

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26253021

研究課題名(和文) 胃癌個別化医療を支える胃癌病理学。胃癌の多様性を解明する。

研究課題名(英文) Pathology of Gastric Cancer for Precision Medicine

研究代表者

深山 正久 (Fukayama, Masashi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：70281293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,700,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌における個別化医療推進のため、国際ゲノム研究(TCGA)により提唱された分子機序に基づく4つの胃癌分子型について病理学的特徴を明らかにした。

EBV陽性胃癌ではウイルスコピー数、PD-L1発現・遺伝子増幅、エクソソームによる樹状細胞制御、癌幹細胞性の維持の面から、マイクロサテライト不安定性胃癌では粘膜内での多様性、HLAクラスI発現低下の面から、癌細胞が宿主の免疫を回避する仕組みを明らかにした。染色体不安定性胃癌では胎児消化管上皮類似癌、またゲノム安定性胃癌ではRHOA遺伝子変異癌およびCLDN18-ARHGAP融合遺伝子陽性癌をそれぞれのサブグループとして同定し、その特質を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌の発生にはピロリ菌の慢性感染、慢性炎症が重要な役割を果たしているが、発生する胃癌は多様である。従来、組織像から腸型、びまん型に二大別して論じてきたが、胃癌個別化医療という観点からは不十分であった。本研究では分子機序に基づく病理学により、分子型の染色体不安定性胃癌の中に胎児消化管上皮類似癌、ゲノム安定性胃癌の中にRhoA遺伝子変異癌、融合遺伝子陽性癌というサブグループを同定し、特質を解明した。またEBV陽性胃癌、マイクロサテライト不安定性胃癌では免疫回避機構を明らかにした。本研究により、分子型による胃癌病理学の有効性を示し、個別化医療の基盤となる胃癌病理学研究の方向性を定めることができた。

研究成果の概要(英文)：To promote precision medicine of gastric carcinoma (GC), we studied pathological characteristics of four molecular subtypes of GC (EBV-positive GC, microsatellite instable GC, chromosome instable GC, and genomically stable GC), which were recently proposed by the international genome research group (TCGA).

The mechanisms by which cancer cells escape from the host immune system have been clarified in EBV-positive GC (viral copy numbers, expression and gene amplification of PD-L1, regulation of dendritic cells via exosomes and maintenance of cancer stemness were studied) and in microsatellite instable GC (intramucosal multi-clonality and lost expression of HLA class I).

Chromosome instable GC and genomically stable GC respectively include potentially distinct subgroups. We identified and characterized the following subgroups, fetal gastrointestinal epithelium-like GC in the former, and RHOA-mutated GC and CLDN18-ARHGAP fusion gene-positive GC in the latter subtype of GC.

研究分野：人体病理学

キーワード：胃癌 病理学 分子型 遺伝子異常 癌微小環境 癌幹細胞 多様性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃癌の発生にはピロリ菌の慢性感染、ならびに慢性炎症が重要な役割を果たしているが、発生する胃癌は様ではなく、組織像は多様多彩である。従来、胃癌を組織像から腸型、びまん型に二大別して論じてきたが、胃癌の個別化医療(precision medicine)という観点からは不十分であった。一方、これまでの研究により、胃癌には特徴的なサブタイプがあることが明確になってきた。とくに2014年に発表されたthe Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Groupの研究[Nature, 2014, 513:202]では、特徴的なゲノム異常に基づき、4つの分子型に分類することが提唱された。EBウイルス陽性 (EBV) 胃癌、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instable, MSI) 胃癌、染色体不安定性 (chromosome instable, CIN) 胃癌、ゲノム安定性 (genomically stable, GS) 胃癌である。

胃癌が多様な組織像をとるのは、腸型、びまん型ともそれぞれの進行に伴って遺伝子異常が蓄積してサブクローンが生じるため、あるいは進行に伴って間質間葉系細胞との相互作用による、とこれまで考えられてきた。しかし胃癌の中に明確な分子型があることが明らかになってきたことから、胃癌病理の複雑性の中には、分子型内での多様性、さらに型内に特徴的なサブグループが存在している可能性、という二つの事象が混在していることになる。

胃癌における個別化医療を推進するためには、多数例を占めているCIN胃癌、およびGS胃癌の中に特徴的なサブグループを見出すとともに、各分子型での進展に伴う癌細胞の多様性の獲得機構を解明し、胃癌病理学を再構築する必要がある。

2. 研究の目的

胃癌の多様性を解明するため、特にCIN胃癌、GS胃癌の中に特徴的なサブグループが存在しないか、検討を行う。さらに各胃癌分子型について、進展に伴う遺伝子異常と形態多様性、間質間葉系細胞との相互作用という二つの観点から病理学的検討を行う。以上の分析を通じて、個別化医療推進の基盤となる胃癌病理学の再構築を目指す。

3. 研究の方法

これまでに蓄積された胃癌組織ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) 標本、組織マイクロアレイ、ならびに凍結切片を用いて、免疫組織化学、in situ hybridization (ISH)、Fluorescent in situ hybridization (FISH) などの病理形態学的検討を行った。また必要に応じて、組織標本からマクロ、ミクロダイセクションによって得られた微小組織のDNA、RNA抽出を行い、分子病理学的な解析を行った。

EBV胃癌を含む種々の胃癌培養細胞株、ならびに胃癌細胞株に遺伝子改変EBウイルスを人工的に感染させたEBウイルス感染胃癌細胞株などを用い、細胞生物学的解析とともに、SCID、ヌードマウスへの移植実験を行った。また、EBウイルス潜在期タンパクLMP2A、EBNA1を胃壁細胞特異的に発現させたトランスジェニックマウス、胃癌、胃炎モデルマウスを用いて解析を行った。

4. 研究成果

4つの分子型ごとに得られた結果を述べる。

(1) EBウイルス陽性 (EBV) 胃癌

この分子型はEBウイルス感染細胞がクローナルに増殖した腫瘍であり、他の分子型に比べ、比較的均一であると考えられている。

ウイルスコピー数 (Nakayama et al. 2019, PLoS One): EBウイルス感染による腫瘍では、一般にウイルスDNAは核内で環状となり、細胞分裂に同調してウイルスDNAも分配され、コピー数が一定数に維持される。EBV胃癌では癌組織内にリンパ球など炎症細胞浸潤が多いことから、in vivoでコピー数の意義についてこれまで十分な検討が行われていなかった。

我々はFFPE胃癌組織からDNAを抽出し、EBウイルスのEBNA1を標的にqPCRを行った結果を癌細胞数カウントで補正することにより、EBウイルスのコピー数を算定した (EBV-CN)。また、組織切片上でウイルス全ゲノムを用いたFISHによる直接的コピー数算定 (図1) を行い、両者の結果がコピー数40まで直線的に相関することを確認した上で、43例のEBV胃癌でEBV-CNを求めた。この結果、EBウイルスゲノムが癌細胞1個当たり1.2-185コピー、中央値は9.9コピーであることが明らかになった。

さらに、EBV胃癌ではコピー数が高い群 (>10, n=21) でPD-L1の発現が高い症例が多く (P=0.015)、予後も悪いことを見出した (P=0.041)。これらの結果は、ウイルスゲノムの存在が癌細胞の維持、進展に関与していることを示している。PD-L1発現との関係については不明であるが、ウイルス潜在期遺伝子産物の増加を介して発現に関与している可能性がある。予備的な検討では、EBV胃癌細胞株ではコピー数により遺伝子産物の量に差が認められた。

EBV胃癌におけるPD-L1発現と遺伝子増幅 (Saito et al. 2017, Mod Pathol): TCGAの解析ではEBV胃癌に特徴的な遺伝子異常として、10%に9番染色体上のPD-L1遺伝子の増幅があることが報告された。そこでEBV胃癌におけるPD-L1発現を免疫組織化学的に検討するとともに、PD-L1遺伝子増幅をFISHで検討した。陽性細胞数5%以上の症例は33/96例 (34%) で、EBウイルス陰性胃癌では6/136例 (4%) であった。

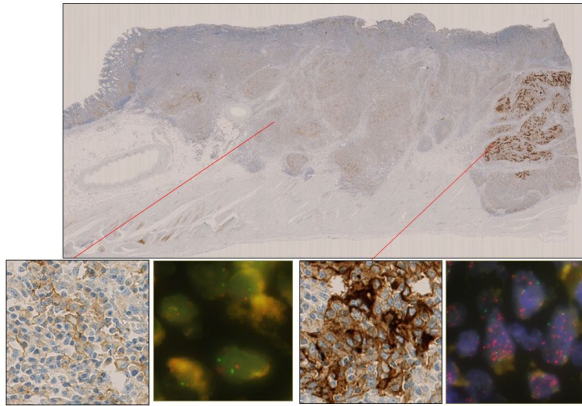


図1 EBウイルス関連胃癌におけるPD-L1発現と遺伝子増幅

上段は一切片中のタンパク発現が不均一であることを示している。下段は各々の部位のタンパク発現、およびFISHによる陽性シグナル(赤)を示す(青は9番染色体セントロメア)。

得免疫であるCD8+T細胞, FoxP3+細胞浸潤数との有意な関係は見られなかったが, 腫瘍免疫の鋭敏な指標とされている‘CD8+/FoxP3陽性細胞比’が, CD47低発現・陰性症例に比べ有意に低下していた($p=0.021$)(図3)。CD47が獲得性腫瘍免疫の抑制にも働いていることを示している。実際, CD47陽性のEBV胃癌では, 全生存率, 無病生存率において予後も悪いことが判明した($P=0.013, 0.011$)。

腫瘍形成促進的に働く腫瘍関連マクロファージ(TAM)についてCD204を指標として免疫組織化学的に検討すると, EBV胃癌では陰性胃癌に比べTAMの浸潤が少ない(Ichimura et al. 2016)が, TAM浸潤とCD47陽性細胞との関係は認められなかった。この事実から, EBV胃癌ではCD47の発現は自然免疫の防御よりは獲得免疫の抑制に働いている可能性が考えられた。

また, EBV胃癌細胞のPD-L1発現とCD47発現には有意な関係がみられなかった。すなわち, 両者に対する治療が独立して有効性を発揮し得ることが期待される。

エクソソームによる微小環境制御(Hinata, Kunita et al. 投稿準備中): EBV胃癌で, 特殊な微小環境が形成されるメカニズムについて, 胃癌細胞から放出されるエクソソームに着目した。微小環境中に放出されたエクソソーム内にはmicroRNAが含まれ, エクソソームが間質細胞に取り込まれた後, microRNAが細胞内で安定的に働いて間質細胞の機能を調整すると考えられる。我々は, EBV胃癌ではEBウイルス感染により癌細胞のmicroRNA異常が起こり, 上皮間葉転化が誘導され(Shinozaki et al. 2010, Cancer Res 70:4719), EBウイルス自身のmicroRNAであるBART4-5pによって感染細胞のアポトーシスを抑制する(Shinozaki-Ushiku et al. 2015, J Virol)など, 腫瘍細胞, EBウイルス双方のmicroRNAが腫瘍形成に重要な役割を果たしていることを示してきた。

EBV胃癌培養細胞株, ならびにEBウイルス感染前後の胃癌細胞株培養液から, 超遠心法によってエクソソームを単離し, エクソソームに含まれるmicroRNA, タンパクを解析した。細胞中の宿主microRNAとエクソソームに含まれるmicroRNAのプロファイルには大きな違いがあり, EBV胃癌特異的なmicroRNA候補を同定した。一方, EBウイルス由来microRNAでは, プロファイルはほぼ同一であった。

さらに, 単離したエクソソームを用いて樹状細胞の成熟への影響を調べたところ, EBウイルス感染胃癌細胞株と親株のエクソソームの働きに顕著な違いがみられた。

癌幹細胞性(Yasui et al. 投稿準備中): EBV胃癌における癌幹細胞性について検討を加えた。EBV胃癌培養細胞SNU719, YCCEL1において7分子の癌幹細胞マーカー候補を検討したところ, CD44v6, CD44v9が有望であった。その上で, EBウイルス感染胃癌細胞株においてCD44v6/v9ダブル陽性細胞分画が顕著に増加することを確認した。さらにCD44v6/v9ダブル陽性細胞に癌幹細胞が濃縮されていることを, in vitroスフェロイド形成実験, in vivoでのヌードマウス皮下移植による腫瘍形成実験によって証明した。また, CD44v6/v9ダブル陽性細胞によってヌードマウスに形成された腫瘍を分析した結果, CD44v6の発現に差のある集団が改めて生じていることが判明した。

種々の阻害剤下でのスフェロイド形成能の変化を解析することにより, EBV胃癌の癌幹細胞維持にNF κ Bシグナル伝達経路が関与していること, またLMP2A遺伝子導入胃癌細胞での検討により, ウイルス側の因子としてLMP2Aが働いていることを示すことができた。

EBウイルス潜在期タンパクLMP2Aの果たす役割(Kunita, Ichimura et al. 投稿準備中): これまで, EBウイルス潜在期タンパクLMP2AがEBV胃癌の発生に重要な役割を果たしていることを報告してきた(Hino et al. 2008, Cancer Res 68:1427, Hino et al. 2009, Cancer Res 69:2766)。LMP2Aによる発癌メカニズムを明らかにすることで, EBV胃癌特異的な治療法を

一方, 遺伝子増幅はEBV胃癌の11%にみられたが, すべて遺伝子発現のある癌細胞の一部に認められ, 発現強度の増強を伴っていた(図1)。発現亢進に関しては, 腫瘍間質中のインターフェロン γ が癌細胞でのPD-L1発現を誘導している可能性がある。また発現上昇という選択圧により遺伝子増幅クローンが生じ, 増殖するものと考えられた。

なおEBV胃癌では, PD-L1発現陽性症例は陰性症例と比べ, 全生存率, 無病生存率, ともに有意に予後不良であった($P=0.0498, P=0.007$)。

腫瘍微小環境の特徴(Abe et al. 2017, Virchows Arch, Ichimura et al. 2016, Hum Pathol): EBV胃癌における腫瘍間質にはCD8+T細胞の浸潤が顕著である。一方, 自然免疫で“do not eat me” signalを表出するCD47の発現が腫瘍細胞で高い症例がみられた(8/29例)。高発現症例では, 獲

開発できる可能性がある。

LMP2A を胃特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、胃発癌および胃炎症マウスとの交配によって胃発癌が促進することを見出した。

(2) マイクロサテライト不安定性 (MSI) 胃癌

ミスマッチ修復酵素MLH1, PSM2, MLH2, MLH6の4タンパクに対する免疫染色を行い、いずれかの発現が消失している症例を選んだ (ミスマッチ修復酵素発現欠失胃癌, mismatch repair deficiency, MMRD胃癌)。さらにマイクロサテライト解析 (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27) を行い、マイクロサテライト不安定性が確認できた症例をMSI胃癌として解析した。我々の検討では、MMRD胃癌61例中MSI胃癌は60例であった。

遺伝子異常蓄積過程の解析 (Iwasaki et al. 投稿準備中): MSI-H胃癌60例について、EBV胃癌44例を対照として、SWI/SNF complex構成タンパクのARID1Aの発現を免疫組織化学的に検討し、発現欠損を指標に組織内不均一性について解析した。

ARID1A発現が部分的に一か所以上欠損している症例は、MSI胃癌、EBV胃癌のいずれでも半数に認められ、頻度に差は見られなかった。しかしMSI胃癌では早期癌の段階で欠損領域が狭く、多発する傾向があり、進行癌への進展とともに完全欠損する例が増加していた。一方、EBV胃癌では早期癌の段階から完全欠損する例がみられ、進行癌での頻度と同一であった。MSI胃癌ではARID1A遺伝子異常がindel型でミスマッチ修復異常により生じているのに対し、EBV胃癌ではnonsense変異が主体であった。遺伝子異常の出現の時期、様式の違いが、癌組織内での不均一性の出現様式の違いとなって現れていると考えられた。MSI胃癌では、粘膜内のクローン多様性によって、進展に相対的に有利なクローンを生み出している可能性がある。

免疫回避機構 (Iwasaki et al. 投稿準備中): MSI胃癌ではHLA class Iの発現低下が高頻度で、PD-L1発現亢進は稀であった。EBV胃癌では両者の頻度は逆で、これと対照的であった。なお、間質に出現するPD-L1陽性細胞の頻度については前述のSaito et al. 2017, Mod Patholで検討しているが、EBV胃癌、MSI胃癌ともに50%程度であった。

(3) 染色体不安定性 (CIN) 胃癌 (腸型胃癌)

胎児消化管形質を発現するサブグループの同定 (Yamazawa et al. 2017, Am J Surg Pathol): CIN胃癌については、TCGAの解析では遺伝子異常の面からは明確なサブグループの設定が困難であった。そこで、従来からαフェトプロテイン産生胃癌に代表される胎児期消化管上皮への類似性を示すサブグループを抽出することにした。

SALL4, GPC3, CLDN6, AFPのタンパク発現のパターンにより3群に分類することが可能で、実際に胃癌386例を分類すると、Group1 (SALL4⁺⁺/GPC3⁺/CLDN6⁺/AFP⁺)の胎児形質発現胃癌が93例、胃癌の24%を占めていた (図2)。ほとんどの症例で組織型は腸型、進行胃癌であり、予後の悪い一群を形成していた。またこれらの症例では、p53発現異常の頻度が51%と高率であった。

胎児形質は成人の組織では発現していないことから、腫瘍マーカーとして、また治療標的として有用であり、今後このサブグループを胎児消化管類似胃癌として分類し、特異的な治療を開発していくのが適切であろう。また、このサブグループは癌細胞のリプログラミングによって発生したものと考えられ、詳細な機構の解明により癌退縮につながる治療法を開発できる可能性がある。

HER2 遺伝子増幅の不均一性 (Matsusaka et al. 2016, PLoS One): CIN胃癌 (腸型胃癌)の中にはHER2遺伝子増幅がみられるものが比較的多い。少数例ではあるが、HER2遺伝子増幅の癌組織内分布を免疫組織化学、HER2/CEP17 DISH (dual color in situ hybridization), HER2/CEP17 digital PCRで検討した。免疫組織化学の結果とDISH, digital PCRの結果は対応していた。同一の癌組織内に増幅、非増幅クローンが存在するが、増幅クローンは内腔側からのアクセス可能な分布をしていた。これは生検によってもHER2増幅を検出しようことを示している。

粘膜内腫瘍におけるサブグループ (Rokutan et al. 2019, J Pathol, 247:494): CIN胃癌 (腸型胃癌)では、発生初期に胃粘膜内腫瘍 (gastric intramucosal neoplasm, GIN)を経ると考えられる。GINの遺伝子異常を解析することにより、浸潤癌に進展していく過程を追跡することが可能である。国立がんセンター六反、柴田先生との共同研究により、次世代シーケンサーで深い深度で癌のドライバー遺伝子を解析した。1)GINは主にAPC変異型、TP53変異型、その他の3群に分類されること、2)TP53変異型が微小な段階から浸潤癌に進展すると考えられること、3)APC変異型は粘膜内にとどまる傾向が強いこと、を示すことができた。

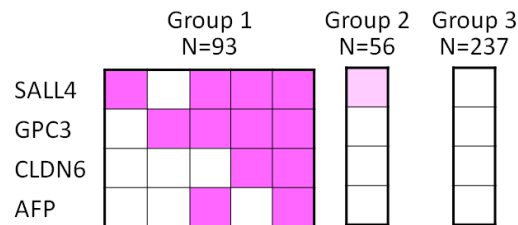


図2 胎児消化管形質の発現による胃癌グループ化

(4) ゲノム安定性 (GS) 胃癌 (びまん型胃癌)

RHOA変異胃癌 (Kakiuchi et al. 2014, Nature Genet, Ushiku et al 2017, Gastric Cancer) : 東京医科歯科大学 (当時) 石川俊平先生, 先端技術研究所油谷先生のグループとの共同研究で, GS胃癌の25%にRHOA遺伝子変異を同定した。当初は, 変異にhot spotがあること, 変異遺伝子導入により三次元培養で腫瘍形成が促進すること等から, 機能獲得型の変異であると予想された。現在, 変異RHOAにより下流のRho associated kinase, ROCKが活性化されないため細胞死が回避されること, すなわちROCK機能について喪失型ではあるが, 生物学的には機能獲得型として振る舞うと考えられている。

RHOA変異のあるGS胃癌22症例の臨床病理学的特徴について, RHOA野生型GS胃癌65例と比較, 検討した。RHOA変異胃癌は1) 深部浸潤巣に比して粘膜内病変の比較的大きな3型病変が多く, 2) 高頻度に管状腺癌成分が並存し, 3) 粘膜辺縁では浸透性浸潤 (permeative infiltration) を示すという特徴が明らかになった (59% vs 29%, p=0.0202)。

RHOA変異の中でもホットスポット変異 (R5Q/W, Y42C) を多数症例について検索した。FFPE切片から腫瘍病変を特異的にdissectionしてDNA抽出を行い, digital PCR法により解析した。その結果, RHOAホットスポット変異はGS胃癌123例中, R5Q/W 4例, Y42C 3例, 計7例に検出され, 腸型胃癌83例には検出されなかった。当初の報告と合わせると, RHOA変異癌の頻度はGS胃癌のおおよそ14%程度と考えられた。

RHOA変異早期胃癌4例, 進行胃癌4例の粘膜内病変と深部浸潤部等, 複数個所を解析した結果, いずれの部位, 種々の組織像成分にも変異が認められた。RHOA変異は腫瘍発生に重要な役割を有していると考えられ, RHOA変異胃癌としてサブグループ化するのが妥当であると考えられた。

CLDN18-ARHGAP融合遺伝子陽性胃癌 (Tanaka et al. 2018, Oncotarget) : TCGA 研究で明らかになった CLDN18-ARHGAP融合遺伝子 (CLAG) を有する胃癌の特徴を明らかにするため, FFPE 標本から RNA を抽出し RT-PCR によるスクリーニングを行った。CLAG 陽性胃癌は, GS 胃癌 172 例中 22 例 (13%), 腸型胃癌 72 例中 4 例 (6%) に認められた。CLAG 陽性 GS 胃癌の融合遺伝子の内訳は, CLDN18exon5 に対して ARHGAP26exon12 (n=20), ARHGAP26exon10 (n=1), ARHGAP6exon2 (n=1)であった。CLDN18 切断点をはさむ probe による FISH により, 全例で 10-48%の癌細胞に split signal を確認した。

CLAG 陽性 GS 胃癌では, 免疫組織化学的に CLDN18+で, 半数で ARHGAP-membrane+の形質を示した。E-cadherin の発現がほとんどの症例で保たれており (19/21), CLAG 陰性例で発現消失が 3 分の 1 に見られるのと対照的であった (16/44) (p=0.036)。

GS 胃癌の中で CLAG 陽性胃癌は, 陰性胃癌に比べ径が大きく, リンパ節転移, 遠隔転移の頻度が有意に高かった。とくに遠隔転移は 60 歳未満の症例に多いため, 60 歳未満, 60 歳以上でサブグループ解析を行ったところ, 悪性指標, 遠隔転移との関係は 60 歳未満の群でのみ認められた。CLAG 陽性胃癌に関する TCGA データを解析したところ, 60 歳未満で発現が顕著に上昇している 11 分子の中に RHOA 経路に関係する分子 CA9 が含まれていた。自験例において免疫組織化学的に 60 歳未満例で CA9 の発現が有意に高いことを確認した。

NLRP3 発現 (Saito et al. 投稿準備中) : インフラマソーム関連分子として知られている NLRP3 に着目して, 胃癌における発現を検討したところ, GS 胃癌においてのみ予後不良因子となることを見出した。胃癌培養細胞株を用い, NLRP3 がインフラマソーム機能とは別個に細胞遊走を促進することを示した。

癌関連線維芽細胞 (Kunita, Morita et al. 2018, Sci Rep) : 癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) については, 胃癌で microRNA 産生 CAF が胃癌進展に密接に関係していると報告されている [Uozaki et al.2014, Histopathology, 65:775]。癌腫は異なるが, 肺腺癌において miR21 陽性 CAF が腺癌の進展を促進する機構について解析を行ったところ 癌細胞からの TGFβにより CAF が誘導されるとともに miR-21 の発現が亢進すること, calumenin 分泌を介して癌細胞の増殖能を高めることを明らかにした。

(5) まとめ

TCGA の提唱する 4 つの分子型のうち, CIN 胃癌では胎児消化管上皮類似癌, GS 胃癌では RhoA 変異癌, ならびに CLAG 陽性胃癌のサブグループが存在することを示した。また, 各分子型内の不均一性は, 遺伝子異常の発生様式 (EB, MSI 胃癌), 発現亢進から遺伝子増幅 (EB 胃癌), 癌幹細胞の多方向分化 (EB 胃癌) などの機序に基づいていることが明らかになった。また, 分子型ごとに特徴的な上皮間質相互作用があること (EB, MSI, GS 胃癌), サブタイプによっては年齢の影響を強く受ける可能性を示した。一連の研究により, 胃癌個別化医療の基礎となる病理学的知見を蓄積することができ, また, 分子型ごとの治療標的候補を同定した。今後, 胃癌・胃オルガノイドなど, 発生から進展に至る過程を三次元的に再現できる系を構築するなどにより, 個別化医療に向けた精密な胃癌病理学の構築を進めていく必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

Nakayama A, Fukayama M (9 名中 9 番目). Viral loads correlate with upregulation of PD-L1 and worse patient prognosis in Epstein-Barr Virus-associated gastric

carcinoma. PLoS One, 査読有, 2019, 14:e0211358.
DOI: 10.1371/journal.pone.0211358
Tanaka A, Fukayama M (8 名中 8 番目). Frequent CLDN18-ARHGAP fusion in highly metastatic diffuse-type gastric cancer with relatively early onset. Oncotarget, 査読有, 2018, 9:29336-50, 2018
DOI: 10.18632/oncotarget.25464
Kunita A, Morita S, Fukayama M (8 名中 8 番目). MicroRNA-21 in cancer-associated fibroblasts supports lung adenocarcinoma progression. Sci Rep, 査読有, 2018, 8:8838
DOI: 10.1038/s41598-018-27128-3
Abe H, Fukayama M (11 名中 11 番目). CD47 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: coexistence with tumor immunity lowering the ratio of CD8(+)/Foxp3(+) T cells. Virchows Arch, 査読有, 2018, 472:643-51
DOI: 10.1007/s00428-018-2332-2
Yamazawa S, Fukayama M (11 名中 11 番目). Gastric cancer with primitive enterocyte phenotype: An aggressive subgroup of intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol, 査読有, 2017, 41:989-97
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000869
Saito R, Fukayama M (6 名中 6 番目). Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1(+) immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. Mod Pathol, 査読有, 2017, 30:427-33
DOI: 10.1038/modpathol.2016.202
Matusaka K, Fukayama M (13 名中 13 番目). Tumor content chart- assisted HER2/CEP17 digital PCR analysis of gastric cancer biopsy specimens. PLoS One, 査読有, 2016, 11:e0154430
DOI: 10.1371/journal.pone.0154430
Ushiku T, Fukayama M (8 名中 8 番目). RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. Gastric Cancer, 査読有, 2015, 19:403-11
DOI: 10.1007/s10120-015-0493-0
Kakiuchi M, Fukayama M (22 名中 20 番目). Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet, 査読有, 2014, 46:583-7
DOI: 10.18632/oncotarget.25464

〔学会発表〕(計 27 件)

深山正久. 消化器病学と病理学の接点. 胃癌病理学を考える, 第 104 回日本消化器病学会総会, 2018/4/19-21, 東京

〔図書〕(計 5 件)

石川俊平, 深山正久: 発癌メカニズム update. 腫瘍病理鑑別診断アトラス「胃癌」第 2 版 (深山正久, 大倉康男編) 2015, 12-20. 文光堂 (総ページ 308 頁)

〔その他〕

ホームページ等: <http://pathol.umin.ac.jp/w/chronology/professor/fukayama/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 牛久 哲男

ローマ字氏名: USHIKU, Tetsuo

研究協力者氏名: 牛久 綾

ローマ字氏名: USHIKU, Aya

研究協力者氏名: 阿部 浩幸

ローマ字氏名: ABE, Hiroyuki

研究協力者氏名: 国田 朱子

ローマ字氏名: KUNITA, Akiko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。