

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03749

研究課題名(和文) エクソソーム・腸内細菌叢解析による癌宿主連環制御に基づく食道・胃癌分子治療開発

研究課題名(英文) Development of Molecular Therapy for Esophageal and Gastric Cancer Based on Cancer Host Linkage Regulation by Analysis of Exosomes and Intestinal Microbiota

研究代表者

松原 久裕 (Matsubara, Hisahiro)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20282486

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌における癌特異的ゲノム変異、発現量の異なる遺伝子群および遺伝子制御に関わる領域のエピジェネティックな差異ならびに血漿中のエクソソーム、cell free DNAを解析しその差異を明らかにした。

食道癌の腸内細菌叢の解析では腸内Lactobacillaceaeが化学放射線治療効果と有意に相関した。また、PD-1, PD-L1, PD-L2が腫瘍局所の発現と血中の値が相関することを証明した。さらにHIF1によりWnt/ $\beta$ -catenin経路が活性化され、癌の進行に関与することを明らかにした。IV期胃癌患者では血中PD-L1が高値であり、悪液質状態および術後無再発生存との関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集学的治療により予後向上が認められるようになった現在においても治療に難渋する高度進行食道癌、胃癌再発例・手術不能例を中心に、次世代シーケンサーを利用し血漿におけるcell free DNA、原発巣およびリンパ節転移における遺伝子配列とその変異、さらに腸内細菌叢の検索を行い、血液中のエクソソームの解析を行った。治療に繋がる食道癌、胃癌における癌転移機構の解明に寄与する結果が得られた。腸内細菌も癌の転移・再発に関与し、個々の状態にあった適切な治療を行う個別化医療の一助となる新たな分子の解明を通じ、宿主と癌の連環を明らかにすることによる新たな分子治療が今後展開される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed cancer-specific genomic mutations in esophageal cancer, epigenetic differences in gene expression and gene regulation, exosomes in plasma, and cell free DNA to clarify the differences. Analysis of the intestinal microbiota of esophageal cancer patients revealed that Lactobacillaceae in the intestine was significantly correlated with the response to chemoradiotherapy. We also demonstrated that the expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 at the tumor site correlated with their blood levels. Furthermore, we demonstrated that HIF1 activates the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, which is involved in cancer progression, and that patients with stage IV gastric cancer have higher levels of PD-L1 in the blood, which is associated with cachexia status and postoperative recurrence-free survival.

研究分野：消化器外科

キーワード：エクソソーム 腸内細菌叢 食道癌 胃癌 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

食道癌は近年の集学的治療の進歩により予後は向上してきたが、未だ高度進行症例、手術不能症例、再発症例の治療には難渋している。また、胃癌においても手術不能症例、再発症例の治療は同様に難しく、新たな治療開発が必要とされている。また、次世代シーケンサーの開発、進歩により遺伝子配列の解明はより容易になり、その速度も著明に改善されている。非常に高速で安価に全ゲノム塩基配列が明らかにできる時代が到来し、この時代を見据え、消化管癌ゲノム解析による新たな分子治療開発を行うことは医薬品の輸入超過が年間数兆円を超えようとする日本では緊急性を持ち推進する必要欠くべからざる研究である。

これまで食道扁平上皮癌での全ゲノム塩基配列の解析を進め、食道扁平上皮癌におけるエクソームシーケンスにより、TP53 の変異が最多であり 80% を超える極めて高い頻度である事を解明し、次いで ZNF750 に変異が多いことを確認している。さらに化学放射線治療における治療効果を予測する有用なバイオマーカーであることを明らかにした。同時に食道癌治療の有用な予後予測因子であることも明らかにしている。マウスモデルにおける *in vivo* での検討ではエクソームの血液中を含め全身での挙動評価を可能にした。食道癌切除標本の解析では CD63 は癌部において非癌部に比し濃染し、陽性群では陰性群に比して有意に予後不良であった。さらに血漿中エクソーム量の検討では健常群ではほぼ一定であるのに対し、食道癌患者血漿では健常群の 2 倍以上となる例を認め、新たなバイオマーカーとしての有用性が示されている。

また、これまで血中 microRNA の食道癌における治療効果予測、予後予測因子としての解明を進めてきている。

## 2. 研究の目的

食道癌においては次世代シーケンサーによる全ゲノム、全エクソン解析により得られる知見は非常に興味深く、現在がん研究で注目されている癌幹細胞の解明などに極めて有用である。本研究ではゲノムのシーケンス解析に加え、エクソームと血液中の cell free DNA の関連性の解析を中心にトランスクリプトーム解析および含めたエピジェネティック制御解析も合わせて行い、必要に応じプロテオーム解析を組み合わせこれらの知見を包括的に解析する。転移機序解明に対してこれらの包括的解析が本研究の最も独創的な点である。転移における細胞間伝達物質としてのエクソームを中心として、これらの異なるアプローチを合わせて、統合的な理解を試みることは解析手法としても極めて独創的である。本研究により食道癌・胃癌を中心に難治性消化管癌の浸潤、転移、抗癌剤などの感受性に関連する遺伝子を同定することにより、個々人に合わせた治療法の開発が期待できる。そのためこれらの遺伝子の解析、エピジェネティクス制御の解析は今後の新たな癌治療開発において大きな波及効果を認め、癌の個別化治療、遺伝子診療、precision medicine を進めていく上でたいへん重要なツールとなる。今回、転移における細胞間伝達物質としてのエクソーム、cell free DNA と腫瘍免疫との関係性についても解明を進める。このようなアプローチで immune checkpoint inhibitor の有用性にて解析を進めた研究は少なく極めて独自性が高い。すでに組織ではなく血液中の PD-L1 が食道癌治療の予後を反映することを明らかにしており、これらの分子とエクソーム、cell free DNA の関連性についての研究も極めて独自性が高い。

## 3. 研究の方法

集学的治療により予後向上が認められるようになった現在においても治療に難渋する高度進行食道癌、胃癌再発例・手術不能例を中心に、原発巣およびリンパ節転移における遺伝子配列とその変異に加え腸内細菌叢の検索を行い、癌の進行、転移に重要な役割を果たしている報告もある血液中のエクソームとの比較解析を行う。これまで食道癌での遺伝子配列とその変異をエクソームシーケンスにより明らかにしており、胃癌でも同様に解析を進める。

食道癌切除標本ならびに転移リンパ節から癌特異的ゲノム変異、発現量の異なる遺伝子群および遺伝子制御に関わる領域のエピジェネティックな差異ならびに血漿中のエクソーム、cell free DNA を同様に解析しその差異を明らかにする。さらに胃癌でも同様の検討を進め、原発巣、転移巣での遺伝子変異の変化、その頻度の有無、部位について解明を行い、食道癌・胃癌の浸潤、転移に関する遺伝子群を膨大な網羅的解析データのバイオインフォマティクス解析の手法を用いて明らかにする。正常食道粘膜との対比により発がんに関する遺伝子群の解析も行う。癌特異的なゲノム変異、発現遺伝子群およびエピジェネティックな変異を網羅的に検索し、これら性質のことなるデータを包括的に解析する。SNP アレイでは検出できなかったゲノム変異から疾患の原因となる変異の同定が可能であり、トランスクリプトーム解析では新規

転写産物や融合遺伝子の検出も可能となる。

同時にヒストンのアセチル化、miRNA などと共にエクソソームのエピジェネティクス制御についても解析することにより、癌転移機構の解明を中心に行う。腸内細菌も癌の転移・再発に関与するものが報告され非常に注目されている。これらの研究を通して個々の状態にあった適切な治療を行う個別化医療の一助となる新たな分子の解明を通し、宿主と癌の連環を明らかにすることによる新たな分子治療を提案する。また、これまでに作成した可視可エクソソームの手法を利用し、*in vivo* 転移モデルにおいてもエクソソーム、cell free DNA を解析しその差異を明らかにすることにより、転移巣形成における両者の役割、関連を明らかにする。さらに現在新たな癌治療法の柱として注目されている immune checkpoint に関与する PD-1, PD-L1, PD-L2 など分子についてもこれまでの血液中の PD-1, PD-L1, PD-L2 など分子の測定に加え、同様な手法を用いて関連を解析し、新たなバイオマーカーを確立する。

さらに血清タンパクのみならずエクソソームのプロテオーム解析、腸内細菌叢の解析を加えることにより術前治療による抗癌剤、重粒子線、通常の放射線に対する感受性および腫瘍免疫との関連について解明し、新たな効果予測可能なバイオマーカーについて明らかにする。腸内細菌の解析は、上記エクソソーム解析結果との関連を検索することや解析そのものに Bayes 理論による機械学習をベースとした AI (人工知能による機械学習) を用いて非線型解析、すなわち単純(実装も簡単)かつ強力な解析を行うことで精度の高い解析が行える。

#### 4. 研究成果

食道癌切除標本ならびに転移リンパ節から癌特異的ゲノム変異、発現量の異なる遺伝子群および遺伝子制御に関わる領域のエピジェネティックな差異ならびに血漿中のエクソソーム、cell free DNA を同様に解析しその差異を明らかにし、解析を進めた。同様に食道癌、胃癌における腸内細菌叢の解析に関しても継続し進めた。食道癌において約 60 例の腸内細菌叢と予後、化学放射線治療との効果を検討した。その結果、腸内 Lactobacillaceae が化学放射線治療効果と有意に相関し、効果予測の可能性に関し明らかにした。

また、食道癌、胃癌とも血液中の PD-1, PD-L1, PD-L2 など分子の測定を進め、食道癌において血液中の PD-L1 が食道癌治療の予後を反映することを明らかにしてきたが、腫瘍局所の発現と血中の値が相関することを証明した。胃癌培養細胞において IFN $\gamma$  が PD-L1 の発現を増強することを確認しており、IV 期の胃癌患者において健常者に比し血中の PD-L1 が高値であることを確認できた。この sPD-L1 が悪液質状態と関連し、さらに術後無再発生存との関連を明らかにした。

また、胃癌細胞においてアミノ酸を輸送するトランスポーター(LAT-1)を抑制する薬剤(JPH203)によりその増殖能が抑制されることを明らかにした。新たな分子標的薬の候補として期待される。

食道癌細胞から分泌されたエクソソームにより細胞の遊走能が増強すること、高濃度の暴露では細胞周期の抑制、増殖能を抑制する遺伝子群を抑制、アクチン線維の伸張、細胞骨格を変化に関与する遺伝子群の発現増強をこれまで確認した。さらに食道癌では低酸素状況で誘導される HIF1 $\alpha$  により Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が活性化され、癌の進行に関与することを明らかにした。

一方、食道扁平上皮癌において癌幹細胞マーカーの報告もある ALDH-1 を発現している細胞が抗がん剤、放射線の両方に抵抗性を示すことを明らかにし、既存役の一つである抗アルコール薬である disulfiram が銅と複合体を形成し、ALDH-1 発現細胞の放射線感受性が増強することを明らかにした。

集学的治療により予後向上が認められる様になった現在においても治療に難渋する高度進行食道癌、胃癌再発例・手術不能例を中心に、次世代シーケンサーを利用し血漿における cell free DNA、原発巣およびリンパ節転移における遺伝子配列とその変異、さらに腸内細菌叢の検索を行い、血液中のエクソソームの解析を行った。その結果、治療に繋がる食道癌、胃癌における癌転移機構の解明に寄与する知見が得られた。腸内細菌叢も癌の転移・再発に関与していることを明らかにした。これらの結果から、個々の状態にあった適切な治療を行う個別化医療の一助となる分子が解明され、宿主と癌の連環を明らかにすることによる新たな分子治療が今後展開されることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19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 Mizumachi R, Hayano K, Hirata A, Ohira G, Imanishi S, Tochigi T, Isozaki T, Kurata Y, Ikeda Y, Urahama R, Toyozumi T, Murakami K, Uesato M, Matsubara H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Development of imaging biomarker for esophageal cancer using intravoxel incoherent motion MRI.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 844-850
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-021-00851-z.	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 Watanabe H, Hayano K, Ohira G, Imanishi S, Hanaoka T, Hirata A, Kano M, Matsubara H	4. 巻 66
2. 論文標題 Quantification of Structural Heterogeneity Using Fractal Analysis of Contrast-Enhanced CT Image to Predict Survival in Gastric Cancer Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 2069-2074
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10620-020-06479-w.	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 Otsuka R, Sakata H, Murakami K, Kano M, Endo S, Toyozumi T, Matsumoto Y, Suito H, Takahashi M, Sekino N, Hirasawa S, Kinoshita K, Sasaki T, Matsubara H.	4. 巻 2
2. 論文標題 SIRT1 Expression Is a Promising Prognostic Biomarker in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagn Progn.	6. 最初と最後の頁 126-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10086	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 Shiraishi T, Toyozumi T, Sakata H, Murakami K, Kano M, Matsumoto Y, Yokoyama M, Okada K, Kamata T, Ryuzaki T, Kinoshita K, Hirasawa S, Matsubara H.	4. 巻 100
2. 論文標題 Soluble PD-L1 Concentration Is Proportional to the Expression of PD-L1 in Tissue and Is Associated with a Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000518740	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 Yamaguchi M, Nakaoka H, Suda K, Yoshihara K, Ishiguro T, Yachida N, Saito K, Ueda H, Sugino K, Mori Y, Yamawaki K, Tamura R, Revathidevi R, Motoyama T, Tainaka K, Verhaak RGW, Inoue-I, Enomoto T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28568-2	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 Dhamodharan S, Rose MM, Chakkarappan SR, Umadharshini KV, Arulmurugan R, Subbiah S, Inoue I, Munirajan AK.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic variant rs10251977 (G>A) in EGFR-AS1 modulates the expression of EGFR isoforms A and D.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 8808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88161-3	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 Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK.	4. 巻 496
2. 論文標題 APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 104-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.10.004	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 Hirano H, Abe Y, Nojima Y, Aoki M, Shoji H, Isoyama J, Honda K, Boku N, Mizuguchi K, Tomonaga T, Adachi J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Temporal dynamics from phosphoproteomics using endoscopic biopsy specimens provides new therapeutic targets in stage IV gastric cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08430-7.	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 Muraoka S, Hirano M, Isoyama J, Nagayama S, Tomonaga T, Adachi J.	4. 巻 25
2. 論文標題 Comprehensive proteomic profiling of plasma and serum phosphatidylserine- positive extracellular vesicles reveals tissue-specific proteins.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104012.	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 Onidani K, Miura N, Sugiura Y, Abe Y, Watabe Y, Kakuya T, Mori T, Yoshimoto S, Adachi J, Kiyoi T, Kabe Y, Suematsu M, Tomonaga T, Shibahara T, Honda K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Possible Therapeutic Strategy Involving the Purine Synthesis Pathway Regulated by ITK in Tongue Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133333	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 Kubota Y, Yoshimura K, Hamada K, Hirasawa Y, Shida M, Taniguchi M, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Rare Nivolumab-associated Super Hyper Progressive Disease in Patients With Advanced Gastric Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1865-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12449	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 Ando K, Hamada K, Shida M, Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, Matsui H, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, Watanabe M, Onoue R, Tsurutani J, Yoshimura K, Tsunoda T, Kobayashi S, Wada S.	4. 巻 70
2. 論文標題 A high number of PD-L1(+) CD14(+) monocytes in peripheral blood is correlated with shorter survival in patients receiving immune checkpoint inhibitors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 337-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02686-6	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 Ohkuma R, Ieguchi K, Watanabe M, Takayanagi D, Goshima T, Onoue R, Hamada K, Kubota Y, Horiike A, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, Tsurutani J, Yoshimura K, Tsuji M, Kiuchi Y, Kobayashi S, Tsunoda T, Wada S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Increased Plasma Soluble PD-1 Concentration Correlates with Disease Progression in Patients with Cancer Treated with Anti-PD-1 Antibodies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9121929	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 Kobayashi S, Hiwasa T, Ishige T, Kano M, Hoshino T, Rahmutulla B, Seimiya M, Shimada H, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K.	4. 巻 112
2. 論文標題 Anti-FIR exon2 autoantibody as a novel indicator for better overall survival in gastric cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 847-858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14767.	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 Matsumoto Y, Kano M, Murakami K, Toyozumi T, Suito H, Takahashi M, Sekino N, Shiraishi T, Kamata T, Ryuzaki T, Hirasawa S, Kinoshita K, Matsubara H.	4. 巻 111
2. 論文標題 Tumor-derived exosomes influence the cell cycle and cell migration of human esophageal cancer cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4348-4358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14660.	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 Imai Y, Chiba T, Kondo T, Kanzaki H, Kanayama K, Ao J, Kojima R, Kusakabe Y, Nakamura M, Saito T, Nakagawa R, Suzuki E, Nakamoto S, Muroyama R, Tawada A, Matsumura T, Nakagawa T, Kato J, Kotani A, Matsubara H, Kato N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Interferon- induced PD-L1 expression and soluble PD-L1 production in gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 2161-2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11757.	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 Tamura R, Yoshihara K, Nakaoka H, Yachida N, Yamaguchi M, Suda K, Ishiguro T, Nishino K, Ichikawa H, Homma K, Kikuchi A, Ueda Y, Takei Y, Fujiwara H, Motoyama T, Okuda S, Wakai T, Inoue I, Enomoto T.	4. 巻 39
2. 論文標題 XCL1 expression correlates with CD8-positive T cells infiltration and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3541-3554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1237-0.	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 Saika, A., Nagatake, T., Hirata, S.I., Sawane, K., Adachi, J., Abe, Y., Itoyama, J., Morimoto, S., Node, E., Tiwari, P., Hosomi, K., Matsunaga, A., Honda, T., Tomonaga, T., Arita, M., Kabashima, K., and Kunisawa, J.	4. 巻 35
2. 論文標題 3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, alleviates contact hypersensitivity by downregulation of CXCL1 and CXCL2 gene expression in keratinocytes via retinoid X receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 e21354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001687R.	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 Honda T, Nishio Y, Sakai H, Asagiri M, Yoshimura K, Inui M, Kuramasu A.	4. 巻 83
2. 論文標題 Calcium/calmodulin-dependent regulation of Rac GTPases and Akt in histamine-induced chemotaxis of mast cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Signal	6. 最初と最後の頁 109973 e-pub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2021.109973.	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39件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松本 泰典、加野 将之、坂田 治人、村上 健太郎、遠藤 悟史、豊住 武司、水藤 広、岡田 晃一郎、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、木下 和也、平澤 壮一郎、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 HER2 陽性胃癌の患者組織由来マウスモデル (PDX) を用いた治療後変化の検討
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 木下 和也、松本 泰典、加野 将之、村上 健太郎、坂田 治人、遠藤 悟史、豊住 武司、岡田 晃一郎、鎌田敏希、龍崎 貴寛、平澤 壮一朗、佐々木 拓馬、松原久裕
2. 発表標題 電気穿孔法を用いた胃癌由来エクソソームによる新規DDS の開発
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 鎌田 敏希、加野 将之、高橋 理彦、村上 健太郎、坂田 治人、豊住 武司、遠藤 悟史、松本 泰典、岡田 晃一郎、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、木下 和也、佐々木拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における新しいTP53 変異形式の分類とTP53 標的治療開発
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 龍崎 貴寛、村上 健太郎、加野 将之、豊住 武司、松本 泰典、鎌田 敏希、平澤 壮一郎、木下 和也、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 スキルス胃癌細胞株と患者由来腫瘍関連線維芽細胞を用いた癌-間質相互作用の解析
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 佐々木 拓馬、松本 泰典、坂田 治人、村上 健太郎、加野 将之、遠藤 悟史、豊住 武司、鎌田 敏希、龍崎貴寛、平澤 壮一郎、木下 和也、松原 久裕
2. 発表標題 常在細菌叢と腫瘍免疫に関する研究展望
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 佐々木拓馬, 松本泰典, 加野将之, 坂田治人, 村上健太郎, 遠藤悟史, 豊住武司, 平澤壮一郎, 木下和也, 松原久裕
2. 発表標題 可溶性PD-L1の胃癌予後予測バイオマーカーとしての有用性
3. 学会等名 第42回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原久裕
2. 発表標題 食道癌治療のinnovationをめざして
3. 学会等名 山梨消化器病研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊住武司, 村上健太郎, 上里昌也, 浦濱竜馬, 磯崎哲朗, 坂田治人, 早野康一, 加野将之, 松本泰典, 水藤広, 藏田能裕, 林秀樹, 松原久裕
2. 発表標題 食道扁平上皮癌に対するがん免疫療法の現状
3. 学会等名 第46回日本外科系連合学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirasawa Soichiro, Kano Masayuki, Sakata Haruhito, Hayano Koichi, Murakami Kentaro, Toyozumi Takeshi, Endo Satoshi, Matsumoto Yasunori, Okada Koichiro, Kamata Toshiki, Ryuzaki Takahiro, Kinoshita Kazuya, Sasaki Takuma, Matsubara Hisahiro
2. 発表標題 HER2 receptor expression in HER2-positive gastric cancer and with trastuzumab therapy
3. 学会等名 第66回国際外科学会日本部会総会(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 龍崎 貴寛、村上 健太郎、坂田 治人、加野 将之、遠藤 悟史、豊住 武司、松本 泰典、水藤 広、早野 康一、松原 久裕
2. 発表標題 胃癌切除症例における Claudin-2 発現の臨床病理学的検討
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 松原 久裕
2. 発表標題 食道癌に対する集学的治療の展開
3. 学会等名 湘南消化器オンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 泰典、佐々木 拓馬、加野 将之、坂田 治人、村上 健太郎、豊住 武司、水藤 広、高橋 理彦、関野 伸史、平澤 壮一朗、木下 和也、早野 康一、林 秀樹、松原 久裕
2. 発表標題 胃癌における sPD-L1 のバイオマーカーとしての有用性
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 松原 久裕
2. 発表標題 食道がんの最新知見
3. 学会等名 がん免疫療法連携セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平澤 壮一郎, 加野 将之, 松本 泰典, 村上 健太郎, 遠藤 悟史, 豊住 武司, 鎌田 敏希, 龍崎 貴寛, 木下 和也, 佐々木 拓馬, 松原 久裕
2. 発表標題 胃癌治療抵抗性の解明に向けたトラスツズマブ治療抵抗性胃癌細胞株の作成
3. 学会等名 第29回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 龍崎貴寛, 村上健太郎, 坂田治人, 加野将之, 遠藤悟史, 豊住武司, 松本泰典, 水藤広, 高橋理彦, 関野伸史, 大塚亮太, 平澤壮一郎, 木下和也, 佐々木拓馬, 松原久裕
2. 発表標題 胃癌患者由来腫瘍関連線維芽細胞は胃癌細胞のClaudin-2発現を亢進させて浸潤能を増強する
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 松原 久裕
2. 発表標題 食道癌に対する先端治療開発
3. 学会等名 第13回大宮医師会医学講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 食道癌治療の新たな展開
3. 学会等名 茨城食道癌フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 食道がんの診断と治療
3. 学会等名 千葉市医師会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 食道癌治療-最近のtopicsと治療開発-
3. 学会等名 広島食道がんセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobufumi Sekino, Masayuki Kano, Koichi Hayano, Yasunori Matsumoto, Hideki Hayashi, Hiroshi Suito, Yoshihiro Kurata, Haruhito Sakata, Masaya Uesato, Kentaro Murakami, Takeshi Toyozumi, Masahiko Takahashi, Tetsuro Isozaki, Gaku Ohira, Ryota Otsuka, Hisahiro Matsubara
2. 発表標題 Clinical and pathological study of MSI-type gastric cancer determined by MLH1
3. 学会等名 第94回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichi Hayano, Masayuki Kano, Hiroshi Suito, Yasunori Matsumoto, Yoshihiro Kurata, Takeshi Toyozumi, Tetsuro Isozaki, Kentaro Murakami, Masaya Uesato, Gaku Ohira, Hideki Hayashi, Hisahiro Matsubara
2. 発表標題 Prognostic impact of hepatic steatosis in ICI therapy for gastric cancer patients
3. 学会等名 第94回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 和也、松本 泰典、加野 将之、村上 健太郎、坂田 治人、遠藤 悟史、豊住 武司、横山 将也、岡田 晃一郎、白石 匡、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、松原 久裕
2. 発表標題 胃癌腹膜播種とエクソソームの関係性について
3. 学会等名 第92回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松下一之、石毛 崇之、太和田 暁之、宮内 英聡、瀧口 裕一、松原 久裕
2. 発表標題 外科診療におけるがん遺伝子パネル検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の有用性について
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 松本 泰典、加野 将之、坂田 治人、村上 健太郎、遠藤 悟史、豊住 武司、岡田 晃一郎、横山 将也、白石匡、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、木下 和也、松原 久裕
2. 発表標題 癌由来エクソソームと CD63 をターゲットとした食道扁平上皮癌新規治療法の探求
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 木下 和也、松本 泰典、加野 将之、村上 健太郎、坂田 治人、遠藤 悟史、豊住 武司、横山 将也、岡田 晃一郎、白石 匡、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、松原 久裕
2. 発表標題 in vitro での胃癌細胞由来エクソソームが癌細胞に及ぼす影響について
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 村上 健太郎、遠藤 悟史、豊住 武司、松本 泰典、横山 将也、岡田 晃一郎、白石 匡、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、木下 和也、松原 久裕
2. 発表標題 臨床情報と TP53 DNA 変異情報, RNA 発現量の解析に基づく食道扁平上皮癌における新規標的治療開発
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 鎌田 敏希、加野 将之、高橋 理彦、村上 健太郎、坂田 治人、豊住武司、遠藤 悟史、松本 泰典、岡田 晃一郎、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、木下 和也、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における新しい TP53 変異形式の分類と免疫疲弊状態に着目した新規がん免疫治療開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊住 武司、唐 康、坂田 治人、村上 健太郎、加野 将之、遠藤 悟史、水藤 広、松本 泰典、岡田 晃一郎、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、木下 和也、平澤 壮一郎、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における Wnt/b-catenin 経路を標的とした HIF1a 機能解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下 和也、松本 泰典、加野 将之、村上 健太郎、坂田 治人、遠藤悟史、豊住 武司、岡田 晃一郎、鎌田 敏希、龍崎 貴寛、平澤 壮一郎、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 胃癌腹膜播種とエクソソームの関係性について
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新井 誠人, 北村 浩一, 加野 将之, 太和田 暁之, 西村 基, 楯 真一, 藤木 亮二, 金田 篤志, 松下一之, 加藤 直也, 松原 久裕, 滝口 裕一
2. 発表標題 血漿中ctDNAパネル検査結果に基づいたがん治療の実際
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井 雄史, 千葉 哲博, 近藤 孝行, 神崎 洋彰, 金山 健剛, 敖 俊杰, 兒嶋 隆太, 日下部 裕子, 中村 昌人, 齊藤 朋子, 中川 良, 鈴木 英一郎, 中本 晋吾, 室山 良介, 太和田 暁之, 松村 倫明, 中川 倫夫, 加藤 順, 松原 久裕, 加藤 直也
2. 発表標題 IFN- 処理を行った胃癌におけるPD-L1発現と可溶性PD-L1分泌についての検討
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加野 将之, 松本 泰典, 鎌田 敏希, 木下 和也, 佐々木 拓馬, 平澤 壮一郎, 龍崎 貴寛, 豊住 武司, 村上 健太郎, 松原 久裕
2. 発表標題 血漿Exosomal micro RNA発現の食道がん治療感受性バイオマーカーへの応用
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会 学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木 拓馬, 松本 泰典, 坂田 治人, 村上 健太郎, 加野 将之, 遠藤 悟史, 豊住 武司, 岡田 晃一郎, 鎌田 敏希, 松原 久裕
2. 発表標題 常在細菌叢と腫瘍免疫に関する研究展望
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会 学術集会総会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 龍崎 貴寛、村上 健太郎、坂田 治人、上里 昌也、早野 康一、加野 将之、遠藤 悟史、豊住 武司、松本 泰典、水藤 広、浦濱 竜馬、磯崎 哲朗、岡田 晃一郎、鎌田 敏希、平澤 壮一郎、木下 和也、佐々木 拓馬、松原 久裕
2. 発表標題 胃癌患者由来癌関連線維芽細胞は癌-間質相互作用を介して胃癌細胞株の浸潤能を高める
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 木下和也, 松本泰典, 加野将之, 村上健太郎, 坂田治人, 遠藤悟史, 豊住武司, 岡田晃一郎, 鎌田敏希 龍崎貴寛, 平澤壮一郎, 佐々木拓馬, 松原久裕
2. 発表標題 電気穿孔法を用いた抗がん剤内包胃癌由来エクソソームによる抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第93回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 龍崎貴寛, 村上健太郎, 加野将之, 豊住武司, 松本泰典, 鎌田敏希, 平澤壮一郎, 木下和也, 佐々木拓馬, 松原久裕
2. 発表標題 スキルス胃癌細胞株と腫瘍関連線維芽細胞を用いた癌-間質相互作用のマルチオミックス解析
3. 学会等名 第93回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 外科臨床経験を踏まえた免疫チェックポイント阻害剤の治療戦略
3. 学会等名 Esophageal Cancer Expert Forum (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 消化管における癌の先進医療開発
3. 学会等名 慶應外科フォーラム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 久裕
2. 発表標題 食道がん診療の臨床と基礎研究
3. 学会等名 第9回岡山大学消化器外科フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021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	井ノ上 逸朗  (Inoue Itsuo)  (00192500)	国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授   (63801)	
研究分担者	加野 将之  (Kano Masayuki)  (20456023)	千葉県がんセンター(研究所)・食道・胃腸外科・主任医長   (82504)	
研究分担者	吉村 清  (Yshimura Kiyoshi)  (30346564)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・教授   (32622)	

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	村上 健太郎  (Murakami kenntaro)  (40436382)	千葉大学・医学部附属病院・講師    (12501)	
研究分担者	朝長 毅  (Tomonaga Tsuyoshi)  (80227644)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 創薬デザイン研究センター・上級研究員    (84420)	

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