

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08693

研究課題名(和文)食道扁平上皮癌における癌細胞と腫瘍関連線維芽細胞・マクロファージ相互作用の解析

研究課題名(英文) Analysis of the interaction of cancer and stromal fibroblast/macrophages in esophageal squamous cell carcinomas

研究代表者

横崎 宏 (Yokozaki, Hiroshi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：10200891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：食道扁平上皮癌(ESCC)細胞との共培養によりがん関連線維芽細胞(CAF)様細胞に誘導される線維芽細胞活性化タンパク(FAP)がAktおよびErkシグナルを活性化することでCCL2やIL-6の分泌が促進され、癌細胞の運動・浸潤能やマクロファージ(M<sub>2</sub>)のTAM様分化と運動能亢進を誘導し、腫瘍微小環境形成に寄与していることを明らかにした。CAF様分化過程で誘導される分子PAI-1はその受容体LRP1を介してAktおよびErkシグナル経路を活性化することでESCC細胞株およびM<sub>2</sub>の運動能および浸潤能を促進した。癌間質のPAI-1および癌巣のLRP1を高発現するESCC症例は不良な予後を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道扁平上皮癌における癌細胞・間質相互作用は、いまだ解明されていない点が多く、さらに、これまでTAMとCAFはそれぞれ独立して解析されてきた。本研究の成果の学術的・社会的意義は、特異な機能的分化を果たしたTAMやCAFと癌細胞の間に構成されるサイトカイン・ケモカインを基軸とした相互作用に注目し、食道扁平上皮癌の分子病理学的解析を行ったことである。得られた研究成果は近年開発の進むサイトカイン・ケモカイン阻害剤を用いた細胞間相互作用への介入に基づく食道扁平上皮癌のコントロール法への足がかりを提供するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Fibroblast activation protein, induced in cancer-associated fibroblast (CAF) by co-culture with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cell, triggered secretion of CCL2 and IL-6 through activation of PTEN/Akt and MEK/Erk signaling resulting in the migration/invasion promotion in ESCC cell and macrophage (M<sub>2</sub>) as well as M<sub>2</sub> differentiation of M<sub>2</sub>. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), induced during CAF-like differentiation, promoted migration/invasion in ESCC cell and M<sub>2</sub> activated PTEN/Akt and MEK/Erk signaling through LRP1 receptor. High expression of PAI-1 in the cancer stroma and LRP1 in the cancer nest significantly associated with a poor prognosis of ESCC patients.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：病理学 癌 食道 腫瘍微小環境 癌関連線維芽細胞 腫瘍随伴マクロファージ 癌・間質相互作用

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

癌組織を顕微鏡観察すると、多くの部分は癌細胞以外の間質細胞と細胞外基質で占められ、これらの空間的相互作用により癌が成立していることが伺える。マクロファージは癌組織中に最も多く認められる白血球であり、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌など様々な癌において、マクロファージを多く含む腫瘍を持つ症例の予後が不良であることが報告され、古典的な炎症反応や免疫監視とは趣を異にする機能を癌組織内でマクロファージが獲得し(腫瘍関連マクロファージ, tumor associated macrophage, TAM) その進展をむしろ促進する可能性が示されていた [1]。マクロファージには免疫を活性化する M1 型と抑制する CD204 や CD163 を発現する M2 型の少なくとも二方向の分化が知られており、TAM は M2 型特性を多く持つことを支持する知見が蓄積されつつあった [2]。申請者も食道扁平上皮癌微小環境が浸潤マクロファージを腫瘍関連マクロファージ (TAM) に分化させるとともに、特異的分子の発現誘導により悪性度を高める可能性を報告した [3]。

TAM とともに腫瘍間質を構成する主な細胞にがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast, CAF) があり、創傷治癒の際に出現する活性化線維芽細胞と同様に  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ SMA) を発現し、腫瘍の増殖や進展に関与することが知られている [4]。CAF と TAM が相乗的に癌の予後に関連することを示唆する報告が見られたが [5, 6]、CAF、TAM ならびに癌細胞間での詳細な相互作用に関しては不明な点が多かった。食道扁平上皮癌は難治癌の一つであり、アルコール摂取と喫煙が重要なリスクファクターとされ、特に前者においてはアルデヒドデヒドロゲナーゼ (*ALDH2*) 遺伝子多型との分子疫学的相関が明らかとなり、癌細胞における癌遺伝子・癌抑制遺伝子異常の情報も蓄積されていたが、間質との相互作用の面からみた発癌メカニズムや増殖・進展機構についての詳細は明らかにされていなかった。予備的実験により食道扁平上皮癌培養細胞上清を骨髄由来間葉系幹細胞に作用させたところ、 $\alpha$ SMA 陽性がん関連線維芽細胞 (CAF) 様分化を認め、食道扁平上皮癌微小環境における癌細胞・CAF 間クロストークの存在が示唆された。

### 2. 研究の目的

前述の背景をもとに食道扁平上皮癌で得られた癌・間質相互作用に関する研究成果を進展させ、癌細胞-TAM-CAF の相互作用の解析を共培養モデルの構築により解析し、分子病態における意義を明らかにするとともに、抽出された作働分子発現の臨床検体による検証を通じて組織としての食道扁平上皮癌の増殖・進展機構に関する分子病理学的解釈を行うことを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では食道扁平上皮癌の発生・増殖・進展における線維芽細胞・マクロファージ/癌細胞相互作用を培養モデル系で解析し、分子病態を明らかにするとともに、臨床検体を用いた検証を通して病理学的な意義づけを行うために以下の3つの研究を並行して実施した。

(1) 食道扁平上皮癌細胞培養上清により誘導された CAF 様細胞・TAM 様細胞に特異的に発現変化する分子の解析

- ① 食道扁平上皮癌細胞の運動能を亢進する CAF/TAM との間に構成される CCL2/CCL3 オートクリン・パラクリンループの証明: TAM 様細胞、CAF 様細胞、癌細胞の CCL2/CCL3 および受容体 CCR1/CCR2/CCR5 発現および分泌を定量的 RT-PCR、ウエスタンブロット、蛍光抗体法あるいは ELISA 法にて確認した。TAM 様細胞、CAF 様細胞、癌細胞に対するリコンビナント CCL2/CCL3 の細胞生物学的作用を細胞増殖、アポトーシス、細胞運動・浸潤能 (ボイデンチャンパー法にて解析) について検討し、有意な変化を来した現象については、中和抗体や RNA 干渉による阻害実験により検証・確認した。
- ② 食道扁平上皮癌細胞株培養上清により CAF 様分化した BM-MSc において特異的に発現変化する分子の解析: 予備的研究において確立した食道扁平上皮癌細胞株 (TE-8, TE-9, TE-10, TE-11, TE-15) 培養上清処理により  $\alpha$ SMA 陽性 CAF 様分化した BM-MSc と未処理 BM-MSc の間でマイクロアレイ解析を行い、発現変化する遺伝子を網羅的に抽出した。新規に抽出された CAF 様分化に伴う候補遺伝子について、発現確認、リコンビナント蛋白及び阻害実験による細胞生物学的作用を解析した。
- ③ TAM 様細胞マイクロアレイ解析により抽出された分子の微小環境における意義の継続検討: 先行研究 [3] において既に抽出された未解析の候補分子 (CXCL8, versican など) の発現確認、リコンビナント蛋白及び阻害実験による食道扁平上皮癌細胞に対する細胞生物学的作用確認を実施した。
- ④ 食道扁平上皮癌・間質相互作用における CCL2/CCL3 オートクリン・パラクリンループに対する分子標的剤による介入の可能性の検討: ケモカイン受容体に対する特異的分子標的薬 (CCL2 受容体 CCR2 に対する Propagermanium や CCL3 受容体 CCR5 に対する Maraviroc) を共培養系に添加し、生物学的作用に対する阻害効果を有するかを検証した。

(2) CAF 様細胞-TAM 様細胞-癌細胞相互作用と臨床病理学的意義の解析

食道扁平上皮癌組織切片上での CAF、TAM の局在と量をそれぞれ  $\alpha$ SMA、CD68 発現を指標

に免疫組織化学的に比較し、相関の有無を検討した。さらに、(1)①で確認されたケモカインネットワーク構成分子の食道扁平上皮癌組織における発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的意義を解析した。(1)②③で抽出された CAF 様細胞あるいは TAM 様細胞に特異的に誘導される遺伝子産物の食道扁平上皮癌組織における発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的意義を解析した。(3)で抽出された CAF 様細胞・TAM 様細胞を誘導する食道扁平上皮癌由来分子の食道扁平上皮癌組織における発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的意義を解析した。さらに、CAF 様細胞、TAM 様細胞がそれぞれの前駆細胞である BM-MSC、マクロファージに及ぼす生物学的作用を細胞増殖、アポトーシス、細胞運動、浸潤能について検討した。

#### (3) CAF 様細胞・TAM 様細胞を誘導する食道扁平上皮癌由来分子群の同定

食道扁平上皮癌培養上清と未処理培地の間の比較質量分析を実施し変化を示す分子、代謝産物の同定を試みた。同定された分子、代謝産物のリコンビナント蛋白や物質標品を BM-MSC、単球由来マクロファージに作用させることにより、それぞれを CAF 様あるいは TAM 様に分化させる候補分子をスクリーニングし、それらに中和抗体、特異的阻害剤が存在する場合は食道扁平上皮癌培養上清への添加により、あるいは食道扁平上皮癌細胞への特異的 siRNA 導入による発現阻害により分化誘導効果の抑制が見られるかを検証した。

#### 4. 研究成果

(1) 食道扁平上皮癌組織における CAF マーカー  $\alpha$ SMA、FAP の発現は悪性度および患者予後と有意に相関していた [7]

化学療法あるいは放射線療法歴のない 70 例の食道扁平上皮癌外科切除検体病理標本について免疫組織化学的に CAF マーカー  $\alpha$ SMA または FAP の発現を検索し、それぞれを高発現群 ( $\alpha$ SMA、34 例; FAP、31 例) と低発現群 ( $\alpha$ SMA、36 例; FAP、39 例) に分けて臨床病理学的因子ならびに予後について比較検討したところ、いずれの高発現も壁深達度、脈管侵襲、所属リンパ節転移、臨床病期、TAM 浸潤数と有意に相関した。両群の予後を比較すると、 $\alpha$ SMA 高発現は無病生存率と、FAP 高発現は無病生存率ならびに全生存率と有意に相関し、多変量解析において FAP 高発現は独立した予後因子とみなされた。

(2) 食道扁平上皮癌細胞との共培養は間葉系幹細胞を FAP 陽性 CAF 様細胞に誘導した [7]

食道扁平上皮癌細胞 (TE-8, TE-9, TE-15) と間葉系幹細胞を 7 日間間接共培養すると、いずれにおいても FAP 陰性であった間葉系幹細胞に FAP 発現が誘導された。それぞれを CAF8、CAF9、CAF15 と命名したが、CAF9 に最も高い FAP 誘導が認められた。一方、間葉系幹細胞は  $\alpha$ SMA 陽性で共培養によりその発現レベルに有意の差は認められなかった。

(3) CAF9 は TE-9 細胞ならびに末梢血単球由来マクロファージ様細胞の増殖と遊走を促進し、マクロファージ様細胞に M2 分化を誘導した [7]

CAF8 および CAF9 は共培養により食道扁平上皮癌細胞 TE-8 あるいは末梢血単球由来マクロファージ様細胞の増殖ならびに遊走を有意に促進した。CAF8 に比較して CAF9 は約 2 倍の増殖・遊走促進効果を示した。また、CAF9 との共培養によりマクロファージ様細胞には M2 マーカーである *CD163*、*MSR1 (CD204)*、*IL10* および *CD274 (PD-L1)* の有意な発現誘導が認められた。

(4) 食道扁平上皮癌細胞との共培養は間葉系幹細胞からの CCL2、IL6 および CXCL8 分泌を誘導した [7]

CAF9 と間葉系幹細胞の培養上清のサイトカインアレイによる比較検索で、CAF9 培養上清には高いレベルの CCL2、IL6 および CXCL8 が検出された。ELISA 法による定量では、これらサイトカインは CAF9 において有意に分泌促進されていることが確認された。CAF9 と TE-9 あるいはマクロファージ様細胞との共培養系にこれらサイトカインの中和抗体を添加すると、CCL2 および IL6 中和抗体は TE-9 およびマクロファージ様細胞の遊走を有意に抑制したが、増殖には影響をおよぼさなかった。

(5) FAP は CAF の PTEN/Akt および MEK/Erk シグナル経路活性化と CCL2、IL6 および CXCL8 分泌に関与していた [7]

CAF9 の FAP を siRNA によりノックダウンすると、共培養でみられた TE-9、マクロファージ様細胞の増殖、浸潤促進作用ならびにマクロファージ様細胞の M2 分化促進作用が抑制されるとともに、CAF9 からの CCL2、IL6 および CXCL8 分泌が抑制された。この際の CAF9 細胞内シグナルの変化を解析すると、Akt、MEK1/2、Erk1/2、GSK-3 $\beta$  のリン酸化が抑制され、逆に PTEN リン酸化が誘導されていた。

(6) CAF9 に発現誘導される遺伝子の抽出 [8]

未処理間葉系幹細胞を対照とした CAF9 における遺伝子発現をマイクロアレイにより解析し、その結果を Gene Expression Omnibus データベースに登録した (GSE143138)。CAF9 に発現誘導される遺伝子には *SERPINE1*、*IL6*、*CCL2*、*CXCL12* などが確認されたが、*SERPINE1*

をさらなる研究対象とした。*SERPINE1* によりコードされる PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) は線溶系の調節に関与する一方で、乳癌などで腫瘍促進的に作用することが報告されていた。

(7) CAF 様細胞より分泌される PAI-1 は受容体 LRP1 を介して食道扁平上皮癌細胞の遊走・浸潤を促進した [8]

CAF8/TE-8、CAF9/TE-9、CAF9/TE-9 共培養系では、食道扁平上皮癌細胞の遊走・浸潤が促進されたが、PAI-1 中和抗体の添加により阻害された。一方、食道扁平上皮癌細胞にリコンビナント PAI-1 を作用させると有意な遊走・浸潤促進がみられ、この際には Akt および Erk1/2 系シグナルの活性化が確認された。PAI-1 受容体の一つである LRP は食道扁平上皮癌細胞に発現しており、LRP1 のノックダウンは Akt、Erk1/2 シグナル抑制を介してリコンビナント PAI-1 の遊走・浸潤促進を抑制した。

(8) CAF 様細胞より分泌される PAI-1 は受容体 LRP1 を介してマクロファージの遊走・浸潤を促進した [8]

CAF 様細胞との共培養により末梢血単球由来マクロファージの遊走・浸潤が促進されたが、PAI-1 中和抗体の添加により阻害された。食道扁平上皮癌細胞と同様、リコンビナント PAI-1 は受容体 LRP1 からの Akt および Erk1/2 系シグナルの活性化を介してマクロファージの遊走・浸潤が促進していた。

(9) 食道扁平上皮癌組織における PAI-1 と LRP の発現は悪性度および患者予後と有意に関連していた [8]

手術的に摘出された 69 例の食道扁平上皮癌組織の免疫組織化学的検索では、PAI-1 は間質に、LRP1 は主として腫瘍巣内に陽性所見が得られた。それぞれを高発現群 (PAI-1、27 例; LRP1、29 例) と低発現群 (PAI-1、42 例; LRP1、40 例) に分けて臨床病理学的因子ならびに予後について比較検討したところ、PAI-1 高発現は壁深達度、間質  $\alpha$ SMA および FAP 高発現、CD204 陽性 TAM 浸潤数と、LRP1 高発現は間質 FAP 高発現と CD204 陽性 TAM 浸潤数に有意な相関を示した。PAI-1/LRP1 同時高発現群は他群に比較して予後 (無病再発および補正生存率) 不良であった。

(10) 食道扁平上皮癌における癌・間質相互作用関連分子の検索とそれらの役割に関する研究

- ① 食道扁平上皮癌細胞株との共培養により末梢血単球由来マクロファージに誘導される分子 CXCL8 は、癌細胞に発現される受容体 CXCR1/2 からの Akt、MEK/Erk シグナル系を介して遊走・浸潤を促進し、CXCL8 の高発現は食道扁平上皮癌のリンパ節転移、CS204 陽性 TAM 浸潤密度および不良な無病生存率と有意に相関した。[9]
- ② TAM との共培養で食道扁平上皮癌細胞に誘導される分子として抽出した annexin A10 (ANXA10) は Akt、MEK/Erk シグナル系を介して癌細胞の増殖を促進し、ANXA10 の高発現は食道扁平上皮癌の壁深達度、TAM 浸潤密度および不良な無病生存率と有意に相関した。[10]

(11) 研究成果のまとめと得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

食道扁平上皮癌における癌細胞・間質相互作用はいまだ解明されていない点が多く、さらに、これまで TAM と CAF はそれぞれ独立して解析されてきた。本研究では特異な機能的分化を果たした TAM や CAF と癌細胞の間に構成されるサイトカイン・ケモカインを基軸とした相互作用の存在を明らかにし、食道扁平上皮癌の進展機構の新たな分子病理学的理解の一端となった点で独創的な成果が得られたものと見なされる。さらに、得られた研究成果は近年開発の進むサイトカイン・ケモカイン阻害剤を用いた細胞間相互作用への介入に基づく食道扁平上皮癌のコントロール法への足がかりを提供するものと期待される。今後は、試験管内実験で蓄積されたこれら研究成果を、ヒト化マウス等を用いた生体内実験へと展開し、検証して行きたいと考えている。

以上の研究成果は高く評価され、研究代表者は第 106 回日本病理学会総会において宿題報告「組織としての癌 — 消化管癌の発生、組織形成、進展における癌細胞・間質相互作用の意義—」を担当した。[11]

< 引用文献 >

- [1] Bingle L., *et al.*, The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies, *J. Pathol.*, 196 巻, 2002, 254–226
- [2] Mantovani A. and Sica A., Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity, *Curr. Opin. Immunol.*, 22 巻, 2010, 231–237
- [3] Shigeoka M, Yokozaki H, *et al.*, Tumor associated macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.*, 104 巻, 2013, 1112–1119

- [4] Augsten M., Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment, *Front. Oncol.*, 4 卷, 2014, 62
- [5] Herrera M., *et al.*, Cancer-associated fibroblast and M2 macrophage markers together predict outcome in colorectal cancer patients, *Cancer Sci.*, 104 卷, 2013, 437–444
- [6] Comito G., *et al.*, Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression, *Oncogene*, 33 卷, 2014, 2423–2431
- [7] Higashino N., Yokozaki H., *et al.*, Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of CCL2 and interleukin-6 in esophageal squamous cell carcinoma, *Lab. Invest.*, 99 卷, 2019, 777–792
- [8] Sakamoto H., Yokozaki H., *et al.*, Plasminogen activator inhibitor-1 promotes the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells and macrophages, (論文投稿中)
- [9] Hosono M., Yokozaki H., *et al.*, CXCL8 derived from tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression by promoting migration and invasion of cancer cells, *Oncotarget*, 2017, 8 卷, 106071–106088
- [10] Kodaira H., Yokozaki H., *et al.*, ANXA10 induction by interaction with tumor-associated macrophages promotes the growth of esophageal squamous cell carcinoma, *Pathol. Int.*, 2019, 69 卷, 135–147
- [11] Yokozaki H., *et al.*, Cancer as a tissue: The significance of cancer-stromal interactions in the development, morphogenesis and progression of human upper digestive tract cancer, *Pathol. Int.*, 2018, 68 卷, 334–352

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Shigeoka M, Koma YI, Kodama T, Nishio M, Akashi M, Yokozaki H	4. 巻 8
2. 論文標題 CD163+ foamy macrophages are associated with the morphogenesis of oral verruciform xanthoma through angiogenesis by VEGF expression: An immunohistochemical study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dent J (Basel)	6. 最初と最後の頁 E18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dj8010018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okamoto M, Koma YI, Kodama T, Nishio M, Shigeoka M, Yokozaki H	4. 巻 87
2. 論文標題 Growth differentiation factor 15 promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma via TGF- Type II receptor activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathobiol	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shigeoka M, Koma YI, Nishio M, Komori T, Yokozaki H	4. 巻 5
2. 論文標題 CD163+ macrophages infiltration correlates with the immunosuppressive cytokine interleukin 10 expression in tongue leukoplakia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 627-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shigeoka M, Koma YI, Kodama T, Nishio M, Akashi M, Yokozaki H	4. 巻 26
2. 論文標題 Intraepithelial CD163+ macrophages in tongue leukoplakia biopsy: A promising tool for cancer screening.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 527-536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori T, Sasayama T, Tanaka K, Koma YI, Nishihara M, Tanaka H, Nakamizo S, Nagashima H, Maeyama M, Fujita Y, Yokozaki H, Hirose T, Kohmura E	4. 巻 68
2. 論文標題 Tumor-associated macrophage related interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a prognostic marker for glioblastoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 281-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.07.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagihara K, Kubo T, Iino Y, Mihara K, Morimoto C, Seyama T, Kuwata T, Ochiai A, Yokozaki H	4. 巻 10
2. 論文標題 Development and characterization of a cancer cachexia model employing a rare human duodenal neuroendocrine carcinoma-originating cell line.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2435-2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.18632/oncotarget.26764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashino N, Koma YI, Hosono M, Takase N, Okamoto M, Kodaira H, Nishio M, Shigeoka M, Kakeji Y, Yokozaki H	4. 巻 99
2. 論文標題 Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of CCL2 and interleukin-6 in esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab Invest	6. 最初と最後の頁 777-792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0185-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kodaira H, Koma YI, Hosono M, Higashino N, Suemune K, Nishio M, Shigeoka M, Yokozaki H	4. 巻 69
2. 論文標題 ANXA10 induction by interaction with tumor-associated macrophages promotes the growth of esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 135-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagihara K, Kubo T, Mihara K, Kuwata T, Ochiai A, Seyama T, Yokozaki H	4. 巻 48
2. 論文標題 Development and biological analysis of a novel orthotopic peritoneal dissemination mouse model generated using a pancreatic ductal adenocarcinoma cell line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 315-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki G, Okano M, Nakayama K, Jimbo N, Sendo S, Tamada N, Misaki K, Shinkura Y, Yanaka K, Tanaka H, Akashi K, Morinobu A, Yokozaki H, Emoto N, Hirata KI	4. 巻 58
2. 論文標題 Acute pulmonary hypertension crisis after adalimumab reduction in rheumatoid vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 593-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1143-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagihara K, Kubo T, Mihara K, Kuwata T, Ochiai A, Seyama T, Yokozaki H	4. 巻 9
2. 論文標題 Establishment of a novel cell line from a rare human duodenal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 36503-36514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokozaki H, Koma YI, Shigeoka M, Nishio M	4. 巻 68
2. 論文標題 Cancer as a tissue: The significance of cancer-stromal interactions in the development, morphogenesis and progression of human upper digestive tract cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 334-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Hosono M, Koma YI, Takase N, Urakawa N, Higashino N, Suemune K, Kodaira H, Nishio M, Shigeoka M, Kakeji Y, Yokozaki H	4. 巻 8
2. 論文標題 CXCL8 derived from tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression by promoting migration and invasion of cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 106071-106088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe D, Toyonaga T, Ooi M, Yoshizaki T, Ohara Y, Tanaka S, Kawara F, Ishida T, Morita Y, Umegaki E, Matsuda T, Sumi Y, Nishio M, Yokozaki H, Azuma T	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Endosc	6. 最初と最後の頁 2123-2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-017-5910-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga S, Nagano T, Kobayashi K, Katsurada M, Nakata K, Yamamoto M, Tachihara M, Kamiryo H, Yokozaki H, Nishimura Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Amphiregulin as a novel resistance factor for amrubicin in lung cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2225-2231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 狛 雄一郎, 西尾 真理, 重岡 学, 横崎 宏	4. 巻 6
2. 論文標題 食道扁平上皮癌の進展や発がん初期段階におけるマクロファージの解析.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 別冊B10 Clinica 消化管の慢性炎症	6. 最初と最後の頁 123-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計76件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤川 正隆、藤田 知樹、児玉 貴之、清水 将来、谷川 航平、坂本 浩輝、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横 崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するmiR-132-5pの解析
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狛 雄一朗、小平 日実子、藤田 知樹、児玉 貴之、谷川 航平、清水 将来、坂本 浩輝、藤川 正隆、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横 崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージの相互作用は癌進展に關与する
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田邊 思帆里、Quader Sabina、小野 竜一、青柳 一彦、広瀬 明彦、横崎 宏、佐々木 博己
2. 発表標題 胃がん及び幹細胞における上皮間葉転換関連ネットワークパスウェイ
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重岡 学、藤田 知樹、谷川 航平、児玉 貴之、清水、坂本 浩輝、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 生検標本における上皮内CD163陽性マクロファージは舌白板症の鑑別診断に有用である
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 将来、藤田 知樹、谷川 航平、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横 崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞で高発現する遺伝子群の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 浩輝、藤田 知樹、谷川 航平、清水 将来、児玉 貴之、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横 崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷川 航平、藤田 知樹、児玉 貴之、清水 将来、坂本 浩輝、藤川 正隆、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横 崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の進展における癌細胞と腫瘍関連マクロファージの直接接触による細胞間相互作用の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狛 雄一郎、藤田 知樹、児玉 貴之、谷川 航平、清水 将来、坂本 浩輝、藤川 正隆、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横 崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用は癌進展に関与する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉 貴之、藤田 知樹、谷川 航平、清水 将来、坂本 浩輝、藤川 正隆、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージはCCL3-CCR5系を介して食道扁平上皮癌の遊走能と浸潤能を亢進する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤川 正隆、藤田 知樹、谷川 航平、清水 将来、児玉 貴之、坂本 浩輝、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するmiR-132-5pの解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 浩輝、藤田 知樹、谷川 航平、清水 将来、児玉 貴之、藤川 正隆、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第39回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉 貴之、藤田 知樹、谷川 航平、清水 将来、坂本 浩輝、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージはCCL3-CCR5系を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狛 雄一朗、東野 展英、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤川 正隆、児玉 貴之、坂本 浩輝、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するmiR-132-5pの解析
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 修一、狛 雄一朗、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の進展における癌細胞と腫瘍関連マクロファージの直接接着による細胞間相互作用の解析
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 浩輝、東野 展英、児玉 貴之、藤川 正隆、市原 有美、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重岡 学, 児玉 貴之, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 市原 有美, 小平 日美子, 西尾 真理, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 口腔癌の発癌初期段階におけるCD163陽性マクロファージの意義
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重岡 学, 藤田 知樹, 谷川 航平, 清水 将来, 児玉 貴之, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 小平 日美子, 市原 有美, 西尾 真理, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 生検標本における上皮内CD163陽性マクロファージは舌白板症の鑑別診断に有用である
3. 学会等名 第38回分子病理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重岡 学, 藤田 知樹, 谷川航平, 清水将来, 児玉貴之, 坂本浩輝, 藤川正隆, 小平日美子, 市原有美, 西尾真理, 狛雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 舌白板症においてCD163陽性マクロファージはIL-10の発現を誘導する
3. 学会等名 第38回分子病理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉 貴之, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 東野 展英, 小平 日美子, 市原 有美, 西尾 真理, 重岡 学, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージ由来のCCL3はAktおよびERK経路を介して食道扁平上皮癌の運動能を亢進する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小平 日実子、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージに誘導されるANXA10は食道扁平上皮癌の増殖を促進する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 修一、狛 雄一朗、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の進展における癌細胞と腫瘍関連マクロファージの直接接着による細胞間相互作用の解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山川 惇之介、西尾 真理、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌組織免疫染色画像のマクロファージ形態計測と疑似蛍光カラー化画像解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋 七海、西尾 真理、吉田 誠、上原 慶一郎、田中 秀和、児玉 貴之、小平 日実子、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 心筋炎を発症した心筋組織に浸潤するマクロファージの免疫組織化学的評価
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤川 正隆、児玉 貴之、坂本 浩輝、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するマイクロRNAの解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 浩輝、東野 展英、児玉 貴之、藤川 正隆、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狛 雄一朗、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道がんの進展におけるがん 間質相互作用の役割
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重岡 学、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 CD163陽性マクロファージに着目した舌白板症の病理組織学的評価
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 狛 雄一朗、末宗 和樹、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用はCCL2/CCR2経路の活性化を介して癌進展に關与する
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東野 展英、狛 雄一朗、坂本 浩輝、藤川 正隆、細野 雅義、小平 日実子、西尾 真理、重岡 学、掛地 吉弘、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳原 五吉、久保 貴紀、桑田 健、落合 淳志、瀬山 敏雄、横崎 宏
2. 発表標題 新規に樹立した膀胱培養細胞の同所移植による腹膜播種マウスモデルの開発と特性
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重岡 学、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、細野 雅義、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 口腔癌の発癌初期段階におけるマクロファージの役割
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 狛 雄一朗、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、細野 雅義、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージと食道扁平上皮細胞との相互作用によってG-CSF経路が促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、細野 雅義、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージから分泌されるCCL3はAktおよびERK経路を介して食道扁平上皮癌の運動能を亢進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤川 正隆、細野 雅義、児玉 貴之、坂本 浩輝、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するマイクロRNAの解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細野 雅義、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージは食道扁平上皮癌のmiR-29cの発現抑制を介してGABRPの発現を亢進させ腫瘍の運動能を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本 浩輝、東野 展英、児玉 貴之、藤川 正隆、小平 日実子、市原 有美、細野 雅義、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞で高発現する遺伝子群の解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西尾 真理、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、重岡 学、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、細野 雅義、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージから分泌されるCCL3はAktおよびERK経路を介して食道扁平上皮癌の運動能を亢進する
3. 学会等名 第15回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 狛 雄一郎、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 GDF15はTGF- $\beta$ 1の活性化を介して食道扁平上皮癌の増殖能と運動・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西尾 真理、山川 惇之介、児玉 貴之、坂本 浩輝、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 免疫染色画像ソフトウェアを用いた食道扁平上皮癌組織免疫染色画像のマクロファージ形態計測
3. 学会等名 第37回分子病理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横崎 宏、東野 展英、狛 雄一朗、重岡 学、西尾 真理
2. 発表標題 がん細胞、腫瘍随伴マクロファージおよびがん関連線維芽細胞の相互作用による腫瘍促進的微小環境の形成
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重岡 学、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、池田 千浦子、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の発癌初期段階におけるマクロファージ浸潤の意義
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 千浦子、森田 成彦、大月 直樹、西尾 真理、狛 雄一朗、丹生 健一、伊藤 智雄、横崎 宏
2. 発表標題 頭頸部腺様嚢胞癌63例の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 狛 雄一朗、岡本 真生子、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 GDF15はTGF- RIIの活性化を介して食道扁平上皮癌細胞の増殖能と運動・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東野 展英、池田 千浦子、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 末宗 和樹、狛 雄一朗、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用はCCL2/CCR2経路の活性化を介して癌進展に関与する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西尾 真理、山川 惇之介、池田 千浦子、小平 日実子、東野 展英、細野 雅義、市原 有美、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 免疫染色画像解析ソフトウェアを用いた食道扁平上皮癌組織免疫染色画像のマクロファージ形態計測
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤川 正隆、細野 雅義、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、池田 千浦子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 微小環境における腫瘍関連マクロファージ由来のCXCL8はヒト食道扁平上皮癌の運動能および浸潤能を促進する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 狛 雄一朗、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージと食道扁平上皮細胞との相互作用によってCSF3/G-CSF経路が促進する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小平 日実子、東野 展英、細野 雅義、市原 有美、池田 千浦子、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージ (TAM) との共培養により食道扁平上皮癌細胞で誘導されるANXA10の解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細野 雅義、東野 展英、岡本 真生子、土井 雅之、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏、掛地 吉弘
2. 発表標題 癌微小環境における腫瘍関連マクロファージ由来のCXCL8はヒト食道扁平上皮癌の運動能および浸潤能を促進する
3. 学会等名 第28回日本消化器癌発生学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東野 展英、細野 雅義、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、掛地 吉弘、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第28回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重岡 学、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるCyr61の役割
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小平 日実子、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞に誘導される遺伝子の解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西尾 真理、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌組織免疫染色画像の疑似カラー化によるマクロファージ形態とシグナル伝達分子局在の可視化
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東野 展英、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 GDF15はTGF- $\beta$ IIの活性化を介して食道扁平上皮癌細胞の増殖能と遊走能・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳原 五吉、久保 貴紀、森本 千恵、桑田 健、落合 淳志、横崎 宏
2. 発表標題 希少癌である十二指腸神経内分泌癌より細胞株を樹立し悪液質マウスモデルを開発した
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田邊 思帆里、青柳 一彦、山口 鉄生、横崎 宏、佐々木 博己
2. 発表標題 びまん型胃がん及び間葉系幹細胞におけるEFNA1の発現変化及びネットワークパスウェイ解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 狛 雄一朗、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用はCCL2/CCR2経路の活性化を介して癌進展に関与する
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細野 雅義、土井 雅之、岡本 真生子、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌微小環境における腫瘍関連マクロファージ由来のCXCL8はヒト食道扁平上皮癌の運動能および浸潤能を促進する
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東野 展英、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるFAP陽性癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第37回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細野 雅義、東野 展英、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏、掛地 吉弘
2. 発表標題 The role of cancer microenvironment in growth, invasion, and metastasis of cancer
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西尾 真理、岡本 真生子、土井 雅之、池田 千浦子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌組織免疫染色画像の疑似カラー化によるマクロファージ形態とシグナル伝達分子局在の可視化
3. 学会等名 第14回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重岡 学、土井 雅之、岡本 真生子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるCyr61の役割
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横崎 宏
2. 発表標題 組織としての癌 消化管癌の発生、組織形成、進展における癌細胞・間質相互作用の意義
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末宗 和樹、岡本 真生子、土井 雅之、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用はCCL2/CCR2経路の活性化を介して癌進展に関与する
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細野 雅義、岡本 真生子、土井 雅之、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌微小環境における腫瘍関連マクロファージ由来のIL-8はヒト食道扁平上皮癌の運動能および浸潤能を促進する
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小平 日実子、土井 雅之、岡本 真生子、東野 展英、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞に誘導される遺伝子の解析
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重岡 学、土井 雅之、岡本 真生子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境におけるCyr61の役割
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本 真生子、横崎 宏、狛 雄一朗、重岡 学、西尾 真理、市原 有美、細野 雅義、小平 日実子、東野 展英、土井 雅之
2. 発表標題 GDF15はTGF- $\beta$ 1の活性化を介して食道扁平上皮癌細胞の増殖能と遊走能・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東野 展英、岡本 真生子、土井 雅之、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西尾 真理、石川 喜一郎、岡本 真生子、土井 雅之、小平 日実子、東野 展英、細野 雅義、重岡 学、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌組織免疫染色画像の疑似カラー化によるマクロファージ形態とシグナル伝達分子局在の可視化
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土井 雅之、岡本 真生子、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージから分泌されるCCL3はヒト食道扁平上皮癌細胞の運動能を亢進させる
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 狛 雄一郎、岡本 真生子、土井 雅之、東野 展英、小平 日実子、細野 雅義、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージと食道扁平上皮細胞との相互作用によってCSF3/G-CSF経路が促進する
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 横崎 宏、狛 雄一郎、重岡 学、西尾 真理 編集)伊藤 智雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 359
3. 書名 免疫染色究極マニュアル 診断編 10 大腸(分担執筆)	

1. 著者名 横崎 宏 編集)青笹 克之、加藤 光保、菅野 祐幸	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 818
3. 書名 解明病理学 第3版 消化管	

1. 著者名 横崎 宏 編集)ルービン、ストレイヤー 監訳)鈴木利光、中村栄男、深山正久、山川光特、吉野正	4. 発行年 2017年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 1441
3. 書名 ルービン病理学 改訂版 消化管	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----