

令和 5 年 4 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07373

研究課題名（和文）ヒト化マウスを用いたヒト骨髄由来細胞／食道扁平上皮癌細胞相互作用の解析

研究課題名（英文）Analysis of the interaction between myeloid derived cells and esophageal squamous cell carcinoma cells in the humanized mice

研究代表者

横崎 宏 (Yokozaki, Hiroshi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：10200891

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）：ヒト食道扁平上皮癌の増殖・進展に係る腫瘍随伴マクロファージ（TAM）の役割を生体内で検証することを目的として、ヒト化マウスにヒト食道扁平上皮癌細胞TE-11を皮下移植した。移植後50日目までのヒト化マウス腫瘍容量は対照に比較して有意に増大した。腫瘍組織の免疫組織化学的解析では、ヒト化マウス移植腫瘍内に多数のヒトCD163免疫活性陽性マクロファージが確認され、これらTAMが骨髄・末梢血単球由来であることが証明された。さらにヒト化マウスでは移植腫瘍内微小血管密度が高い傾向を認めた。以上、ヒト化マウス移植系がヒト食道扁平上皮癌微小環境解析のための良好な *in vivo* モデルとなる可能性を立証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト造血幹細胞を移植した高度免疫不全マウス体内で機能的なヒト型血液、免疫細胞が出現する状態を狭義の「ヒト化マウス」と呼ぶ。ヒト化マウスのがん研究への応用は、これまで白血病、リンパ腫等造血器腫瘍の発生機構探索が主体であり、固形癌移植に関しては治療開発のヒト化モデルとして使用されることが殆どであった。ヒト化マウス移植食道扁平上皮癌細胞とヒト型造血・免疫系細胞の間にもたらされる、生体内での癌細胞-TAM相互作用の実態を形態・分子の両面から可視化することにより、癌細胞-TAM相互作用を標的とした食道扁平上皮癌制御戦略の創造が期待される。

研究成果の概要（英文）：A human esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cell line TE-11 was subcutaneously transplanted in humanized mice to elucidate the roles of tumor associated macrophages (TAMs) in the progression of ESCC *in vivo*. Growth of the transplanted tumor was significantly promoted than that of negative controls after 50 days. Immunohistochemical analysis demonstrated that significant number of human CD163+ TAMs infiltrated in the transplanted tumor, indicating their bone marrow/peripheral blood monocyte origin. In addition, CD34+ micro-vessel density was higher in the transplanted tumor in humanized mice than non-humanized mice. This research project proved that cancer cell transplantation in humanized mice may provide a satisfactory model for the analysis of the human ESCC tumor microenvironment including TAMs and other stromal cells *in vivo*.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：ヒト化マウス 骨髄由来細胞 食道扁平上皮癌 細胞間相互作用 癌微小環境

## 1. 研究開始当初の背景

がん組織を顕微鏡観察すると、多くの部分のがん細胞以外の間質細胞と細胞外基質で占められ、これらの空間的相互作用により癌が成立していることが伺える。マクロファージはがん組織中に最も多く認められる白血球であり、様々ながんにおいて、マクロファージを多く含む腫瘍を持つ症例の予後が不良であることが近年報告され、古典的な炎症反応や免疫監視とは趣を異にする機能をがん組織内でマクロファージが獲得し(腫瘍随伴マクロファージ, **tumor-associated macrophage, TAM**) がんの進展をむしろ促進する可能性が示されている。マクロファージには免疫を活性化する **M1** 型と抑制する **CD204** や **CD163** を発現する **M2** 型の少なくとも二方向の分化が知られており、**TAM** は **M2** 型特性を多く持つことを支持する知見が蓄積されつつある。

食道扁平上皮癌は難治がんの一つであり、アルコール摂取と喫煙が重要なリスクファクターとされ、前者ではアルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子多型との分子疫学的相関が明らかとなっている。また、食道扁平上皮癌細胞における癌遺伝子・癌抑制遺伝子異常の情報も蓄積されてきたが、間質との相互作用の面からみた発癌や増殖・進展機構についての詳細はいまだ明らかにされていないのが現状であった。

研究開始までに、食道扁平上皮癌の増殖・進展におけるマクロファージと癌細胞の相互作用を臨床検体と培養系で解析し、食道扁平上皮癌組織において、癌細胞との相互作用によりマクロファージが **TAM** に分化するとともに、特異的分子の発現誘導により癌の悪性度を高める可能性を示してきた。しかしながらこれらの知見はあくまでも培養系から得られたものであり、「食道扁平上皮癌細胞と末梢血単球由来マクロファージの相互作用を生体内で再現・検証可能か？」が研究の核心をなす学術的問いであった。

ヌードマウスを嚙矢とする免疫不全マウスの発見、開発によりがん細胞をはじめとするヒト組織をマウス生体に移植することが可能となった。近年ではヒト造血幹細胞を移植した高度免疫不全マウス体内で機能的なヒト型血液、免疫細胞が出現する状態を狭義の「ヒト化マウス」と呼ぶ[1]。ヒト化マウスのがん研究への応用は、これまで白血病、リンパ腫等造血器腫瘍の発生機構探索が主体であり、固形癌移植に関しては治療開発のヒト化モデルとして使用されることが殆どであった[2,3]。

## 2. 研究の目的

前述の研究の核心をなす学術的問いへの解答に近づくために、本研究ではヒト化マウスにヒト食道扁平上皮癌細胞を移植することにより、生体内での **TAM** の起源、癌細胞との相互作用に基づく生物学的現象ならびにその背景に存在する分子変化を探索し、実際のヒト食道扁平上皮癌における癌細胞-**TAM** 相互作用の実態と生物学的意義を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 1) ヒト化マウス移植ヒト食道扁平上皮癌の病理学的解析

本研究で使用する動物は、**NOG IL-3/GM-Tg** マウス[4] および **hM-CSF, hIL-3, hSIRPα, hGM-CSF, hTPO** 遺伝子導入 **Rag2<sup>-/-</sup> Il2rg<sup>-/-</sup>** マウス (**MISTRG** マウス) [5] であり、**T**、**B** 細胞の強い抑制と、**NK** 細胞発生完全抑制の上に、ヒト型 **IL-3** および **GM-CSF** の発現により移植されたヒト造血幹細胞からの骨髄球系誘導が促進され、よりヒトに近い造血・免疫環境が提供される。この新生仔肝に **X** 線照射後ヒト造血幹細胞を移植し、**7~9** 週間後末梢血ヒト型 **CD45+** 細胞 **5%** 以上の動物を「ヒト化マウス」としてヒト食道扁平上皮癌細胞移植に供する。コントロールにはヒト造血幹細胞移植を行わない同週齢同系動物を「非ヒト化マウス」として用いる。

### 2) ヒト化マウス移植ヒト食道扁平上皮癌腫瘍内 **TAM**、癌細胞で特異的発現変化する分子の探索

1) と同様にヒト化マウスにヒト食道扁平上皮癌細胞を移植し、**10~14** 日後に腫瘍を摘出し以下の検索を行う。移植動物は腫瘍摘

出後脱血し末梢血白血球分画を採取する。

・腫瘍組織から **CD163** 抗体標識磁気ビーズを用いて、**CD163+TAM** 分画を採取する。同一動物末梢血白血球分画より **CD14+** 単球分画を磁気ビーズ法にて採取する。両者の間で **cDNA** マイクロアレイ解析を行い、**TAM** で発現変化する遺伝子を網羅的に抽出する。

・腫瘍組織から **EpCAM** 抗体標識磁気ビーズを用いて、**EpCAM+** ヒト扁平上皮癌細胞分画を採取する。**EpCAM+** 癌細胞分画と同一細胞の培養株との間で **cDNA** マイクロアレイ解析を行い、移植腫瘍癌細胞で発現変化する遺伝子を網羅的に抽出する。

### 3) ヒト化マウス移植ヒト食道扁平上皮癌腫瘍内 **TAM**、癌細胞で特異的発現変化する分子の機能解析

・前年度研究で抽出された移植ヒト食道扁平上皮癌腫瘍内 **TAM** あるいは癌細胞で特異的発現変化する候補遺伝子について、移植組織、培養細胞における発現を確認する。

・以前の研究で確立したヒト食道扁平上皮癌・末梢血単球由来マクロファージ共培養系を用いて、候補遺伝子産物の癌細胞、マクロファージに対する生物学的作用(増殖・生存、運動・浸潤)

をリコンビナント蛋白、中和抗体や RNA 干渉を用いて明らかにする。注目すべき生物学的作用を示す候補分子に関しては、それをもたらす細胞内シグナルを生化学的に明らかにする。

・候補分子の非ヒト化マウス移植系への介入、ヒト化マウス移植系への中和抗体や特異的阻害剤の介入により生体内での候補分子の作用を検証する。

4) ヒト化マウス移植ヒト食道扁平上皮癌腫瘍内 TAM、癌細胞で特異的発現変化する分子の癌組織内発現とヒト食道扁平上皮癌における臨床病理学的意義の解析

・研究3) で絞り込まれた候補分子について、移植片、食道扁平上皮癌組織切片上での TAM、癌細胞における発現量や局在を蛍光抗体法により比較し、相関の有無を検討する。

・研究3) で絞り込まれた候補分子の食道扁平上皮癌組織における発現を免疫組織化学あるいは **in situ hybridization** により検討し、臨床病理学的意義を解析するとともに、病勢コントロールの分子標的となる可能性を考察する。

#### 4. 研究成果

##### 1) ヒト化マウス移植食道扁平上皮癌系

臨床検体および培養細胞系で明らかにしてきたヒト食道扁平上皮癌の増殖・進展に係る腫瘍随伴マクロファージ (**tumor-associated macrophage, TAM**) の役割を生体内で検証することを目的として、免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植することによりヒトに近い造血・免疫環境を構築可能な「ヒト化マウス」皮下にヒト食道扁平上皮癌 **TE-11** 細胞を移植し、生着および腫瘍組織内へのヒト型骨髄由来細胞浸潤が起こるか否かの実験を実施した。**hM-CSF, hIL-3, hSIRP**, **hGM-CSF, hTPO** 遺伝子導入 **Rag2<sup>-/-</sup> Il2rg<sup>-/-</sup>** マウス (**MISTRG** マウス) 新生仔肝に X 線照射後ヒト造血幹細胞を移植し、7~9 週間後末梢血ヒト型 **CD45** 陽性細胞 5%以上の動物を「ヒト化マウス」とし、ヒト食道扁平上皮癌細胞 **TE-11** を皮下移植した。陰性対照には同週齢未処理 **Rag2<sup>-/-</sup> Il2rg<sup>-/-</sup>** マウスを「非ヒト化マウス」として用いた。移植後 50 日目までの「ヒト化マウス」腫瘍容量は、対照の「非ヒト化マウス」移植腫瘍に比較して有意 ( $p < 0.0001$ ) に増大した。50 日後腫瘍組織切片について免疫組織化学的解析を実施したところ、「非ヒト化マウス」移植腫瘍にはヒト **CD163** 免疫活性陽性マクロファージは確認されなかったが、「ヒト化マウス」移植腫瘍内には多数のヒト **CD163** 免疫活性陽性マクロファージが確認され、これら **TAM** が骨髄・末梢血単球由来であることが証明された。さらに **CD34** 免疫活性を指標とした移植腫瘍内微小血管密度を計測したところ、ヒト化マウスで微小血管密度が高い傾向を認めた。以上から、本実験系がヒト由来のがん微小環境を評価する有効な手段となる事が確認された。新型コロナウイルス感染症蔓延に起因する動物、試薬供給の停滞のため、「ヒト化マウス」へのヒト食道扁平上皮癌細胞移植実験が本年度までずれ込んだが、「ヒト化マウス」への移植により食道扁平上皮癌細胞の増殖促進、腫瘍組織内微小血管密度の増大、さらに特異的ヒト型 **TAM** の浸潤を確認し、研究計画開始時の作業仮説を立証することができた。現在移植腫瘍からの **TAM** をはじめとする間質細胞ならびに食道扁平上皮癌細胞個々における分子、遺伝子の網羅的発現解析を検討中である。

##### 2) 食道扁平上皮癌細胞 / マクロファージ間接共培養系

食道扁平上皮癌細胞 / マクロファージ間接共培養系でマクロファージに発現誘導される分子としてケモカイン **CCL3**[6]および **CCL1**[7]の解析を行い論文発表した。

・食道扁平上皮癌細胞に **CCL3** を作用させると、投与 10 分後で **Akt**、**ERK** がリン酸化し、これらは **CCR5** ノックダウンによって抑制された。また **CCL3** 投与によって癌細胞の遊走・浸潤は有意に亢進し、**Akt**、**ERK** 経路の阻害、**CCR5** アンタゴニスト、**CCL3** 中和抗体の投与、**CCR5** ノックダウンによって抑制された。また長時間の **CCL3** 投与によって癌細胞における **MMP2** および **VEGFA** の発現上昇がみられ、これらの発現上昇は **Akt**、**ERK** 経路の阻害によって抑制された。次に食道扁平上皮癌組織を用いた **CCL3** および **CCR5** の免疫組織化学を行い、その染色強度により低発現群と高発現群に二分した。**CCL3** 高発現は疾患特異的生存率 (**CSS**) に、**CCR5** 高発現は **CSS**、無病生存率、壁深達度、静脈侵襲、病期、**CD204** 陽性 **TAM** の浸潤、および微小血管密度に正の相関を示した。また **CCL3** および **CCR5** 両方の高発現は **CSS**、**DFS**、全生存率および微小血管密度に正の相関を示した。以上より、**TAM** および食道扁平上皮癌細胞から分泌された **CCL3** は **CCR5** を介し **Akt** および **ERK** 経路の活性化により **MMP-2** および **VEGF-A** の発現を亢進させ、癌細胞の遊走、浸潤亢進および血管新生を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与していると考えられた。また、抗 **HIV** 薬として用いられている **CCR5** アンタゴニストは食道扁平上皮癌の新規治療薬となる可能性が示唆された。

・**TAM** 様マクロファージは **CCL1** を高発現しており、食道扁平上皮癌細胞がその受容体である **CCR8** を発現していることが見出された。**TAM** 由来の **CCL1** が癌細胞の **CCR8** を介し、**Akt/PRAS40/mTOR** シグナルを伝達し **ESCC** の運動能と浸潤能を亢進させることを解明した。また、69 例の食道扁平上皮癌切除標本に対して **CCL1**、**CCR8** の免疫組織化学を行ったところ、癌間質の **CCL1** の高発現と、癌胞巢の **CCR8** の高発現は **ESCC** 患者の全生存期間と無病生存期間を悪化させることが確認された。

### 3) 食道扁平上皮癌細胞 / マクロファージ直接共培養系

新たに食道扁平上皮癌細胞 / マクロファージ直接共培養系を確立し、ここでマクロファージに発現誘導される分子 **S100A8/A9**[8]および **IL-7R**[9]の解析を行い論文発表した。

・腫瘍関連マクロファージによる食道扁平上皮癌(**ESCC**)の進展機構を解明するために、マクロファージと食道扁平上皮癌細胞株との間接共培養系を確立し、種々の液性因子が**ESCC**の進展に関与することを見出してきたが、実際の癌組織の状態により近いマクロファージと食道扁平上皮癌細胞株との直接共培養系を確立した。「単独培養後の食道扁平上皮癌細胞株(**ESCC mono**)」と比べて、「直接共培養後の癌細胞株(**ESCC co**)」では運動・浸潤能が亢進し、また**Akt**、**p38 MAPK**のリン酸化が亢進していた。**ESCC mono**と**ESCC co**との間で**cDNA**マイクロアレイ解析を行い、**ESCCco**において**S100 calcium binding protein A8, A9 (S100A8, S100A9)**の発現・分泌が亢進していることを見出した。**S100A8**と**S100A9**は生体内では**S100A8/A9 heterodimer**を形成し、いくつかの癌でその発現が亢進し、癌の進展に関与することが報告されている。**S100A8/A9**を**ESCC**細胞株に作用させると運動・浸潤能が亢進し、**Akt**、**p38 MAPK**のリン酸化が誘導され、さらに**PI3K**阻害剤、**p38 MAPK**阻害剤を加えると、**S100A8/A9**により誘導されていた運動・浸潤能の亢進が抑制された。以上より、**S100A8/A9**は**Akt**および**p38 MAPK**経路を介して**ESCC**の運動・浸潤能亢進に寄与していることが明らかとなった。

・直接共培養系で食道扁平上皮癌細胞にはインターロイキン7受容体(**IL-7R**)が発現誘導された。**IL-7/IL-7R**経路は食道扁平上皮癌細胞の運動を促進した。一方、**IL-7R**は**IL-7**非依存性に食道扁平上皮癌細胞の生存・増殖の亢進に寄与していた。食道扁平上皮癌組織では、免疫組織化学的に**IL-7R**高発現群において**disease-free survival**が予後不良な傾向(**p = 0.055**)を認めた。また、**IL-7R**の発現と癌組織へのマクロファージの浸潤数は有意に正の相関を示した。以上より、**IL-7R**は食道扁平上皮癌の進展に関与することを見出した。

### 4) M2 マクロファージの食道組織内分布 [10]

これまで**M2**型マーカーを発現する**TAM**は食道扁平上皮癌の悪性度と相関することを報告してきたが、初期食道扁平上皮癌におけるマクロファージの役割は未だ不明である。内視鏡的に切除された食道上皮内腫瘍性病変と外科的切除標本における**M2**マクロファージ浸潤の形態学的相関を明らかにすることを目的として免疫組織化学的解析を行った。内視鏡的切除**38**病変において、腫瘍性食道扁平上皮にはマクロファージの高い浸潤が認められた。上皮内癌単位長あたりの**CD68**、**CD163**及び**CD204**陽性マクロファージ数は、非腫瘍性上皮と比べると有意に高いことが確認された。5例の手術検体では、5例中4例において上皮内癌と扁平上皮内腫瘍での**CD204**蓄積数は非腫瘍性上皮と比べて統計的に有意な相関が得られた。症例1では浸潤癌部以外の離れた領域で高値のマクロファージ数と上皮内癌の存在が確認された。症例2でも同様にマクロファージ高値の部分に扁平上皮内腫瘍が見いだされた。症例3では浸潤癌部以外の離れた領域の初回診断時に指摘されていなかった部分で、マクロファージ浸潤数の高い形態学的に増殖性変化の強い病変が確認された。症例4でも全体的に病変が散在しており、浸潤癌以外の離れた場所では初回診断時に上皮内癌しか指摘のなかった部分で上皮内癌と扁平上皮内腫瘍が全体的に散在し、上皮内マクロファージも同様に一致して再確認された。症例5では、浸潤癌周囲に上皮内癌が存在し、そこから少し離れた部位に扁平上皮内腫瘍が認められた。また、同様に**CD163**分布図を作成した結果、分布パターンは**CD204**とほぼ同じ傾向を示していたが、症例2以外は、全般的に**CD163**の方がマクロファージ蓄積数は高い傾向があった。加えて、症例5における遠位側1区画のみ**CD163**数が高値で、形態学的には上皮内腫瘍が確認された。以上、本研究によりマクロファージの上皮内蓄積はヒト腫瘍性食道扁平上皮と強く相関することが示された。

### 5) 食道扁平上皮癌細胞 / 線維芽細胞間接共培養系

食道扁平上皮癌細胞 / 骨髄由来間葉系幹細胞間接共培養系を確立し、癌細胞とがん関連線維芽細胞の相互作用において線維芽細胞に発現誘導される分子**PAI-1**[11]および**MT2A**[12]の解析を行い論文発表した。

・癌微小環境におけるマクロファージ以外の間質成分として癌関連線維芽細胞(**CAF**)に注目し、**SMA**や**FAP**を指標として免疫組織化学的に食道扁平上皮癌組織を解析し、これらの発現量が不良な予後と相関することを既に報告している。**CAF**の起源とされる「骨髄由来の間葉系幹細胞(**MSC**)」と「**ESCC**細胞株との共培養によって作製した**MSC**由来の**CAF**様細胞」との間で**cDNA**マイクロアレイ解析を行い、**CAF**様細胞において**PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)**が高発現していることを見出し、その意義について解析した。**CAF**様細胞から分泌された**PAI-1**はその受容体**LRP1**との相互作用により**Akt**、**Erk1/2**を活性化し、食道扁平上皮癌細胞およびマクロファージの運動、浸潤を促進した。また食道扁平上皮癌組織における**PAI-1**、**LRP1**の発現強度は不良な予後と正の相関を示した。従って、**PAI-1/LRP1**経路は食道扁平上皮癌の進展に寄与することが示唆された。

・食道扁平上皮癌細胞との共培養で**CAF**様細胞に誘導される**metallothionein 2A (MT2A)**は、

**insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP2)** の発現、分泌を介して食道扁平上皮癌細胞の **NFκB**、**Akt**、**Erk** シグナルを活性化することにより運動、浸潤を促進した。食道扁平上皮癌細胞の **MT2A** ノックダウンは癌細胞の増殖、運動、浸潤を抑制した。免疫組織化学的に **MT2A** を強く発現する食道扁平上皮癌症例は有意に不良な予後を示した。以上から、**CAF** および癌細胞に発現される **MT2A** が食道扁平上皮癌の進展に関与する事が示された。

<引用文献>

- [1] Shultz LD, et al. Humanized mice in translational biomedical research. *Nat Rev Immunol*, 7: 118–130, 2007.
- [2] Ito A, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ null mouse model. *Cancer Immunol Immunother*, 58: 1195–1206, 2009.
- [3] Tsoneva D, et al. Humanized mice with subcutaneous human solid tumors for immune response analysis of vaccinia virus-mediated oncolysis. *Mol Ther Oncolytics*, 5: 41–61, 2017.
- [4] Ito R, et al. Establishment of a human allergy model using human IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice. *J Immunol*, 191: 2890–2899, 2013.
- [5] Rongvaux A, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol*, 32: 364–372, 2014.
- [6] Kodama T, Yokozaki H, et al. CCL3-CCR5 axis contributes to progression of esophageal squamous cell carcinoma by promoting cell migration and invasion via Akt and ERK pathways. *Lab Invest*, 100: 1140–1157, 2020.
- [7] Fujikawa M, Yokozaki H, et al. 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. *Am J Pathol*, 191: 686–703, 2021.
- [8] Tanigawa K, Yokozaki H, et al. S100A8/A9 induced by interaction with macrophages in esophageal squamous cell carcinoma promotes the migration and invasion of cancer cells via Akt and p38 MAPK pathways. *Am J Pathol*, 192: 536–552, 2022.
- [9] Kitamura Y, Yokozaki H, et al. Roles of IL-7R induced by interactions between cancer cells and macrophages in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancers*, 15: 394, 2023.
- [10] Ichihara Y, Yokozaki H. Close association of intraepithelial accumulation of M2-skewed macrophages with neoplastic epithelia of the esophagus. *Kobe J Med Sci*, 67: E18–E33, 2021.
- [11] Sakamoto H, Yokozaki H, et al. PAI-1 derived from cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma promotes the invasion of cancer cells and the migration of macrophages. *Lab Invest*, 101: 353–368, 2021.
- [12] Shimizu M, Yokozaki H, et al. Metallothionein 2A expression in cancer-associated fibroblasts and cancer cells promotes esophageal squamous cell carcinoma progression. *Cancers*, 13: 4552, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kitamura Yu, Koma Yu-ichiro, Tanigawa Kohei, Tsukamoto Shuichi, Azumi Yuki, Miyako Shoji, Urakami Satoshi, Kodama Takayuki, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Kakeji Yoshihiro, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Roles of IL-7R Induced by Interactions between Cancer Cells and Macrophages in the Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 394 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15020394	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 Tanabe Shihori, Quader Sabina, Ono Ryuichi, Cabral Horacio, Aoyagi Kazuhiko, Hirose Akihiko, Perkins Edward J., Yokozaki Hiroshi, Sasaki Hiroki	4. 巻 3
2. 論文標題 Regulation of Epithelial?Mesenchymal Transition Pathway and Artificial Intelligence-Based Modeling for Pathway Activity Prediction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco3010002	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 Takayuki, Shigeoka Manabu, Nishio Mari, Koma Yu ichiro, Akashi Masaya, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Significance of intratumoural CD163+ macrophages in oral malignant melanoma: A preliminary study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Diseases	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/odi.14252	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 Yanagihara Kazuyoshi, Iino Yuki, Yokozaki Hiroshi, Kubo Takanori, Oda Tatsuya, Kubo Takashi, Komatsu Masayuki, Sasaki Hiroki, Ichikawa Hitoshi, Kuwata Takeshi, Seyama Toshio, Ochiai Atsushi	4. 巻 89
2. 論文標題 A Comparative Study of Patient-Derived Tumor Models of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Involving Orthotopic Implantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 222 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521714	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 Tanabe Shihori, Quader Sabina, Ono Ryuichi, Cabral Horacio, Aoyagi Kazuhiko, Hirose Akihiko, Yokozaki Hiroshi, Sasaki Hiroki	4. 巻 9
2. 論文標題 Molecular network analysis of RNA viral infection pathway in diffuse- and intestinal-type gastric cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 37 ~ 46
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 Tanigawa Kohei, Tsukamoto Shuichi, Koma Yu-ichiro, Kitamura Yu, Urakami Satoshi, Shimizu Masaki, Fujikawa Masataka, Kodama Takayuki, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Kakeji Yoshihiro, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 192
2. 論文標題 S100A8/A9 Induced by Interaction with Macrophages in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Promotes the Migration and Invasion of Cancer Cells via Akt and p38 MAPK Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 536 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.12.002	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 Kei, Tanaka Shinwa, Toyonaga Takashi, Ikezawa Nobuaki, Nishio Mari, Uraoka Masanao, Yoshihara Tomoatsu, Sakaguchi Hiroya, Abe Hirofumi, Yoshizaki Tetsuya, Takao Madoka, Takao Toshitatsu, Morita Yoshinori, Yokozaki Hiroshi, Kodama Yuzo	4. 巻 55
2. 論文標題 Clinical Impact of Different Reconstruction Methods on Remnant Gastric Cancer at the Anastomotic Site after Distal Gastrectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 86 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5946/ce.2021.084	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 Tanabe Shihori, Quader Sabina, Ono Ryuichi, Cabral Horacio, Aoyagi Kazuhiko, Hirose Akihiko, Yokozaki Hiroshi, Sasaki Hiroki	4. 巻 13
2. 論文標題 Cell Cycle Regulation and DNA Damage Response Networks in Diffuse- and Intestinal-Type Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5786 ~ 5786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13225786	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 Shimizu Masaki, Koma Yu-ichiro, Sakamoto Hiroki, Tsukamoto Shuichi, Kitamura Yu, Urakami Satoshi, Tanigawa Kohei, Kodama Takayuki, Higashino Nobuhide, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Kakeji Yoshihiro, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Metallothionein 2A Expression in Cancer-Associated Fibroblasts and Cancer Cells Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4552 ~ 4552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184552	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 Ichihara Yumi, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Close Association of Intraepithelial Accumulation of M2-Skewed Macrophages with Neoplastic Epithelia of the Esophagus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kobe Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 E18-E33
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 Shigeoka Manabu, Koma Yu-ichiro, Kodama Takayuki, Nishio Mari, Akashi Masaya, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Tongue Cancer Cell-Derived CCL20 Induced by Interaction With Macrophages Promotes CD163 Expression on Macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 667174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.667174	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 Shigeoka Manabu, Koma Yu-ichiro, Nishio Mari, Akashi Masaya, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Alteration of Macrophage Infiltrating Compartment: A Novel View on Oral Carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 327 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515922	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 Fujikawa Masataka, Koma Yu-ichiro, Hosono Masayoshi, Urakawa Naoki, Tanigawa Kohei, Shimizu Masaki, Kodama Takayuki, Sakamoto Hiroki, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Kakeji Yoshihiro, Yokozaki Hiroshi	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 The American Journal of Pathology	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 Kodama Takayuki, Koma Yu-ichiro, Arai Noriaki, Kido Aya, Urakawa Naoki, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Yokozaki Hiroshi	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 Laboratory Investigation	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 Shigeoka Manabu, Koma Yu-ichiro, Kodama Takayuki, Nishio Mari, Akashi Masaya, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Intraepithelial CD163+ macrophages in tongue leukoplakia biopsy: A promising tool for cancer screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 527 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13269	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 Shigeoka Manabu, Koma Yu-ichiro, Kanzawa Maki, Akashi Masaya, Yokozaki Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Intraepithelial Macrophage Expressing CD163 Is a Histopathological Clue to Evaluate the Malignant Potency of Oral Lichenoid Condition: A Case Report and Immunohistochemical Investigation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 624 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10090624	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 Tanabe Shihori, Quader Sabina, Ono Ryuichi, Cabral Horacio, Aoyagi Kazuhiko, Hirose Akihiko, Yokozaki Hiroshi, Sasaki Hiroki	4. 巻 12
2. 論文標題 Molecular Network Profiling in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3833 ~ 3833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12123833	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 Hiroki, Koma Yu-ichiro, Higashino Nobuhide, Kodama Takayuki, Tanigawa Kohei, Shimizu Masaki, Fujikawa Masataka, Nishio Mari, Shigeoka Manabu, Kakeji Yoshihiro, Yokozaki Hiroshi	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 Laboratory Investigation	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 -

〔学会発表〕 計79件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北村 優、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、掛地 吉弘、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において発現亢進するIL7Rは癌細胞の生存・増殖能や運動能を亢進させる
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 児玉 貴之、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、浦上 聡、北村 優、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 口腔悪性黒色腫における腫瘍関連マクロファージの意義に関する病理学的検討
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 塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接着は食道扁平上皮癌細胞内のSTAT3-MMP9 axisを活性化し、その浸潤能を亢進させる
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 北村 優、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において発現上昇するInterleukin 7 receptor ( IL-7R ) の機能解析
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 浦上 聡、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの相互作用で誘導されるOPN/YKL-40-ITG 4-p70S6K経路は食道扁平上皮初期発癌に關与する
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 都 鍾智、塚本 修一、安積 佑樹、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と癌関連線維芽細胞の直接共培養系の解析
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 狛 雄一朗、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、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との共培養によりESCCで発現低下するmiR-132-5pは癌細胞の運動能・浸潤能に關与する
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 安積 佑樹、塚本 修一、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、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直接共培養により発現が亢進されるIFI16の解析
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 重岡 学、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 pT1-T2舌扁平上皮癌リンパ節転移における癌細胞と線維芽細胞の相互作用
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 田邊 思帆里、Quader Sabina、小野 竜一、Cabral Horacio、青柳 一彦、広瀬 明彦、横崎 宏、佐々木 博己
2. 発表標題 金属製剤による上皮間葉転換関連分子ネットワーク
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 齊藤 泰之、飯田 理恵、小森 里美、小谷 武徳、村田 陽二、横崎 宏、的崎 尚
2. 発表標題 新規ヒト化マウスを用いたマクロファージを介した抗腫瘍効果の前臨床評価モデル
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 浦上 聡、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの相互作用で誘導されるYKL-40/osteopontin/integrin 4-p70S6K 経路は食道扁平上皮初期発癌に關与する
3. 学会等名 第42回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接触はSTAT3-MMP9系を介して食道扁平上皮癌細胞の運動・浸潤能を促進させる
3. 学会等名 第18回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接触はSTAT3-MMP9系を介して食道扁平上皮癌細胞の運動・浸潤能を促進させる
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 狛 雄一朗、谷川 航平、塚本 修一、安積 佑樹、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、横崎 宏
2. 発表標題 S100A8/A9はAktおよびp38 MAPKを介して食道扁平上皮癌細胞の運動・浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重岡 学、佐藤 経雄、塚本 修一、児玉 貴之、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 口腔の発癌過程においてマクロファージの上皮内集簇により誘導されるCCL20の役割
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦上 聡、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮初期発癌におけるマクロファージの機能解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 優、塚本 修一、安積 佑樹、浦上 聡、谷川 航平、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において活性化されるIL-7/IL-7R経路の機能解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安積 佑樹、塚本 修一、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、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直接共培養により誘導されるIFI16の評価
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都 鍾智、塚本 修一、北村 優、浦上 聡、清水 将来、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞および癌細胞で発現するMetallothionein 2Aは食道扁平上皮癌の進展に関与する
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 真理、木許 健生、河野 範男、岡本 明子、太田 恭介、谷 孝文、近藤 武史、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 対側鼠径リンパ節に転移した稀な乳癌（三重癌）の一例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島 詞葉、塚本 修一、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 3次元細胞培養担体を用いた食道扁平上皮癌微小環境におけるマクロファージの機能解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周 詩佳、塚本 修一、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 學、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養によりESCCで発現低下するmiR-132-5pは癌細胞の運動能・浸潤能に關与する
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 星野 瑛香、重岡 学、佐藤 経雄、塚本 修一、児玉 貴之、西尾 真理、狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 舌癌細胞 / マクロファージ相互作用に対する歯周病原細菌由来lipopolysaccharideの影響
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横崎 宏
2. 発表標題 公的資金による日本病理学会研究事業に関する倫理審査案件検討内容と問題点の整理
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 狛 雄一郎、藤川 正隆、塚本 修一、児玉 貴之、市原 有美、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由来のCCL1はCCR8を介して食道扁平上皮癌の運動、浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重岡 学、佐藤 経雄、塚本 修一、児玉 貴之、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージに着目した口腔発癌における癌・間質相互作用の解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 経雄、重岡 学、塚本 修一、児玉 貴之、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 舌扁平上皮癌pT1、pT2症例の頸部リンパ節転移における線維芽細胞の重要性
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川 航平、北村 優、塚本 修一、児玉 貴之、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において発現上昇するS100A8/A9の機能解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村 優、塚本 修一、浦上 聡、児玉 貴之、谷川 航平、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、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直接共培養により誘導される遺伝子群の解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 将来、塚本 修一、北村 優、児玉 貴之、谷川 航平、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞においてMT2Aにより発現が誘導されるIGFBP2は食道癌細胞の運動、浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦上 聡、塚本 修一、児玉 貴之、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮発癌の初期段階におけるマクロファージの機能解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 真理、河野 範男、小松 正人、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 乳房の疼痛性腫瘍として発症した悪性Glomus tumorの一例
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重岡 学、佐藤 経雄、塚本 修一、児玉 貴之、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 舌癌の進展における癌細胞/マクロファージ相互作用の変化
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 経雄、重岡 学、塚本 修一、児玉 貴之、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 線維芽細胞はpT1, pT2舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に關与する
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 児玉 貴之、佐藤 経雄、塚本 修一、都 鍾智、安積 佑樹、浦上 聡、北村 優、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、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進展に寄与する
3. 学会等名 第17回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本 修一、北村 優、谷川 航平、佐藤 経雄、都 鍾智、安積 佑樹、浦上 聡、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接触は食道扁平上皮癌細胞からのMMP9分泌亢進を介して運動・浸潤能を促進させる
3. 学会等名 第17回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川 航平、塚本 修一、佐藤 経雄、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの相互作用により食道扁平上皮癌において発現誘導されるS100A8/A9はAktおよびp38MAPK経路を介して癌細胞の運動能、浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第41回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齊藤 泰之、飯田 理恵、羽間 大祐、小谷 武徳、村田 陽二、横崎 宏、的崎 尚
2. 発表標題 免疫系ヒト化マウスモデルによるヒトマクロファージを標的としたがん免疫療法の開発
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 飯野 由貴、柳原 五吉、横崎 宏、久保 貴紀、久保 崇、小松 将之、佐々木 博己、市川 仁、桑田 健、瀬山 敏雄、落合 淳志
2. 発表標題 同所移植を用いた患者由来膵臓がんモデルの特性の比較
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 谷川 航平、塚本 修一、佐藤 経雄、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、 狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において発現上昇するS100A8/A9の機能解析
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 浦上 聡、佐藤 経雄、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、児玉 貴之、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、西尾 真理、重岡 学、 狛 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌の初期段階におけるマクロファージの機能解析
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 塚本 修一、北村 優、谷川 航平、佐藤 経雄、都 鍾智、安積 佑樹、浦上 聡、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、 狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接着環境は食道扁平上皮癌細胞からのMMP9分泌を誘導し、その浸潤能を亢進させる
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 清水 将来、佐藤 経雄、塚本 修一、都 鍾智、安積 佑樹、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、 狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞においてMT2Aにより発現が調整されるIGFBP2は食道扁平上皮癌細胞の運動、浸潤能を亢進させる
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 狛 雄一郎、佐藤 経雄、塚本 修一、都 鍾智、安積 佑樹、浦上 聡、北村 優、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、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80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊 思帆里、Quader Sabina、小野 竜一、Cabral Horacio、青柳 一彦、広瀬 明彦、狩野 光伸、横崎 宏、佐々木 博己
2. 発表標題 びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウィルスネットワークの分子ネットワーク解析
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 重岡 学、佐藤 経雄、塚本 修一、都 鍾智、安積 佑樹、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、 狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの相互作用により誘導される舌癌由来CCL20はマクロファージのCD163発現を促進する
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 佐藤 経雄、重岡 学、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、 狛 雄一郎、横崎 宏
2. 発表標題 pT1またはpT2舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移における線維芽細胞の重要性
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 北村 優、佐藤 経雄、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、浦上 聡、谷川 航平、清水 将来、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、 狛 雄一郎、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直接共培養により誘導される遺伝子群の解析
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 藤川正隆、狛 雄一郎、佐藤 経雄、塚本 修一、安積 佑樹、都 鍾智、浦上 聡、北村 優、清水 将来、谷川 航平、児玉 貴之、西尾 真 理、重岡 学、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に作用し、Akt/PRAS40/mTORシグナルを介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
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 清水 将来、佐藤 経雄、塚本 修一、都 鐘智、安積 佑樹、北村 優、浦上 聡、谷川 航平、市原 有美、児玉 貴之、西尾 真理、重岡 学、 粕 雄一朗、掛地 吉弘、横崎 宏
2. 発表標題 癌間質および癌細胞で発現するMT2Aは食道扁平上皮癌の進展に関与する
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 横崎 宏
2. 発表標題 モーニングレクチャー18 組織としてのがん がんと微小環境
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横崎 宏
2. 発表標題 がん細胞、腫瘍随伴マクロファージおよびがん関連線維芽細胞の相互作用による腫瘍促進的微小環境の形成
3. 学会等名 第39回日本がん転移学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 周 詩佳、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、粕 雄一朗、横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境中の腫瘍関連マクロファージはIL-1Raを分泌する
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 清水 将来, 坂本 浩輝, 塚本 修一, 児玉 貴之, 谷川 航平, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞で高発現する遺伝子群の解析
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 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 谷川 航平, 塚本 修一, 児玉 貴之, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌細胞と腫瘍関連マクロファージとの直接接触により発現変化する遺伝子群の解析
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 塚本 修一, 谷川 航平, 児玉 貴之, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 マクロファージとの直接接触は食道扁平上皮癌細胞からのMMP9分泌亢進を介して運動・浸潤能を促進させる
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 藤川 正隆, 塚本 修一, 児玉 貴之, 清水 将来, 谷川 航平, 坂本 浩輝, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージとの共培養により食道扁平上皮癌細胞で発現低下するmiR-132-5p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109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 浩輝, 塚本 修一, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
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 児玉 貴之, 藤田 知樹, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 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進展に寄与する
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 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 谷川 航平, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞で高発現するMT2Aの機能解析
3. 学会等名 第39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39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 谷川 航平, 塚本 修一, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌細胞と腫瘍関連マクロファージとの直接接触により発現変化する遺伝子群の解析
3. 学会等名 第39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 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39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 坂本 浩輝, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 谷川 航平, 清水 将来, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1 の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第39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, 藤田 知樹, 谷川 航平, 清水 将来, 坂本 浩輝, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージと食道扁平上皮癌細胞はCCL3-CCR5 系を介して癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第39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 藤川 正隆, 藤田 知樹, 児玉 貴之, 清水 将来, 谷川 航平, 坂本 浩輝, 西尾 真理, 重岡 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌と腫瘍関連マクロファージとの相互作用はCCL1/CCR8 経路の活性化を介して癌進展に関与する
3. 学会等名 第39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 學, 狛 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 CCL1-CCR8経路はAkt/PRAS40/mTORシグナルを介して食道扁平上皮癌の進展を促進する
3. 学会等名 第40回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷川 航平, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 北村 優, 児玉 貴之, 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 マクロファージとの直接共培養によって食道扁平上皮癌において発現上昇するS100A8/A9の機能解析
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, 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, 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 清水 将来, 坂本 浩輝, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 北村 優, 児玉 貴之, 谷川 航平, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 学, 粕 雄一朗, 横崎 宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌微小環境における癌関連線維芽細胞で高発現するMT2Aの機能解析
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 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, 粕 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 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, 粕 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 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, 粕 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 坂本 浩輝, 佐藤 経雄, 藤田 知樹, 浦上 聡, 北村 優, 谷川 航平, 清水 将来, 児玉 貴之, 藤川 正隆, 西尾 真理, 重岡 學, 粕 雄一朗, 掛地 吉弘, 横崎 宏
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞はPAI-1の分泌を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
3. 学会等名 第31回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 横崎 宏	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 859
3. 書名 解明 病理学【第4版】 第3章消化管	

〔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ホームページ <a href="https://www.med.kobe-u.ac.jp/patho/index.html">https://www.med.kobe-u.ac.jp/patho/index.html</a>
---

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