胃癌原発組織を対象とした網羅的発現解析によりいくつかの胃癌肝転移関連分子を報告してきました。しかし近年では癌のheterogeneityが言われており、原発組織の中で高い転移形成能を持った細胞が選択され転移を形成すると考えられています。さらには腫瘍が転移先臓器の微小環境にさらされ、遺伝子発現を変化させていき転移を形成すると報告されています。それゆえに、原発巣の遺伝子発現解析では遠隔転移形成メカニズムの解明には情報が不十分である可能性が示唆されています。そこで今回我々は、肝転移組織、原発組織、非癌部組織のglobal mRNA発現解析を行い、肝転移組織でのみ高値を示し、なおかつ正常肝組織で低発現の遺伝子を選択し、新規胃癌肝転移関連分子としてLAMP5とVSX1を同定しました。本研究ではLAMP5、VSX1それぞれのノックアウト胃癌細胞株を作成し、増殖、浸潤、遊走、接着などの細胞機能、アポトーシス、腫瘍幹細胞性、主要な癌転移関連signaling pathwayへの干渉、*in vivo*での転移形成能を調べ、胃癌肝転移に対する診断的・治療的標的分子としての有用性を検討したいと考えております。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いたします。

令和元年度 研究奨励賞

肝細胞癌における免疫チェックポイント分子 (B7 family) 発現の機序解明と革新的新規治療の創造

群馬大学大学院 肝胆膵外科学 村主 遼



この度は第30回日本消化器癌発生学会総会におきまして、研究奨励賞という名誉ある賞を頂戴し、大変光栄に存じます。理事長の島田光生先生をはじめ、選考委員の先生方並びに関係の先生方に心より御礼申し上げます。

PD-1/PD-L1を標的とした免疫チェックポイント阻害薬は複数の癌腫で有効性が示されています。さらにPD-L1以外のB7 familyリガンド(PD-L2, B7-H3, B7-H4)に関しても、T細胞を抑制することで免疫回避機構により腫瘍の進展を促進していることが示されており、新たな治療標的として注目されています。

現在私は、PD-L1の発現制御に関わるCKLF-like MARVEL trans-membrane domain-containing protein 6 (CMTM6)という分子に着目し、肝細胞癌におけるB7 familyリガンドの発現メカニズムについての研究を進めております。肝細胞癌切除症例において免疫染色を行い、CMTM6とB7 familyリガンドの発現には正の相関があり、またCMTM6高発現群において有意に無再発生存期間が短いことを示しました。CMTM6がB7 familyリガンドに共通する制御因子である場合、有効な治療標的になると考えられます。現在CMTM6ノックアウト肝細胞癌細胞株を樹立し、B7 family発現制御および増殖能や免疫原性におけるCMTM6の発現意義について詳細な解析を進めております。肝細胞癌における新たな免疫治療を確立するうえで、本研究は重要な意義を持つものと考えております。

今回の受賞を励みに、今後もさらなる研究の発展に努めたいと考えております。

最後に、平素より御指導いただいている当科の調 憲教授をはじめ、ご協力いただいている先生方にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

令和元年度 研究奨励賞

胃底腺幹細胞マーカーの同定

日本医科大学 消化器外科 保田智彦



この度は歴史ある日本消化器癌発生学会の、研究奨励賞という名誉ある賞を賜り誠にありがとうございます。理事長の島田光生先生はじめ選考委員の先生方、またご指導いただいた先生方に深く御礼申し上げます。

これまで小腸・大腸・幽門腺における上皮幹細胞は腺底部に位置する、Lgr5発現細胞であることが報告されていますが、胃底腺領域の幹細胞の同定や分子生物学的特徴は解明に至っておりません。本研究では、分離腺管に細胞同士の接着性が失われた状態でアポトーシスが誘導されることを利用した三次元培養(Spheroid培養)を用いることで、胃底腺における幹細胞を同定し、これらの細胞の分子マーカーを同定することを目的としました。

また長期の*H. pylori*感染によって胃には前癌病変である化生粘膜が発生し、これらの中では異常な分化が起きていることが知られていますが、我々はこれまでに長期の*H. pylori*感染でスナネズミに発生した化生粘膜がMEK阻害剤の投与によって、正常胃粘膜が再構成されることを報告してきました。Spheroid培養を用いて培養した、正常上皮の幹細胞と化生病変における上皮幹細胞を比較検討することで、正常胃底腺における幹細胞と一致したのか、それとも別の細胞が幹細胞化するのかが明らかにすることができ、これらの結果は胃底腺領域の発癌過程を解明し、その予防治療に必ず役立つものと考えられます。

この度の受賞を励みとし、より一層研究に精進して参りたいと思います。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

令和元年度 研究奨励賞

胃癌発生に関与する CDX2とIL-6/STAT3シグナルの検討

福島県立医科大学 消化管外科学 山田玲央



この度は栄えある2019年度の令和元年度研究奨励賞にご選出いただき誠にありがとうございます。時代の変わる節目にこのような素晴らしい賞を受賞させていただけたこと、選考委員会の皆様と学会員の皆様に深く感謝いたします。

本研究は、胃癌の発生に関与するCDX2転写因子(ホメオボックス蛋白)の役割を明らかにすることを目的としております。従来CDX2はヘリコバクター・ピロリ感染によって誘導され、胃癌の前癌病変である胃粘膜の腸上皮化生を引き起こし癌化に関与するとされてきましたが、以前の我々の細胞実験での検討では、CDX2はIL-6/STAT3シグナルの活性化に伴いmiR-181を介してその発現が抑制され、ピロリ菌感染時とは異なる機序でCDX2の発現は制御され発癌に関与することが示唆されました。

慢性炎症に伴う発癌は以前より報告され、胃癌においても重要な発癌経路のひとつであることから、本研究ではCDX2に着目し、臨床検体を用い実臨床に即した研究として以下の課題を研究の目的と致しました。

- ①胃癌切除検体と手術前後の患者血清を用いてCDX2発現と炎症のメディエーターの発現(IL-6/STAT3シグナル)の関連性の検討。
- ②胃癌におけるCDX2の発現と臨床病理学的因子との関連解析を行うなかで、治療や予後のバイオマーカーとしての有用性の検討。

今回の受賞を励みに、良い形として研究結果を報告させていただけるよう今後より一層精進して参りたいと思います。また常日頃ご指導いただいている講座医局員の先生方、過ごしやすい環境を整えてくださっているスタッフの皆様に、この場をお借りして心より御礼を申し上げます。

令和元年度 研究奨励賞

青色LEDによる大腸癌の光受容体を ターゲットとする治療法の開発

徳島大学 消化器・移植外科 良元俊昭



この度は、歴史ある日本消化器癌発生学会で令和元年度研究奨励賞をいただきまして大変光栄に存じます。理事長の島田先生をはじめ、選考委員の先生方、またご指導いただいた先生方に御礼申し上げます。

近年、腫瘍に対する光治療が注目されてきていますが、我々はこれまでに徳島大学工学部との連携によりLED装置を作成し、青色LED光(465nm×30mW/cm²)を大腸癌細胞に対し1日10分/5日間照射すると外因性アポトーシスを誘導し(Anticancer Res. 2014)、30分1回のみ照射するとオートファジーが誘導され腫瘍増殖抑制効果を示すことを報告してきました(Ann Gastroenterol Surg. 2018)。そして最近の研究で、ヒトの肝臓、腎臓や胎盤といった視覚と全く関係のない臓器にも、Gタンパク共役型光受容体であるロドプシンファミリーのOpsin3(OPN3)が発現していることが明らかとなりました。このOPN3は青色光の受容体として知られていますが、我々はOPN3がヒト大腸癌細胞にも発現していることを見出し、青色LED光による抗腫瘍効果において大きな役割を果たしていることを報告しました(Ann Gastroenterol Surg. 2018)。しかし、青色LED光の抗腫瘍メカニズムについては依然不明な点が多く、また癌関連線維芽細胞や免疫細胞といった腫瘍微小環境に与える効果についてはこれまで報告がありません。本研究では、*in vitro* / *in vivo*における青色LED光の抗腫瘍効果について検討し、さらにそのメカニズムとして光受容体Opn3の関与、青色光が影響を及ぼす深度、さらに青色LED光が腫瘍微小環境に与える影響について検討を行うこととしました。

このような賞をいただくことができましたのは、偏に島田教授の御指導の賜物ですが、加えて当教室で多大な貢献をしてきた医局員やスタッフの皆様のお陰です。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、今後もより一層精進して参りたいと思います。

一般社団法人日本消化器癌発生学会 学会賞に関する規程

第1条 総則

日本消化器癌発生学会の学会賞については、定款並びに細則定められるもののほかは、この規程による。

第2条 大原賞、田原賞に関する規程

1. 日本消化器癌発生学会は本学会の設立に功績のあった大原毅博士、田原榮一博士を記念して、大原毅賞(大原賞)、田原榮一賞(田原賞)を設け、優れたがん研究者に授与してその功績を表彰し、もって消化器癌発生研究の一層の振興をはかる。
2. 大原賞は臨床医学分野の施設において、田原賞は基礎医学分野の施設において優れた業績を挙げた研究者の功績を讃える。
3. 受賞者は1年に各1名を原則とする。
4. 授賞候補者は、該当年の1月1日付で50歳未満の日本消化器癌発生学会会員とし、本学会評議員の推薦のもと公募し、学会賞選考委員会にて選考する。
5. 大原賞、田原賞応募者は学会ホームページに公開される要項に従い、応募書類を本会事務局に提出する。

第3条 研究奨励賞に関する規程

1. 助成対象課題は発がん、がんの進展に関する基礎研究とする。
2. 助成対象者は前項に掲げた研究を開始する、該当年の1月1日付で40歳未満の研究者で日本消化器癌発生学会の会員とし、学会賞選考委員会にて選考する。
3. 推薦者は日本消化器癌発生学会の評議員とし、推薦件数は研究機関内選考等により1推薦者に原則として1件とする。
4. 受賞者は1年に5名程度とし、受賞者には助成金として1件20万円程度を授与する。
5. 研究助成金の交付対象となる経費は、研究に要する物品の購入費用及びその研究の推進に必要な費用とする。
6. 研究奨励賞応募者は学会ホームページに公開される要項に従い、応募書類を本会事務局に提出する。

第4条 本規程の改正

本規程は理事会の議を経て改正することができる。

日本消化器癌発生学会 大原 毅賞・田原榮一賞・研究奨励賞 歴代受賞者一覧

令和元年度

大原 毅賞受賞者

- ・森根裕二(徳島大学 消化器・移植外科・准教授)
原発性肝癌の分子生物学的アプローチによる腫瘍悪性度評価

田原榮一賞受賞者

- ・金田篤志(千葉大学大学院 分子腫瘍学・教授)
ウイルス感染がもたらす固有のエピゲノム異常と消化管腫瘍サブタイプの同定

研究奨励賞受賞者

- ・井口詔一(九州大学大学院 医系学府 消化器・総合外科)
肝癌増殖における optineurin 発現の意義
- ・内原智幸(熊本大学大学院 消化器外科学)
胃癌 cancer associated fibroblasts 由来細胞外小胞による薬剤治療抵抗性メカニズムの解明
- ・梅田晋一(名古屋大学 消化器外科学)
LAMP5/VSX1 遺伝子の胃癌転移形成責任分子としての機能解析
- ・村主 遼(群馬大学大学院肝胆膵外科学)
肝細胞癌における免疫チェックポイント分子(B7 family)発現の機序解明と革新的新規治療の創造
- ・保田智彦(日本医科大学 消化器外科)

胃底腺幹細胞マーカーの同定

- ・山田玲央(福島県立医科大学 消化管外科学)

胃癌発生に關与する CDX2 と IL-6/STAT3 シグナルの検討

- ・良元俊昭(徳島大学 消化器・移植外科)

青色LEDによる大腸癌の光受容体をターゲットとする治療法の開発

平成30年度

大原 毅賞受賞者

- ・能正勝彦(札幌医科大学 消化器内科学講座 講師)

消化器癌のmicroRNA・エピゲノム異常の解明と発癌におけるmicrobiotaの役割

田原榮一賞受賞者

- ・横堀武彦(群馬大学 未来先端研究機構 講師)

固形癌における微小管関連タンパク Stathmin1 の臓器横断的な発現意義と機能に関する研究

研究奨励賞受賞者

- ・芦澤 舞(福島県立医科大学 消化管外科学講座)

ARID1A変異胃癌の分子生物学・臨床病理学的解析

- ・胡 慶江(九州大学 消化器・総合外科学)

公共データベースを用いて同定した新規癌遺伝子OSBPL3の胃癌における生物学的意義と臨床学的意義

- ・三輪高嗣(名古屋大学大学院医学研究科 消化器外科学専攻)

ゲノム編集技術を応用した胃癌肝転移関連分子の機能解析

- ・山中崇弘(群馬大学大学院 肝胆膵外科学)

肝細胞癌に対する癌関連線維芽細胞を標的とした新たな治療開発を目指した基礎研究

- ・山田眞一郎(徳島大学 消化器・移植外科)

肝胆膵外科悪性腫瘍における腫瘍関連マクロファージ活性化の機序解明に関する研究

- ・菅野伸一(札幌医科大学 消化器内科)

ESD検体を用いた大腸発癌早期におけるFusobacterium解析とエピゲノム異常との関連性

- ・島垣智成(国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)

microRNAによる肝細胞癌の高悪性度形質転換の分子機序解明

平成29年度

大原 毅賞受賞者

- ・沖 英次(九州大学病院 第二外科・診療准教授)

がん集学的治療を目的としたゲノム不安定性を標的とする新規遺伝子診断法の開発

田原榮一賞受賞者

- ・鈴木 拓(札幌医科大学 分子生物学講座・教授)

消化器発癌におけるDNAメチル化異常の機能的意義の解明とその応用

研究奨励賞受賞者

- ・原田 結(九州大学)

腫瘍組織の特性を反映する新規定量法に基づいたがん難治性メカニズムの解明

- ・石井範洋(群馬大学大学院病態総合外科)

癌関連線維芽細胞を標的とした膵癌の新たな治療戦略

- ・中司 悠(九州大学 消化器・総合外科)

散発性大腸癌におけるBRAF (V600E)変異の効率的な検出法の確立とそれを利用した新しい治療法の構築

- ・柏原秀也(徳島大学 消化器・移植外科学)

大腸癌細胞に対するLEDの効果と光受容体の関与についての研究

- ・六反啓文(国立がん研究センター 研究所)

胃粘液癌の包括的ゲノム解析及び予後層別化への応用

- ・末永雅也(名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学)

リキッドバイオプシーを応用した膵癌術前治療に対する新規効果判定法の開発

- ・下川雅弘(九州大学大学院 消化器・総合外科)
ストレス応答転写因子Nrf2をターゲットとした肝細胞がんの進展及び細胞内代謝改変の制御に関する研究
- ・高橋 遼(群馬大学大学院医学研究科 総合外科学)
微小腹膜播種モデルマウスにおけるLuciferase assayを用いた新規の薬効評価法の検討

平成28年度

大原 毅賞受賞者

- ・馬場祥史(熊本大学 消化器外科)
消化器癌におけるジェネティック・エピジェネティックバイオマーカーの探索

田原榮一賞受賞者

- ・谷内田真一(国立がん研究センター研究所)
膵胆がんのゲノム異常とがんクロン進化に関する研究

研究奨励賞受賞者

- ・坂本直也(広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病理)
CRISPER/Cas9を用いた腸型・胃型胃癌オルガノイドモデルの樹立
- ・木村明春(群馬大学大学院病態総合外科学)
接着分子に注目した胃癌化学療法への抵抗性についての研究
- ・堤 智崇(九州大学消化器・総合外科)
食道扁平上皮癌におけるPD-L1発現と上皮間葉移行の生物学的意義に関する研究
- ・塚越真梨子(群馬大学大学院 肝胆膵外科学)
核-細胞質間輸送蛋白KPNA2を標的とした胆管癌の新たな治療戦略
- ・田中晴祥(名古屋大学附属病院)
胃癌肝転移に対する特異的診断・治療標的分子の開発
- ・王 歆林(九州大学機能病態病理学)
肝細胞がんにおけるSALI4、HDAC1およびHDAC2発現の生物学的意義に関する研究
- ・栗原弘義(JR札幌病院)
Molecular classificationに基づいた大腸癌のmicroRNA解析と診断・治療への応用
- ・岩橋衆一(徳島大学 消化器・移植外科)
肝星細胞による肝癌進展増強・薬剤耐性獲得の機序解明に関する研究
- ・波多 豪(大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学)
大腸癌発癌過程でのmicroRNAによるエピゲノム変化の解析
- ・濱田隼一(京都府立医科大学 消化器外科)
食道扁平上皮癌におけるRNA結合蛋白質TIA1の機能制御による抗腫瘍効果の検討

平成27年度

大原 毅賞受賞者

- ・山本博幸(聖マリアンナ医科大学 内科学)
消化器癌のゲノム研究から導き出した次世代の包括ゲノム解析法の開発と臨床応用

田原榮一賞受賞者

- ・柴田龍弘(東京大学 医科学研究所)
肝胆道系がんを対象としたがんゲノム解読とそれを起点としたトランスレーショナル研究

研究奨励賞受賞者

- ・清水 大(名古屋大学大学院 医学研究科 消化器外科学)
Transcriptome解析により胃癌肝転移関連遺伝子として検出したG protein-coupled receptor 155 (GPR155)の発現及び機能解析
- ・岩槻政晃(熊本大学大学院 消化器外科学)
消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor ; GIST)におけるイマチニブ耐性に関するmicroRNA-gene pathwayの同定
- ・三橋 慧(札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科学講座)

- 消化器発癌における常在微生物群ゲノムの重要性と分子異常・免疫応答との関連
- ・ 向山順子(神戸大学大学院医学研究科外科学講座食道胃腸外科学分野)
がん幹細胞特異的マイクロRNAを標的とした大腸がん新規治療法の開発

平成26年度

大原 毅賞受賞者

- ・ 三森功士(九州大学病院別府病院 外科)
消化器癌におけるゲノム・エピゲノムレベルにおける進化の解明と難治性を生む多様性の克服

田原榮一賞受賞者

- ・ 向所賢一(滋賀医科大学 分子診断病理)
十二指腸液逆流に関連した上部消化管の発癌及び進展過程

研究奨励賞受賞者

- ・ 五十嵐央祥(札幌医科大学 消化器・免疫・リウマチ内科学講座)
大腸腫瘍の分子診断・個別化治療における新規バイオマーカー探索を目指した non-coding RNA の網羅的解析
- ・ 大原利章(岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 消化器外科)
固形癌に対する除鉄誘導療法の確立
- ・ 神田光郎(名古屋大学 消化器外科学)
早期診断への応用を目指した、膵癌前癌病変の癌化過程に関わる新規遺伝子変異の同定
- ・ 財津瑛子(九州大学大学院 消化器・総合外科)
胃癌における Encoding phosphate and tensin homolog (PTEN) の発現と予後及び HER2 発現との関連に関する検討
- ・ 澤山 浩(熊本大学大学院 消化器外科学)
嫌気性代謝関連蛋白による抗癌剤耐性機序の解明と低分子化合物を用いた新規治療法の開発
- ・ 田尻裕匡(九州大学大学院 消化器・総合外科)
がん細胞の浸潤・転移における DOCK1 の役割とその制御機構の解明
- ・ 林 洋光(熊本大学大学院 消化器外科学)
ヒト癌組織における腫瘍抑制シグナル Hippo pathway の破綻による癌幹細胞能獲得機構の解明と臨床的特徴へのアプローチ
- ・ 渡辺 亮(群馬大学 病態総合外科学(第一外科))
IPMNにおいてSTMN1は増殖シグナルを活性化させ発癌に寄与する

平成25年度

大原 毅賞受賞者

- ・ 野村幸世(東京大学 消化管外科)
血清TFFを用いた胃癌スクリーニングの可能性の検討

田原榮一賞受賞者

- ・ 塚本徹哉(藤田保健衛生大学 病理診断科)
腸上皮化生と胃癌の発生進展機構の解明とその化学予防

研究奨励賞受賞者

- ・ 田中 守(名古屋市立大学 消化器・代謝内科)
新規光感受性物質である糖鎖連結クロリンによる光線力学的診断の開発
- ・ 川俣 太(北海道大学病院 消化器外科学分野I)
大腸癌浸潤・転移における chorionic gonadotropin- β の機能解析とその臨床応用
- ・ 戸島剛男(九州大学大学院 消化器・総合外科)
肝細胞がんにおけるオートファジーの生物学的意義について
- ・ 宮林弘至(東京大学 消化器内科)
膵発癌マウスモデルを用いた治療薬の効果・メカニズムの検討と新規治療標的分子の検討
- ・ 及能大輔(札幌医科大学 外科学第一講座)
ヒト正常水管上皮細胞及び膵癌細胞株を用いた PKC シグナル分子を標的とした膵癌分子標的治療の

基礎的研究PKC α 阻害作用とタイト結合発現調節機構

- ・品川 慶(広島大学病院 内視鏡診療科)
骨髄間葉系幹細胞の大腸癌増殖促進機構におけるメタロチオネインの重要性に関する研究
- ・中島雄一郎(広島赤十字・原爆病院 外科)
食道扁平上皮癌のcollective cell invasionにおけるpodoplanin発現の意義に関する研究

平成24年度

大原 毅賞受賞者

- ・宇都宮 徹(徳島大学 消化器・移植外科)
非癌部肝組織に着目した肝発癌分子機構の解明：DNA、miRNA、DNAmethylationマイクロアレイを用いた包括的解析

田原榮一賞受賞者

- ・牛島俊和(独立行政法人 国立がん研究センター研究所発がん研究部)
ピロリ菌感染によるエピジェネティック異常誘発の解明と発がんリスク診断への応用

研究奨励賞受賞者

- ・大上直秀(広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病理学)
胃癌細胞の非対称性分裂時における胃型・腸型形質発現の変化
- ・島田 周(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍医学分野)
未分化型胃がんマウスモデルを利用した新規分子標的治療薬の開発
- ・武谷憲二(九州大学 消化器・総合外科)
大腸癌転移におけるWnt- β -カテニン経路でのATF3の新規バイオマーカーとしての意義の解明
- ・馬場祥史(熊本大学 医学部 消化器外科)
CGH microarrayを用いた食道癌LINE-1 hypomethylationの機能的メカニズム解析
- ・坂部友彦(鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療学)
肝癌幹細胞における細胞内シグナルネットワーク解析

平成23年度

研究奨励賞受賞者

- ・石本崇胤(熊本大学 消化器外科)
消化器癌細胞におけるCD44を介したROS制御機構の解明と治療への応用
- ・北原秀治(東京女子医科大学 医学部 解剖学・発生生物学講座)
微小循環系の制御が腫瘍の悪性化抑制につながるか？
- ・神藤 理(医療法人寿楽会 大野記念病院 外科)
胃癌の増殖進展におけるTGF β R/Smadシグナルの意義と分子標的治療の検討
- ・仙谷和弘(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病理)
消化管癌転移巣の探索的オミックス解析による診断・治療マーカーの同定と癌幹細胞との関連
- ・間野洋平(九州大学大学院 形態・機能病理)
肝細胞癌の増殖・進展におけるSTAT3シグナルの役割と腫瘍関連マクロファージによるSTAT3活性化の解明に関する研究
- ・安藤幸滋(九州大学大学院 消化器・総合外科)
胃癌におけるシャペロンタンパク質Mortalinによるp53抑制の分子機序解明
- ・能正勝彦(札幌医科大学 第1内科)
消化器癌のグローバルDNAメチル化、microRNAの異常発現の解析とそれらを標的とした予後予測、個別化治療の可能性

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 「発癌・進展におけるゲノム・エピゲノムの最新のトピックス」

日時：2020年2月15日(土) 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

島田 光生(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)

〈基調講演〉15:05～15:35

演者：金田篤志(千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 教授)

司会：居村 暁(徳島大学 地域外科診療部 特任教授)

〈理事長直轄プロジェクト発表〉15:40～16:50(各発表10分・質疑応答8分)

司会：森根裕二(徳島大学 消化器・移植外科学 准教授)

「食道胃接合部がんの起源細胞を予測するDNAメチル化マーカーの開発」

演者：張 春東(国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野)

「胃癌におけるT cell inflamed gene expression signatureを用いたphenotypeの解析」

演者：中村健一(静岡県立静岡癌センター 胃外科)

「胃がんのがん関連線維芽細胞における高発現遺伝子SAA1の同定」

演者：安川佳美(国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野)

「肝内胆管癌における腫瘍内不均一性と進化の過程の探求」

演者：北川彰洋(九州大学病院 別府病院 外科)

〈閉会の辞〉16:55～17:00

島田光生(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)

第32回日本消化器癌発生学会総会開催について

第32回日本消化器癌発生学会総会は、吉田和弘大会長のもと下記の要項で開催される予定です。

大会長：吉田和弘(岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍制御学講座 腫瘍外科学分野 教授)

日 時：2021年11月26日(金)、27日(土)

25日(木)は理事会、評議員会、委員会等

場 所：都ホテル岐阜長良川、長良川国際会議場

発行 一般社団法人日本消化器癌発生学会事務局

〒102-0072

東京都千代田区飯田橋3-11-15 6F

株式会社クバプロ内

TEL: 03-3238-1689 FAX: 03-3238-1837

発行日 2020年1月31日

発行者 一般社団法人日本消化器癌発生学会

編 集 総務委員会