

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07015

研究課題名(和文) 食道扁平上皮癌の発癌初期段階におけるマクロファージ・線維芽細胞の協調作用の解析

研究課題名(英文) Analysis of macrophages and cancer-associated fibroblasts in early stage of esophageal squamous carcinogenesis

研究代表者

狛 雄一郎 (Koma, Yuichiro)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：40714647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：食道扁平上皮癌(ESCC)の発癌初期段階における癌関連線維芽細胞(CAF)の役割を検討するために、不死化ヒト食道扁平上皮細胞株(Het-1A)と骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)との間接共培養系を確立した。Het-1Aと間接共培養後のMSCではCAFマーカーの発現が誘導され、これをCAF様細胞と定義した。CAF様細胞およびCAF様細胞と間接共培養後のHet-1Aでは増殖・運動能が亢進し、この表現型にはCAF様細胞から分泌されるCCL2が関与していた。以上より、CAF由来のCCL2は扁平上皮細胞やCAFに作用し、これらの増殖・運動能を亢進させることでESCCの発癌初期段階に関与する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道扁平上皮癌は難治癌の一つであり、早期の段階で診断・治療することが重要である。本研究では食道扁平上皮癌の発癌初期段階において癌関連線維芽細胞由来のケモカインCCL2が受容体CCR2を介して扁平上皮細胞と癌関連線維芽細胞の増殖・運動能を亢進させる可能性を見出した。CCL2-CCR2経路は食道扁平上皮癌の早期の段階での診断マーカーとしてだけでなく、新規治療標的分子としての発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cancer-associated fibroblasts (CAFs) contribute to the progression of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). In this study, we established an indirect co-culture assay between human esophageal squamous epithelial cell line (Het-1A) and human mesenchymal stem cells (MSCs), one of the origins of CAFs, to understand the roles of CAFs in early stage of ESCC. Co-cultured MSCs showed increased expressions of the CAFs markers, and promoted cell growth and migration, when compared to monocultured MSCs. Then, we performed cDNA microarray and cytokine array analyses between monocultured and co-cultured MSCs, and found the higher expression and secretion of CCL2 in co-cultured MSCs. The recombinant human CCL2 protein promoted cell growth and migration in both MSCs and Het-1A. These results indicate that CCL2 may contribute to cell-to-cell interaction between CAFs and epithelial cells in early stage of ESCC.

研究分野：人体病理学

キーワード：食道扁平上皮癌 癌・間質相互作用 癌関連線維芽細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌微小環境中の線維芽細胞は癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) と呼ばれ、癌細胞の増殖能・運動能の促進、細胞外基質の分解、血管新生の誘導などを介して癌の進展に寄与することが知られている。また、食道癌を含む種々の癌組織において、CAF の量が多い症例ほど不良な予後を示すことが報告されている。

本邦における食道癌の主要な組織型である食道扁平上皮癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) は治療法の進歩にも関わらず予後が不良な癌の一つである。これまでに当研究室では ESCC において CAF が CCL2、IL-6、PAI-1 といった液性因子の分泌を介して癌細胞の増殖能や運動能・浸潤能および免疫抑制を亢進させることで ESCC の進展を促進することを報告した。一方、皮膚癌、乳癌、膵癌などでは発癌初期段階にも CAF が関与することが示唆されているが、ESCC の発癌初期段階における CAF の役割は未解明である。ESCC の前癌病変に相当する食道上皮内腫瘍の病変部直下の間質において CAF マーカーの一つである podoplanin の発現亢進が観察される症例を見出し、この所見は ESCC の発癌初期段階にも CAF が関与し得ることを示唆する (未発表データ)。

2. 研究の目的

本研究では ESCC の発癌初期段階における CAF の役割を解明することを目的とした。食道上皮内腫瘍の培養細胞は存在しないため、SV40 の large T 抗原を遺伝子導入して作製された不死化ヒト正常食道扁平上皮細胞株 (Het-1A) を代替細胞として用いた。また、当研究室の以前の研究で、CAF の起源の一つとされる骨髄由来間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell, MSC) は ESCC 細胞株と間接共培養することで CAF として矛盾しない性質を獲得することを報告している。そこで、Het-1A と MSC との間接共培養系を確立し、ESCC の発癌初期段階における CAF の役割を解析することにした。

3. 研究の方法

ヒト食道正常扁平上皮細胞株 Het-1A と、線維芽細胞として MSC を使用した。Het-1A と MSC との間接共培養系は図 1a の通り。6-well plate に 0.4 μ m pore size の Transwell cell culture insert を入れ、上層には Het-1A を 1×10^5 個、下層には MSC を 4×10^4 個播種し、4 日間間接共培養した (co4d と表記)。比較対照として 6-well plate に MSC を 4×10^4 個播種し、4 日間単独培養したものをを用いた (mo4d と表記)。

「MSC-mo4d」の mRNA と「MSC-co4d」の mRNA との間で cDNA マイクロアレイ解析を施行し、後者で発現上昇する遺伝子を網羅的に抽出した。cDNA マイクロアレイ解析は 3D-Gene[®] Human Oligo chip 25k (Toray 社) を用い、反応・解析は外注した。

「MSC-mo4d」の培養上清と「MSC-co4d」の培養上清との間でサイトカインアレイ解析を施行し、後者において分泌亢進するサイトカインを網羅的に抽出した。サイトカインアレイ解析は Proteome Profiler[™] Human XL Cytokine Array Kit (R&D Systems 社) を用いた。

この他、mRNA レベルの発現を定量的 RT-PCR (qRT-PCR)、タンパク質レベルの発現・分泌を ELISA もしくは western blotting、増殖能を MTS assay、運動能を transwell migration assay で確認した。

上記実験で発現・分泌亢進の確認できた分子 (CCL2) に関して、recombinant human CCL2 (rhCCL2) を購入し、MSC あるいは Het-1A に添加した際の増殖能・運動能や細胞内シグナル伝達の変化を検討した。

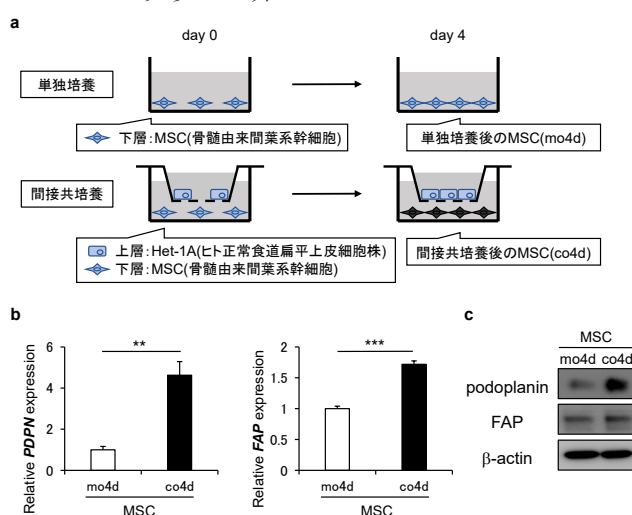
4. 研究成果

(1) Het-1A と間接共培養した MSC では CAF マーカーの発現が上昇した

Het-1A と間接共培養した MSC (MSC-co4d) では単独培養した MSC (MSC-mo4d) と比べて CAF マーカーである podoplanin (PDPN) および fibroblast activation protein (FAP) の発現が mRNA レベル (図 1b) およびタンパク質レベル (図 1c) で上昇した。以上から MSC-co4d は CAF 様の性質を獲得しており、CAF 様細胞として以降の実験に用いた。

図 1 (右図)

(a) Het-1A と MSC との間接共培養系の模式図。(b) qRT-PCR。(c) western blotting。間接共培養後の MSC では podoplanin mRNA、FAP mRNA が発現亢進した (b)。また、podoplanin と FAP はタンパク質レベルでも間接共培養後の MSC において発現亢進した (c)。 (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

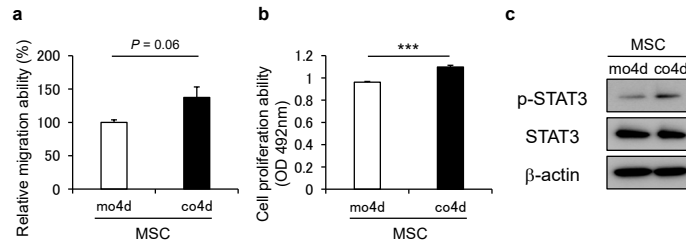


(2) CAF 様細胞では運動能・増殖能が亢進し、STAT3 のリン酸化が誘導された

CAF 様細胞の性質を検討するため、MSC-mo4d と MSC-co4d を用いて細胞運動アッセイ、細胞増殖アッセイ、western blotting を施行した(図 2)。MSC-co4d では MSC-mo4d と比べて運動能の亢進(図 2a)、増殖能の亢進(図 2b)が確認された。また、細胞内シグナル伝達分子として STAT3 のリン酸化が MSC-co4d において亢進していた(図 2c)。

図 2 (右図)

(a)Transwell migration assay、(b)MTS assay、(c)western blotting。Het-1A と間接共培養後の MSC では運動能(a)、増殖能(b)、STAT3 のリン酸化(c)が亢進した。(** $P < 0.001$)

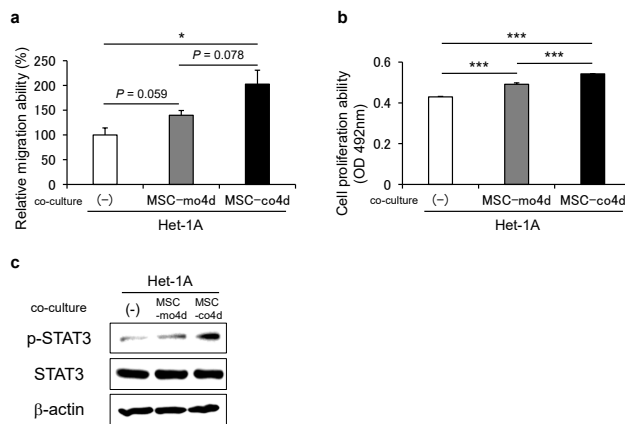


(3) CAF 様細胞は Het-1A の運動能・増殖能および STAT3 のリン酸化を誘導した

次に CAF 様細胞の Het-1A に対する影響を検討した。MSC-mo4d あるいは MSC-co4d と間接共培養した Het-1A では運動能の亢進(図 3a)、増殖能の亢進(図 3b)、STAT3 のリン酸化亢進(図 3c)が確認されたが、いずれの表現型についても MSC-co4d の方が MSC-mo4d と比べて高い亢進作用を示した。

図 3 (右図)

(a)Transwell migration assay、(b)MTS assay、(c)western blotting。MSC-mo4d あるいは MSC-co4d と間接共培養した Het-1A では運動能(a)、増殖能(b)、STAT3 のリン酸化(c)が亢進した。(* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$)



(4) CAF 様細胞では CCL2 の発現・分泌が亢進していた

間接共培養による表現型亢進は液性因子を介したものと想定される。また、発癌初期段階の CAF の役割を解析した論文ではケモカインの重要性が報告されている。そこで、CAF 様細胞において発現亢進する分子を網羅的に解析し、そのうち特にケモカインに着目した。MSC-mo4d と MSC-co4d から mRNA を抽出し、cDNA マイクロアレイ解析によって遺伝子発現を比較したところ、MSC-co4d において 2 倍以上の発現亢進が確認された遺伝子は 3684 個あり、このうちケモカインとしては *CCL2*、*CCL26*、*CXCL12* が含まれていた(図 4a)。次に、MSC-mo4d と MSC-co4d から培養上清を回収し、サイトカインアレイ解析によって分泌タンパク質レベルで比較したところ、MSC-co4d において *CCL2*、*CXCL12* の spot が亢進していた(図 4bc)。以上の結果を qRT-PCR(図 4d)および ELISA(図 4e)で確認したところ、*CCL2* は mRNA レベルおよびタンパク質レベルで MSC-co4d において発現・分泌亢進を確認できたが、*CXCL12* についてはタンパク質レベルでの分泌亢進を確認できたものの mRNA レベルでは発現亢進を確認できなかった。以上から、CAF 様細胞において発現・分泌が亢進していた *CCL2* に着目し、*CCL2* の MSC あるいは Het-1A に対する影響を検討することにした。

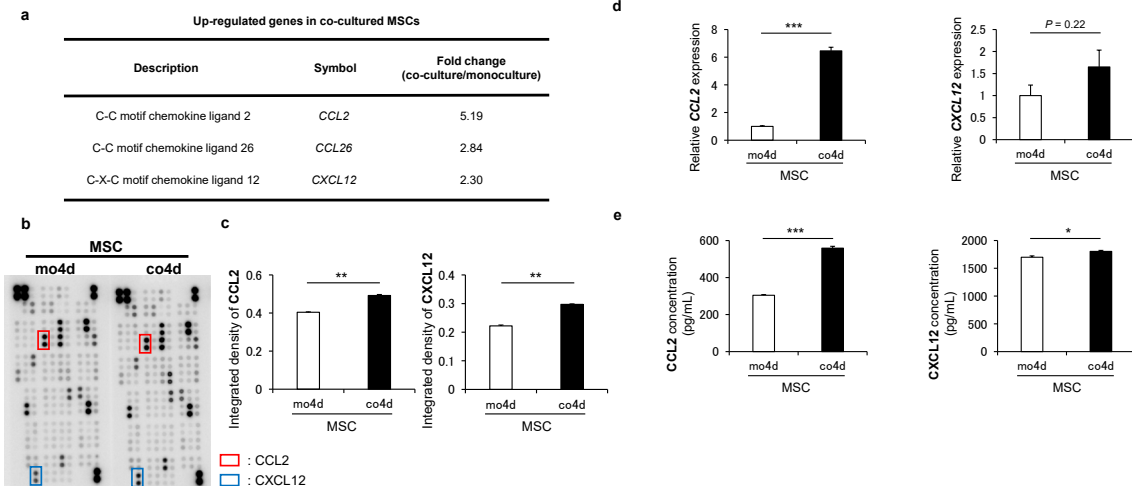


図 4(前ページ下図)

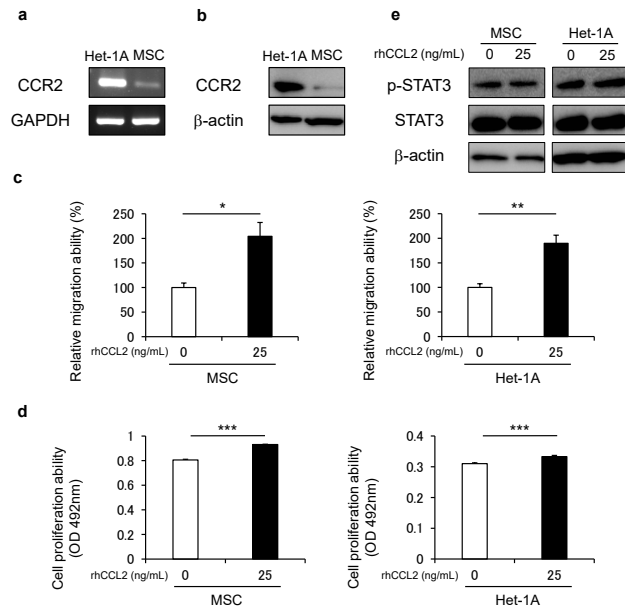
(a) cDNA マイクロアレイ、(b) サイトカインアレイ、(c) Image J、(d) qRT-PCR、(e) ELISA。
cDNA マイクロアレイで MSC-co4d において MSC-mo4d と比べて 2 倍以上発現亢進していたケモカインの一覧(a)。MSC-mo4d と MSC-co4d の培養上清を用いたサイトカインアレイ(b)と ImageJ による spot の定量化(c)で CCL2 と CXCL12 に着目した。MSC-mo4d と MSC-co4d における CCL2 と CXCL12 の qRT-PCR(d)と ELISA(e)では CCL2 が有意に発現上昇していた。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

(5) CCL2 は MSC および Het-1A の運動能、増殖能を亢進させた

まず、CCL2 の受容体である CCR2 が MSC および Het-1A において発現していることを mRNA レベルおよびタンパク質レベルで確認した(図 5ab)。次に、rhCCL2(25 ng/mL)を MSC および Het-1A に添加し、細胞運動アッセイ、細胞増殖アッセイ、western blotting を施行した(図 5cde)。rhCCL2 は MSC および Het-1A の運動能と増殖能を亢進させたが、STAT3 のリン酸化を誘導しなかった(図 5cde)。

図 5 (右図)

(a) RT-PCR、(b) western blotting、(c) Transwell migration assay、(d) MTS assay、(e) western blotting。
MSC および Het-1A における CCR2 の mRNA レベル(a)およびタンパク質レベル(b)での発現を確認した。rhCCL2 の添加により MSC および Het-1A の運動能(c)および増殖能(d)が亢進した。rhCCL2 は MSC および Het-1A における STAT3 のリン酸化を亢進させなかった(e)。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

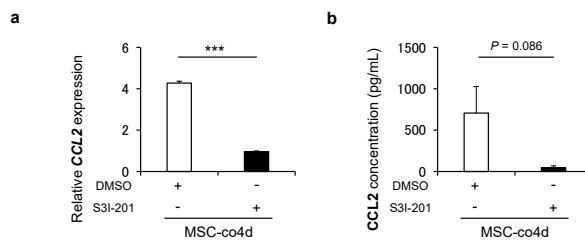


(6) CAF 様細胞では STAT3 の活性化を介して CCL2 の発現が誘導された

STAT3 が CCL2 の発現に関与するとの報告があるため、Het-1A と MSC との間接共培養系に STAT3 の阻害剤である S3I-201(100 μM)を添加したところ、間接共培養後の MSC における CCL2 の発現は mRNA レベル(図 6a)およびタンパク質レベル(図 6b)で低下した。以上から、Het-1A と間接共培養した MSC では STAT3 の活性化を介して CCL2 の発現が上昇すると考えられた。

図 6 (右図)

(a) qRT-PCR、(b) ELISA。
MSC と Het-1A との間接共培養系に STAT3 阻害剤である S3I-201 を添加すると、MSC における CCL2 の発現が mRNA レベル(a)およびタンパク質レベル(b)で減少した。(***) $P < 0.001$)

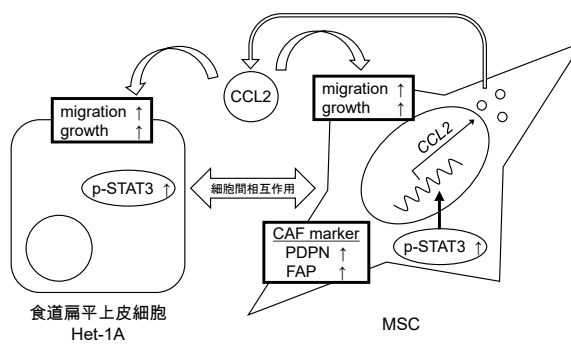


(7) まとめ

本研究では、ESCC の発癌初期段階における CAF の役割を検討するために *in vitro* において Het-1A と MSC との間接共培養系を確立した。Het-1A との間接共培養後の MSC は、単独培養後の MSC と比べて CAF マーカーである podoplanin および FAP の発現が上昇しており、CAF 様細胞として用いた。CAF 様細胞は運動能・増殖能の亢進に加えて STAT3 のリン酸化が誘導された。さらには、CAF 様細胞と間接共培養した Het-1A でも運動能・増殖能の亢進に加えて STAT3 のリン酸化が誘導された。CAF 様細胞で発現・分泌の亢進するケモカインとして CCL2 を見出し、CCL2 は受容体 CCR2 を介して Het-1A および CAF 様細胞の運動能・増殖能を亢進させた。また、CAF 様細胞では STAT3 の活性化を介して CCL2 の発現が亢進した。以上の結果を図 7 にまとめる。MSC-co4d との間接共培養により Het-1A において STAT3 のリン酸化が亢進していたが、現在のところ Het-1A における STAT3 の活性化の意義は不明である。また、当初の目的として CAF 以外の主要な間質細胞であるマクロファージも解析対象としていたが、マクロファージと CAF との協調作用の意義については今後の研究で解明したい。

以上から、CAF 由来の CCL2 が ESCC の発癌初期段階に関与する可能性を見出した。CCL2-CCR2 経路は新規癌治療標的として注目されており、ESCC の発癌初期段階においても治療標的となり得る可能性を見出した。

図 7 (右図)
本研究のまとめ図。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujikawa M, Koma YI, Hosono M, Urakawa N, Tanigawa K, Shimizu M, Kodama T, Sakamoto H, Nishio M, Shigeoka M, Kakeji Y, Yokozaki H.	4. 巻 191
2. 論文標題 Chemokine (C-C Motif) Ligand 1 Derived from Tumor-Associated Macrophages Contributes to Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression via CCR8-Mediated Akt/Proline-Rich Akt Substrate of 40 kDa/Mammalian Target of Rapamycin Pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 686-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.01.004.	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 Sakamoto H, Koma YI, Higashino N, Kodama T, Tanigawa K, Shimizu M, Fujikawa M, Nishio M, Shigeoka M, Kakeji Y, Yokozaki H.	4. 巻 101
2. 論文標題 PAI-1 derived from cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma promotes the invasion of cancer cells and the migration of macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 353-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-020-00512-2.	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 Kodama T, Koma YI, Arai N, Kido A, Urakawa N, Nishio M, Shigeoka M, Yokozaki H.	4. 巻 100
2. 論文標題 CCL3-CCR5 axis contributes to progression of esophageal squamous cell carcinoma by promoting cell migration and invasion via Akt and ERK pathways.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 1140-1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-020-0441-4.	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 Maiko Okamoto, Yu-ichiro Koma, Takayuki Kodama, Mari Nishio, Manabu Shigeoka, Hiroshi Yokozaki	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 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 100-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504394. Epub 2020 Jan 2.	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 Higashino N, Koma YI, Hosono M, Takase N, Okamoto M, Kodaira H, Nishio M, Shigeoka M, Kakeji Y, Yokozaki H.	4. 巻 印刷中
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 印刷中
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 Pathol Int.	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 -

[学会発表] 計82件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 狛 雄一朗, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 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発現抑制ならびにGABRP発現亢進によって運動能を促進する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 知樹, 狛 雄一朗, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の発癌初期段階における癌関連線維芽細胞の解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狛 雄一朗, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 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 発現抑制ならびにGABRP発現亢進によって運動能を促進する
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 知樹, 狛 雄一朗, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の発癌初期段階における癌関連線維芽細胞の解析
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 児玉 貴之, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 北村 優, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 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79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 浩輝, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 北村 優, 谷川 航平, 清水 将来, 児玉 貴之, 藤川 正隆, 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を分泌することで食道扁平上皮癌細胞とマクロファージの遊走能および浸潤能を促進する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 知樹, 狛 雄一朗, 佐藤 経雄, 北村 優, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 学, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の発癌初期段階における癌関連線維芽細胞の解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狛 雄一朗, 藤川 正隆, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 北村 優, 児玉 貴之, 清水 将来, 谷川 航平, 坂本 浩輝, 西尾 真理, 重岡 学, 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-132-5pの発現を抑制し、Akt/PRAS40/mTOR経路を介して運動・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤川 正隆, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 浦上 聡, 北村 優, 児玉 貴之, 清水 将来, 谷川 航平, 坂本 浩輝, 西尾 真理, 重岡 学, 狛 雄一朗, 掛地 吉弘, 横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージ由来のCCL1はCCR8を介して食道扁平上皮癌の運動能・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2020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 狛 雄一郎, 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 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關与する
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 狛 雄一郎, 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（招待講演）
4. 発表年 2019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 雄一郎, 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 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 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 學、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 狛 雄一朗、岡本 真生子、藤川 正隆、東野 展英、小平 日実子、市原 有美、西尾 真理、重岡 學、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27回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東野 展英、坂本 浩輝、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 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における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 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 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 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 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29回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院医学研究科 病理学講座病理学分野 https://www.med.kobe-u.ac.jp/patho/index.html
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------