

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08957

研究課題名(和文) 癌微小環境の腫瘍関連マクロファージ・免疫逃避機構を中心とした治療法の開発

研究課題名(英文) Treatment strategy for tumor microenvironment focused on tumor associated macrophage

研究代表者

森根 裕二 (MORINE, Yuji)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：60398021

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)：本研究では、腫瘍微小環境構築に関するCAF・TAMに着目し、特にCAF-TAM interactionの新たな知見を得た。結果としてTAMから誘導されたCAFの特徴的機能としてosteopontin誘導があげられ、さらにTAMから分泌されるosteopontinがその誘因であることが確認された。一方でCAFから誘導されたTAMの特徴的機能としてPAI-1誘導も確認された。CAF・TAMは癌細胞との相互関連とともにCAF-TAM interactionの存在も明らかとなり、Cancer cell-CAF-TAM interaction解除が難治性癌攻略のブレークスルーとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療において、癌細胞だけでなく腫瘍内血管新生や免疫不全をターゲットとした腫瘍微小環境に対する集学的治療が展開されているが、それらは癌細胞と脈管構成細胞・免疫担当細胞による単一のクロストークをターゲットとしたもので、依然、腫瘍微小環境の一部を攻略しているにすぎない。本研究における癌自体を包括的に捉えた腫瘍微小環境構築におけるCancer cell-TAM interactionの結果は、特にTAMをターゲットとした難治性癌の治療戦略確立のための一助となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish the treatment strategy for tumor microenvironment focused on CAF (cancer associated fibroblast)-TAM (tumor associated macrophage) interaction.

At first, we identified that in the tumor microenvironment, the release of OPN (osteopontin) from TAM was increased, and this upregulated OPN further upregulated the OPN secretion from CAF cultured with TAM-CM (conditioned medium), leading to increased malignancy of cancer. Next, we demonstrated that CAF promoted the M2 polarization of macrophages and the induced TAM by CAF upregulated the PAI-1 secretion via CXCL12 of CAF-CM. Subsequently, PAI-1 produced by TAM enhanced the malignant behavior of cancer.

Consequently, our results suggested that CAF-TAM interaction was correlated with tumor malignancy, the canceling the Cancer cell-CAF-TAM interaction would be a breakthrough for intractable cancer strategy.

研究分野：医歯薬学、外科系臨床医学、外科学一般

キーワード：腫瘍微小環境 マクロファージ 難治性癌 免疫逃避

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍は癌細胞だけでなく、線維芽細胞、免疫担当細胞（マクロファージ・Tリンパ球など）や脈管構成細胞が集簇し、それぞれ相互活性・分化誘導制御する腫瘍微小環境を形成している。これまで癌細胞単体の悪性度増強（癌幹細胞を含む）・薬剤耐性機序や、実臨床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が開発されているが、難治性癌の腫瘍微小環境のダイナミックな環境変化には対応できていない。本研究で着目した癌関連線維芽細胞（Cancer associated fibroblast: CAF）と腫瘍関連マクロファージ（Tumor-associated macrophage: TAM）は、癌細胞により誘導され、さらなる悪性度増強や、免疫抑制・血管新生誘導により、微小環境を完成させる。

一般に線維芽細胞は線維化とともに抗腫瘍効果を示すが、癌細胞のCAF誘導により、CAF由来のサイトカインが癌細胞のEMT（上皮間葉転換）を誘導する。我々も肝星細胞（HSC）、膵星細胞（PSC）が癌細胞によりCAF分化・IL6分泌誘導するCancer cell-CAF interactionを確認した。

もう一つの主要構成細胞であるマクロファージは、可逆的にM1型（免疫誘導）とM2型（免疫抑制）に極性変化する。腫瘍微小環境ではM2型（TAM）が誘導され、抗炎症・免疫抑制やEMTを促進する。我々も癌細胞由来lactic acidがTAM誘導（CD163・Arg1発現）し、TAM由来VEGFが癌細胞EMT誘導するCancer cell-TAM interactionを確認した。

一方で、CAF-TAM interactionも腫瘍微小環境で構築されていることが示唆され⁵⁾、早期から癌細胞だけでなくCAF・TAMがトライアングル（Cancer cell-CAF-TAM interaction）を形成することが予想されるが、詳細は解明されていない（図1）。本研究では、難治性癌の克服に微小環境構築の根幹であるCancer cell-CAF-TAM interaction攻略がブレークスルーとなり得ると考え、特にCAF-TAM interactionに着目し、検討を行うこととした。

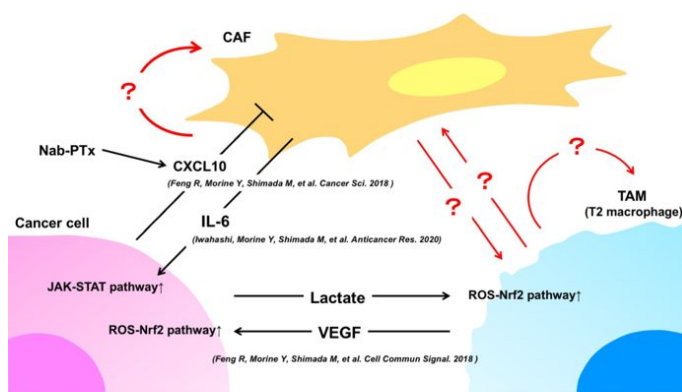


図1：腫瘍微小環境におけるCancer cell-CAF-TAM interaction（自験例）

2. 研究の目的

腫瘍関連マクロファージ（Tumor-associated macrophage: TAM）は、癌細胞により誘導され、微小環境構築の早期からCancer cell-TAM interactionを形成する。さらに癌細胞のみならず、TAMを介して免疫逃避・血管増生が誘導され、難治性腫瘍微小環境の完成に向けてクロストークを構築する。つまり腫瘍微小環境の克服には、その根幹であるCancer cell-TAM interaction解除とともに、さらに誘導される免疫逃避機構の攻略が必要で、これらのクロストークを詳細に解明することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

癌細胞株はHuh7（ヒト肝細胞癌：Riken Cell Bank: Tsukuba, Japan）、HSCはLX2（Sigma-Aldrich）、マクロファージはTHP-1（Culture Collections of Public Health England）を10%FBS含有RPMI-1640（Wako, Osaka, Japan）で培養後、150 nM PMA（phorbol-12-myristate-13-acetate）（Sigma, St. Louis, MO, USA）で48時間培養、M0マクロファージ分化後、本研究に使用した。Conditioned medium（CM）は、Huh7をPBS洗浄後、FBS free DMEMで48時間培養、2,500rpmで遠心分離した上清をCancer-CMとした。CAF-CM・TAM-CMは10cm dishにLx2・M0マクロファージをFBS free DMEM 5ml・Cancer-CM 5ml（10cm dish）で48時間培養後、Cancer-CMと同様の手法で作成した。

(1) 腫瘍微小環境におけるCAF分化能と機能解析

HSCを、Cancer-CM・TAM-CM・CAF-CMで48時間培養し、CAF1（Ca.）・CAF2（TAM）・CAF3（CAF）を作成し、CAFマーカー（ α SMA・FAP）mRNA発現とともにIL-6 mRNAを解析した。さらにFBS free DMEMに培養液交換後の48時間培養により、CAF1（Ca.）-CM・CAF2（TAM）-CM・CAF3（CAF）-CMの3種類のconditioned mediumを作成した（図2A）。Huh7を各種CM培養下でproliferation（Dojindo Molecular Technologies, Inc., Tokyo, Japan）・migration（Corning, NY, USA）・scratch assayを施行した。また各種CMのサイトカインアッセイ（R&D Systems, Inc., MN, USA）により各種CAFの機能解析を行った。

(2) 腫瘍微小環境におけるTAM分化能と機能解析

検討Iと同様の手法で、M0マクロファージからTAM1（Ca.）・TAM2（CAF）・TAM3（TAM）を作

成し、TAM マーカー (CD163・CD204) mRNA 発現とともに IL-6 mRNA を RT-PCR にて解析した。さらに各種 CM を作成し、腫瘍悪性度に対する影響、各種 TAM の機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 腫瘍微小環境における CAF 分化能と機能解析

CAF1 (Ca.)・CAF2 (TAM)・CAF3 (CAF)の α SMA・FAP mRNA は IL-6 mRNA とともに HSC と比較して有意に上昇していた (図 2B)。また CAF1 (Ca.)-CM・CAF2 (TAM)-CM・CAF3 (CAF)-CM は HSC-CM (control) と比較し、腫瘍増殖能、浸潤能とも有意に増強した (図 2C, D)。

また CAF2 (TAM)-CM は他の CM と比較して、osteopontin (OPN)・chitinase 3-like 1 が増強し、ERISA assay でも、CAF2 (TAM)-CM の OPN 濃度が有意に高値であることを確認し (図 3A) 臨床検体においても、OPN 陽性紡錘型細胞 (OPN 陽性 CAF) が散在していた (図 3B)。OPN 抗体 (AF1433: R&D Systems, Inc., MN, USA) による阻害試験では、CAF2 (TAM)-CM においてのみ、有意に腫瘍増殖能・浸潤能が低下していた (図 3C, D)。

さらに、TAM-CM のみが OPN 産生性 CAF を誘導する理由については、既報から TAM 由来 OPN が、CAF の OPN 産生増強を誘導していると仮説を立て、各種 CAF 作成時の OPN 阻害による影響も確認した (図 4A)。

まず、M0 マクロファージでは OPN 分泌能は低く、M2 極性変化により分泌能が有意に増強し、M0 マクロファージ-CM 培養下 HSC の OPN 分泌能は亢進しなかった。また TAM-CM の OPN 阻害により、CAF2 (TAM) の OPN 分泌能は低下し (図 4B)、腫瘍増殖能・浸潤能とも低下していた (図 4C, D)。

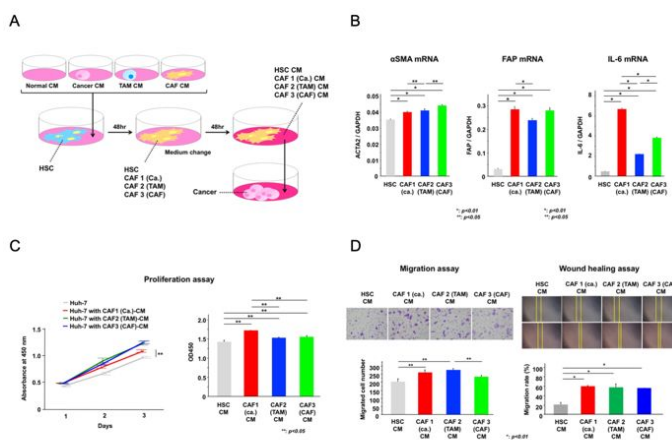


図2: CAF作成法と各種CAFマーカー発現・各種CAF-CMの腫瘍悪性増強効果

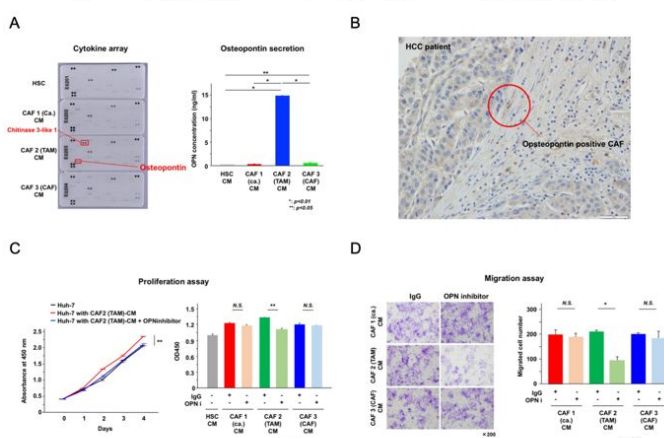


図3: CAF-CMサイトカインアッセイ・ERISAによるosteopontinの同定と阻害効果

(2) 腫瘍微小環境における TAM 分化能と機能解析

TAM1 (Ca.)・TAM2 (CAF)・TAM3 (TAM)の CD163・CD204 は TAM1 (Ca.)・TAM2 (CAF)が M0 マクロファージと比較して有意に上昇し (図 5A)、IL-6 mRNA は TAM3 (TAM)のみが有意に上昇していた (図 5B)。このことは TAM 自身は M0 マクロファージを M2 極性へ誘導しないことを示すため、以降の検討では TAM1 (Ca.)・TAM2 (CAF)を中心に行った。TAM1 (Ca.)-CM・TAM2 (CAF)-CM は M0 マクロファージ-CM (control)と比較し、腫瘍増殖能、浸潤能とも有意に増強した (図 5C, D)。

また TAM2 (CAF)-CM は他の CM と比較して、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)・DKK-1・IL-8 が増強しており、ERISA assay でも PAI-1 濃度が有意に高値であることを確認した (図 6A)。

Tiplaxtinin (PAI-039: Selleck, Osaka, Japan) による PAI-1 阻害試験では、TAM2 (CAF)-CM においてのみ、有意に腫瘍増殖能・浸潤能が低下していた (図 6B, C)。

さらに、CAF-CM のみが PAI-1 産生性 TAM を誘導する理由については、cancer-CM、HSC-CM、CAF-CM のサイトカインアッセイにより、CAF-CM でのみ増強されているサイトカイン (CXCL12・CCL5・PDGF-AA・angiogenin) を同定し (図 6D)、CXCL12 が ERISA assay でも有意に高濃度であることや、CAF-CM に CXCL12 抗体 (AF-310-NA: R&D Systems, Inc., MN, USA)

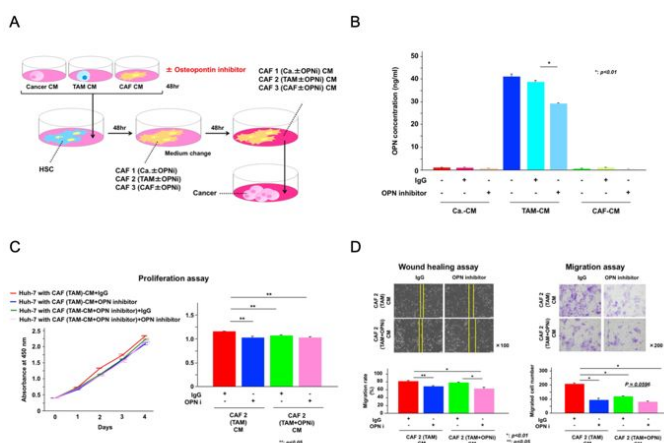


図4: 各種CMのCAF作成におけるosteopontin阻害効果

を追加することで、TAM2 (CAF)の特徴的機能である PAI-1 分泌能が低下することを確認している。今後、他のサイトカインの関与や、腫瘍悪性度に対する影響について検討を加えていく予定としている。

以上のことを踏まえて、本研究では、特に腫瘍微小環境における CAF-TAM interaction に着目した。まず OPN はリン酸化糖蛋白分子で、これまで炎症、感染、癌といった病態において発現亢進するとともに、癌においては増殖・転移・血管新生の誘導や、CDDP 耐性因子として報告されている。本研究では、TAM により誘導された CAF の特徴的機能として OPN 分泌能の増強が証明された。

また PAI-1 は Serine Proteinase Inhibitor (SERPIN) に属し、組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 阻害による線溶系抑制作用以外に、様々な癌腫の悪性度バイオマーカーとして報告されている。最近では、癌由来 PAI-1 のマクロファージの M2 極性変化 (TAM 誘導) も報告されている。本研究では、CAF により誘導された TAM の特徴的機能として PAI-1 分泌能の増強が証明された。

これらの結果を総合し、癌細胞と CAF・TAM それぞれの相互関連だけでなく、CAF-TAM 双方向性に悪性度上昇機序となり得る CAF-TAM interaction が確認できた (図 7)。今後、腫瘍微小環境における複雑な Cancer cell-CAF-TAM interaction をひもといていくことが、難治性癌克服のブレークスルーとなることが示唆された。

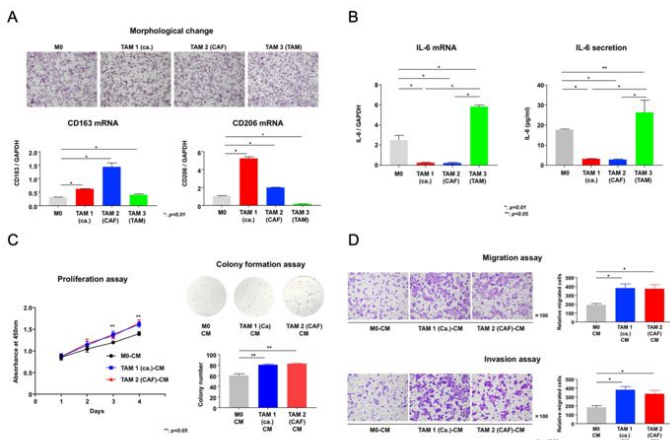


図5: 各種TAMマーカー発現・各種TAM-CMの腫瘍悪性増強効果

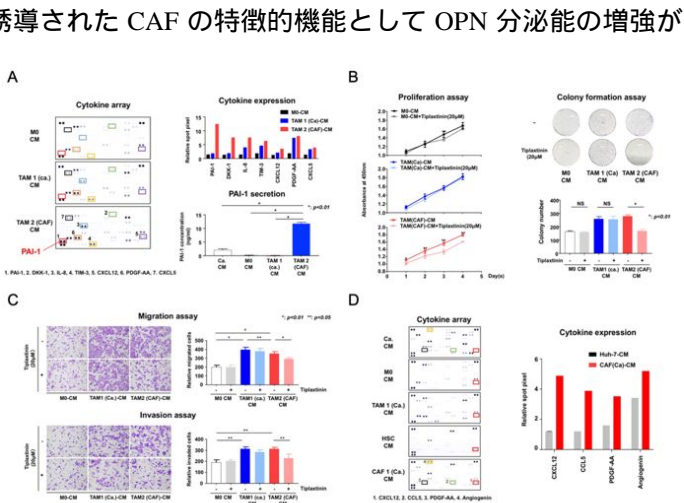


図6: TAM-CMサイトカインアッセイ・ERISAによるPAI-1の同定と阻害効果

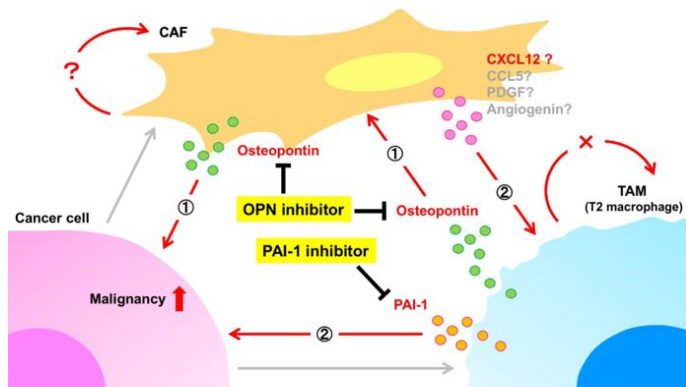


図7: 腫瘍微小環境におけるCAF-TAM interactionのGraphical summary

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyazaki K, Morine Y, Xu C, Nakasu C, Wada Y, Teraoku H, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, Shimada M, Goel A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Curcumin-Mediated Resistance to Lenvatinib via EGFR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 612-612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells12040612.	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 Morine Y, Saito Y, Yamada S, Teraoku H, Waki Y, Noma T, Ikemoto T, Shimada M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiplication of tumor maximum diameter and number as a new surgical indicator for Barcelona Clinic Liver Cancer intermediate-stage hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13887.	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 Morine Y, Utsunomiya T, Yamanaka-Okumura H, Saito Y, Yamada S, Ikemoto T, Imura S, Kinoshita S, Hirayama A, Tanaka Y, Shimada M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Essential amino acids as diagnostic biomarkers of hepatocellular carcinoma based on metabolic analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 10.18632/oncotarget.28306.	6. 最初と最後の頁 1286-1298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.28306.	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 Yamada S, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Teraoku H, Waki Y, Nakasu C, Shimada M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of apparent diffusion coefficient on prognosis of early hepatocellular carcinoma: a case control study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12893-022-01892-6.	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 Selenge B, Yamada S, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Takasu C, Teraoku H, Shimada M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Impact of L-type amino acid transporter 3 on the prognosis of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letter	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13538.	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 Shohei Okikawa, Yuji Morine, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Kazunori Tokuda, Hiroki Teraoku, Katsuki Miyazaki, Shoko Yamashita, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Mitsuo Shimada	4. 巻 47
2. 論文標題 Inhibition of the VEGF signaling pathway attenuates tumor-associated macrophage activity in liver cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Report	6. 最初と最後の頁 -
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 -

1. 著者名 Shuhai Chen, Masaaki Nishi, Yuji Morine, Mitsuo Shimada, Takuya Tokunaga, Hideya Kashihara, Chie Takasu, Shinichiro Yamada, Yuma Wada	4. 巻 60
2. 論文標題 Epigallocatechin-3-gallate hinders metabolic coupling to suppress colorectal cancer malignancy through targeting aerobic glycolysis in cancer-associated fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 -
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 -

1. 著者名 Katsuki Miyazaki, Morine Y, Yamada S, Saito Y, Tokuda K, Okikawa S, Yamashita S, Oya T, Ikemoto T, Imura S, Haun Hu, Morioka H, Tsuneyama K, Shimada M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Stromal tumor-infiltrating lymphocytes level as a prognostic factor for resected intrahepatic cholangiocarcinoma and its prediction by apparent diffusion coefficient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2265-2274
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 -

1. 著者名 Luping Gao, Morine Y, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, Tokuda K, Takasu C, Miyazaki K, Shimada M	4. 巻 16
2. 論文標題 Nrf2 signaling promotes cancer stemness, migration, and expression of ABC transporter genes in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
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 -

1. 著者名 Shuhai Chen, Morine Y, Tokuda K, Yamada S, Saito Y, Nishi M, Ikemoto T, Shimada M	4. 巻 59
2. 論文標題 Cancer-associated fibroblast-induced M2-polarized macrophages promote hepatocellular carcinoma progression via the plasminogen activator inhibitor-1 pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International of Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 59-59
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 -

1. 著者名 Luping Gao, Morine Y, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, Tokuda K, Miyazaki K, Okikawa S, Takasu C, Shimada M	4. 巻 112
2. 論文標題 The BAFF/NF B axis is crucial to interactions between sorafenib-resistant HCC cells and cancer-associated fibroblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3545-3554
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 -

1. 著者名 Katsuki Miyazaki, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Saito Y, Yamada S, Tokuda K, Okikawa S, Yamashita S, Oya T, Tsuneyama K, Shimada M	4. 巻 51
2. 論文標題 Preoperative lymphocyte/C-reactive protein ratio and its correlation with CD8 + tumor-infiltrating lymphocytes as a predictor of prognosis after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1985-1995
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 -

1. 著者名 Shoko Yamashita, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Saito Y, Takasu C, Yamada S, Tokuda K, Okikawa S, Miyazaki K, Oya T, Tsuneyama K, Shimada M	4. 巻 19
2. 論文標題 A new pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma according to protein expression of SSTR2 and Bcl2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 142-142
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 -

1. 著者名 Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Katsuki Miyazaki, Shinichiro Yamada, Yu Saito, Masaaki Nishi, Takuya Tokunaga, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Mitsuo Shimada	4. 巻 12
2. 論文標題 The interaction between cancer associated fibroblasts and tumor associated macrophages via the osteopontin pathway in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 333-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27881.	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 Yuji Morine, Tohru Utsunomiya, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Akihiro Kitagawa, Yuta Kobayashi, Seiichiro Takao, Keisuke Kosai, Koshi Mimori, Yasuhito Tanaka, Mitsuo Shimada	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduction of T-Box 15 gene expression in tumor tissue is a prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4803-4812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27852.	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 Yuma Wada, Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Shohei Okikawa, Shoko Yamashita, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Mitsuo Shimada	4. 巻 11
2. 論文標題 The inhibitory effect of TU-100 on hepatic stellate cell activation in the tumor microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4593-4604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27835.	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 Hiroki Mori, Yuji Morine, Kazuaki Mawatari, Ayumi Chiba, Shinichiro Yamada, YU Saito, Hiroki Ishibashi, Akira Takahashi, Mitsuo Shimada	4. 巻 41
2. 論文標題 Bile Metabolites and Risk of Carcinogenesis in Patients With Pancreaticobiliary Maljunction: A Pilot Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 327-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14779.	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 Wada Y, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Saito Y, Takasu C, Yamada S, Shimada M	4. 巻 18
2. 論文標題 HIF-1 expression in liver metastasis but not primary colorectal cancer is associated with prognosis of patients with colorectal liver metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 241-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-020-02012-5.	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 Hiroki Teraoku, Morine Y, Uyama N, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito Y, Takasu C, Imura S, Harada M, Shimada M	4. 巻 44
2. 論文標題 Role of Central Hypo-enhancement in the Hepatic Arterial Phase of Dynamic Computed Tomography in Patients with Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 2350-2358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-020-05456-8.	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 Iwahashi S, Rui F, Morine Y, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, Imura S, Shimada M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Hepatic Stellate Cells Contribute to the Tumor Malignancy of Hepatocellular Carcinoma Through the IL-6 Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 743-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14005.	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27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和田佑馬, 西正暁, 陳述海, 森根裕二, 吉川幸造, 徳永卓哉, 中尾寿宏, 柏原秀也, 高須千絵, 良元俊昭, 山下祥子, 岩川陽介, 島田光生
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞の糖代謝を標的とした治療法の開発
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲須千春, 山下祥子, 森根裕二, 山田眞一郎
2. 発表標題 肝細胞癌の腫瘍微小環境形成における癌関連線維芽細胞の役割
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森根裕二, 齋藤裕, 島田光生
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する集学的治療におけるConversion surgeryの意義
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森根裕二, 齋藤裕, 山田眞一郎, 寺奥大貴, 池本哲也, 島田光生
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する肝切除の意義
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高須千絵, 仲須千春, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 山田眞一郎, 寺奥大貴, 沖川昌平, 島田光生
2. 発表標題 肝細胞癌におけるmiRNA-132, 142-5pを介したLenvatinib耐性機序の検討
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺奥大貴, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 山田眞一郎, 島田光生
2. 発表標題 肝細胞癌腫瘍微小環境におけるNrf2/VEGFシグナルを介した癌細胞とTAMの相互作用
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田佑馬, 西正暁, 森根裕二, 吉川幸造, 徳永卓哉, 中尾寿宏, 高須千絵, 柏原秀也, 良元俊昭, 島田光生
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞における糖代謝に着目した治療法の可能性
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺奥大貴, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 山田眞一郎, 仲須千春, 島田光生
2. 発表標題 肝癌微小環境におけるNrf2/VEGFシグナルを介した肝癌細胞とTAMの相互作用
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田眞一郎, 陳術海, 島田光生, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 徳田和憲, 沖川昌平, 山下祥子, 宮崎克己
2. 発表標題 肝細胞癌微小環境におけるPAI-1発現の意義に関する検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田佑馬, 森根裕二, 齋藤裕, 居村暁, 池本哲也, 西正暁, 山田眞一郎, 徳田和憲, 寺奥大貴, 島田光生
2. 発表標題 癌微小環境における大建中湯の癌細胞増殖抑制効果
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎克己, 山田眞一郎, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 山下祥子, 尾矢剛志, 常山幸一, 島田光生
2. 発表標題 肝内胆管癌予後規定因子としての腫瘍浸潤リンパ球の意義
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田眞一郎, 高露萍, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 沖川昌平, 山下祥子, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 ソラフェニブ耐性肝細胞癌の腫瘍微小環境形成におけるBAFF/BAFF受容体の役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沖川昌平, 森根裕二, 山田眞一郎, 池本哲也, 島田光生
2. 発表標題 VEGF阻害は腫瘍関連マクロファージ (TAM) の悪性度を減じる
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田眞一郎, 高露萍, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 沖川昌平, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 ソラフェニブ耐性肝細胞癌の腫瘍微小環境形成におけるBAFF/BAFF受容体の役割
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高須千絵, 高露萍, 山田眞一郎, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 沖川昌平, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 Nrf2を介した微小環境クロストークによる肝細胞癌薬剤耐性機序解明に関する研究
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田眞一郎, 高露萍, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 沖川昌平, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 肝細胞癌におけるソラフェニブ耐性獲得機序に関する検討
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺奥大貴, 高露萍, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 山田眞一郎, 島田光生
2. 発表標題 肝細胞癌におけるNrf2-PINK-1axisを介したLenvatinib耐性機序の検討
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 荒川悠佑, 齋藤裕, 山田眞一郎, 徳田和憲, 吉川雅登, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 切除可能大腸癌限局性肝転移の治療指針
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川雅登, 森根裕二, 山田眞一郎, 宮崎克己, 徳田和憲, 齋藤裕, 荒川悠佑, 池本哲也, 居村暁, 島田光生
2. 発表標題 DWI-MRIのADC値を用いた転移性肝癌の予後予測に関する検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎克己, 山田眞一郎, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 荒川悠佑, 齋藤裕, 徳田和憲, 吉川雅登, 島田光生
2. 発表標題 肝内胆管癌予後規定因子としてのLymphocyte / CRP ratio (LCR)の意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田眞一郎, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 宮崎克己, 島田光生, 高露萍
2. 発表標題 Nrf2 signaling promotes cancer stemness, migration and expression of ABC transporters in sorafenib-resistant HCC (ソラフェニブ耐性肝細胞癌において、Nrf2は幹細胞性、遊走能、ABC transporterの発現を上昇させる。)
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 山田眞一郎, 高露萍, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 ソラフェニブ耐性肝癌において、Nrf2は幹細胞性・遊走能・ABCトランスポーター発現を促進する
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎克己, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 山田眞一郎, 徳田和憲, 沖川昌平, 山下祥子, 尾矢剛志, 常山幸一, 島田光生
2. 発表標題 肝内胆管癌予後規定因子としてのリンパ球CRP比の意義と腫瘍浸潤リンパ球との関係
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森根裕二, 島田光生, 居村暁, 池本哲也, 荒川悠佑, 齋藤裕, 山田眞一郎, 吉川雅登, 宮崎克己
2. 発表標題 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略-肝切除適応基準とConversion Surgery-
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本 哲也, 荒川悠佑, 山田眞一郎, 吉川雅登, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 DAA治療後SVR症例は発癌Potentialが高く進行病期に關与する
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田眞一郎, 島田光生, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 荒川悠佑, 齋藤裕, 吉川雅登, 宮崎克己
2. 発表標題 胆嚢癌の悪性度評価におけるADCの有用性に関する検討
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会總會
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川雅登, 森根裕二, 山田眞一郎, 宮崎克己, 徳田和憲, 齋藤裕, 荒川悠佑, 池本哲也, 居村暁, 島田光生
2. 発表標題 DWI-MRIのADC値を用いた転移性肝癌の切除後予後予測, 抗癌剤効果予測に関する検討
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会總會
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分担者	池本 哲也 (IKEMOTO Tetsuya) (20398019)	徳島大学・病院・特任教授 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	居村 暁 (IMURA Satoru) (90380021)	徳島大学・病院・特任教授 (16101)	

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