

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462028

研究課題名(和文)食道扁平上皮癌に対する第3世代PPAR agonistの抗腫瘍効果・機序の解明

研究課題名(英文)Tumor-suppressive effects and mechanism of a novel PPAR gamma agonist in esophageal cancer

研究代表者

吉田 直矢 (YOSHIDA, Naoya)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師

研究者番号：60467983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：食道扁平上皮癌の免疫染色にて、PPAR 発現が増殖抑制に関与することが示唆された。第3世代PPAR agonistはPPAR を強力に活性化し、食道癌細胞株に対し抗腫瘍効果を示した。その作用機序は、腫瘍増殖に関与するAkt Ser473、p21 Thr145を不活化、増殖抑制に関与するp21の核内蛋白発現の増加であった。一方、PPAR agonist投与にて増殖に関与するEGFRの活性化を認めた。抗EGFR抗体との併用にて相乗的に抗腫瘍効果を示した。本研究にて新規PPAR agonistの食道扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果、PPAR agonistと抗EGFR抗体との併用効果が示された。

研究成果の概要(英文)：The novel third-generation thiazolidinedione peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR ) agonist, previously demonstrated an anti-tumor effect in patients with advanced cancers. PPAR expression was found to decrease in the tumors of esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) patients, and its expression exhibited an inverse relationship with the expression of Ki-67. The novel PPAR agonist can inhibit the proliferation ESCC cell lines both in vitro and in vivo. The PPAR agonist was revealed to upregulate the p21 protein level in the nucleus by inactivating the AKT pathway and dephosphorylating p21 at Thr145. Treatment with the PPAR agonist led to phosphorylate the EGFR and the MAPK pathway. The combination of the PPAR agonist with cetuximab exerted synergetic anti-proliferative effects by negatively regulating EGFR. Our findings suggest that the novel PPAR agonist can be used both alone and in combination with cetuximab as a potential therapeutic approach for ESCC.

研究分野：癌と代謝

キーワード：PPAR 新規PPAR agonist 食道扁平上皮癌 cetuximab p21 Akt EGFR

1. 研究開始当初の背景

Warburg effect と抗癌剤耐性

Warburg effect における乳酸産生と抗癌剤耐性の関係が、近年報告されている (Hirschhaeuser F et al. *Cancer Res.* 2011)。乳癌細胞においては、Warburg effect に関連する遺伝子として、LDHA の発現が予後と関係しており、抗癌剤耐性に影響を及ぼすことが報告された (Zhou M et al. *Mol Cancer.* 2010)。直腸癌において、Warburg effect 関連蛋白である Glucose transporter 1 (Glut1)、LDHA、PDK1、HIF1A のなかで、Glut1 の発現と化学放射線治療の治療効果の関係が報告された (Shim BY et al. *Int J Colorectal Dis.* 2013)。しかし、Warburg effect と抗癌剤耐性の機序には未だ不明な点が多く、臨床検体での検討、および耐性機序の解明が重要である。

Glut1 の発現制御と発現意義

Glut1 は、12 回貫通型の膜内在性タンパクで糖の取り込みを行う。正常上皮においては発現が低く、悪性腫瘍では、多くの癌種にて Glut1 の発現上昇が報告されている (Carvalho KC et al. *Clinics* 2011)。Glut1 は、Warburg effect において HIF1A や MYC によって転写活性が上昇する (Dang CV et al. *Clin Cancer Res.* 2009)。さらに、近年 MAPK の活性化が PKM2 をリン酸化し、Glut1 の発現を制御すると報告され (Yang W et al. *Nat Cell Biol.* 2012)、Warburg effect 関連遺伝子の作用機序が解明されている。In vivo での検討で、Glut1 過剰発現ベクターを導入した乳癌細胞は、増殖速度が速くアポトーシス細胞が少ないと報告された (Young CD et al. *PLoS One.* 2011)。我々は、食道扁平上皮癌において Glut1 の発現増加が、原発巣、リンパ節転移巣において FDG-PET の SUVmax と関係することを示した (Hiyoshi H et al. *Oncology* 2009)

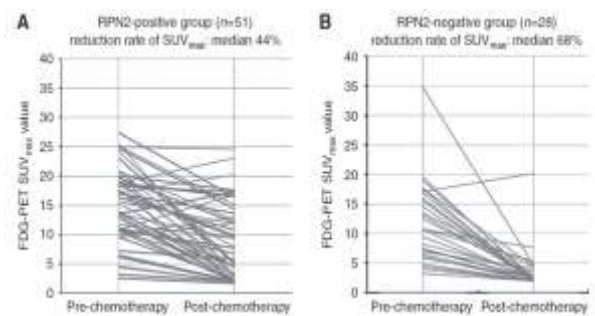
2. 研究の目的

Warburg effect が抗癌剤耐性に関すると報告されたが、その機序に関しては不明な点が多い。我々の研究によって、Warburg effect において抗癌剤耐性に関与する主要な遺伝子を同定し、それらの遺伝子の Warburg effect 関連遺伝子への相互作用、糖代謝経路に与える影響を明らかにすることで、抗癌剤耐性機序の解明することが目的である。食道癌に対して化学療法を施行した症例の生検サンプル、臨床データを集積し、化学療法前後での FDG-PET SUVmax、CT を用いた RECIST 判定、切除後標本の治療効果判定に基づいて、化学療法前の生検サンプル、手術切除標本と化学療法治療効果との関係を解

析する。実臨床における抗癌剤耐性に関する遺伝子を同定が可能である。遺伝子に対する阻害剤を使用し Warburg effect 関連遺伝子への影響や、作用機序を検討することで、抗癌剤耐性の機序が解明し、食道扁平上皮癌における予後の改善のための新しい治療法に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

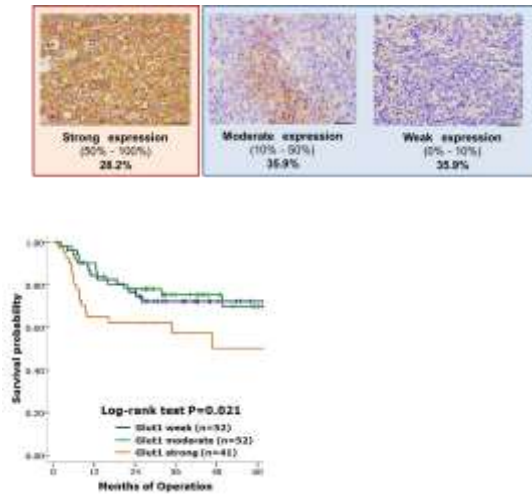
抗癌剤耐性に関し、我々は食道扁平上皮において RPN2 がドセタキセルの耐性に関することを報告してきた (Kurashige J et al. *Br J Cancer* 2011)。同様の手法を用いて、抗癌剤耐性を評価する。化学療法前、化学療法施行後に FDG-PET を施行した症例の治療前サンプルを用いて、化学療法前後での SUVmax の減少率および RECIST 分類において、治療効果が高い群と低い群に分類し、代謝関連遺伝子 (Glut1、HK2、LDHA、PDK1 など) の発現変化を解析する。さらに、代謝産物を網羅的に解析する。また、PKM2 などのリン酸化の状態が重要となる因子に関しては、免疫染色にて評価する。とくに、食道癌の予後と Glut1 の発現と抗癌剤耐性の可能性を臨床検体 122 例で検討したが、同定された遺伝子に関しても、同症例において免疫染色を行うことで、抗癌剤耐性との関係を明らかにする。



抗 Glut1 抗体を 1:200 の濃度となるように 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4) で希釈した。薄切標本を 10 mmol/L citrate buffer (pH 6.0) 中で 20 分間、マイクロウェーブ処理し、その後、室温にて 3% hydrogen peroxide で 5 分間、内因性ペルオキシダーゼを失活させた。それぞれのサンプルを一次抗体として抗 Glut1 抗体を用い 4°C オーバーナイトで反応させた。二次抗体には、horseradish peroxidase-labeled polymer (Envision™ Kit, Dako) を用いて、室温にて 60 分反応させた。

Glut1 の発現は、癌細胞の細胞膜に発現している割合をカウントし、低発現 (0-10%)、中等度発現 (11-50%)、高発現 (51-100%) の 3 段階に分けて評価した。145 例中 52 例 (35.9%) に低発現、52 例 (35.9%) に中等度発現、41 例 (28.2%) に高発現を認めた (図 9)。それぞれの無再発生存率を比較すると、Glut1 の低発現の症例に対し、中等度発現の症例はハ

ザード比 1.100 (95%信頼区間: 0.527-2.341, P=0.804)、高発現の症例はハザード比 1.444 (95%信頼区間: 1.005-2.073, P=0.047)であった。そこで、Glut1 の高発現症例を Glut1 陽性として解析を行った。



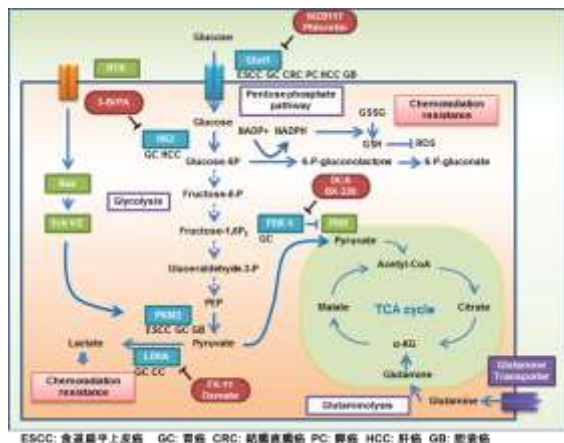
#### 4. 研究成果

On line data base の cDNA array data から、食道扁平上皮癌において Gluts の中で、癌部での Glut1, Glut3 の発現が正常粘膜より上昇していることを確認した。また、HK2, PKM2, PDK1 の発現も上昇を認めた。

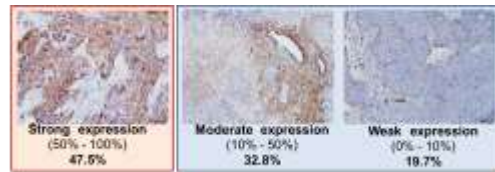
Table II. Overexpression of anti-oxidant transporters and glycolytic enzymes in the Warburg effect

	Colorectal cancer (N=17) GDS4382			ESCC (N=17) GDS4383			Pancreatic cancer (N=4) GDS4384		
	T/N ratio	95% CI	P-value	T/N ratio	95% CI	P-value	T/N ratio	95% CI	P-value
Glut1	1.86	(1.16-3.06)	0.01	2.41	(1.71-3.34)	<0.001	1.58	(2.74-4.67)	<0.001
Glut2	0.92	(0.87-0.96)	0.01	0.87	(0.81-1.01)	NS	0.60	(0.40-0.80)	<0.001
Glut3	1.55	(0.72-3.31)	NS	1.86	(1.21-3.16)	0.01	1.54	(1.16-2.01)	<0.001
Glc4a	1.18	(0.96-1.46)	NS	0.87	(0.83-1.13)	NS	0.89	(0.81-0.97)	0.01
Glc4b	0.92	(0.71-1.22)	<0.001	1.08	(0.86-1.44)	NS	1.00	(0.91-1.11)	NS
Glc4c	0.84	(0.71-1.00)	0.05	1.21	(1.12-1.31)	<0.001	0.95	(0.88-1.02)	NS
Glc4d	0.79	(0.16-3.80)	NS	1.27	(1.08-1.38)	0.04	0.83	(0.88-0.98)	0.01
Glc4e	1.13	(1.01-1.26)	0.03	1.21	(1.01-1.45)	0.04	1.07	(0.98-1.17)	NS
Glc4f	0.69	(0.38-1.19)	NS	0.89	(0.68-1.18)	NS	1.13	(1.02-1.25)	0.02
Glut11	1.33	(0.96-1.85)	NS	0.84	(0.88-1.05)	NS	0.85	(0.76-0.93)	<0.001
Glut14	1.72	(1.08-2.72)	0.03	1.49	(1.04-2.02)	0.03	1.00	(0.98-1.25)	NS
HK2	0.44	(0.28-0.70)	0.009	1.33	(1.14-2.03)	0.001	2.55	(1.07-5.30)	<0.001
LEHA	1.00	(0.92-1.10)	NS	0.82	(0.78-1.10)	NS	1.89	(1.57-2.29)	<0.001
PKM2	0.60	(0.63-0.86)	0.033	1.41	(1.02-1.95)	0.04	2.03	(1.72-2.40)	<0.001
PDK1	1.18	(0.85-1.63)	NS	1.27	(1.08-1.50)	0.012	1.38	(1.18-1.61)	<0.001

また、消化器癌における代謝関連遺伝子と生命予後との関係を調べると、さまざまな遺伝子と生命予後に関係を認めた。

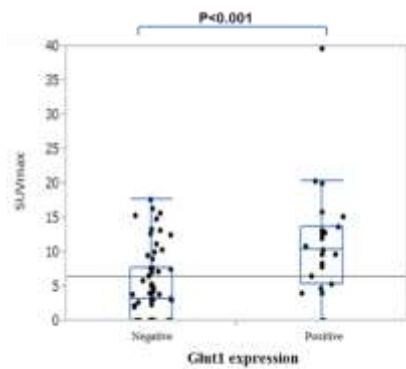


Warburg effect に関連した遺伝子において、Lactate あるいは、Pentose phosphate pathway が化学放射線療法耐性と関係すると報告されている。直腸癌においては、Glut1, LDH-5, PDK-1, HIF1A のうち、Glut1 が化学放射線療法の感受性と関係すると報告された。そこで、我々は、食道癌生検サンプル (N=122) を用いて化学療法の感受性を検討した。食道癌生検サンプルの免疫染色を行ったところ、良好な染色がえられた。



術前加療を行わない切除標本においては、Glut1 陽性は、145 例中 41 例(28.2%)の患者に認められ、単変量解析にて TNM 分類 (P=0.001)、腫瘍深達度 (P<0.001)、リンパ節転移 (P=0.025)および静脈侵襲 (P<0.001)と関係を認めた (表 3)。多変量二項ロジスティック解析では、Glut1 陽性は、腫瘍深達度 T3 以深(オッズ比 2.984; 95% 信頼区間: 1.208-7.371; P=0.018)と静脈侵襲(オッズ比 2.771; 95% 信頼区間: 1.118-6.871; P=0.028)との関係を認めた。また、術前に PET を施行した症例において Glut1 の発現と FDG-PET SUVmax に関係を認めた。

臨床病学的因子	総数	Glut1の発現		P値
		陽性	陰性	
総数	145	41	104	
年齢				0.512
65以下	68	21 ( 51 %)	47 ( 45 %)	
65以上	77	20 ( 49 %)	57 ( 55 %)	
性別				0.802
男性	122	34 ( 83 %)	88 ( 85 %)	
女性	23	7 ( 17 %)	16 ( 15 %)	
腫瘍部位				0.071
頸部、上部、中部	91	21 ( 51 %)	70 ( 67 %)	
下部、腹部	54	20 ( 49 %)	34 ( 33 %)	
TNM分類				0.001
IA+B	66	9 ( 22 %)	57 ( 55 %)	
IIA+B	32	12 ( 29 %)	20 ( 19 %)	
IIIA+B+C	47	20 ( 59 %)	27 ( 26 %)	
深達度				<0.001
pT1a-pT2	106	20 ( 49 %)	86 ( 83 %)	
pT3	39	21 ( 51 %)	18 ( 17 %)	
リンパ節転移				0.025
なし	78	16 ( 39 %)	62 ( 60 %)	
あり	67	25 ( 61 %)	42 ( 40 %)	
リンパ管侵襲				0.074
なし	107	26 ( 63 %)	81 ( 78 %)	
あり	38	15 ( 37 %)	23 ( 22 %)	
静脈侵襲				<0.001
なし	76	11 ( 27 %)	65 ( 63 %)	
あり	69	30 ( 73 %)	39 ( 38 %)	
分化度				0.183
Grade 1	48	17 ( 41 %)	31 ( 30 %)	
Grade 2	66	20 ( 49 %)	46 ( 44 %)	
Grade 3	14	2 ( 5 %)	12 ( 12 %)	
不明	17	2 ( 5 %)	15 ( 14 %)	
微小血管密度				<0.001
低値	72	10 ( 24 %)	62 ( 60 %)	
高値	73	31 ( 76 %)	42 ( 40 %)	

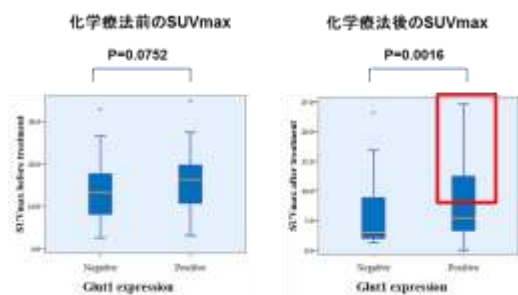


術前化学療法はリンパ節転移陽性症例に対して施行しているため、食道癌生検サンプル (N=122) においては進行症例を多く含んでおり、Glut1 陽性症例を 45.7% であり多く認めた。臨床病理学的検討においては、Glut1 の発現との関係は認められなかった。

Clinical or pathological feature	Total N	Glut1 expression		P value
		Positive	Negative	
All cases	122	58 ( 48 %)	64 ( 52 %)	
Age				0.327
<55	45	24 ( 41 %)	21 ( 33 %)	
≥55	77	34 ( 59 %)	43 ( 67 %)	
Gender				0.534
Male	102	47 ( 81 %)	55 ( 86 %)	
Female	20	11 ( 19 %)	9 ( 14 %)	
Location of tumor				0.432
Ce U1 M1	87	43 ( 74 %)	44 ( 69 %)	
L1 A4	35	15 ( 26 %)	20 ( 31 %)	
cT stage				0.201
cT1b-T2	34	13 ( 22 %)	21 ( 33 %)	
cT3-T4	88	45 ( 78 %)	43 ( 67 %)	
Distant metastasis				0.285
Absent	109	50 ( 86 %)	59 ( 92 %)	
Present	13	8 ( 14 %)	5 ( 8 %)	
Histological grade				0.029 *
SCC	117	58 ( 100 %)	59 ( 92 %)	
Others	5	0 ( 0 %)	5 ( 8 %)	

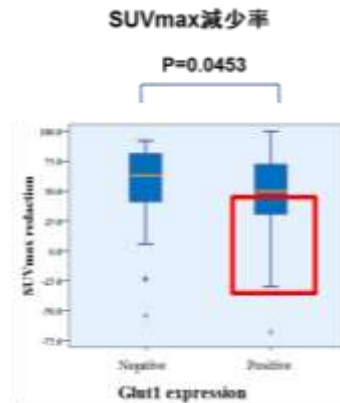
FDG-PET SUV max の変化率は、化学療法の治療効果、および生命予後と関係すると多数の報告があるが、我々は、化学療法前の生検サンプルにおける Glut1 の発現と化学療法前後の SUV max の関係を調べた。

化学療法前の SUV max は Glut1 高発現症例では高値である傾向を認めた (P=0.0752)。治療後に行った PET 検査においては、Glut1 高発現症例において、FDG-PET SUVmax が有意に高値 (P=0.0016) であることが確認された。



さらに、SUVmax の変化率を調べると、Glut1 高発現症例において、優位に SUV max 減少

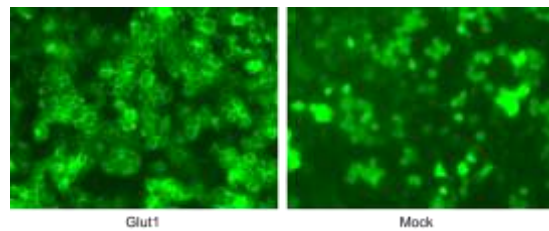
率が低い (P=0.0453) ことが確認された。



以上より、Glut1 高発現が化学療法耐性と関係していることが示唆された。

そこで我々は、On line data base を用いて、食道癌細胞株における Glut1 の発現とシスプラチンの IC50 の関係を調べた。すると、Glut1 高発現細胞株である TE-10、TE-15 は、Glut1 低発現細胞株である TE-8、TE-1 に比較して IC50 が高いことが確認された。

さらなる解析を行うため、Glut1 過剰発現細胞株を作成し、Glut1 蛋白の細胞膜での発現を確認した。



今後、Glut1 の発現の変化により抗癌剤感受性の変化を確認するとともに、その他の Warburg effect 関連遺伝子についても、確認を行っていく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- [雑誌論文] (計 13 件) ※全て査読有
- ① Sawayama H, Miyanari N, Morita K, Matsumoto K, Mizumoto T, Kubota T, Haga Y, Baba H. Surgical management of partial dentures in the cervicothoracic esophagus. (Esophagus, In press)
  - ② Sawayama H, Miyanari N, Baba H. Cancer metabolism in gastrointestinal cancer. JCMT. 2015 Oct; 1(3) 172-182
  - ③ Izumi D, Ishimoto T, Miyake K, Sugihara H, Eto K, Sawayama H, Yasuda

- T, Kiyozumi Y, Kaida T, Kurashige J, Imamura Y, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Takamori H, Araki N, Tan P, Baba H. CXCL12/CXCR4 activation by cancer-associated fibroblasts promotes integrin  $\beta 1$  clustering and invasiveness in gastric cancer. *Int J Cancer*. 2015 Sep 28. doi: 10.1002/ijc.29864. [Epub ahead of print]
- ④ Sugihara H, Ishimoto T, Yasuda T, Izumi D, Eto K, Sawayama H, Miyake K, Kurashige J, Imamura Y, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Takamori H, Baba H. Cancer-associated fibroblast-derived CXCL12 causes tumor progression in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Med Oncol*. 2015 Jun;32(6):618. doi: 10.1007/s12032-015-0618-7. Epub 2015 Apr 24.
- ⑤ Ishimoto T, Izumi D, Watanabe M, Yoshida N, Hidaka K, Miyake K, Sugihara H, Sawayama H, Imamura Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Horlad H, Komohara Y, Takeya M, Baba H. Chronic inflammation with *Helicobacter pylori* infection is implicated in CD44 overexpression through miR-328 suppression in the gastric mucosa. *J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):751-7. doi: 10.1007/s00535-014-1019-y. Epub 2014 Dec 6.
- ⑥ Morita K, Haga Y, Miyanari N, Sawayama H, Matsumoto K, Mizumoto T, Kubota T, Baba H. A case of an omphalomesenteric duct remnant in an adult treated with laparoscopic surgery. *Int J Surg Case Rep*. 2015;8C:179-81. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.01.047. Epub 2015 Jan 30.
- ⑦ Izumi D, Ishimoto T, Yoshida N, Nakamura K, Kosumi K, Tokunaga R, Sugihara H, Sawayama H, Karashima R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Watanabe M, Baba H. A clinicopathological analysis of primary mucosal malignant melanoma. *Surg Today*. 2014 Oct 9. [Epub ahead of print]
- ⑧ Sawayama H, Ishimoto T, Sugihara H, Miyanari N, Miyamoto Y, Baba Y, Yoshida N, Baba H. Clinical impact of the Warburg effect in gastrointestinal cancer (review). *Int J Oncol*. 2014 Oct;45(4):1345-54. doi: 10.3892/ijo.2014.2563. Epub 2014 Jul 25.
- ⑨ Ishimoto T, Sawayama H, Sugihara H, Baba H. Interaction between gastric cancer stem cells and the tumor microenvironment. *J Gastroenterol*. 2014 Jul;49(7):1111-20. doi: 10.1007/s00535-014-0952-0. Epub 2014 Mar 21.
- ⑩ Ishimoto T, Sugihara H, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Okabe H, Hidaka K, Yokoyama N, Miyake K, Yoshikawa M, Nagano O, Komohara Y, Takeya M, Saya H, Baba H. Macrophage-derived reactive oxygen species suppress miR-328 targeting CD44 in cancer cells and promote redox adaptation. *Carcinogenesis*. 2014 May;35(5):1003-11. doi: 10.1093/carcin/bgt402. Epub 2013 Dec 6.
- ⑪ Sawayama H, Ishimoto T, Watanabe M, Yoshida N, Sugihara H, Kurashige J, Hirashima K, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Morita M, Shiose Y, Baba H. Tumor-suppressive effects and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist in esophageal cancer. *Cancer Res*. 2014 Jan 15;74(2):575-85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1836. Epub 2013 Nov 22.
- ⑫ Sawayama H, Ishimoto T, Watanabe M, Yoshida N, Baba Y, Sugihara H, Izumi D, Kurashige J, Baba H. High expression of glucose transporter 1 on primary lesions of esophageal squamous cell carcinoma is associated with hematogenous recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1756-62. doi: 10.1245/s10434-013-3371-1. Epub 2013 Nov 18.
- ⑬ Sugihara H, Ishimoto T, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Komohara Y, Takeya M, Baba H. Identification of miR-30e\* regulation of Bmi1 expression mediated by

tumor-associated macrophages in gastrointestinal cancer. 2013 Nov 28;8(11):e81839. doi: 10.1371/journal.pone.0081839. eCollection 2013.

[学会発表] (計 9 件)

- ① 澤山浩、石本崇胤、藏重淳二、辛島龍一、岩槻政晃、馬場祥史、宮本裕士、坂本快郎、吉田直矢、馬場秀夫、「嫌気性代謝関連蛋白による抗癌剤耐性機序の解明と低分子化合物を用いた新規治療法の開発」、第 26 回消化器癌発生学会総会、2015 年 11 月 20 日、米子全日空ホテル(鳥取県・米子市)
- ② 吉田直矢、馬場祥史、日吉幸晴、宮本裕士、坂本快郎、岩上志朗、藏重淳二、原田和人、渡邊雅之、馬場秀夫、「吻合関連合併症を減らす術式の工夫-大網被覆三辺外翻三角吻合と幽門洞切離胃管の有用性」、第 70 回日本消化器外科学会総会、2015 年 7 月 17 日、アクトシティ浜松 (静岡県・浜松市)
- ③ 吉田直矢、馬場祥史、日吉幸晴、渡邊雅之、原田和人、宮本裕士、坂本快郎、岩上志朗、藏重淳二、馬場秀夫、「食道癌に対する術前補助化学療法—無効例の背景と術後合併症に及ぼす影響に関する検討」、第 69 回日本食道学会学術集会、2015 年 7 月 3 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ④ 吉田直矢、馬場祥史、志垣博信、岩槻政晃、藏重淳二、坂本快郎、宮本裕士、原田和人、小澄敬祐、徳永竜馬、辛島龍一、馬場秀夫、「食道亜全摘術における術前禁煙期間と術後合併症の関連」、第 105 回日本消化器病学会九州支部例会、2015 年 6 月 20 日、ホテルニュー長崎 (長崎県・長崎市)
- ⑤ 吉田直矢、馬場祥史、日吉幸晴、井田智、岩上志朗、藏重淳二、坂本快郎、宮本裕士、石本崇胤、辛島龍一、原田和人、江藤弘二郎、杉原栄孝、泉大輔、小澄敬祐、徳永竜馬、清住雄希、中村健一、大内繭子、渡邊雅之、「near T4 食道癌に対する化学放射線療法および手術の治療成績」、第 115 回日本外科学会定期学術集会、2015 年 4 月 16 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
- ⑥ 澤山浩、石本崇胤、吉田直矢、馬場祥史、岩上志朗、今村裕、井田智、辛島龍一、杉原栄孝、泉大輔、塩瀬 能伸、馬場秀夫、「食道扁平上皮癌に対する PPAR $\gamma$  agonist と EGFR シグナルの下流を標的とした分子標的薬の併用効果に関する

検討」、第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 16 日、ホテルハマツ (福島県・郡山市)

- ⑦ Hiroshi Sawayama, Takatsugu Ishimoto, Masayuki Watanabe, Naoya Yoshida, Yoshifumi Baba, Hidetaka Sugihara, Daisuke Izumi, Junji Kurashige, Hideo Baba. “Glucose transporter 1 positivity on primary lesions of esophageal squamous cell carcinoma is associated with hematogenous recurrence.” AACR Annual Meeting 2014, 2014 年 4 月 8 日、San Diego Convention Center (USA, San Diego)
- ⑧ 澤山浩、石本崇胤、吉田直矢、宮本裕士、坂本快郎、馬場祥史、岩上志朗、井田智、今村 裕、辛島龍一、杉原栄孝、泉大輔、馬場秀夫、「食道扁平上皮癌における Glut1 と血管新生に関する検討」、第 144 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3 日、グランドプリンスホテル京都(京都市・京都市)
- ⑨ 澤山浩、石本崇胤、吉田直矢、馬場祥史、岩上志朗、今村裕、井田智、辛島龍一、杉原栄孝、泉大輔、塩瀬能伸、馬場秀夫、「食道扁平上皮癌における PPAR $\gamma$  アゴニスト作用機序の解明と有害事象の軽減に関する検討」、第 47 回制癌剤適応研究会、2014 年 3 月 7 日、名古屋マリオットアソシアホテル (愛知県・名古屋市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 直矢 (YOSHIDA, Naoya)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・講師  
研究者番号: 60467983

### (2) 研究分担者

馬場 祥史 (BABA, Yoshifumi)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・講師  
研究者番号: 20599708

今村 裕 (IMAMURA, Yu)

熊本大学・大学院生命科学研究部・講師  
研究者番号: 70583045

渡邊 雅之 (WATANABE, Masayuki)

公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科 食道担当部長  
研究者番号: 80254639

### (3) 研究協力者

澤山 浩 (SAWAYAMA, Hiroshi)  
熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師  
研究者番号: 40594875