

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82713  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K09422  
研究課題名（和文）癌の骨転移に骨髄脂肪細胞から分泌されるホルモン・エクソソームが果たす役割の解明  
  
研究課題名（英文）The role of adipocyte-derived hormones/extracellular vesicles on bone-metastasized cancer  
  
研究代表者  
佐藤 慎哉（Sato, Shinya）  
  
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・臨床研究所・医長・室長  
  
研究者番号：30464564  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、骨転移巣における癌進展に対する脂肪細胞の役割を明らかにするため、その基盤的な研究を行った。まず癌と脂肪を含む病理画像のAI解析により、脂肪を含む組織が癌の存在に重要であることを示した。次に患者骨転移巣144例の病理組織解析を施行した。その結果、骨転移巣においては、骨髄脂肪の存在により癌浸潤先進部の癌関連線維芽細胞の密度上昇、CD8陽性リンパ球の密度低下を認めた。脂肪髄に転移した癌は、原発癌と比較し腫瘍免疫回避・薬物治療抵抗性関連遺伝子の発現が上昇していた。以上の結果を論文として報告した。これら知見のMOA取得のため、脂肪分泌因子の癌に対する役割を検討する細胞・動物実験系を樹立した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、骨転移巣において脂肪細胞が局所における癌の進展に寄与する可能性を示すことができた。また、そのメカニズムとして腫瘍免疫回避、腫瘍関連線維芽細胞の誘導が起きている可能性が示唆された。本研究結果は、脂肪細胞およびその分泌因子をがんの治療標的として認識する必要性を明らかにした点で学術的意義・社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted a fundamental study to determine the role of adipocytes in cancer progression in bone metastases. First, AI analysis of pathology images containing cancer and adipose tissue showed that adipocytes-containing tissues are important for the presence of cancer. Next, histopathological analysis of 144 patients with bone metastases was performed. The results showed that in the invasive fronts of bone metastases, the presence of bone marrow adipocytes increased the density of cancer-associated fibroblasts and decreased the density of CD8-positive lymphocytes. Cancer metastasized to the adipocyte-rich marrow had increased expression of genes related to tumor immune evasion and drug treatment resistance compared to the primary cancer. These results are reported in the papers. To obtain MOA for these findings, we established cell and animal experimental systems for investigating the role of adipocyte secretion factors in cancer.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：adipo-oncology 腫瘍関連脂肪細胞 がん微小環境 骨転移 治療抵抗性 腫瘍免疫 AI解析 骨髄脂肪細胞

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨転移は、骨痛や病的骨折を来し、癌患者さんのQOLを低下させる。骨転移に対して破骨細胞や骨芽細胞を標的とする従来の治療は効果が限られており、新たな骨転移治療法の開発につながる未知の癌増殖メカニズムの解明が急務である。私達はこれまで骨転移巣における癌の増殖機序、また癌細胞由来の分泌因子の生物学的機能を研究してきた。脂肪細胞は骨内の主要な間質成分であり、脂肪細胞が分泌するホルモンやエクソソームは癌の増殖を促進するが、骨転移巣における脂肪細胞の役割は明らかで無かった。

2. 研究の目的

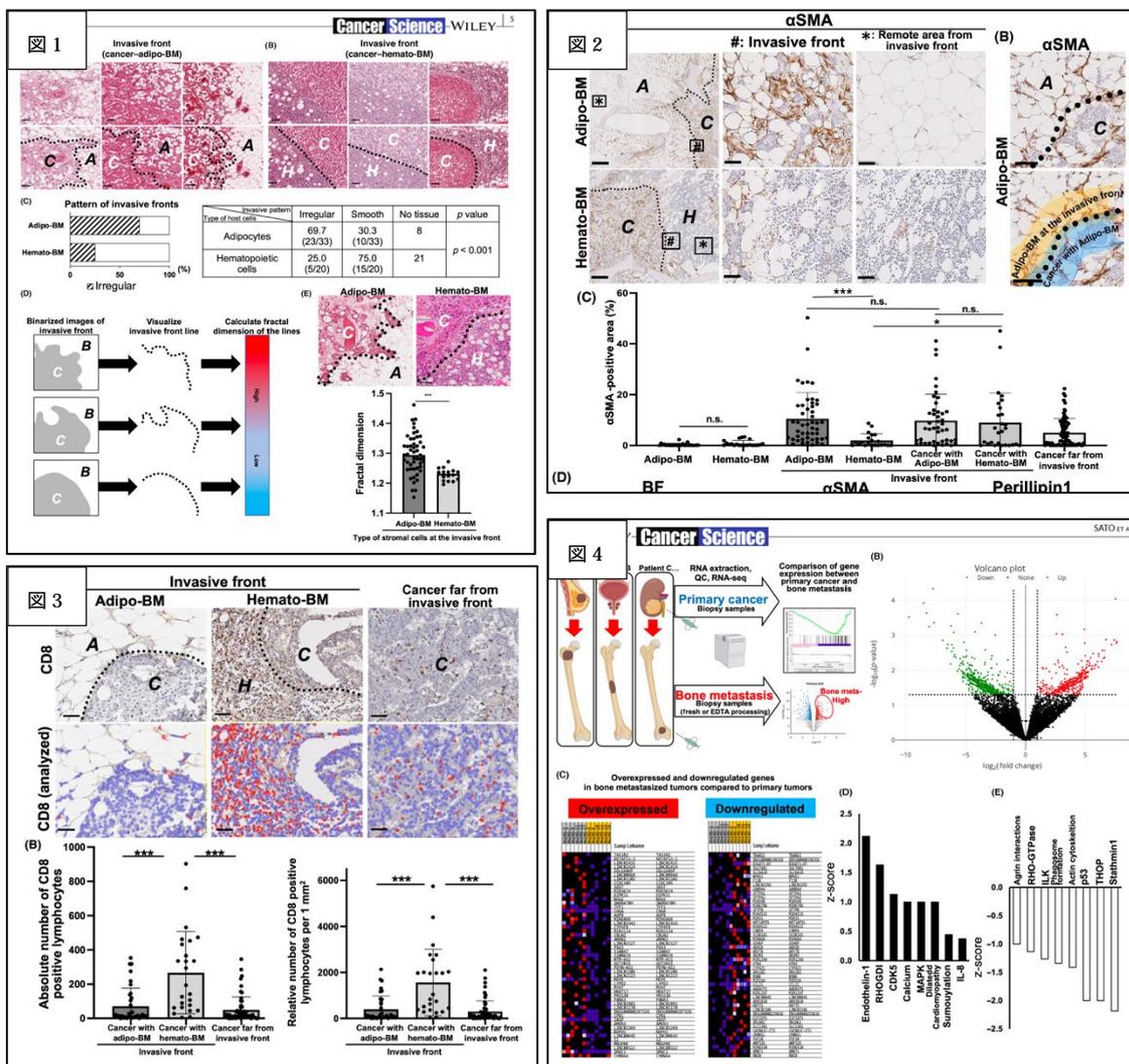
本研究は、骨髄内の脂肪細胞が癌の骨転移の進展に果たす役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

癌と脂肪を含む病理組織標本から取得した Whole slide imaging (WSI) 画像の機械学習解析により、癌周囲脂肪組織と、癌の存在に相関を検討した。次に当院患者骨転移巣 144 例の病理組織標本を WSI 画像に転換し、癌浸潤先進部における脂肪細胞の有無により、浸潤先進部の複雑性、腫瘍関連線維芽細胞密度、CD8 陽性リンパ球密度が、健康骨髄間質（造血髄）と比較し変化するかどうかを免疫染色および統計処理により解析した。さらに脂肪の豊富な骨髄（脂肪髄）に転移した症例を 6 例抽出し、骨転移巣と原発巣の RNA を採取し網羅的遺伝子発現解析を行い、両者間で発現に有意な差異のあった遺伝子群を抽出した。さらにマウス細胞・ヒト細胞およびマウス生体を用いて、がん-脂肪相互作用を検討し得る細胞実験系・動物実験系の開発を行った。

4. 研究成果

癌と脂肪を含む病理画像の AI 解析により、脂肪を含む組織が癌の存在に重要であることを示した。骨転移巣においては、骨髄脂肪の存在により癌浸潤先進部の複雑性の増加(図 1)、癌関連線維芽細胞の密度上昇(図 2)、CD8 陽性リンパ球の密度低下(図 3)を認めた。



脂肪髄に転移した癌は、原発癌と比較し腫瘍免疫回避・薬物治療抵抗性関連遺伝子の発現が上昇していた(図4)。以上の結果を論文として報告した(PMID: 33934277, 36456144, 36916999)。これら知見のMOA取得のため、脂肪分泌因子の癌に対する役割を検討する細胞・動物実験系を樹立し、論文発表した(PMID: 36434071)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugiyama Kana, Washimi Kota, Sato Shinya, Hiruma Toru, Sakai Mai, Okubo Yoichiro, Miyagi Yohei, Yokose Tomoyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Differential diagnosis of lipoma and atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma by cytological analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	6. 最初と最後の頁 112 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24928	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 Suzuki Kuno, Igata Hideyoshi, Abe Motoki, Yamamoto Yusuke, Miyagi Yohei, Yamanaka Takashi, Yoshida Tatsuya, Yamashita Toshinari, Morinaga Soichiro, Kobayashi Satoshi, Tezuka Shun, Ueno Makoto, Koizumi Mitsuyuki, Osaka Kimito, Kishida Takeshi, Sato Sumito, Mikayama Yo, Shiozawa Manabu, Sato Shinya, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	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/cas.15309	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 Toda Soji, Sato Shinya, Saito Nao, Sekihara Kazumasa, Matsui Ai, Murayama Daisuke, Nakayama Hirotaka, Suganuma Nobuyasu, Okubo Yoichiro, Hayashi Hiroyuki, Iwasaki Hiroyuki, Miyagi Yohei, Hoshino Daisuke	4. 巻 14
2. 論文標題 TROP-2, Nectin-4, GPNMB, and B7-H3 Are Potentially Therapeutic Targets for Anaplastic Thyroid Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 579 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030579	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 Okubo Yoichiro, Yamamoto Yayoi, Sato Shinya, Yoshioka Emi, Suzuki Masaki, Washimi Kota, Osaka Kimito, Suzuki Takahisa, Yokose Tomoyuki, Kishida Takeshi, Miyagi Yohei	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnostic significance of reassessment of prostate biopsy specimens by experienced urological pathologists at a high-volume institution	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	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) 10.1007/s00428-022-03272-0	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 Sato Shinya, Maki Satoshi, Yamanaka Takashi, Hoshino Daisuke, Ota Yukihide, Yoshioka Emi, Kawachi Kae, Washimi Kota, Suzuki Masaki, Ohkubo Yoichiro, Yokose Tomoyuki, Yamashita Toshinari, Ohtori Seiji, Miyagi Yohei	4. 巻 188
2. 論文標題 Machine learning-based image analysis for accelerating the diagnosis of complicated preneoplastic and neoplastic ductal lesions in breast biopsy tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 649 ~ 659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-021-06243-2	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 Okubo Yoichiro, Sato Shinya, Osaka Kimito, Yamamoto Yayoi, Suzuki Takahisa, Ida Arika, Yoshioka Emi, Suzuki Masaki, Washimi Kota, Yokose Tomoyuki, Kishida Takeshi, Miyagi Yohei	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinicopathological Analysis of the ISUP Grade Group And Other Parameters in Prostate Cancer: Elucidation of Mutual Impact of the Various Parameters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fonc.2021.695251	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 Shinya Sato, Satoshi Maki, Takashi Yamanaka, Daisuke Hoshino, Yukihide Ota, Emi Yoshioka, Kae Kawachi, Kota Washimi, Masaki Suzuki, Yoichiro Ohkubo, Tomoyuki Yokose, Toshinari Yamashita, Seiji Ohtori, Yohei Miyagi	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Machine learning-based image analysis for accelerating the diagnosis of complicated preneoplastic and neoplastic ductal lesions in breast biopsy tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	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) 10.1007/s10549-021-06243-2.	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 該当する

1. 著者名 Masaki Suzuki, Rika Kasajima, Tomoyuki Yokose, Hiroyuki Ito, Eigo Shimizu, Seira Hatakeyama, Kazuaki Yokoyama, Rui Yamaguchi, Yoichi Furukawa, Satoru Miyano, Seiya Imoto, Emi Yoshioka, Kota Washimi, Yoichiro Okubo, Kae Kawachi, Shinya Sato, Yohei Miyagi	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive molecular analysis of genomic profiles and PD-L1 expression in lung adenocarcinoma with a high-grade fetal adenocarcinoma component	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1292-1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-20-1158.	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 該当する

1. 著者名 Yukihide Ota, Shiro Koizume, Yoshiyasu Nakamura, Mitsuyo Yoshihara, Tomoko Takahashi, Shinya Sato, Shohei Myoba, Norihisa Ohtake, Hisamori Kato, Tomoyuki Yokose, Etsuko Miyagi, Yohei Miyagi	4. 巻 45
2. 論文標題 Tissue factor pathway inhibitor 2 is specifically expressed in ovarian clear cell carcinoma tissues in the nucleus, cytoplasm and extracellular matrix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 1023-1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.7944.	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 該当する

1. 著者名 Yukihide Ota, Shinya Sato, Mitsuyo Yoshihara, Yoshiyasu Nakamura, Etsuko Miyagi 2, Yohei Miyagi 1 7Yukihide Ota 1 2, Shinya Sato, Mitsuyo Yoshihara, Yoshiyasu Nakamura, Etsuko Miyagi, Yohei Miyagi	4. 巻 12
2. 論文標題 A practical spatial analysis method for elucidating the biological mechanisms of cancers with abdominal dissemination in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-24827-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 Mitsuyuki Koizumi, Shinya Sato, Mitsuyo Yoshihara, Yoshiyasu Nakamura, Hideyuki Terao, Yoichiro Okubo, Kota Washimi, Emi Yoshioka, Tomoyuki Yokose, Takeshi Kishida, Naohiko Koshikawa, Yohei Miyagi	4. 巻 42
2. 論文標題 Chronological Change in EPHA2 Protein Expression Is Associated With Recurrence of Bladder Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5783-5794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16085.	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 Shinya Sato, Toru Hiruma, Mitsuyuki Koizumi, Mitsuyo Yoshihara, Yoshiyasu Nakamura, Hiroko Tadokoro, Sadako Motomatsu, Takashi Yamanaka, Kota Washimi, Yoichiro Okubo, Emi Yoshioka, Rika Kasajima, Toshinari Yamashita, Takeshi Kishida, Tomoyuki Yokose, Yohei Miyagi	4. 巻 114
2. 論文標題 Bone marrow adipocytes induce cancer-associated fibroblasts and immune evasion, enhancing invasion and drug resistance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2674-2688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15786.	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤慎哉
2. 発表標題 骨髄脂肪細胞の増加による 骨転移がん浸潤様式の変化
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満治療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤慎哉、大久保陽一郎、宮城洋平
2. 発表標題 泌尿器科腫瘍由来骨転移巣における間質浸潤様式の病理組織学的解析
3. 学会等名 第7回日本泌尿器腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤慎哉、宮城洋平
2. 発表標題 Regulation of host cells in metastatic organs: A Key approach to develop new therapies for metastatic cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤慎哉、牧聡、宮城洋平
2. 発表標題 乳腺生検組織における複雑な良性・悪性乳管内病変のAI画像解析システム開発
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 Shinya Sato, Satoshi Maki, and Yohei Miyagi
2. 発表標題 AI-mediated image analysis of preneoplastic/neoplastic ductal lesion in breast biopsy tissues
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 Shinya Sato and Yohei Miyagi
2. 発表標題 HNSCC SEVs drive tumor angiogenesis via ephrin reverse signaling
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
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	比留間 徹  (Hiruma Toru)  (20254188)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・部長    (82713)	
研究 分担者	星野 大輔  (Hoshino Daisuke)  (30571434)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・部長代理    (82713)	
研究 分担者	鷲見 公太  (Washimi Kota)  (30716733)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・医師    (82713)	

#### 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
---------	---------