



一般社団法人日本消化器癌発生学会

News Letter

<https://www.j-sgc.org/>

2021 No.2

目次

第32回日本消化器癌発生学会総会、第10回国際消化器癌発生会議を終えて	1
令和3年度 大原 毅賞・研究奨励賞受賞内容	2
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	7
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	8
第33回日本消化器癌発生学会総会について	8

第32回日本消化器癌発生学会総会、
第10回国際消化器癌発生会議を終えて

第32回日本消化器癌発生学会総会・第10回国際消化器癌発生会議会長 吉田和弘
(岐阜大学医学部附属病院長、
岐阜大学大学院医学系研究科外科学講座 消化器外科・小児外科学分野 教授)



この度、第32回日本消化器癌発生学会総会会長および第10回国際消化器癌発生会議会長を拝命し、“Innovation for gastrointestinal carcinogenesis”というテーマのもと、2021年(令和3年)11月26日(金)・27日(土)に無事、成功裏に開催することが出来ました。当初は岐阜長良川国際会議場で開催する事を目指して参りましたが、新型コロナウイルス(COVID-19)の影響を鑑み、本総会は完全WEB開催致しました(オンデマンドにて2021年12月10日～2022年1月13日まで視聴が可能でした)。このような機会をいただきました、理事長の島田光生先生、理事、評議員、学会員の皆様に心からお礼申し上げます。本学会や国際会議の立ち上げ発展は、多くの先生方のご尽力の賜であり、本学会を会長としての機会をいただきましたこと大変光栄に存じます。

本学会は消化器癌の新たな治療を開発するに当たって、その発生の原因や進展のメカニズムを分子生物学や病理などの基礎医学から内科・外科・臨床腫瘍学という臨床医学の新たな知見を、診療科を横断して勉強できる素晴らしい学会であります。小生自身第1回の総会から参加させていただき活発に議論したのを昨日の様に覚えております。

本学会は消化器癌の新たな治療を開発するに当たって、その発生の原因や進展のメカニズムを分子生物学や病理などの基礎医学から内科・外科・臨床腫瘍学という臨床医学の新たな知見を、診療科を横断して勉強できる素晴らしい学会であります。小生自身第1回の総会から参加させていただき活発に議論したのを昨日の様に覚えております。

1980年代から癌は遺伝子の病気である事が判明し、その原因遺伝子の探求やそれに伴う分子標的薬の開発に及びました。一方、発がんや免疫学の関係も明らかとなり、今では免疫チェックポイント阻害剤の開発へと発展してきました。さらに抗がん剤治療や外科治療も大きく進化してきました。これらの発展を鑑み、本学会のテーマを“Innovation for gastrointestinal carcinogenesis”といたしました。

現在、全世界は新型コロナウイルス感染症の猛威の中、歴史的なダメージを受けています。本感染症により本来ならば、診断されるべき患者さん、治療を受けなくてはならない癌患者さんが思うような診療を



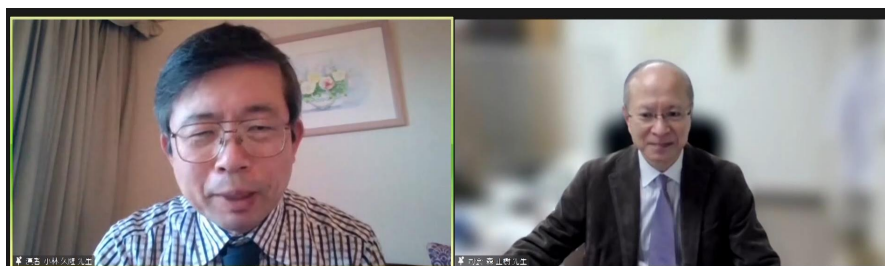
受けれていないのも現状です。一刻も早く癌の原因とその予防・未病の研究を進めて行く必要があります。

本学会開催に当たりまして、多くの先生方から抄録をいただき、167題の発表をいただきました。また、事前登録者も293名となり多くの学会員の皆様にご参加いただきました。International Education Sessionとしては、海外から ASCO 前会長の Howard A Burris 先生、Harvard 大学 Raju Kucherlapati 先生、NIH 小林久隆先生、シンガポール大学 Patric Tan 先生にビデオにてご講演いただきました。特別講演では、京都大学病理学の 小川誠司先生および京都大学ウイルス・再生医科学研究所の 河本宏先生に素晴らしいご講演をいただきました。教育講演や4つのシンポジウム、教育講演、大原賞、理事長直轄プロジェクト、研究奨励賞発表セッション、一般口演、ポスターセッションなど若手の研究者の皆さんが活発な議論ができる場を提供する事ができ、大変実りある学会となりました。大変驚いたことに、若手の研究者の発表がどれも素晴らしく洗練されており、高いレベルでの発表が行われていたことです。本学会は基礎研究と臨床を結び、若い研究者の発展の場となる事が学会の基盤であり、その役割を果たせたのではないかと振り返っています。今後も島田理事長を先頭に本学会の益々のご発展を祈念するばかりです。

最後に本学会開催に当たりご尽力いただいた学会事務局の皆様、医局員、同門の先生方に心から感謝申し上げます。ありがとうございました。



会長講演



International Education Lecture 2



特別講演 1



特別講演 2

令和3年度 大原毅賞

病理と遺伝子の統合解析による 消化器癌の発癌・進展バイオマーカーの探索



九州がんセンター 肝胆膵外科部長 杉町圭史

この度は、伝統ある大原毅賞に選出いただき、島田光生理事長、ご推薦を賜りました三森功士先生、そして学会の役員、会員の先生に深く感謝申し上げます。また、受賞講演の機会を頂きました吉田和弘総会会長、ご司会を賜りました田原榮一先生に感謝申し上げます。

私は1997年に医学部を卒業し、1999年より病理学の大学院で肝臓の病理の研究を始めました。形態学や免疫組織染色によって肝臓の発癌、進展、予後に関わる分子の異常を見つけ、その機序を分子生物学的手法によって解明する事が研究テーマでした。肝内胆管癌の悪性化に関連するサイクリンD1の過剰発現は遺伝子増幅によって起こっていることをPCRを応用して証明しました。また肝内胆管癌で、 β カテニンが細胞膜や核内に発現する症例があり、PCR-SSCP法やサンガー法による遺伝子変異検索によってその機序を明らかにしました。この β カテニンが裏打ちしている接着因子Eカドヘリンが発現しなくなる悪性の高い肝臓は、Snailという転写抑制因子によってEカドヘリン発現が直接抑制されていることを報告しました。この現象は後に上皮間葉移行(EMT)という、がんの浸潤やがん幹細胞に関連する現象であることが分かりました。当時はまだヒトゲノムや次世代シーケンサーの前の時代でしたが、遺伝子増幅、遺伝子変異検索、EMTは後に継続して自分の研究テーマの一つになりました。

2012年から九州大学別府病院で消化器癌の研究を行いました。三森研究室で同定した、大腸癌転移関連遺伝子Plastin3を癌に強制発現させると先ほど示した転写抑制因子Snailが上がりEMTを来すこと、さらにPLS3発現は遺伝子増幅・コピー数増加によって上昇していることを証明しました。マイクロアレイ、次世代シーケンサー解析が急速に進化し、癌のゲノム研究も発展しました。大腸癌CREST研究(研究代表: 森正樹先生)で大腸癌発癌の原因を調べるための大規模なゲノムワイド関連研究が行われました。私は最終解析に携わり、10p14領域に過去に報告されていない4つのSNPを同定しました。このGWAS研究で日本人でも欧米の報告と同じく8q24領域に発癌関連SNPがあることが分かり、8q24発癌リスク多型ではMYC遺伝子発現が高まっていることがわかりました。解析をすすめ、8q24リスクアレルのホモの場合はそのままMYCの発現が亢進しますが、ヘテロではコピー数ニュートラルLOHを起こしてリスクアレルを保持すること、ノンリスクホモでは、コピー数を増加させていることを明らかにしました(図1)。近年では循環腫瘍細胞、細胞外小胞(エクソソーム)に続く血液中バイオマーカーとして癌由来のcirculating tumor DNAが検出できるようになりました。私たちは、オーダーメイドで47癌関連遺伝子が

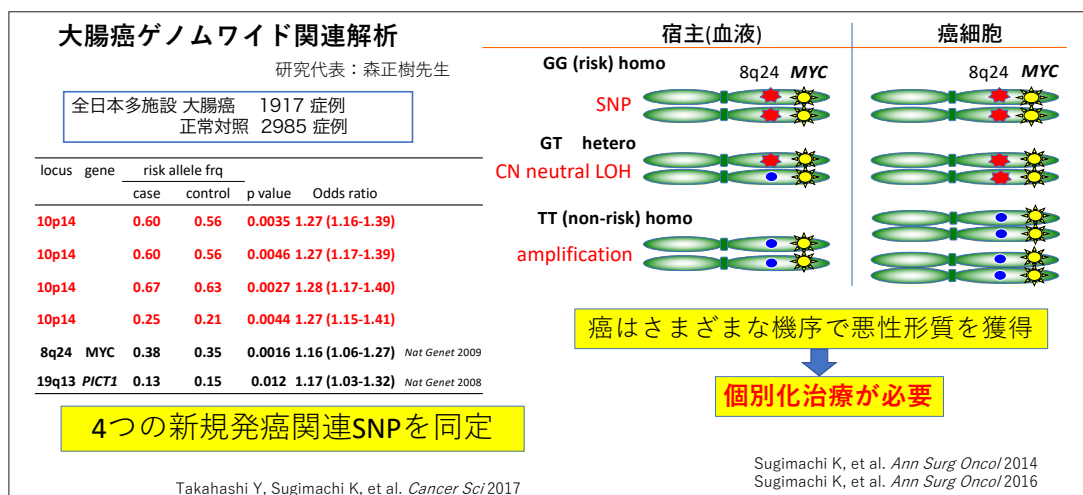


図1 大規模ゲノム研究でSNPが大腸発癌を起こす機序を解明

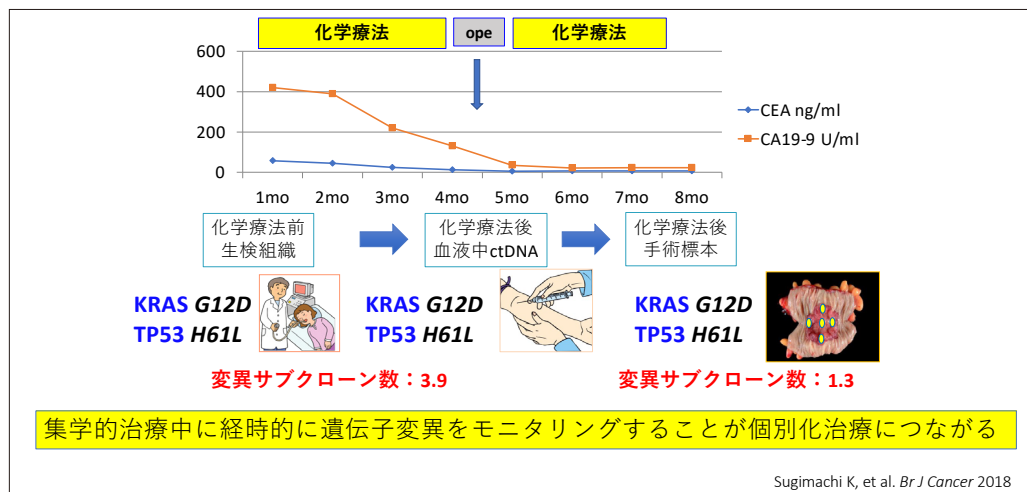


図2 大腸癌のバイオマーカーとしての血液中ctDNA変異モニタリング

のったパネルを作成し次世代シーケンサー解析を行いました。KRASやTP53という founder 変異を化学療法前後の血液中でも同じように検出することができ、化学療法後にその変異数が減少し治療中に腫瘍内不均一性の変化やサブクローン選択が起こっていることを明らかにしました(図2)。これらの研究はがんゲノム医療やリキッドバイオプシーとして急速に臨床現場に広がっています。

学会設立時に大原先生は、「同一消化器の癌は同次元で論じ、かつその類似点、相違点を比較検討することによって、その発生・進展を知り、ひいては治療に結びつけること」と述べられています。私は消化器外科医として臨床を中心に仕事をしてまいりましたので、臨床に応用できる研究を目指してきました。今回の受賞を糧に、消化器癌発生学に貢献し大原先生のお言葉に応えることができるような研究を続けて参りたいと思います。最後に、今まで研究のご指導、ご支援を賜りました多くの先生へこの場を借りて感謝申し上げます。

令和3年度 研究奨励賞

胃癌の転写制御因子CSRNP3による5-FU、CDDP 耐性機序の解明

名古屋大学医学部大学院医学研究科消化器外科学専攻 中村俊介



この度は令和3年度日本消化器癌発生学会の研究奨励賞を受賞させて頂き、大変光栄に感じております。理事長の島田光生先生をはじめ、選考委員の先生方に深謝いたします。

胃癌は生物学的多様性が強く、悪性度の高い癌腫です。進行胃癌においては、化学療法による down staging および R0 切除達成や微小転移の殲滅の戦略的重要性が高まっており、化学療法のレジメン選択における化学療法抵抗性の予測は胃癌患者の予後を改善する可能性があります。

我々の研究グループでは胃癌患者の腫瘍および正常胃粘膜組織を用いた次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子発現解析を行ない、新規バイオマーカーの検索や治療標的分子の同定を試み、いくつかの胃癌関連分子を報告してきました。今回我々は胃癌の key drug である 5-FU とシスプラチン (CDDP) に対する抵抗性に特異的な分子を同定すべく、術前化学療法が著効した症例の胃癌組織に比べ術前化学療法に抵抗性を示した胃癌組織において発現が上昇している遺伝子群から Cysteine and Serine Rich Nuclear Protein 3 (CSRNP3) に着目しました。当院で胃切除術を施行した Stage II-III の胃癌症例から得た原発巣の CSRNP3 の mRNA 発現量を調べたところ、高発現群では補助化学療法の有無による無再発生存期間に差を認めなかった一方で、低発現群では補助化学療法施行により無再発生存期間が延長しており、CSRNP3 の薬剤感受性への関与が示唆されました。また in vitro および in vivo で CSRNP3 ノックダウン

によるCDDPに対する感受性の改善を確認しました。今後、癌関連主要signaling pathwayの発現変化の解析を行い、化学療法抵抗性の作用機序の解明を進める予定です。

最後に、指導教授の小寺泰弘先生ならびに本研究に協力いただいている全ての先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

令和3年度 研究奨励賞

肝浸潤リンパ球の網羅的解析を応用した NAFLD肝細胞癌に対する革新的治療法の開発

北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I 坂本 譲



NAFLD患者は増加傾向であり、半数で肝硬変や肝癌に至る。肝臓微小環境における免疫細胞は、肝線維化や発癌過程に重要であるがNAFLDでは不明な点が多い。肝硬変、肝癌症例では、様々な免疫細胞の機能低下が知られ、癌細胞などに発現するligandからのシグナルが抑制型受容体を介し、細胞機能は抑制され免疫機能低下に至る。免疫機能調整因子であるSiglecは、肝内に豊富に存在するNK細胞やマクロファージにも多く発現し、肝硬変や肝癌の病態に関与する可能性が示唆される。また、抑制型受容体やSiglecに対するligandが様々な癌細胞に発現するが、肝癌細胞での詳細な検討はなされていない。さらに、末梢血中と肝臓内の浸潤リンパ球とでは免疫細胞のフェノタイプが異なるが、実際のヒト肝臓局所における免疫機構や全身性免疫と局所免疫との関連については不明であり、臓器特有の免疫細胞の解析が望まれる。本研究では、NAFLD患者の免疫細胞における抑制型受容体の発現や機能を網羅的に解析し免疫病態を解明することで、肝線維化、発癌、癌増殖を抑制する新規治療法を開発することを目的とする。

1. 血清および免疫細胞の網羅的解析と肝癌細胞におけるligand発現の検討

患者血清中の液性因子を定量測定し、診療情報との関連性を検討し、NAFLDの病態進行や発癌・癌増殖・再発に寄与する新規バイオマーカーを探索する。末梢血中/肝臓内の各免疫細胞における各マーカー発現をmass cytometryを用いて網羅的に同定することで包括的な免疫病態を明らかにし、病態進行、発癌および癌増殖の機序を解明する。肝切除検体にてRNA解析と免疫染色を行い、肝癌微小環境下に存在する肝癌細胞と各免疫細胞間における免疫抑制機構を見出す。

2. Siglecおよび抑制型受容体blocking機能解析

免疫細胞の網羅的解析により同定された因子に対してblocking抗体を用いて、免疫細胞に発現するSiglecおよび抑制型受容体の作用を阻害した機能解析をin vitro下で行う。

3. 血清液性因子による肝癌細胞株への作用の検討

上記方法にて肝癌患者血清中で上昇する液性因子を同定し、肝癌細胞株を用いた添加実験(proliferation, migration, invasion assay)を行い、肝癌細胞への作用を検討する。

令和3年度 研究奨励賞

予後不良型肝細胞癌の分子生物学的特徴の解明と 革新的治療の開発

東京医科歯科大学分子腫瘍医学分野 谷合智彦



この度は令和3年度日本消化器癌発生学会の研究奨励賞に選考していただき、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深く御礼申し上げます。

遺伝子解析技術の進歩に伴い、肝細胞癌が分子生物学的特徴によりいくつかのサブタイプに分類される

ことが報告されています。当研究室においても統合ゲノム解析から肝細胞癌がMS1-3の3つのサブタイプに分類されることを報告しました(*EBioMedicine*, 2019)。その中でもMS1は予後不良なサブタイプであり、MS1の分子生物学的特徴を解明することは肝細胞癌の予後改善に極めて重要と思われます。

近年、肝細胞癌において、血管新生阻害剤や免疫チェックポイント阻害剤などの癌免疫微小環境を標的とした薬剤が次々と承認され、複合免疫療法の重要性が益々高まっています。これらの薬剤の作用機序を考慮すると、肝細胞癌の癌免疫微小環境の解明および複合免疫療法が癌免疫微小環境に与える影響の解明は必須であると考えられます。

以上の背景から、我々は統合ゲノム解析の情報をもとに高度な免疫抵抗性と腫瘍増殖を再現する肝細胞癌株を樹立し、その癌免疫微小環境の解明に基づいて分子標的薬および免疫療法の治療効果を明らかにすることで、肝細胞癌に対する新たな治療戦略を開発することを目的として、本研究を立案しました。予後不良型の肝細胞癌の癌免疫微小環境の解明および複合免疫療法が癌免疫微小環境に与える影響は不明であり、本課題の基礎的および臨床的意義は極めて重要であると考えます。この受賞を励みに、日々の臨床及び研究活動により一層精進してまいります。

最後に平素よりご指導いただいている当教室の田中真二教授をはじめ、研究をご支援いただいている先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

令和3年度 研究奨励賞

スフィンゴ脂質関連鬱血性肝癌の分子生物学的機序解明と革新的治療の開発

東京慈恵会医科大学外科学講座 河合裕成



この度は、栄えある令和3年度日本消化器癌発生学会研究奨励賞を賜り、理事長の島田先生をはじめ、選考委員の先生方に深謝申し上げます。

鬱血肝は、右心不全やバッド・キアリ症候群、Fontan術後肝障害など、多面的な要因によって引き起こされる病態で、長期経過において肝硬変・肝癌へと進展することが知られています。鬱血肝では、ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎に比し炎症が軽微であるにも関わらず、一定の割合で肝線維化・発癌をきたすことから、従来の炎症を基盤とした肝線維化・発癌機構とは異なる病態が想定されています。しかしその機序は未だ不明な点が多く、治療法が限られているのが現状です。

本研究では、現在までに我々が樹立した鬱血性肝線維化・発癌モデルマウスを用いて、特に腫瘍増大・肝線維化に関与することが知られているスフィンゴシン1リン酸(S1P)に着目して、鬱血性肝線維化・発癌機構の一端を明らかにすることを目的と致しております。これまでに線維化・肝癌関連PCR array解析にて、鬱血性肝線維化・発癌に寄与するターゲット遺伝子を複数絞り込むことができました。また、S1P受容体2阻害剤投与により肝線維化が、S1P受容体1阻害剤投与・肝細胞特異的S1P受容体1ノックアウトマウスで肝癌増大が各々抑制されることが明らかになりましたので、今後はこれらのターゲット遺伝子とS1Pの関連を詳細に検討していきたいと思っております。

本研究の成果により、鬱血性肝線維化・発癌機構の一端が明らかになり、鬱血肝に対する病態理解が進み、新たな治療標的の同定に繋がるものと考えております。

この度の受賞を励みに、臨床、研究に一層邁進する所存です。最後に平素より御指導頂いております当科の池上徹教授、国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 考藤達哉センター長をはじめ、研究を御指導下さっている全ての先生方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

令和3年度 研究奨励賞

炎症性腸疾患関連発癌における 免疫関連蛋白の機能解析と新規治療標的の開発

群馬大学大学院総合外科学 小澤直也



この度は日本消化器癌発生学会研究奨励賞という大変名誉ある賞を賜り、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。

この度受賞させていただいた研究課題は「炎症性腸疾患関連発癌における免疫関連蛋白の機能解析と新規治療標的の開発」です。潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は近年増加傾向で、また各種治療法の進歩により、長期経過症例も増加し、それに伴い慢性炎症に起因する潰瘍性大腸炎関連大腸癌(Colitic cancer)も増加しています。Colitic cancerの発生原因としてDNA損傷があり中でもDNA2重鎖切断(DNA double-strand break: DSB)が強く関連していることが報告されています。一方、腫瘍免疫に着目した免疫checkpoint阻害薬は複数の癌腫において腫瘍免疫反応の活性化と高い抗腫瘍効果が示され、そのbiomarkerとしてProgrammed death ligand-1 (PD-L1)の発現亢進が注目されています。また近年PD-L1の発現誘導メカニズムの1つにDSBの修復応答を介したDSB/IRF-1 pathwayが報告されました。本研究ではColitic cancer切除検体を用いて、免疫組織化学染色にてPD-L1の発現亢進とDSBのマーカーである γ H2AXの増加、IRF-1の発現亢進がそれぞれ正の相関していることを示しました。上記結果からColitic cancerにおいてDSB/IRF-1 pathwayによってPD-L1発現が誘導されていることが考えられました。現在はColitic cancerモデルマウスを用いてさらなる研究を進めております。これらによりPD-L1の制御メカニズムの解明につながれば、PD-L1の発現を阻害することで腫瘍免疫を亢進させる新たな治療へ発展させることが可能と考えております。

この度の受賞を励みにより一層研究に精進して参りたいと思います。また日頃よりご指導を頂いている調 憲教授、佐伯 浩司教授をはじめ研究を支援していただいている全ての先生方へこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

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

大原毅賞・田原榮一賞・研究奨励賞の歴代受賞者については下記URLをご参照ください。

大原毅賞・田原榮一賞：https://www.j-sgc.org/index.php?page=annai_oharahistory

研究奨励賞：https://www.j-sgc.org/index.php?page=annai_prizehistory

第33回日本消化器癌発生学会総会について

第33回日本消化器癌発生学会総会(The 33th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer Detection and Diagnosis)は、野村幸世大会長のもと下記の要項で開催されます。

テーマ：「癌細胞社会のクローナリティとダイバーシティ」
 会 長：野村幸世(東京大学大学院医学系研究科消化管外科学)
 会 期：2022年11月11日(金)～12日(土)
 会 場：一橋大学一橋講堂(東京都千代田区一ツ橋2-1-2)
 開催形式：現地開催＋ライブ配信
 参加費：5,000円

詳細については、決まり次第HPにて掲載いたします

<https://www.j-sgc.org/jsgc2022/>



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 2022年2月10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