

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）（令和3（2021）採択分）

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0153

研究課題名（和文）スキルス胃癌間質ダイバーシティの解明と治療標的の創出

研究課題名（英文）Elucidation of diversity and therapeutic target in scirrhous gastric cancer stroma

研究代表者

石本 崇胤（ISHIMOTO, Takatsugu）

熊本大学・国際先端医学研究機構・客員教授

研究者番号：00594889

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,700,000円

研究成果の概要（和文）：胃癌組織の多様性を明らかにするために、シングルセルRNAシーケンシング解析をおこない、腫瘍間質は3つのサブグループに分類されることを同定した。さらにスキルス胃癌間質では血小板由来増殖因子（PDGF）-PDGF受容体（PDGFR）シグナル（PDGF-PDGFRシグナル）による高度な線維化が起こり、免疫チェックポイント阻害剤の効果が弱まることを明らかにした。さらに、PDGFR阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は、悪性度の高いスキルス胃癌・膵臓がんのような線維化腫瘍に対して、より高い抗腫瘍効果を発揮することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1細胞レベルでの遺伝子発現解析によって、癌の間質は組織には多様な細胞群が存在し、さらに各細胞群の中にもサブグループが存在していることが明らかになった。特にスキルス胃癌のような線維化が強い癌種では、Cancer associated fibroblasts（CAFs）と呼ばれる線維芽細胞が癌を促進する腫瘍間質で重要な働きをしており、今後の癌治療を考える際には、このサブグループの存在を踏まえた上で、治療戦略を立てることが重要である。

研究成果の概要（英文）：Single-cell RNA sequencing analysis was performed to elucidate the diversity of gastric cancer stroma and identified three subgroups of tumor stroma. In addition, we found that platelet-derived growth factor（PDGF）-PDGF receptor（PDGFR）signaling（PDGF-PDGFR signaling）causes severe fibrosis in the scirrhous gastric cancer stroma, weakening the effect of immune checkpoint inhibitors. Furthermore, combination therapy with PDGFR inhibitor and immune checkpoint inhibitor was found to show a higher antitumor effect on fibrotic tumors such as scirrhous gastric and pancreatic cancers.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：シングルセル解析 胃癌 間質 CAFs 多様性

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

2017年に本邦においても進行胃癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が実臨床で用いられるようになり、今後の新しい癌治療戦略の開発に向けて、免疫細胞や間質細胞と癌細胞の相互の分子メカニズムを詳細に理解しなければならない。しかしながら、これまでの研究から腫瘍間質(ストローマ)内の CAFs 自体に機能的多様性が存在するため、「癌治療において治療標的となり得るストローマ由来因子」は明確ではなかった。

2. 研究の目的

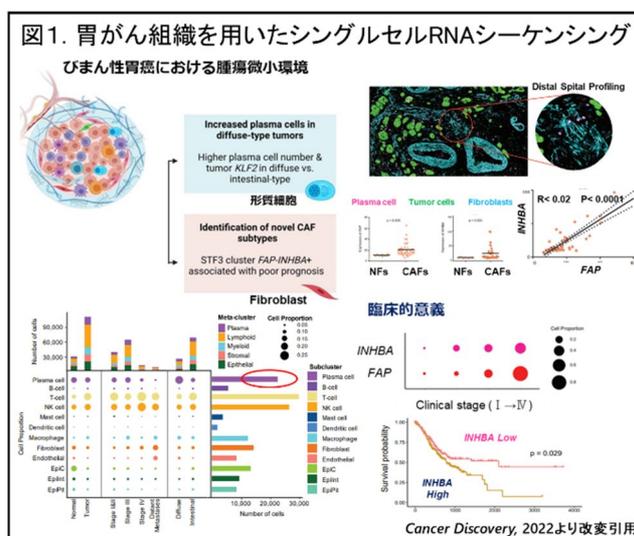
本研究の目的は、びまん性・腸型胃癌由来組織を用いたシングルセル RNA sequencing による組織型別の CAFs 分子サブタイピングと、Spatial transcriptomics による空間的な遺伝子発現情報を併せて検出することであった。

3. 研究の方法

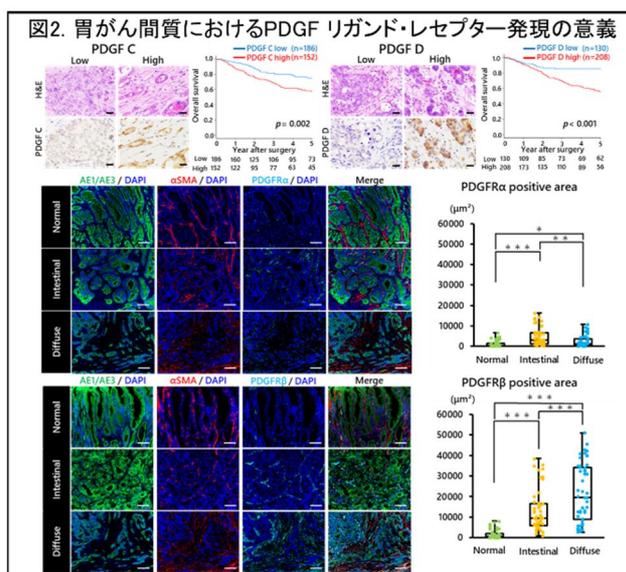
I. スキルス/腸型胃癌組織を用いたシングルセル RNA シーケンシング。II. 胃癌組織を用いた候補分子の発現検討。III. スキルス胃癌シンジェニックマウスモデルの確立。IV. 線維化腫瘍マウスモデルの確立。

4. 研究成果

I. 36 症例の胃癌組織を用いたシングルセル RNA シーケンシング解析により、腫瘍間質を形成する CAFs 分画には3つのサブグループが存在することを同定した。中でも、線維芽細胞の活性化マーカーとして知られる Fibroblast Activation Protein (FAP)陽性の CAF サブタイプの存在は、胃癌患者の予後不良と有意に相関性を有していることが明らかになった(図1)。

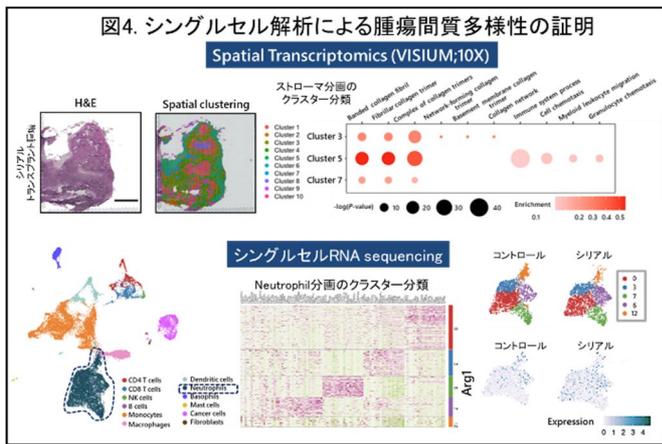
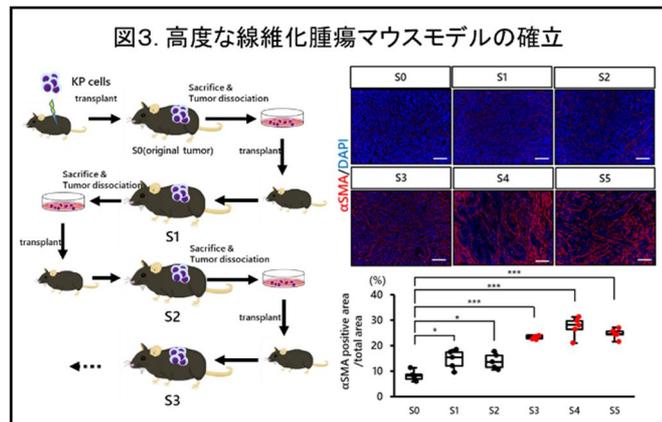


II. びまん性胃癌の間質では正常胃粘膜と比べてほぼ全例で PDGFR を発現し、さらに50%を超える症例でPDGFRを強く発現していた。また、そのリガンドである PDGFC/D の発現が高い胃癌症例は有意に予後不良であった(図2)。CAFs を活性化するシグナルとしてPDGF/PDGFR に注目し、CAFs の増生、遺伝子発現の変化など様々な視点から検討をおこなってきた。なかでもPDGF刺激によって活性化したCAFs を用いて

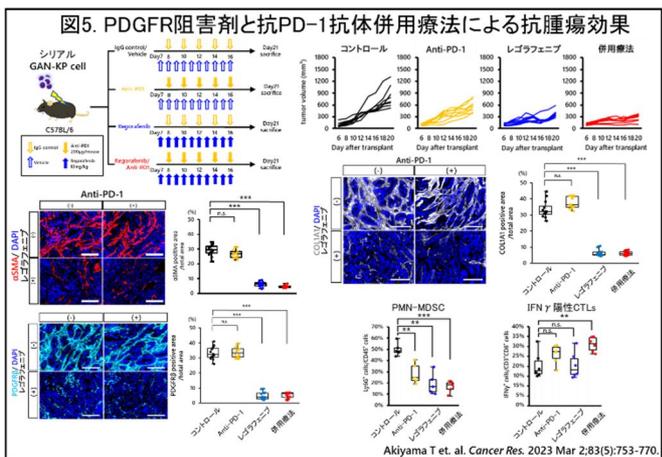


RNA シーケンシングをおこなった結果、腫瘍免疫抑制に深く関わる骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSCs)を腫瘍内に誘導するケモカインの発現が上昇することを同定している。

III. さらに、胃がん自然発症マウス腫瘍からオルガノイド経由で樹立したマウス胃がん細胞(GAN-KP細胞)を、シリアル・トランスプラントすることで、高度な線維化を伴う腫瘍を形成するモデルを確立した(図3)。腫瘍間質多様性の評価として、Spatial Transcriptomics (VISIUM;10X)によりケモカイン産生能が高いストローマ分画の存在を明らかにし、さらに免疫抑制性微小環境の形成についてシングルセルRNAシーケンシングを用いた検証によりマルチキナーゼ阻害剤(レゴラフェニブ)の投与によって、アルギナーゼ1(Arg1)を発現するNeutrophil分画であるPMN-MDSCsが有意に減少することを既に確認している(図4)。



さらに、このシリアルトランスプラントをおこなった線維化腫瘍モデルは、免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1抗体)に対する治療抵抗性を示し線維化に伴う抗PD-1抗体レジスタント腫瘍モデルとして、複合がん免疫療法の検証に最適であることを証明した。さらにPDGFRシグナルの阻害による腫瘍間質リプログラミングにともない、抗PD-1抗体に対する治療抵抗性が改善することを明らかにした(図5)。



IV. 低栄養下にあることが知られる膵がんの腫瘍微小環境において、CAFsが膵がん細胞の産生する乳酸を取り込み、栄養源としていることを見出した。また、乳酸を取り込んだCAFsではIL-6などの抗炎症性サイトカインの産生が増加し、抗腫瘍免疫を抑制していることを明らかにした。さらに線維化を伴う膵がんマウスモデルにおいて、乳酸産生を制御する主要な酵素であるLactate dehydrogenase A (LDHA)を阻害することにより、腫瘍内

の線維化改善や免疫細胞浸潤増加を認め、腫瘍縮小効果が得られた(図6)。

肝細胞癌(HCC)は主に慢性肝炎から発展することが知られており、中でも非アルコール性脂肪性肝炎

(NASH)は肥満と代謝疾患の増加により、HCCの主要な原因となっている。

15-PGDHの発現低下によるPGE2の蓄積がNASH-HCCの発展にどのように関与するかを明らかにするために、15-Pgdh<sup>+/-</sup>マウスにおいて

NASH-HCCモデルを確立し、PGE2蓄積の重要性を評価した。

腫瘍微小環境(TME)でのPGE2の蓄積がマクロファージにおけるROSの産生および細胞増殖に関わる遺伝子発現を誘発したことを明らかにした。

一方、背景肝での脂肪酸代謝低下は、TMEにおける脂肪酸の蓄積を促進し、CD8<sup>+</sup>T細胞のミトコンドリア膜電位低下と機能低下を引き起こすことが分かった。

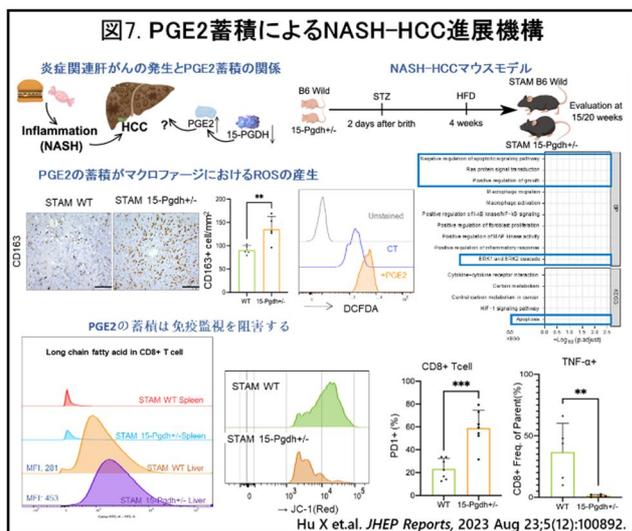
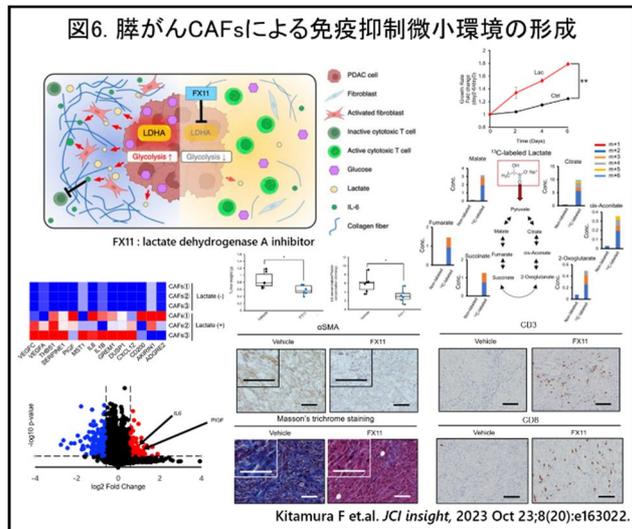
15-PGDHの発現低下は免疫監視の阻害とNASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。

15-PGDHの発現低下は免疫監視の阻害とNASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。

15-PGDHの発現低下は免疫監視の阻害とNASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。

15-PGDHの発現低下は免疫監視の阻害とNASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。

15-PGDHの発現低下は免疫監視の阻害とNASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。



NASH-HCCの進行に寄与し、PGE2関連の炎症と脂質蓄積の制御がNASH-HCCの進行抑制につながることを示唆された(図7)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kosumi K, Baba Y, Hara Y, Wang H, Nomoto D, Toihata T, Ohuchi M, Harada K, Eto K, Ogawa K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H	4. 巻 31
2. 論文標題 Body Composition and Clinical Outcomes in Esophageal Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3839 ~ 3849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-024-15093-3	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 Zhang J, Fu L, Wang H, Yonemura A, Semba T, Yasuda-Yoshihara N, Nishimura A, Tajiri T, Tong Y, Yasuda T, Uchihara T, Yamazaki M, Okamoto Y, Yamasaki J, Nagano O, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 591
2. 論文標題 RAC1-mediated integrin alpha-6 expression in E-cadherin-deficient gastric cancer cells promotes interactions with the stroma and peritoneal dissemination	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 216901 ~ 216901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2024.216901	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 Yonemura A, Semba T, Zhang J, Fan Y, Yasuda-Yoshihara N, Wang H, Uchihara T, Yasuda T, Nishimura A, Fu L, Hu X, Wei F, Kitamura F, Akiyama T, Yamashita K, Eto K, Iwagami S, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Matsusaki K, Yamasaki J, Nagano O, Saya H, Song S, Tan P, Baba H, Ajani JA, Ishimoto T	4. 巻 43
2. 論文標題 Mesothelial cells with mesenchymal features enhance peritoneal dissemination by forming a protumorigenic microenvironment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 113613 ~ 113613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.113613	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 該当する
1. 著者名 Hu X, Yasuda T, Yasuda-Yoshihara N, Yonemura A, Umemoto T, Nakach Yi, Yamashita K, Semba T, Arima K, Uchihara T, Nishimura A, Bu L, Fu L, Wei F, Zhang J, Tong Y, Wang H, Iwamoto K, Fukuda T, Nakagawa H, Taniguchi K, Miyamoto Y, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 5
2. 論文標題 Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JHEP Reports	6. 最初と最後の頁 100892 ~ 100892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhepr.2023.100892	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 Kitamura F, Semba T, Yasuda-Yoshihara-N, Yamada K, Nishimura A, Yamasaki J, Nagano O, Yasuda T, Yonemura A, Tong Y, Wang H, Akiyama T, Matsumura K, Uemura N, Itoyama R, Bu L, Fu L, Hu X, Wei F, Mima K, Imai K, Hayashi H, Yamashita Y, Miyamoto Y, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer-associated fibroblasts reuse cancer-derived lactate to maintain a fibrotic and immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e163022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.163022	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 Baba Y, Yasuda N, Bundo M, Nakachi Y, Ueda J, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Oshiumi H, Iwamoto K, Baba H.	4. 巻 115
2. 論文標題 LINE-1 hypomethylation, increased retrotransposition and tumor-specific insertion in upper gastrointestinal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 247 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16007	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 Kawamura Y, Oka K, Semba T, Takamori M, Sugiura Y, Yamasaki R, Suzuki Y, Chujo T, Nagase M, Oiwa Y, Fujioka S, Horra S, Yamamura Y, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Sakai Y, Ishimoto T, Tomizawa K, Suematsu M, Yamamoto T, Bono H, Okano H, Miura K	4. 巻 42
2. 論文標題 Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a RB pathway in naked mole rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e111133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022111133	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 Kosumi K, Baba Y, Yamamura K, Nomoto D, Okadome K, Yagi T, Toihata T, Kiyozumi Y, Harada K, Eto K, Sawayama H, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H	4. 巻 128
2. 論文標題 Intratour Fusobacterium nucleatum and immune response to oesophageal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1155 ~ 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-02112-x	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 該当する

1. 著者名 Wei F, Uchihara T, Yonemura A, Yasuda-Yoshihara N, Yasuda T, Semba T, Fukuda M, Akiyama T, Kitamura F, Bu L, Hu X, Fu L, Zhang J, Kariya R, Yamasaki J, Aihara K, Yamashita K, Nagano O, Okada S, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 290
2. 論文標題 A novel tdTomato transgenic mouse model to visualize FAP positive cancer associated fibroblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2604 ~ 2615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16712	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 該当する

1. 著者名 Akiyama T, Yasuda T, Uchihara T, Yasuda-Yoshihara N, Tan B J Y, Yonemura A, Semba T, Yamasaki J, Komohara Y, Ohnishi K, Wei F, Fu L, Zhang J, Kitamura F, Yamashita K, Eto K, Iwagami S, Tsukamoto H, Umemoto T, Masuda M, Nagano O, Satou Y, Saya H, Tan P, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 83
2. 論文標題 Stromal Reprogramming through Dual PDGFR / Blockade Boosts the Efficacy of Anti-PD-1 Immunotherapy in Fibrotic Tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 753 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-22-1890	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 Zhang J, Fu L, Yasuda-Yoshihara N, Yonemura A, Wei F, Bu L, Hu X, Akiyama T, Kitamura F, Yasuda T, Semba T, Uchihara T, Itoyama R, Yamashita K, Eto K, Iwagami S, Yashiro M, Komohara Y, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 26
2. 論文標題 IL-1 derived from mixed-polarized macrophages activates fibroblasts and synergistically forms a cancer-promoting microenvironment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 187 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-022-01352-3	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 Bu L, Yonemura A, Yasuda-Yoshihara N, Uchihara T, Ismagulov G, Takasugi S, Yasuda T, Okamoto Y, Kitamura F, Akiyama T, Arima K, Itoyama R, Zhang J, Fu L, Hu X, Wei, F, Arima Y, Moroishi T, Nishiyama K, Sheng G, Mukunoki T, Otani J, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 113
2. 論文標題 Tumor microenvironmental 15 PGDH depletion promotes fibrotic tumor formation and angiogenesis in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3579 ~ 3592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15495	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 該当する

1. 著者名 Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Gu X, Zhang J, Nomoto D, Okadome K, Baba H, Qiu P	4. 巻 18
2. 論文標題 Gut microbiome in gastrointestinal cancer: a friend or foe?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 4101 ~ 4117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.69331	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 Kumar V, Ramnarayanan K, Sundar R, Padmanbhan N, Srivastava S, Koiwa M, Yasuda T, Koh V, Huang K, Tay S, Ho S, Tan A, Ishimoto T	4. 巻 12
2. 論文標題 Single-Cell Atlas of Lineage States, Tumor Microenvironment, and Subtype-Specific Expression Programs in Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 670 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-21-0683	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 Yamasaki J, Hirata Y, Otsuki Y, Suina K, Saito Y, Masuda K, Okazaki S, Ishimoto T, Saya H, Nagano O	4. 巻 113
2. 論文標題 MEK inhibition suppresses metastatic progression of KRAS mutated gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 916 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15244	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 Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y	4. 巻 12
2. 論文標題 The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	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/fcimb.2022.733992	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 該当する

1. 著者名 Itoyama R, Yasuda-Yoshihara N, Kitamura F, Yasuda T, Bu L, Yonemura A, Uchihara T, Arima K, Hu X, Jun Z, Okamoto Y, Akiyama T, Yamashita K, Nakao Y, Yusa T, Kitano Y, Higashi T, Miyata T, Imai K, Hayashi H, Yamashita YI, Mikawa T, Kondoh H, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 523
2. 論文標題 Metabolic shift to serine biosynthesis through 3-PG accumulation and PHGDH induction promotes tumor growth in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 29 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2021.09.007	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 Izumi D, Zhu Z, Chen Y, Toden S, Huo X, Kanda M, Ishimoto T	4. 巻 4
2. 論文標題 Assessment of the Diagnostic Efficiency of a Liquid Biopsy Assay for Early Detection of Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 2121129 ~ 2121129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2021.21129	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 該当する

1. 著者名 Yasuda T, Koiwa M, Yonemura A, Akiyama T, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 2
2. 論文標題 Protocol to establish cancer-associated fibroblasts from surgically resected tissues and generate senescent fibroblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100553 ~ 100553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100553	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 Yasuda T, Koiwa M, Yonemura A, Miyake K, Kariya R, Kubota S, Yokomizo-Nakano T, Yasuda-Yoshihara N, Uchihara T, Itoyama R, Bu L, Fu L, Arima K, Izumi D, Iwagami S, Eto K, Iwatsuki M, Baba Y, Yoshida N, Ohguchi H, Okada S, Matsusaki K, Sashida G, Takahashi A, Tan P, Baba H, Ishimoto T	4. 巻 34
2. 論文標題 Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108779 ~ 108779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108779	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 該当する

1. 著者名 Yasuda Tadahito, Ishimoto Takatsugu, Baba Hideo	4. 巻 17
2. 論文標題 Conflicting metabolic alterations in cancer stem cells and regulation by the stromal niche	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 8~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.01.005	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17件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 PDGFRを標的とした間質リプログラミングは抗PD-1抗体治療の効果を高める
3. 学会等名 第33回日本がん転移学会学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 シングルセル解析による腫瘍微小環境ダイバーシティの検討
3. 学会等名 第33回日本癌病態治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 シングルセル解析による腫瘍微小環境ダイバーシティの検討
3. 学会等名 群馬大学外科診療センターグランドカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 がんと間質・線維化に関するトピックス～現状と課題～
3. 学会等名 大鵬薬品工業 社内研修会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 シングルセル解析による腫瘍微小環境ダイバーシティの検討
3. 学会等名 藤田医科大学 第19回がん医療研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 スキルス胃がん間質リプログラミングは抗PD-1抗体治療の効果を高める
3. 学会等名 第96回日本胃癌学会 ワークショップ 13 スキルス胃癌に対する治療戦略
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 シングルセル解析による腫瘍間質多様性の検討
3. 学会等名 第19回日本病理学会カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 腫瘍微小環境を標的とした治療戦略の確立に向けて
3. 学会等名 国立がんセンター東病院 TR・国際研究推進セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takatsugu Ishimoto
2. 発表標題 Mesothelial-mesenchymal transition induced mesothelial cells enhance peritoneal dissemination through forming protumorigenic microenvironment.
3. 学会等名 2023 Inflammaging Translational Research Center International Symposium. Session Inflammaging. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takatsugu Ishimoto
2. 発表標題 Stromal reprogramming boosts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in fibrotic tumors.
3. 学会等名 49th Annual Meeting of Korean Cancer Association Symposium04 Understanding tumor ecosystems. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 腫瘍間質多様性を評価する空間的遺伝子解析のコツとピットフォール
3. 学会等名 10XGenomics オンラインシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takatsugu Ishimoto
2. 発表標題 Single-cell proteomic profiling of malignant ascites in gastric cancer reveals the microenvironment promoting peritoneal dissemination
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program A. Mini-Symposium 「Applications of mass cytometry in basic and clinical research」 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takatsugu Ishimoto
2. 発表標題 Single-cell proteomic profiling of malignant ascites in gastric cancer reveals the microenvironment promoting peritoneal dissemination
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会、フォーラム2F-07 「個体レベルの生命科学の創発」 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 PDGFR阻害によるスキルス胃癌間質リプログラミングを介した複合がん免疫療法
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会総会 シンポジウム1 「免疫を考慮した消化器癌研究」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 スキルス胃癌免疫微小環境リモデリングによる治療戦略
3. 学会等名 第93回日本胃癌学会総会、ワークショップ6 「胃癌における微小環境の分子機序の解明と臨床的意義」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石本 崇胤
2. 発表標題 複合がん免疫療法に向けたスキルス胃癌間質リプログラミング分子基盤の解明
3. 学会等名 第29回JDDW 2021シンポジウム8「がん微小環境を標的とした消化器がん治療の新展望」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takatsugu Ishimoto
2. 発表標題 Extracellular vesicles from cancer-associated fibroblasts induce drug resistance.
3. 学会等名 34th Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (招待講演) (国際学会)
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	安田 忠仁  (YASUDA Tadahito)  (00867947)	がん研究会・がん研究所 発がん研究部・客員研究員   (72602)	
研究 分担者	内原 智幸  (UCHIHARA Tomoyuki)  (60835172)	がん研究会・がん研究所 発がん研究部研究部(医)・客員 研究員   (72602)	

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			
シンガポール	Duke-NUS Medical School			
米国	MD-Anderson Cancer Center			