

令和 4 年 11 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07207

研究課題名(和文) 癌促進性癌内線維芽細胞の予後予測バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of biomarkers for tumor-promoting CAFs

研究代表者

折茂 彰 (Orimo, Akira)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70275866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、乳癌由来癌内線維芽細胞(CAFs: carcinoma-associated fibroblasts)においてTGF- $\beta$  受容体結合蛋白endoglin (CD105)が高発現していることを、DNAマイクロアレイ解析にて最近見出した。本研究では、CAFsがendoglinが高発現し、TGF- $\beta$ -Smad2/3シグナルを活性化し筋線維芽細胞性や癌促進能を維持していることを明らかにした。さらにCAFsにおけるendoglinの発現がCAFs予後予測バイオマーカーとしての有用性であることを明確にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは、独自に樹立した乳癌由来CAFsを使用し、対照的に非癌部より抽出された線維芽細胞との比較により、CAFsで遺伝子発現が変化している独自の遺伝子群を同定し、本研究では、endoglinに焦点を当て、CAFsでTGF- $\beta$ やSDF-1オートクラインシグナルとの関与を明らかにした。また、本研究ではCAFsにおけるendoglinの発現が、患者の予後予測マーカーになることを明確にした。さらに、CAFsにおけるendoglinの発現抑制を基に、CAFsを標的にした新規癌治療法の開発に今後役立つ可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：Applicants found that cancer-associated fibroblasts (CAF), which are abundant in the cancer microenvironment, act on nearby breast cancer cells to promote cancer malignant transformation. It has been shown that activation of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and TGF- $\beta$  autocrine signal is important for maintaining the phenotype of cancer-promoting CAFs. In addition, the applicants recently found that TGF- $\beta$  receptor-binding protein endoglin (CD105) is highly expressed in breast cancer-derived CAFs by DNA microarray analysis. In this study, it was clarified that endoglin, which is the co-receptor of TGF- $\beta$ , is highly expressed on CAFs, activates the TGF- $\beta$ -Smad2/3 signal, and maintains myofibroblastic and cancer-promoting abilities. Furthermore, it was clarified that the expression of endoglin in CAFs is useful as a biomarker for predicting the prognosis of CAFs.

研究分野：癌生物学

キーワード：CAFs TGF- $\beta$  Endoglin 癌促進

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

微小環境が様々な癌細胞の特徴に影響を及ぼし癌悪性化に寄与することが近年明らかになってきている。申請者らは、癌微小環境中に多く存在する線維芽細胞である CAFs に焦点をあてて癌微小環境の研究を進めている。そして CAFs が近傍の乳癌細胞に作用し、癌血管新生や癌細胞の増殖のみならず浸潤・転移を促進することを見出している (Orimo A., et al, Cell, 121, 335-348, 2005; Kojima, Y., et al., PNAS., 107, 20009-20014, 2010; 招待講演: 折茂彰 癌内線維芽細胞による癌悪性化機構 シンポジウム 2016年12月1日(木) 第39回日本分子生物学会年会)。

癌微小環境における TGF- $\beta$  シグナルの亢進が近傍の癌細胞の浸潤や転移を促進し、患者予後不良に相関していることが多くの研究により示唆されている (Calon, A., et al., Nat Genet 47, 320-329, 2015)。以前、申請者らは、癌進展過程で癌促進性 CAFs の進化のメカニズムを一部明らかにした実績がある (Kojima, Y., et al., PNAS., 107, 20009-14, 2010)。正常ヒト乳腺由来線維芽細胞はヒト MCF-7ras 乳癌細胞とマウスに皮下移植された。その後、移植された正常ヒト乳腺由来線維芽細胞は経時的に乳癌塊より抽出された。興味深い事に、移植されたヒト乳腺由来線維芽細胞は、癌進展過程で乳癌塊内で癌細胞との相互作用により、自発的に TGF- $\beta$  と SDF-1 の産生を亢進し、その受容体を介したオートクラインシグナルを獲得し、癌促進的な筋線維芽細胞 (myofibroblast) に安定して分化していることが示唆された。また、CAFs は活性化した TGF- $\beta$  リガンドを産生することにより、オートクラインの機構で TGF- $\beta$ -Smad2/3 シグナルを活性化していた。加えて、申請者は TGF- $\beta$  シグナルの標的遺伝子が CAFs で enrich されていることも gene set enrichment (GSEA) 解析にて示した。

また最近、申請者らは乳癌由来 CAFs において TGF- $\beta$  受容体結合蛋白 endoglin が高発現していることを、DNA マイクロアレイ解析にて見出した。乳癌細胞と免疫不全マウスに共移植された乳腺由来線維芽細胞は、癌塊内で経時的に endoglin mRNA および蛋白の発現を亢進し、その発現は 242 日間癌塊内に移植された exp-CAF2 細胞で最も高値を示した。それ故、活性化線維芽細胞能や癌促進能が亢進した CAFs で endoglin の発現が顕著に亢進していることが示唆された。

### 2. 研究の目的

CAFs で高発現している endoglin の役割を解明するために、本研究では、1) endoglin が CAFs における TGF- $\beta$  や SDF-1 オートクラインシグナルの活性化に寄与しているか? 2) endoglin の発現が CAFs における予後予測バイオマーカーとして有用か? 3) CAFs における endoglin の発現抑制を基に CAFs を標的にした新規癌治療法が開発可能か? に関して検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 課題 1 CAFs における endoglin の機能解析を検討する。

申請者は、癌細胞との継続的な接触無しに、CAFs が TGF- $\beta$  と SDF-1 のオートクラインシグナルや癌促進能を維持していることを見出している。本研究では、TGF- $\beta$  受容体結合蛋白 endoglin が、CAFs の TGF- $\beta$  や SDF-1 オートクラインシグナルの活性化およびその維持を媒介している可能性を調査する。

申請者らは、CAFs に endoglin-shRNA を導入し、リン酸化 Smad2/3 や TGF- $\beta$ , SDF-1,  $\alpha$ -SMA の発現を immunoblot や real-time PCR で調査する。また endoglin-shRNA が導入された CAFs と DCIS (ductal carcinoma in situ) ヒト乳癌細胞を免疫不全マウスに同所移植し、原発巣および肺転移巣の程度をコントロール GFP-shRNA が導入された CAFs 群と比較する。Endoglin の発現が TGF- $\beta$ -Smad2/3 シグナルを活性化し、CAFs の癌促進能に必須である可能性を推測している。

CAFs で高発現している endoglin がどのような癌細胞および癌間質由来のシグナルにより、CAFs に誘導されるかは不明である。本研究では、CAFs に endoglin の発現を誘導する因子を同定する為に以下の実験を施行する。癌塊内にリクルートされた線維芽細胞は、他の細胞の液性因子以外にも低酸素や低栄養に暴露されることが予測される。それ故、乳腺由来線維芽細胞を培養し、TGF- $\beta$  ng/ml) 24-72 hr 投与 低酸素刺激 (1% O<sub>2</sub> 24-72 hr) 低栄養刺激 (低アミノ酸培地処理 6-12 hr) を施行する。以上の刺激が CAFs に endoglin の発現を相乗的に誘導する

と予測している。

(2) 課題2 CAFsにおけるendoglinの発現が予後予測バイオマーカーになるか否かの検討。癌微小環境の重要性は認知されているが、癌微小環境で発現している因子で、患者の予後予測マーカーとなりえるような候補は知られていない。本研究では、CAFsにおけるendoglinの発現が、患者の予後予測マーカーになるか否かを検討する。東京大学医科学研究所・醍醐弥太郎先生との共同研究にて乳癌患者(約260例)標本をendoglin抗体で免疫染色を施行する(文科省科学研究費助成事業・新学術領域研究・学術研究支援基盤形成・コホート・生体試料支援プラットフォーム)。患者予後とリンクしたtissue microarray解析にてCAFsにおけるendoglinの発現と予後との相関を調査する。もしendoglinの発現と予後の相関に有意差が得られなかった場合は、申請者が施行したDNAマイクロアレイで得られたCAFsで高発現しているTGF- $\beta$ シグナル関連候補遺伝子(LEF-1, RUNX3)の解析を施行する。

(3) 課題3 CAFsを標的とした新規癌治療の開発

新規のCAF標的治療法として、CAFsで高発現しているendoglinを抑制することにより、CAFsのオートクラインシグナルのリプログラミングを解除し、正常線維芽細胞に戻すことにより、CAFsの癌促進シグナルを減少することを予期している。

課題1において、endoglin-shRNAを発現しているCAFsが、コントロールshRNAが導入された群と比較して、共移植された乳癌細胞の増殖促進能を有意に減少している場合は、以下の実験を施行する。ヒトendoglinに対する機能抑制抗体を樹立する。CAFsの培養上清に樹立されたendoglin機能抑制抗体を24-72hr添加し、リン酸化Smad2/3やTGF- $\beta$ , SDF-1,  $\alpha$ -SMAの発現が抑制されるか否かをimmunoblotやreal-time PCRで調査する。

In vitroでヒトendoglinの機能を有意に抑制する抗体が樹立された場合は、CAFsとDCIS乳癌細胞の免疫不全マウスへの共移植系を用いて、ヒトendoglin機能抑制抗体が、コントロールmouse IgG投与群と比較し、原発巣の癌増殖を有意に抑制するか否かを検討する。

DCIS乳癌細胞にendoglinが発現していない事および今回使用されるendoglin機能抑制抗体はヒト特異的である故、マウスホストに存在する血管内皮細胞に発現しているmouse endoglinの機能を抑制しない事を事前に確認し、endoglin機能抑制抗体の標的が移植されたCAFsであることを検証する。以上の実験より、CAFsに発現しているendoglinを抑制することによるCAFs標的癌治療法の基礎を構築する。

#### 4. 研究成果

申請者らは、先行研究においてヒト乳癌由来CAFsにおいてTGF- $\beta$ 受容体結合蛋白endoglin(CD105)が高発現していることを、DNAマイクロアレイ解析にて見出した。本研究では、CAFsにおけるendoglin mRNAの発現をreal-time PCRで、endoglin蛋白の発現を抗endoglin抗体を使用したWestern blotおよびFACSで評価した。コントロールのヒト乳癌由来線維芽細胞と比較して、CAFsにおいてはendoglin mRNAおよび蛋白の発現が顕著に亢進していた。

CAFsにおけるendoglinの機能を明らかにするために、endoglinの発現をshRNAを用いて抑制した。endoglinの発現抑制はTGF- $\beta$ -Smad2/3シグナルを顕著に抑制し、筋線維芽細胞性も強く抑制した。血管内皮細胞ではBMP9やBMP10がendoglinに結合しALK1を介してSmad1/5シグナルを活性化することが知られてる。そこでCAFsにおけるBMP9やBMP10の発現やSmad1/5シグナルの活性化を検討した。TGF- $\beta$ の発現はCAFsで亢進しているのに対し、BMP9やBMP10の発現は亢進していなかった。Smad1/5シグナルはCAFsにおけるendoglinの発現抑制によって低下することが予想されたが、亢進する傾向になった。以上の結果よりヒト乳癌由来のCAFsにおいてendoglinはBMP-Smad1/5シグナルに依存していないことがわかった。

CAFsにおけるendoglinの発現がCAFsの癌促進能を媒介しているか否かを明らかにするために、コントロールのGFP-shRNAやendoglin-shRNAが導入されたCAFsがヒト乳癌細胞と免疫不全マウスの皮下に共移植された。移植30日後に癌塊の大きさや重量を測定した。移植60日後に肺を採取し自発的な転移を評価した。コントロールのGFP-shRNA群と比較してendoglin-shRNAによりendoglinの発現が抑制された群において、癌の大きさや重量および肺転移が有意に抑制していたことより、endoglinはCAFsの癌促進能を維持に必須であることが明らかになった。今後はendoglin機能抑制抗体をマウスに処理することによりCAFsと共移植された癌の増殖や転移を抑制するか検討する必要がある。

CAFs における endoglin の発現が癌患者の予後予測マーカーとして有用であるか検討する為に 232 例の乳癌患者サンプルを用いた tissue microarray 解析を施行した。CAFs が rich な癌間質において endoglin の発現が高い群において有意に予後が不良であったことより、CAFs における endoglin の発現が予後不良マーカーとして有用な可能性が示唆された。

以上より本研究を通して CAFs で高発現している endoglin は TGF- $\beta$ -Smad2/3 シグナルを活性化し筋線維芽細胞性や癌促進能を維持していることを明らかにした。さらに CAFs における endoglin の発現が CAFs 予後予測バイオマーカーとしての有用性であることが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, * Orimo A.*	4. 巻 146
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer,	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32672	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 Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, Sulidan K, Daigo Y, Hiraga T, Mogushi K, Wali N, Polanska UM, Suzuki H, Itoh T, Miyagi Y, Yokose T, Shimizu S, Takano A, Terao Y, Saeki H, Ozawa M, Abe M, Takeda S, Okumura K, Habu S, Hino O, Takeda K, Hamada M, Orimo A.*	4. 巻 2
2. 論文標題 Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity.,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900425.	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 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Yokose T, Yamashita T, Morimoto T, Hino O, Orimo A.	4. 巻 8
2. 論文標題 CD26 expression is attenuated by TGF- and SDF-1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 3936-3948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2249.	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 Okazawa Y, Mizukoshi K, Koyama Y, Okubo S, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, * Orimo A.	4. 巻 14
2. 論文標題 High-sensitivity detection of micrometastases in GFP-labelled colon tumor organoids extracted from patient-derived tumor xenografts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Vis. Exp.	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57374.	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 Roswall P, Bocci M, Bartoschek M, Li H, Kristiansen G, Jansson S, Lehn S, Sjölund J, Reid S, Larsson C, Eriksson P, Anderberg C, Cortez E, Saal LH, Orsmark-Pietras C, Cordero E, Haller BK, Häkkinen J, Burvenich I, Lim E, Orimo A, glund M, Rydn L, Moch H, Scott AM, Eriksson U, Pietras K.	4. 巻 24,
2. 論文標題 Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited by paracrine platelet derived growth factor-CC signaling.,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Med	6. 最初と最後の頁 463-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4494.	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 Yoshihiro Mezawa, Yataro Daigo, Atsushi Takano, Yohei Miyagi, Tomoyuki Yokose, Toshinari Yamashita, Chikao Morimoto, Okio Hino, and Akira Orimo	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 CD26 expression is attenuated by TGF- and SDF-1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine, 印刷中	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) 10.1002/cam4.2249.	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 Yu Okazawa, Kosuke Mizukoshi, Yu Koyama, Shoki Okubo, Hiromitsu Komiyama, Yutaka Kojima, Michitoshi Goto, Sonoko Habu, Okio Hino, Kazuhiro Sakamoto* and Akira Orimo*	4. 巻 14
2. 論文標題 High-sensitivity detection of micrometastases generated by GFP lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor. Journal of Visualized Experiments.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments.	6. 最初と最後の頁 463, 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57374	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 先21名, Akira Orimo, et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling.,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 463, 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4494	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19件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 折茂 彰
2. 発表標題 癌内線維芽細胞によるヒト乳癌細胞の浸潤・転移促進機構
3. 学会等名 2019年度先端モデルプラットホーム成果発表会 成果発表ワークショップ 分子プロファイリング支援班（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井萌、十合晋作、川路英也、伊藤昌可、Miniwan Tulafu、渡邊純子、門屋講太郎、難波由喜子、鈴木健司、折茂 彰、吉田浩二、河合純、林崎良英、高橋和久
2. 発表標題 ITGA11-fibronectinカスケードを介する癌関連肺線維芽細胞の遊走能の解明
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水越幸輔、岡澤 裕、波江野洋、小山 侑、大久保捷奇、Kaidiliavi Sulidan、伊藤恭彦、小見山、光、杉本起一、小島 豊、五藤倫敏、垣生園子、樋野興夫、折茂 彰、坂本一博
2. 発表標題 患者大腸癌細胞集団の中間型上皮間葉移行を介した浸潤・転移機構
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 Takumi Koyama, Yoshihiro Mezawa, Yu Koyama, Yasuhiko Ito, Keisuke Sugahara, Okio Hino, Akira Katakura, and Akira Orimo
2. 発表標題 Forkhead box protein O1 mediates the activated myofibroblastic state in carcinoma-associated fibroblasts.
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 折茂彰
2. 発表標題 癌内線維芽細胞による癌細胞の浸潤・転移促進機構
3. 学会等名 東京歯科大学大学院セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Koyama, Go Yoshida, Yasuhiko Ito, Yoshihiro Mezawa, Takumi Koyama, Keisuke Sugahara, Akira Katakura, and Akira Orimo
2. 発表標題 RUNX3 expression mediates cross-talk between TGF- and SDF-1 signaling and WNT- -catenin signaling in human breast CAFs.
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 Akira Orimo, Yasuhiko Ito, Yoshihiro Mezawa, Kaidiliavi Sulidan, Yataro Daigo, Okio Hino, Kazuyoshi Takeda, Michiaki Hamada, Yuko Matsumura
2. 発表標題 CAF-induced partial epithelial-mesenchymal transition mediates formation of metastatic human breast tumor cell clusters.
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 岡澤 裕、水越 幸輔、小山 侑、大久保 捷奇、Kaidiliavi Sulidan、伊藤 恭彦、小見山 博光、小島 豊、五藤 倫敏、垣生 園子、樋野 興夫、折茂 彰、坂本 一博
2. 発表標題 中間型上皮間葉移行による患者大腸癌細胞クラスターの転移への寄与
3. 学会等名 第29回 日本消化器癌発生学会総会 東京
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 折茂彰
2. 発表標題 癌内線維芽細胞と上皮間葉移行の可塑性
3. 学会等名 第16回がんとハイポキシア研究会 千葉（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Orimo, Yasuhiko Ito, Yoshihiro Mezawa, Kaidiliavi Sulidan, Yataro Daigo, Nadila Wali, Okio Hino, Kazuyoshi Takeda, Michiaki Hamada, Yuko Matsumura
2. 発表標題 シンポジウム 炎症と発癌 CAFs induce formation of metastatic human breast tumor cell clusters with partial epithelial-mesenchymal transition
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 大阪（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiko Ito, Yuko Matsumura, Yoshihiro Mezawa, Kaidiliavi Sulidan, Nadila Wali, Yasuhisa Terao, Satoru Takeda, Ko Okumura, Kazuyoshi Takeda, Okio Hino, Akira Orimo
2. 発表標題 Activation of Src signaling mediates carcinoma-associated fibroblast-promoted metastasis in human breast cancers.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Koyama, Shiori Sakayori, Yasuhiko Ito, Yoshihiro Mezawa, Takumi Koyama, Keisuke Sugahara, Okio Hino, Akira Katakura, and Akira Orimo
2. 発表標題 RUNX3 expression mediates TGF- and SDF-1 autocrine signaling in human breast CAF myofibroblasts.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoki Okubo, Yoshihiro Mezawa, Yasuhiko Ito, Okio Hino, and Akira Orimo
2. 発表標題 Endoglin expression mediates myofibroblastic and tumor-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human breast carcinomas.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Mezawa, Okio Hino, Seimiya Hiroyuki and Akira Orimo
2. 発表標題 Histone deacetylase mediates myofibroblastic and tumor-promoting phenotypes in human breast carcinoma-associated fibroblasts via TGF- autocrine signaling.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 目澤 義弘、樋野 興夫、折茂 彰
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞が示す癌促進能と筋線維芽細胞様の特性を維持するエピゲノム変化の探索
3. 学会等名 第27回日本癌病態治療研究会 千葉
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折茂 彰、伊藤 恭彦、目澤 義弘、Kaidiliavi Sulidan、Nadila Wali、竹田 省、奥村 康、竹田 和由、樋野 興夫、浜田 道昭、松村 優子
2. 発表標題 ワークショップ 乳癌内線維芽細胞と癌浸潤・転移
3. 学会等名 第27回日本癌病態治療研究会 千葉
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折茂彰
2. 発表標題 招待講演：癌内線維芽細胞が及ぼす癌浸潤・転移機構
3. 学会等名 国立がんセンター中央病院 東京（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折茂彰
2. 発表標題 招待講演：癌内線維芽細胞と癌悪性化
3. 学会等名 第836回千葉県がんセンター研究所集談会 千葉（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折茂彰
2. 発表標題 招待講演：癌内線維芽細胞の癌悪性化機構の解明および治療標的としての展望
3. 学会等名 公益財団法人微生物化学研究会セミナー 東京（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 伊藤恭彦、目澤義弘、小山侑、折茂彰	4. 発行年 2019年
2. 出版社 1月号、2019年羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 レンチウイルスベクターDNAの安定的な回収法、実験医学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

折茂彰 研究グループ  
https://a-orimo.wixsite.com/mysite  
research\_map  
https://researchmap.jp/Akira\_Orimo/

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
研究 分 担 者	ワリ ナディア  (Wali Nadia)  (90751868)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤助教   (32620)	

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
---------	---------