

第104回 北海道医学大会 プログラム・抄録

Program of the 104th Hokkaido Medical Congress

腫瘍系分科会

(第129回北海道癌談話会例会)

日時：令和6年9月14日(土) 9:55~15:40

会場：札幌医科大学記念ホール

札幌市中央区南1条西18丁目

011-611-2111

会長：札幌医科大学医学部病理学第一講座

教授 鳥越 俊彦

開催期間

総会 令和6年10月5日(土)

分科会 自 令和6年8月31日(土)

至 令和6年11月16日(土)

会頭 畠山 鎮次

主催 北海道大学医学研究院

旭川医科大学

札幌医科大学

北海道医師会

北海道医学大会・分科会プログラム抄録の 閲覧ID・PWについて

北海道医学大会ホームページにて、各分科会のプログラム抄録が閲覧できます。

北海道医学大会ホームページ <http://www.hokkaido.med.or.jp/igaku/index.html>



会期中（公開～11/17）はこちら

- ◇各分科会開催前に順次公開いたします。
- ◇会期中(公開～11/17)は、参加分科会のみ閲覧可能です。
- ◇ID・PWは各分科会で異なりますので、わからない場合は各分科会事務局へお問い合わせください。

会期終了後（11/18～）はこちら

- ◇医学大会会期終了後（11/18～）は、アーカイブへ移行いたします。
- ◇アーカイブのID・PWは全分科会共通となります。
- ◇共通ID taikai
共通PW 1005
- ◇過去大会のプログラム抄録も閲覧可能ですので、ご活用ください。

注) 本ID・PWは、本誌「第104回北海道医学大会プログラム」および「分科会プログラム・抄録」の配付を受けた北海道医師会会員または第104回北海道医学大会参加分科会会員にのみご案内しておりますので、取り扱いにご留意ください。

第104回北海道医学大会分科会開催日程

開催日	分科会名	開催場所	連絡先	分科会正式名称
8月31日(土)	消化器病	TKPガーデンシティPREMIUM 札幌大通	北海道大学大学院医学研究院 消化器外科教室Ⅱ	第135回日本消化器病学会北海道支部例会
9月1日(日)	消化器内視鏡		函館五稜郭病院	第129回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
9月7日(土)	神経	札幌医科大学大講堂 (Web併用)	北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野神経内科学教室	第114回日本神経学会北海道地方会
9月7日(土)	生理系	旭川医科大学 第三臨床講義室	旭川医科大学 生理学講座自律機能分野	第104回日本生理学会北海道地方会
9月7日(土)	血液	北海道大学学術交流会館 小講堂	北海道大学小児科	第66回日本血液学会秋季北海道地方会
9月14日(土)	外科	ホテルライフオート札幌	北海道大学大学院医学研究院 心臓血管外科学教室	第113回北海道外科学会
	血管外科		札幌孝仁会記念病院 メデイカルクラーク課	第43回日本血管外科学会北海道地方会
	胸部外科		北海道大学大学院医学研究院 呼吸器外科教室	第108回日本胸部外科学会北海道地方会
	小児外科		北海道大学大学院医学研究院 消化器外科教室Ⅰ	第109回日本小児外科学会北海道地方会
9月14日(土)	腫瘍系	札幌医科大学記念ホール	札幌医科大学医学部 病理学第一講座	第129回北海道癌談話会例会
9月14日(土)	超音波	北海道大学学術交流会館	札幌医科大学循環器・腎臓・代謝 内分泌内科学講座	日本超音波医学会第54回北海道地方会学術集会
9月21日(土)	リハビリ テーション	札幌医科大学教育研究棟 D101講義室	札幌医科大学医学部 リハビリテーション医学講座	第50回日本リハビリテーション医学会北海道地方会
9月23日(月・振替)	アレルギー	札幌医科大学記念ホール	北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室	第5回日本アレルギー学会北海道支部地方会
9月28日(土)	臨床検査医学	北海道医療大学 札幌サテライトキャンパス	北海道医療大学医療技術学部 臨床検査学科	第58回日本臨床検査医学会北海道支部総会/第34回日本 臨床化学会北海道支部例会
9月28日(土)	泌尿器科	札幌医科大学教育研究棟 D101講義室	札幌医科大学泌尿器科学講座	第422回日本泌尿器科学会北海道地方会
9月28日(土)	皮膚科	道立道民活動センター かでの2.7	旭川医科大学皮膚科学講座	第439回日本皮膚科学会北海道地方会
9月28日(土)	眼科	旭川アートホテル (Web併用)	旭川医科大学眼科	第171回北海道眼科集談会
10月5日(土)	総会	札幌グランドホテル (Web併用)	北海道医師会事業第三課	第104回北海道医学大会総会
10月6日(日)	学校保健	北海道教育大学札幌校	北海道教育大学 札幌校看護教育専攻	第57回北海道学校保健学会
10月6日(日)	東洋医学	北農健保会館 大会議室	はるにれ薬局屯田店	第40回日本東洋医学会北海道支部会
10月6日(日)	内分泌	OMO 7旭川 by 星野リゾート	札幌医科大学医学部循環器・腎臓・ 代謝内分泌内科学講座	第24回日本内分泌学会北海道支部学術集会
10月12日(土)	病理	旭川市 大雪クリスタルホール	旭川医科大学病理学講座 (免疫病理分野)	第57回北海道病理談話会
10月19日(土)	大腸肛門病	札幌医科大学保健医療学部 研究棟会議室	小樽掖済会病院 消化器病センター	第45回日本大腸肛門病学会北海道支部例会
10月26日(土)	救急医学	旭川市 大雪クリスタルホール	北海道医師会事業第二課	第48回北海道救急医学会学術集会
10月26日(土)	輸血	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 研修室 (Web併用)	日本赤十字社 北海道ブロック血液センター	第68回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会
10月26日(土)	レーザー医学	ムトウビル会議室	斗南病院	第43回日本レーザー医学会北海道地方会
10月27日(日)	呼吸器関連 同	札幌医科大学 講堂・臨床第一講義室	【肺臓】 北海道大学病院医療・ヘルス サイエンス研究開発機構/呼吸器内科 【呼吸器】 札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座 【サルコイドーシス】 札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座 【呼吸器内視鏡】 旭川医科大学 病院呼吸器内科 【結核】 北海道大学大学院医学 研究院呼吸器内科学教室	第1回呼吸器関連5学会合同北海道地方会 (第50回日本肺癌学会北海道支部学術集会 ・第128回日本呼吸器学会北海道支部学術集会 ・第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 北海道支部合同学会 ・第46回日本呼吸器内視鏡学会北海道支部会 ・第80回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 北海道支部学会)
10月27日(日)	耳鼻咽喉科	北海道大学学術交流会館	北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室	第230回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会北海道地方会学術講演会
11月2日(土)	農村医学	ホテル日航ノースランド帯広	JA北海道厚生連帯広厚生病院 総務課	第74回北海道農村医学会
11月9日(土)	アフエリス	社会医療法人北楡会 札幌北楡病院	社会医療法人北楡会札幌北楡病 院医療秘書課	第44回日本アフエリス学会北海道地方会
11月16日(土)	産業衛生	札幌医科大学教育研究棟 D101	旭川医科大学社会医学講座	2024年度日本産業衛生学会北海道地方会
11月16日(土)	プライマリ・ ケア	道立道民活動センター かでの2.7	市立美唄病院	日本プライマリ・ケア連合学会北海道ブロック支部第9 回学術集会/第11回北海道プライマリ・ケアフォーラム

※開催の詳細は各分科会事務局へお問い合わせください。

※開始終了時間はプログラムに準じる。

第104回北海道医学大会総会プログラム

令和6年10月5日(土) 於 札幌市 (札幌グランドホテル/グランドホール)

◆令和6年度北海道医師会賞並びに北海道知事賞贈呈式 【15:00～16:00】
＜グランドホール東＞

◆各科トピックス ＜グランドホール西＞ 【16:00～18:00】

演 題 ・ 演 者 座 長

1. 「3次元(3D)細胞培養を用いた眼科領域研究から
全身疾患(癌および心)研究への応用」
札幌医科大学眼科学講座 旭川医科大学眼科学講座
教授 大黒 浩 教授 長岡 泰司
2. 「社会の中の法医学—実務志向型研究とその応用—」
旭川医科大学法医学講座 北海道大学大学院医学研究院
社会医学分野法医学教室
教授 清水 恵子 教授 的場光太郎
3. 「認知症診療の現状と課題」
北海道大学大学院医学研究院 札幌医科大学保健医療学部
神経病態学分野神経内科学教室 作業療法学科・神経内科学講座
教授 矢部 一郎 教授 齊藤 正樹
4. 「原発性アルドステロン症診療の現状と課題」
市立札幌病院糖尿病・内分泌内科 北海道医師会
部長 和田 典男 常任理事 村上 学

◆特別講演 ＜グランドホール西＞ 【18:00～19:00】

座長 第104回北海道医学大会会頭 畠山 鎮次

「自己免疫疾患とウイルス感染」

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室副拠点長・教授/微生物病研究所免疫化学分野教授/ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS研究センターチーム長・教授/感染症総合教育研究拠点教授 荒瀬 尚

◆令和6年度北海道医師会賞並びに北海道知事賞受賞者祝賀会、【19:00～20:30】
第104回北海道医学大会総会懇親会

1. 3次元（3D）細胞培養を用いた眼科領域研究から全身疾患（癌および心）研究への応用

札幌医科大学眼科学講座
教授 大黒 浩

昨今医学研究においても厳格な法令順守に加えて環境並びに動物愛護等への配慮が最大限求められる状況で、我々の研究グループは、実験動物を犠牲にすることなく生体内の環境を再現しうる実験系の構築を目的に3次元（3D）細胞培養を用いた研究手法に着手した。まず実験対象として眼球周囲に加えて全身（内臓および皮下）に分布し、生体におけるエネルギー代謝の中核である脂肪組織に着目した。その結果、驚いたことに通常の2次元（2D）細胞培養に比べて3D細胞培養によって脂肪代謝の生物活性が著しく向上することを突き止め、3D細胞培養はより生体環境を再現しうる可能性を示唆した。続いて3D細胞培養を用いて眼科関連疾患である近視、緑内障、増殖硝子体網膜症、角膜疾患および結膜疾患の疾患モデルを構築し、各種薬剤の治療効果判定や病態解明に関連する研究成果を報告してきた。これら一連の研究過程で見出された3D細胞培養の有用性から本手

法は、眼科領域のみならず全身疾患である癌や心疾患のモデリングにも応用できる可能性に着目し、本学関連の講座との共同研究を開始した。その結果予想どおり3D細胞培養を用い癌並びに心疾患のモデリングに成功し、本手法がこれらの病態解明にも有効である可能性を報告してきた。一方、当初の私の考えでは、3D細胞培養は通常の培養シャーレで行う2D細胞培養の変法でしかないとその有用性を疑問視していた。しかし今回これらの研究を通じて3D細胞培養は単に細胞の性質を評価する2D細胞培養とは全く異なり、むしろ臓器培養に近い手法であることが分かってきた。従って3D細胞培養にはまだまだ解明されていない特性があるものの、本手法の利用は新たな病態解明や治療法開発につながる可能性を秘め、3D細胞培養は今後ますます医学領域研究において重要な手法の一つになると確信する。

2. 社会の中の法医学—実務志向型研究とその応用—

旭川医科大学医学部法医学講座
教授 清水 恵子

社会医学である法医学は、「医学的解明、助言を必要とする法律上の案件・事項について、科学的で公正な医学的判断をくださることによって、基本的人権の擁護、社会の安全、福祉の維持に寄与する医学（日本法医学会）」と定義されます。学際的学問領域ですから、多職種連携を礎として、法医実務志向型研究に基づく、多角的な社会貢献が求められます。当講座では、DNA鑑定高度化に関する研究、薬毒物鑑定に貢献するメタボローム解析に関する研究、外因死の法医診断学的研究、他施設との協力による死後画像診断及び法医人類学的研究などに取り

組んでいます。今回は、1. 医薬品の不正使用（Date rape drug）、2. 小規模災害対応の実際、3. 刑事事件公判証人について、ご報告致します。

1. 医薬品の不正使用（Date rape drug）

犯罪行為が容易となるように、医薬品が使われることがしばしばありますが、その一例として、少量の睡眠薬やアルコールによる不同意性交等罪（旧準強姦罪、旧準強制性交等罪）があります。欧米では、Date rape drug、Predator drugと呼ばれ、アルコールや睡眠薬（GABA_A受容体作動薬）を摂取した被害者には、薬理作

用（抗不安作用、筋弛緩作用、鎮静・催眠作用、前向健忘）に由来する、共通症状が現れます。捜査機関からの事件相談にヒントを得て、動物実験を行いました。薬剤性前向健忘動物モデルを作製し、行動薬理的にトリアゾラムとエタノールは、空間認知記憶形成を障害すると同時に、海馬外側部で、記憶に関わる神経伝達物質グルタミン酸伝達を、低下させることが明らかとなりました。また、睡眠薬摂取は、危険地帯での運動量や滞在時間を増加させ、危機回避能力が低下することを、司法関係者向けに明示致しました。薬剤性一過性前向健忘や薬剤の抗

不安作用について、科学的客観性に基づく捜査協力や公判証言が可能となり、全国の捜査機関、被害者支援団体及び関連学会から、多数のお問合せを頂きました。

2. 小規模災害対応の実際

2022年4月23日に発生した知床観光船沈没事故において、乗客乗員合わせて26名の方々が行方不明となり、未だ6名の方々が行方不明です。検案、その他の対応について、ご報告致します。

3. 刑事事件公判証人

法医学では、刑事裁判の公判に、証人出廷致します。簡単なご報告をさせていただきます。

3. 認知症診療の現状と課題

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室
教授 矢部 一郎

近年、本邦の認知症患者は増加の一途をたどり、認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）等が推進されてきたが、それらの施策を進展させ2023年6月、第211回通常国会において「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」（認知症基本法）が成立した。その動きに並行するかのように、疾患進行を抑制する効果のある薬剤の開発も進捗し、ワクチン療法、抗アミロイド抗体医薬、セクレターゼ阻害薬などの臨床研究がなされてきた。そのなかで、2023年3月に、認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病に対する世界初の病態修飾療法となるアミロイド抗体医薬が米国で承認され、日本でも2023年12月に上市されるに至った。また同時に脳内 β アミロイド沈着を検査するアミロイドPET等の関連諸検査が保険収載となった。この抗体医薬の実用化は他の疾患修飾療法の開発促進の追い風にもなっているが、その一方で、血管壁のアミロイドにも反応するという現在のアミロイド抗体医薬の特性により脳出血や脳浮腫などの合併症（ARIA）が比較的高率に出現することが指摘されている。以上のようなことから、北海道大学病院では、認知症に対して、これまでと異なる専門的かつ多診療科による複合的・高度な診療の提供が必要で

あると考え、2023年10月1日に軽度認知障害センターが設立された。この薬剤は病早期に導入することが重要とされているため、早期診断、早期治療への期待も高まっているが、その一方で、いくつか課題もある。例えば、ARIAの発現予測を薬理遺伝学的に行うこととなるAPOE遺伝学的検査の重要性が指摘されているが、本邦では本検査は保険収載されていない。また仮に本検査が保険収載されたとしても、この検査結果によってアルツハイマー病の発症危険予測も同時に知ることとなるため、血縁者に対する遺伝カウンセリング体制を整備する必要もある。

さらに最近では、認知症の予防についても注目が集まっている。当初、2025年には認知症と確定診断される患者は700万人弱と予想されていたが、最近の疫学研究では予想より200万人少ない500万人弱であろうと下方修正されている。この理由として、喫煙や食事等の生活習慣の改善によることが大きいと推定されている。このことは一般市民に対して予防の重要性を今まで以上に啓蒙する必要があることを示唆している。本講演では、北大病院における認知症診療の現状を紹介し、認知症治療の課題と今後の展望について紹介したい。

4. 原発性アルドステロン症診療の現状と課題

市立札幌病院糖尿病・内分泌内科
部長 和田典男

高血圧症は患者数や健康への影響を考えると人類最大の疾患であり、日本の高血圧症の患者数は4300万人と推定される。高血圧症には動脈硬化性疾患を始めとする様々な合併症があり、高血圧症を適切に治療することは日本人の健康増進にとって重要である。

原発性アルドステロン症（PA）は副腎皮質からのアルドステロンの自律的過剰分泌により高血圧、低カリウム血症、さらに動脈硬化、心臓、腎臓などの臓器障害を来す疾患であり、代表的な二次性高血圧症である。

PAは1955年の第一例の報告以来高血圧患者の0.1～0.3%程度の稀な疾患と考えられてきたが、1993年以降高血圧患者の5～10%を占める頻度の高い疾患であることが分かってきた。またPA患者は心血管イベントや心房細動のリスクが本態性高血圧患者の3～5倍であり、低カリウム血症の有無に関わらず高血圧患者からレニン、アルドステロンを測定してPAのスクリーニングを行うことが重要である。また、PAの主な病型にはアルドステロン産生腺腫（APA）と両側副腎過形成（特発性アルドステロン症）があり、両者の鑑別は副腎静脈サンプリングを行いアルドステロン過剰が片側性か両側性かによって行われる。

PA診療の課題として、スクリーニングや機

能確認検査の具体的方法やカットオフ値に施設間、国や地域で大きな違いがあり標準化されていないことが挙げられる。アルドステロンの測定法が国や地域間で異なることも診療の標準化を妨げている。

日本では2021年にアルドステロン測定RIAのキットの供給が終了しCLEIA法に切り替えられ、RIA法と比べ明らかに低値となった。このことに対応して2021年に内分泌学会のPAの診療ガイドラインが改定されたが、エビデンスに基づく判定基準の検証が必要である。

PAに対する手術として腹腔鏡下副腎摘出術が行われるが、内視鏡手術のデバイスの進歩により副腎部分切除も可能となった。またラジオ波によるアブレーションも保険適応となっている。薬物治療では、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の創薬が続いており、スピロノラクトンに加え1992年にエプレレノン、2019年にエサキセレノン、2022年にフィネレノンが上梓された。

PAは患者数が多く、一部の症例では侵襲度の高い医療を必要とするものの、診断、治療が適切に行われれば合併症の予防が期待され、高血圧診療の質の向上に繋がる。そのためには実地医家と専門医療機関、さらには診療科間の連携が重要である。

特別講演

自己免疫疾患とウイルス感染

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室副拠点長・教授／微生物病研究所免疫化学分野教授／ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS研究センターチーム長・教授／感染症総合教育研究拠点教授

荒瀬 尚

MHCは免疫反応において中心的な役割を担っており、MHCクラスII分子の遺伝子多型は多くの自己免疫疾患のリスクと最も強く関連している疾患遺伝子でもある。しかし、疾患感受性のリスクアレルを持っていてもほとんどの人が発症しないことから、何らかの環境要因が発症に関与していると考えられる。一方、以前から何らかのウイルス感染等が自己免疫疾患の発症の契機になっていると考えられているが、その分子機構は依然として明らかでない。そこで、我々はウイルス感染に伴うMHCクラスII分子による自己抗原の提示能の影響を解析した結果、EBウイルスの再活性化によってMHCクラスII分子に提示される自己抗原が大きく変

化し、通常では提示されない自己抗原であるネオセルフがMHCクラスII分子に提示されることが明らかになった。さらにEBウイルスの再活性化によって提示された自己抗原は、自己免疫疾患の患者由来の自己応答性T細胞の主要な標的となっていることが明らかになってきた。従って、ウイルス感染等によるMHCクラスII分子の抗原提示異常によるネオセルフの提示が自己免疫疾患の主要な原因である可能性が明らかになってきた (Mori et al, Cell in press)。そこで、自己免疫疾患の発症とウイルス感染との関連について我々の最近の研究成果を含めて紹介する。

腫瘍系分科会

(第129回北海道癌談話会例会)

日時：令和6年9月14日(土) 9:55~15:40

会場：札幌医科大学記念ホール

札幌市中央区南1条西18丁目

011-611-2111

会長：札幌医科大学医学部病理学第一講座

教授 鳥越 俊彦

特別講演 13:15~14:15

「がん微小環境関連因子の同定とその機能解析」

札幌医科大学医学部分子生物学講座 教授 鈴木 拓

-
1. 講演時間1題 6分、討論2分
 2. プロジェクター1台使用
(PCを各自ご持参ください)
 3. 発表形式 PCプレゼンテーション
 4. 北海道癌談話会奨励賞授賞式・記念講演 12:45~13:15

お問い合わせ

札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学医学部病理学第一講座

第129回北海道癌談話会例会事務局

TEL: 011-611-2111 (内線26910)

1. がん生物学（10：00～10：40） 座長 及能 大輔（札幌医科大学 医学部 病理学第二講座）
 1. AEBP1は口腔扁平上皮がんにおいて骨格筋細胞分化の抑制因子として働く
○岡崎 史佳^{1,2}, 関口 翔平^{1,2}, 萬 顕^{1,3}, 新沼 猛¹, 北嶋 洋志¹, 山本英一郎¹, 甲斐 正広¹, 荻 和弘², 高野 賢一³, 宮崎 晃巨², 鈴木 拓¹（札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座², 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座³）
 2. LSR-KO細胞で顕在化した子宮内膜癌細胞Sawanoの運動特性
○幸野 貴之¹, 金野 匠¹, 菊池 真², 小島 隆¹（札幌医科大学 医学部附属がん研究所 細胞科学部門¹, 札幌医科大学 解剖学第一講座²）
 3. ヒト子宮内膜癌細胞株を用いた上皮バリア機能や細胞遊走とミトコンドリア代謝の関連解析
○金野 匠¹, 幸野 貴之¹, 菊池 真², 倉 ありさ^{1,3}, 斉藤 公仁³, 岡田 匡氷³, 嶋田 浩志³, 山崎 悠矢¹, 杉山 智基¹, 松浦 基樹³, 大崎 雄樹², 小島 隆¹（札幌医科大学 医学部附属がん研究所 細胞科学部門¹, 札幌医科大学 医学部 解剖学第一講座², 札幌医科大学 医学部 産婦人科学講座³）
 4. LINC02154は口腔扁平上皮がんにおいて細胞周期関連遺伝子とミトコンドリア関連遺伝子を制御する
○新沼 猛¹, 関口 翔平², 岡崎 史佳², 北嶋 洋志², 石黒 一也², 萬 顕³, 甲斐 正広¹, 宮崎 晃巨², 鈴木 拓¹（札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座², 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座³）
 5. Tumor-educated plateletsの蛋白質合成能の増強による肝発がん促進
○田中 宏樹, 後藤 正憲, 藤井裕美子, 高澤 久美, 上小倉昌代, 高澤 啓（旭川医科大学 病理学 腫瘍病理）
2. がん微小環境－1（10：40～11：20） 座長 金野 匠（札幌医科大学 医学部附属がん研究所 細胞科学部門）
 6. 多層プロテオミクスを駆使したタイト結合分子JAM-Aが関与する乳癌進展機序の解明
○真柄 和史¹, 高澤 啓², 高澤 久美², 小野 佑輔¹, 及能 大輔¹, 仲盛 優菜¹, 小山内 誠¹（札幌医科大学 医学部 病理学第二講座¹, 旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野²）
 7. Biglycan in TEC promotes cancer-associated thrombosis formation
○Yu Li¹, Hong Yuying^{1,2}, Lin Lihong¹, Maishi Nako¹, Matsuda Aya¹, Dawood Randa Ibrahim Hassan¹, Sun Weihang¹, Hida Yasuhiro³, Sato Mineyoshi¹, Sato Yuma¹, Hida Kyoko¹（Vascular Biology and Molecular Pathology, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University¹, Oral Diagnosis and Medicine, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University², Advanced Robotic and Endoscopic Surgery, School of Medicine, Fujita Health University³）
 8. 化学療法誘導血管内皮細胞の老化がもたらす免疫微小環境への影響
○佐藤 祐麻^{1,2}, 桜井 優弥¹, 手代木孝仁¹, 間石 奈湖¹, 余 麗¹, 松田 彩¹, 榊原 純², 今野 哲², 樋田 泰浩³, 樋田 京子¹（北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室², 藤田医科大学 先端ロボット・内視鏡手術学講座³）
 9. Comparison miRNA in tumor endothelial cells of high and low metastatic tumors
○洪 諭瑩^{1,2}, 余 麗¹, 高橋 郁子¹, 間石 奈湖¹, 松田 彩¹, 樋田 泰浩³, 宮本 郁也², 樋田 京子¹（北海道大学歯学大学院血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学歯学大学院口腔診断内科学教室², 藤田医科大学先端ロボット・内視鏡手術学講座³）
 10. 膵癌におけるGJB4シグナル伝達経路の解析
○村松 丈兒, 在原 洋平, 久保 智洋, 高田 弘一（札幌医科大学 医学部 腫瘍内科学講座）

3. がん微小環境－2 (11:20～11:55) 座長 久保 輝文 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

11. 膵癌細胞におけるオートクラインIL-33の役割の解明

○熊谷健太郎^{1,2}, 田中 秀五¹, 黒須 博之¹, 河北 一誠¹, 中園 謙介¹, 片山 優子¹, 齋藤 梨乃¹, 寺坂 千尋¹, 岩崎 沙理¹, 田中 敏¹, 平野 聡², 谷口 浩二¹ (北海道大学 大学院 医学研究院 統合病理学教室¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 消化器外科学教室II²)

12. 骨肉腫患者の生存に関わる免疫監視機構の解明

○板橋 尚秀, 村田 憲治, 塚原 智英, 鳥越 俊彦 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

13. 肺扁平上皮癌におけるdeltaNp63発現低下による免疫逃避とT細胞応答の変化

○四十坊直貴¹, 佐々木健太¹, 久保 輝文¹, 廣橋 良彦¹, 千葉 弘文², 鳥越 俊彦¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座²)

14. 乳癌患者におけるヒトリンパ球抗原 (HLA) class I発現低下が予後予測因子となる可能性

○内山 素伸¹, 島 宏彰², 九富 五郎³, 及能 大輔^{2,4}, 和田 朝香⁵, 空閑 陽子⁶, 田村 保明⁴, 廣橋 良彦⁴, 鳥越 俊彦⁴, 齋藤 豪⁷, 竹政伊知朗² (広域紋別病院 外科¹, 札幌医科大学 消化器・総合・乳腺・内分泌外科学講座², 順天堂大学 乳腺科³, 札幌医科大学 病理学第一講座⁴, 聖路加国際病院 乳腺外科⁵, 伊藤病院⁶, 札幌医科大学 産婦人科学講座⁷)

休憩 (11:55～12:45)

4. 北海道癌談話会奨励賞授賞式・記念講演 (12:45～13:15) 北海道癌談話会事務局

5. 特別講演 (13:15～14:15) 座長 鳥越 俊彦 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

S-1. がん微小環境関連因子の同定とその機能解析

○鈴木 拓 (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座)

6. バイオマーカーと機能制御 (14:15～14:55) 座長 新沼 猛 (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座)

15. 膵癌組織に発現するタイト結合分子Claudin-1とその臨床病理学的特徴・予後の相関

○及能 大輔¹, 浅野日南英¹, 奥村礼央菜¹, 真柄 和史¹, 齋藤 明¹, 小野 佑輔¹, 高澤 久美², 高澤 啓², 小山内 誠¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第二講座¹, 旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野²)

16. ToMMo 54KJPNデータを用いた日本人一般集団における遺伝性腫瘍関連の病的バリエーション頻度解析について

○真里谷 奨^{1,2}, 井戸川雅史³, 仲瀬 裕志⁴, 時野 隆至³, 齋藤 豪¹, 櫻井 晃洋⁵ (札幌医科大学 医学部 産婦人科学講座¹, 札幌医科大学附属病院 遺伝子診療科², 札幌医科大学 医学部附属がん研究所 ゲノム医科学部門³, 札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座⁴, 札幌医科大学 医学部 遺伝医学⁵)

17. 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ治療後のFGF21の変化と食欲不振の関連性について

○甲谷理紗子, 須田 剛生, 大原 正嗣, 佐々木貴志, 北潟谷 隆, 中井 正人, 荘 拓也, 小川 浩司, 坂本 直哉 (北海道大学 医学部 消化器内科)

18. 口腔がんにおける悪性化関連遺伝子発現制御機構の解明

○丹下正一郎¹, 後藤 生子¹, 川島 秀器¹, 井戸川雅史¹, 佐々木泰史², 時野 隆至¹ (札幌医科大学 医学部附属がん研究所 ゲノム医科学部門¹, 札幌医科大学 医療人育成センター 生物学²)

19. 胃がん関連長鎖non-coding RNA TM4SF1-AS1はストレス顆粒形成の促進を介しアポトーシスを抑制する
○北嶋 洋志¹, 丸山 玲緒², 新沼 猛¹, 高澤 啓³, 山本英一郎¹, 石黒 一也¹, 甲斐 正広¹,
小山内 誠³, 時野 隆至⁴, 仲瀬 裕志⁵, 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, がん研究会 がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト², 札幌医科大学 医学部 病理学第二講座³, 札幌医科大学 医学部 がん研究所 ゲノム医科学部門⁴, 札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座⁵)

7. 標的探索と臨床開発 (14:55~15:35) 座長 廣橋 良彦 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

20. ハイドロゲルにより誘導した膀胱がん幹細胞の特性解析と治療標的分子の探索
○王 磊^{1,2}, 津田真寿美^{1,2}, 田中 伸哉^{1,2} (北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室¹, 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)²)
21. 細胞内パターン認識受容体STINGとNODを標的とした複合がん免疫療法の開発研究
○大栗 敬幸, 小坂 朱, 氏家菜々美, 長門 利純, 小林 博也 (旭川医科大学 病理学講座 免疫病理分野)
22. 肝細胞癌に対するHDAC class IIa選択阻害薬とレンパチニブ併用療法の有効性及び作用機序の解析
○久保 智洋, 伊藤 亮, 宮西 浩嗣, 高田 弘一 (札幌医科大学医学部 腫瘍内科学講座)
23. 胆道癌におけるShlafen11発現と調節機構の解析
○石上 敬介^{1,2}, 中村 友哉¹, 室田 文子^{1,3}, 我妻 康平¹, 沼田 泰尚¹, 川上裕次郎¹, 柁木 喜晴^{1,4}, 仲瀬 裕志¹ (札幌医科大学 消化器内科¹, 札幌医科大学医学部 再生医学研究所 組織再生学部門², 札幌医科大学医学部 消化器先端内視鏡学講座³, 札幌医科大学医学部 がん研究所 ゲノム医科学部門⁴)
24. PVT1を標的とした人工抗体の開発
○加藤 大貴^{1,2}, 塚原 智英¹, 鳥越 俊彦¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座²)

閉会の挨拶 (15:35~15:40)

鳥越 俊彦 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

1. AEBP1は口腔扁平上皮がんにおいて骨格筋細胞分化の抑制因子として働く

○岡崎史佳^{1,2}, 関口翔平^{1,2}, 萬 顕^{1,3}, 新沼 猛¹, 北嶋洋志¹, 山本英一郎¹, 甲斐正広¹, 荻 和弘², 高野賢一³, 宮崎晃亘², 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座², 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座³)

AEBP1 (adipocyte enhancer binding protein) は脂肪細胞の分化を制御する転写リプレッサーとして知られている。我々は腫瘍間質関連遺伝子としてadipocyte enhancer binding protein (AEBP1) を同定し、口腔扁平上皮がん (OSCC) におけるがん線維芽細胞の活性化に関わることを報告した。この過程でAEBP1がOSCCにおける筋組織の破壊や萎縮に関わるのではないかという仮説を立てた。本研究はAEBP1が筋組織に与える影響を明らかにすることを目的とした。舌扁平上皮がん一次症例に対し免疫組織染色 (AEBP1) を行ったところ、がんの浸潤に伴い筋組織の萎縮が見られ、AEBP1はその周囲に高発現を示した。我々はヒト骨格筋芽細胞 (HSMM) を用い以下の解析を行った。筋芽細胞の分化におけるAEBP1の発現を解析したところ、筋細胞の分化に伴いAEBP1の発現が低下することを見出した。また、AEBP1のノックダウンによりHSMMにおける多数の筋形成関連遺伝子の発現誘導が認められた。一方、レンチウイルスベクターによるAEBP1の過剰発現は、筋関連遺伝子の発現を低下させた。OSCC細胞株との間接共培養により、HSMMにおける筋関連遺伝子の顕著な発現低下とAEBP1の発現上昇が認められた。また、成熟した骨格筋細胞 (SkMC) においてもOSCC細胞株との間接共培養により筋関連遺伝子の発現低下およびAEBP1の発現誘導が示された。HSMMをTGF- β 処理することでAEBP1の発現誘導および筋マーカー遺伝子の発現低下を示した。これらの結果から、AEBP1は骨格筋細胞の分化を抑制する因子であること、そして口腔扁平上皮がんは骨格筋細胞の分化を抑制することが示された。がん細胞による筋細胞分化の抑制にAEBP1が関与している可能性が示唆された。

2. LSR-KO細胞で顕在化した子宮内膜癌細胞Sawanoの運動特性

○幸野貴之¹, 金野 匠¹, 菊池 真², 小島 隆¹ (札幌医科大学 医学部附属がん研究所 細胞科学部門¹, 札幌医科大学 解剖学第一講座²)

上皮細胞の恒常性構築過程には、タイト結合関連タンパク質LSRのダイナミックな局在変化が関連する。低細胞密度下で高い運動能を呈する形態では、LSRは隣接細胞の接触面に分布し、高細胞密度下で上皮極性が構築されるとLSRは隣接3細胞間領域に集積する。LSRの局在変化は可逆的であり、その変化は癌の悪性化の過程でも観察される。子宮内膜癌細胞株Sawanoは上皮恒常性の破壊過程を観察できる有用な細胞であり、これまでにLSRの3細胞間領域からの離脱が静穏期の細胞に運動能を付与すること、及び隣接細胞間領域で生じるマクロピノサイトーシスが細胞運動能の起始に必要であることを明らかにした。しかし、LSRが関連する細胞運動能制御の分子機構には不明な点が多い。そこで、Sawano細胞においてLSRノックアウト細胞 (LSR-KO) を作成し、細胞運動能を制御する情報伝達経路の解析を行った。なお本研究では、細胞運動能の評価として、薄層コラーゲンを塗布したTranswellに対する浸潤能を指標とした。LSR-KO細胞では、野生型Sawano細胞と比較して顕著に細胞運動能が亢進した。一般に、細胞運動能にはRas-MAPK経路とPI3K-AKT経路が関与する。野生型及びLSR-KO細胞では、恒常的にERKのリン酸化が認められたが、MEK阻害剤はこれら細胞の運動能を抑制しなかった。子宮内膜癌では、EGFR-Ras経路やPI3K-AKT経路の異常が報告されている。EGFR阻害剤は野生型及びLSR-KO細胞におけるERKのリン酸化を抑制したにもかかわらず、細胞運動能を抑制しなかった。一方、AKT阻害剤は野生型及びLSR-KO細胞のERKリン酸化の抑制なしに運動能を抑制した。野生型対LSR-KO細胞の遺伝子発現比較により、LSR-KO細胞ではPLCB4の発現亢進が観察された。PLCB4を制御するGqに対する阻害剤はLSR-KO細胞の運動能を抑制した。以上より、Sawano細胞の運動能はGq-PI3K-AKTを介する経路によりERK非依存的に制御される一方で、LSRはGqを介する経路の制御により運動能を調節していることが示唆された。

3. ヒト子宮内膜癌細胞株を用いた上皮バリア機能や細胞遊走とミトコンドリア代謝の関連解析

○金野 匠¹, 幸野貴之¹, 菊池 真², 倉ありさ^{1,3}, 斉藤公仁³, 岡田匡水³, 嶋田浩志³, 山崎悠矢¹, 杉山智基¹, 松浦基樹³, 大崎雄樹², 小島 隆¹ (札幌医科大学 医学部附属がん研究所 細胞科学部門¹, 札幌医科大学 医学部 解剖学第一講座², 札幌医科大学 医学部 産婦人科学講座³)

子宮内膜癌および子宮内膜癌では、タイト結合分子の発現や細胞遊走能およびミトコンドリア代謝に異常があることが知られている。タイト結合は細胞と細胞の間に存在しており、その機能としては上皮バリア機能の維持と上皮の恒常性維持が知られている、この上皮バリア機能はがんを含む様々な疾患の病態に関与しており、また成長因子として知られているTGF- β (Transforming growth factor- β) やEGF (Epidermal growth factor) は上皮バリア機能や細胞遊走能の調節に関与している。このことから、上皮バリア機能と細胞遊走能はがんの悪性化においてTGF- β やEGFを介して重要な役割を持つと考えられるが、上皮バリア機能と細胞遊走能の関係については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、ヒト子宮内膜癌細胞株Sawanoを用いて2Dおよび2.5D培養モデルを作成しTGF- β とEGFや各種阻害剤を処置することで、上皮バリア機能や細胞遊走能、そしてミトコンドリア代謝との関連を調べた。併せて、これらの処置によるタイト結合分子の変化や微絨毛形成の関係についても調べた。結果、TGF- β とEGFは上皮バリア機能、細胞遊走、タイト結合分子の発現などに影響を与えていた。EW-7197 (TGF- β 受容体阻害剤) やAG1478 (EGFR阻害剤) およびSP600125 (JNK阻害剤) は、上皮バリア機能、細胞遊走、ミトコンドリア代謝に影響を与え、TGF- β およびEGFによる変化を抑制していた。また、EW-7197とAG1478は2.5D培養において絨毛形成を誘導していた。以上から、TGF- β とEGFは、上皮バリア機能、細胞遊走およびミトコンドリア代謝の相互作用を介して子宮内膜癌の悪性化を促進すると考えられた。本研究により、EW-7197およびAG1478は子宮内膜癌の新規治療薬として有用である可能性が示された。

4. LINC02154は口腔扁平上皮がんにおいて細胞周期関連遺伝子とミトコンドリア関連遺伝子を制御する

○新沼 猛¹, 関口翔平², 岡崎史佳², 北嶋洋志², 石黒一也², 萬 顕³, 甲斐正広¹, 宮崎晃亘², 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座², 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座³)

本研究は口腔扁平上皮がん (OSCC) に関連するlncRNAを同定し、分子機能を解明することを目的とした。The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベース上のOSCCのRNA-seqデータを解析し、腫瘍部で高発現し、かつ予後不良と相関するlncRNAとしてLINC02154を同定した。LINC02154のノックダウンは、OSCC細胞株の細胞増殖抑制とアポトーシスを誘導した。マイクロアレイ解析から、LINC02154のノックダウンによる細胞周期関連遺伝子、特にG2/M期関連遺伝子の発現低下が認められ、かつG2/M期関連遺伝子転写の制御因子であるFOXM1の発現低下が確認された。small RNAシーケンス解析から、LINC02154ノックダウンによるmiR-17の発現上昇が確認され、その標的遺伝子としてHNRNPKを同定した。HNRNPKのノックダウンによりFOXM1の発現低下が認められ、さらにHNRNPKとFOXM1 mRNAの相互作用がRIPアッセイで確認されたことから、LINC02154/miR-101-3p/HNRNPK axisによるFOXM1発現の活性化機構が推測された。またLINC02154は酸化リン酸化に関与するLRPPRC蛋白と相互作用し、COX1、COX2などミトコンドリア関連遺伝子の発現を制御する可能性が示唆された。

5. Tumor-educated plateletsの蛋白質合成能の増強による肝発がん促進

○田中宏樹, 後藤正憲, 藤井裕美子, 高澤久美, 上小倉昌代, 高澤 啓 (旭川医科大学 病理学 腫瘍病理)

これまでに我々は、血小板が肝発がんを促進することを報告してきた。担がん個体の血流中の血小板は、腫瘍細胞由来の液性因子の影響や、がん細胞由来転写産物を内包した微小胞の取り込みにより、正常血小板とは異なる形質を獲得すると考えられている。このような血小板はTumor-educated platelets (TEPs) と呼ばれるが、TEPsがどのような機能を獲得し、どのように発がんを促進するのかは未だ不明である。本研究では、ラット肝発がんモデルを用いて、TEPsが正常血小板と比較してどのような機能差を持つのかを解析した。ラット肝がん細胞株をnormal-PLT (正常ラットより分離した血小板) またはHCC-PLT (HCCモデルラットより分離した血小板) と共培養すると、HCC-PLTはnormal-PLTと比較してラット肝がん細胞の増殖を促進した。それぞれの血小板から抽出したRNAを試料として、RNAシーケンシングを行うと、HCC-PLTはnormal-PLTに比べてリポソーム蛋白をコードする転写産物を多く含んでいた。フローサイトメトリーによる蛋白質合成能解析では、HCC-PLTはnormal-PLTよりも強い蛋白質合成能を示した。分離した血小板をin vitroで活性化させ、そのときに放出された蛋白質についてプロテオーム解析を行うと、HCC-PLTはnormal-PLTよりもサイトカインの一つであるCCL2を多く放出することが明らかとなった。次に、前述のラット肝がん細胞と血小板の共培養系において、培養液中にCCL2の中和抗体を加えて培養すると、HCC-PLTによる肝がん細胞の増殖は抑制された。これらの結果は、TEPは正常血小板よりも新規蛋白質合成能力が高く、その結果、CCL2などの発がんを促進する蛋白質の合成が多くなり、発がんの促進に寄与していることを示唆している。

6. 多層プロテオミクスを駆使したタイト結合分子JAM-Aが関与する乳癌進展機序の解明

○真柄和史¹, 高澤 啓², 高澤久美², 小野佑輔¹, 及能大輔¹, 仲盛優菜¹, 小山内誠¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第二講座¹, 旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野²)

様々な癌で異常高発現するタイト結合分子Junctional adhesion molecule-A (JAM-A) の乳癌における発現態度やJAM-Aを介する乳癌の進展機序には未だ不明な点が多い。本研究では乳癌におけるJAM-Aの役割について解明することを目的とした。

乳癌外科切除材料を用いた免疫組織化学的検討により、JAM-Aは正常乳管上皮に比べ非浸潤性乳管癌や浸潤性乳管癌で有意に高発現し、JAM-A高発現症例ではリンパ節転移やリンパ管侵襲の頻度が高いことが確認された。JAM-Aを発現する乳癌細胞株MCF7を用いた検討により、JAM-A発現抑制や発現欠損で増殖能は有意に低下し、JAM-A発現回復により増殖能は可逆的に回復した。また、JAM-A過剰発現により遊走能は有意に上昇した。JAM-Aの発現を変化させたMCF7の比較プロテオーム解析や、3×FLAG-JAM-A過剰発現株を用いた抗FLAG M2抗体による共免疫沈降-質量分析法を駆使し、JAM-Aと相関した発現変化を示し、かつ有意なprotein-protein interactionを有する候補分子を10種類同定した。cBioportal上の乳癌プロテオームデータを用いて、JAM-Aとこれら候補分子の発現量の相関を解析したところ、アミノ酸トランスポーターであるLarge neutral amino acids transporter small subunit 1 (LAT1) がJAM-Aと有意な正の相関を有していた。MCF7を用いた検討により、JAM-AとLAT1は細胞膜上で共局在し、JAM-Aの発現変化に相関してアミノ酸取り込み能は有意に変化した。外科切除材料を用いた免疫組織化学的検討により、JAM-Aの染色スコアが高い群においてLAT1の有意な発現が確認され、生存曲線解析により、JAM-A高発現かつLAT1を発現している症例は有意に予後が悪いという結果が得られた。

以上より、JAM-Aは乳癌の進展に関与し、その機序の一部はLAT1の制御を介するアミノ酸取り込み能の変化に関与している可能性が示唆された。

7. Biglycan in TEC promotes cancer-associated thrombosis formation

○Yu Li¹, Hong Yuying^{1,2}, Lin Lihong¹, Maishi Nako¹, Matsuda Aya¹, Dawood Randa Ibrahim Hassan¹, Sun Weihang¹, Hida Yasuhiro³, Sato Mineyoshi¹, Sato Yuma¹, Hida Kyoko¹ (Vascular Biology and Molecular Pathology, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University¹, Oral Diagnosis and Medicine, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University², Advanced Robotic and Endoscopic Surgery, School of Medicine, Fujita Health University³)

Vascular inflammation is a key regulator of cancer-associated thrombosis (CAT). The number of cancer patients who died of CAT was increasing. Tumor endothelial cell (TEC) which covers the inner surfaces of the tumor blood vessels, was highly inflamed. We have reported that TEC expressed a significant level of biglycan. We also revealed biglycan's role in activating neutrophils thereby releasing neutrophil extracellular traps (NETs), famous for its prothrombotic characteristic. Therefore, we hypothesize that TEC promotes CAT formation through biglycan. Bioinformatic data suggested a positive association between biglycan and pro-thrombotic factors in pan-cancers. A high incidence of CAT was detected in cancer patients. In vitro, biglycan can activate the platelets to increase their aggregation, as long as the platelets' adhesion to both NEC and TEC, with the TEC demonstrated to be the highest. In addition, the increase of NETs was measured under biglycan stimulation. In vivo, biglycan CKO mice demonstrated the reduction of platelet activation and neutrophil accumulation in a breast cancer tumor-bearing model. Indicating that biglycan in TEC may be involved in inducing CAT. Our data suggested that biglycan may be a new target for the prevention of CAT and its-related death in cancer patients.

8. 化学療法誘導血管内皮細胞の老化がもたらす免疫微小環境への影響

○佐藤祐麻^{1,2}, 桜井優弥¹, 手代木孝仁¹, 間石奈湖¹, 余 麗¹, 松田 彩¹, 榊原 純², 今野 哲², 樋田泰浩³, 樋田京子¹ (北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室², 藤田医科大学 先端ロボット・内視鏡手術学講座³)

【背景】

進行期肺癌の治療には細胞障害性抗癌剤や免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が用いられる。細胞老化 (Senescence) は加齢の他に炎症やDNA損傷等によって誘導される。細胞障害性抗癌剤は細胞のDNA損傷や炎症を引き起こし、治療誘導性細胞老化 (Therapy induced senescence: TIS) を来す。老化細胞は老化関連分泌表現型 (senescence associated secretory phenotype: SASP) を放出し、腫瘍進展や免疫応答低下に関与し、PD-L1発現を誘導すると報告されている。近年、老化細胞除去を目指した治療薬 Senolyticの有効性が報告されている。腫瘍微小環境において、血管内皮細胞のPD-L1発現は細胞障害性T細胞の不活性化と制御性T細胞 (Treg) の活性化をもたらす腫瘍免疫応答低下につながるが、腫瘍血管内皮細胞におけるPD-L1発現亢進の詳細な機序は不明である。

【目的】

TISによる血管のPD-L1発現、Treg活性化による腫瘍免疫応答低下の機序を解明し、Senolyticによる血管への効果について検討を行い、肺癌におけるICIと併用可能なSenolytic開発を目指す。

【結果】

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて化学療法によるTISについて検討を行った。HUVECにパクリタキセル (PTX) 処理を行うと、βガラクトシダーゼ陽性細胞が増加した。PTX処理を行ったHUVECではqPCRで老化関連遺伝子発現変動 (p16, p21の発現亢進, LaminB1の発現低下) と複数のSASP (IL-6, TNF-α, IL-8等) のmRNA発現亢進を認め、PTXによりHUVECは炎症性老化すると考えられた。さらに、PTX処理によりHUVECのPD-L1発現は亢進し、Treg活性化に関与するVEGFA, TGFβ1, CCL5等の発現亢進を認めた。

【考察】

細胞障害性抗癌剤は血管の老化を来し、Treg活性化に関与することが示唆された。今後は老化血管細胞がもたらす免疫細胞との相互作用について検討を行う。

9. Comparison miRNA in tumor endothelial cells of high and low metastatic tumors

○洪 諭瑩^{1,2}, 余 麗¹, 高橋 郁子¹, 間石 奈湖¹, 松田 彩¹, 樋田 泰浩³, 宮本 郁也², 樋田 京子¹ (北海道大学歯学大学院血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学歯学大学院口腔診断内科学教室², 藤田医科大学先端ロボット・内視鏡手術学講座³)

Tumor endothelial cells (TECs) which make up the inner layer of the tumor blood vessels, play a crucial role in the growth and metastasis of tumors. We have previously shown that TECs isolated from high metastatic tumors (HM-TECs) accelerated metastases as compared with TECs from low metastatic tumors (LM-TECs). miRNAs play an important role in tumor progression, especially the diverse function of the miRNAs in tumor cells have been reported. However, the difference of miRNAs between HM-TECs and LM-TECs remains unclear, their regulating network that leads to the TEC heterogeneity, thereby modulating tumor progression needs to be further studied. We have performed miRNA array and miR-143 expression levels were higher in TECs. We isolated LM-TECs and HM-TECs from low and high metastatic tumors, respectively, followed by miRNA isolation. miR-143 expression levels were higher in HM-TECs. We predicted the miR-143 target genes using miRNA target prediction databases, which suggest that miR-143 may bind to CTNND1. Using KEGG, we found that CTNND1 is involved in the adherens junction pathway and interacts with VE-cadherin, a crucial component of adherens junctions in endothelial cells. These results suggest that miR-143 in TECs may contribute to the disruption of the endothelial cell barrier, enhancing vascular permeability and promoting metastasis. Further studies on miR-143's role in contributing to TEC-specific phenotype formation will be conducted using biological assays.

10. 腫瘍におけるGJB4シグナル伝達経路の解析

○村松 文見, 在原 洋平, 久保 智洋, 高田 弘一 (札幌医科大学 医学部 腫瘍内科学講座)

【背景・目的】 Gap Junction Protein Beta 4 (GJB4) は、肺癌・胃癌においてoncogenicな機能を有しているとされるが、肺癌におけるGJB4の役割は不明である。本研究では、肺癌におけるGJB4の病態修飾機序およびそのシグナル伝達経路を明らかにすることを目的とした。【対象・方法】 1. 肺癌患者組織検体の公共データベースを用いて、GJB4発現量を正常肺と肺癌で比較した。また、GJB4発現量と肺癌患者の予後について検討した。2. 当院で治療を行った肺癌患者組織検体を用いてGJB4の免疫染色を行い、GJB4の発現量・局在を評価し、GJB4発現量と病期・予後との関連を検討した。3. 肺癌細胞株を用いて、GJB4をKnock-Down (K/D) し、腫瘍増殖阻害効果、浸潤阻害効果、アポトーシス誘導・細胞周期抑制効果、RNAシークエンスによるDEGを解析した。4. 肺癌患者の公共データを用いて、GJB4高発現、低発現グループの2群間でDEG解析を行い、GJB4のシグナル伝達経路を検討した。5. 肺癌細胞株を用いて、GJB4をoverexpression (OE) させて、腫瘍増殖促進効果を検討した。またin vivoにおいて、GJB4 K/Dによる腫瘍増殖阻害効果を検討した。【結果】 1. 正常肺と比較し肺癌組織でGJB4は有意にその発現が亢進しており、GJB4高発現肺癌患者群は有意に予後不良であった。2. GJB4は核内に高発現しており、GJB4高発現群では遠隔転移症例が有意に多く、予後不良であった。3. 肺癌細胞株において、GJB4 K/Dにより有意に腫瘍増殖・浸潤が抑制され、G1 arrestが惹起されていたが、アポトーシスは誘導されていなかった。DEG解析では、GJB4 K/DによりMETが最も有意に抑制された。4. 全てのGJB4低発現群において、GJB4以外ではMET遺伝子のみが有意に低発現であった。蛋白レベルでもGJB4 K/DによりMET・AKT発現が抑制されていた。5. GJB4 OEは、腫瘍増殖促進効果を示し、in vivoにおいてGJB4 K/Dにより腫瘍増殖阻害効果を確認した。【結語】 肺癌においてGJB4は、MET signaling pathwayを促進し腫瘍増殖・浸潤を亢進させていることを見出した。

11. 腫瘍細胞におけるオートクラインIL-33の役割の解明

○熊谷 健太郎^{1,2}, 田中 秀五¹, 黒須 博之¹, 河北 一誠¹, 中園 謙介¹, 片山 優子¹, 齋藤 梨乃¹, 寺坂 千尋¹, 岩崎 沙理¹, 田中 敏¹, 平野 聡², 谷口 浩二¹ (北海道大学 大学院 医学研究院 統合病理学教室¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 消化器外科学教室II²)

Interleukin 33 (IL-33) は、IL-1 family 分子の1つであり、通常は核に存在するが、組織傷害により細胞外へ放出され炎症応答を誘導するAlarminとして機能する。IL-33は特異的受容体であるST2に結合し、NF- κ BやERKなどの下流シグナル伝達経路を活性化し、細胞の増殖や遊走に関与する。また、IL-33がST2を介さずに作用する核内因子として、転写因子やヒストン修飾などに関与することも報告されている。腫瘍微小環境におけるIL-33の機能については多くの先行研究があるが、腫瘍が産生するIL-33が腫瘍細胞自身に与える影響についてはまだ十分な検討がされていない。今回我々は腫瘍細胞株を用いて、腫瘍細胞自身が発現するIL-33が腫瘍細胞自身にどのように作用しているかを明らかにすることを目的として研究を行った。IL-33の発現を認めるヒト腫瘍細胞株BxPC-3, KLM-1, マウス腫瘍細胞株KPCを使用して、lentiviral vectorによるIL-33 knockdownを施行し機能解析を施行した。Annexin V/ Propidium iodide (PI) アッセイによるアポトーシスの解析ではIL-33 knockdownによるアポトーシスの増加を認めなかった。しかし、MTT assayにおいてIL-33 knockdown細胞は増殖能の低下を認めた。そこで7-Amino-Actinomycin D (7-AAD) での核染色による細胞周期解析を行ったところ、IL-33 knockdown細胞はG1期細胞の有意な増加を認め、G1期で細胞周期が停止していると考えられた。リアルタイムPCR法によるmRNA発現解析では、IL-33 knockdown細胞はMKI67, CCND1の発現低下を認め、機能解析の結果と合致する結果であった。IL-33 knockdownによる表現型がST2を介したのか否かを解明するため、ST2 knockout細胞を樹立して解析を行っている。また、bulk RNA-seqを行い、IL-33発現変化に伴い発現が変化する遺伝子やシグナル経路の同定を計画している。

12. 骨肉腫患者の生存に関わる免疫監視機構の解明

○板橋 尚秀, 村田 憲治, 塚原 智英, 鳥越 俊彦 (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座)

【目的】

骨肉腫は10歳代前半に好発する悪性骨腫瘍であり、その5年生存率は肺転移のない症例で60%、肺転移のある症例で20%と言われている。一方で長期生存している骨肉腫患者も一定数存在することから、我々は骨肉腫患者には再発転移を防ぐ免疫監視機構が存在すると仮説を立てた。本研究の目的は骨肉腫患者より骨肉腫に反応するT細胞を分離し、その対応抗原を網羅的に同定することである。

【方法】

当院で切開生検を行った骨肉腫患者1例の検体から腫瘍浸潤リンパ球を分離して、TCRシングルセル解析を行った。TCR clonotypeの出現頻度順にTCR人工遺伝子を設計し、レトロウイルスベクターを用いてヒト末梢血T細胞に感染導入してTCR-T細胞を作成した。標的細胞として β 2ミクログロブリンをノックアウトした後にHLA class I単一アレルを遺伝子導入した骨肉腫細胞株を作成して、TCR-T細胞の標的細胞に対する反応性を評価した。続いてcDNA library発現クローニングを行った。骨肉腫細胞株由来のcDNA library (5.4x10⁴クローン;150クローン/プール)を作成し、対応するHLA class I単一アレルを遺伝子導入した293T細胞にlibrary遺伝子導入を行ったTCR-T細胞の反応性をスクリーニングした。

【結果】

骨肉腫患者のHLA class IのアレルはA*03:01,A*11:01,B*40:02,B*44:02,C*03:04,C*05:01だった。作成した4種類のTCR-T細胞 (clonotype1,5,21,29)のうち、clonotype29 TCR-T細胞がHLA-B*40:02発現骨肉腫細胞株に対して反応性を示した。library遺伝子360プールを導入した293T-B*40:02細胞に対するclonotype29 TCR-T細胞の反応性をスクリーニングした結果、TCR-T細胞はlibrary遺伝子1プールに対して反応性を示した。

【考察】

clonotype29 TCR-T細胞はHLA-B*40:02を発現した骨肉腫細胞株との反応性を示し、腫瘍浸潤T細胞由来のTCR-T細胞が骨肉腫に発現するがん抗原を認識している可能性が示唆された。今後はTCR-T細胞が認識する抗原遺伝子クローンおよびエピトープペプチドを同定し、長期生存骨肉腫患者における免疫監視機構の網羅的な解明を目指す。

13. 肺扁平上皮癌におけるdeltaNp63発現低下による免疫逃避とT細胞応答の変化

○四十坊直貴¹, 佐々木健太¹, 久保輝文¹, 廣橋良彦¹, 千葉弘文², 鳥越俊彦¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座²)

背景: 代表的ながん抑制遺伝子p53のファミリーを構成するp63/p73は発がんとの関連は低いとされ、細胞系譜の観点から研究が進められてきた。p63のアイソフォームの一つであるdeltaNp63は高い感度と特異性を示す肺扁平上皮癌の組織学的マーカーとして用いられている。しかし、肺扁平上皮癌におけるdeltaNp63の発現レベルは様ではない。今回我々は肺扁平上皮癌におけるdeltaNp63発現レベルによる抗原特異的T細胞応答の変化に関して検討した。患者と方法: 免疫チェックポイント阻害薬を投与された肺扁平上皮癌症例における診断時と病理解剖検体が解析可能な症例に関してdeltaNp63の発現レベルを検討した。また、機能的解析のため、肺癌細胞株であるA549細胞とRERF-LC-A1細胞を用いて、それぞれdeltaNp63の高/低発現株を作成した。これらの細胞にHLA-A2402に拘束性のあるAKF9抗原を過剰発現させ、AKF9抗原に特異的なTCR-T細胞の反応性をFlowcytometry法におけるT細胞の活性化マーカーCD137の発現およびELISPOT assayにおけるIFN γ 産生TCR-T細胞の数を検討した。結果: 病理組織学的解析では、初回診断時と比較し病理解剖検体では腫瘍細胞のdeltaNp63陽性率が著しく低下していた。機能的解析では、A549細胞、RERF-LC-A1細胞ともに、deltaNp63の発現の多寡により、共培養したTCR-T細胞において、T細胞の活性化マーカーであるCD137の陽性率、IFN γ 産生細胞数の変化を認めた。考察: 肺扁平上皮癌において、deltaNp63の発現は診断に有用なだけでなく、その発現量が機能的にT細胞応答を変化させることにより免疫逃避と関連する可能性が示唆された。

14. 乳癌患者におけるヒトリンパ球抗原 (HLA) class I発現低下が予後予測因子となる可能性

○内山素伸¹, 島 宏彰², 九富五郎³, 及能大輔^{2,4}, 和田朝香⁵, 空閑陽子⁶, 田村保明⁴, 廣橋良彦⁴, 鳥越俊彦⁴, 齋藤 豪⁷, 竹政伊知朗² (広域紋別病院 外科¹, 札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座², 順天堂大学 乳腺科³, 札幌医科大学 病理学第一講座⁴, 聖路加国際病院 乳腺外科⁵, 伊藤病院⁶, 札幌医科大学 産婦人科学講座⁷)

【背景】癌治療の予後因子は治療戦略の決定や根治手術後の経過観察に有用であり、様々な臨床病理学的な予後因子が報告されているが、免疫学的予後因子は限られている。近年、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が様々な癌種に対して高い抗腫瘍効果を示している。今後乳癌治療においても対象となる患者数は増加すると予想され、ICIの抗腫瘍効果と相関するバイオマーカーの研究が進められている。ヒトリンパ球抗原 (HLA) class I分子は、癌の免疫監視機構において重要な役割を果たしており、本研究では乳癌におけるHLA class I発現と臨床病理学的因子との相関を分析した。

【方法】当科で根治手術を受けた乳癌患者143人の病理標本に免疫染色を行い、HLA class I発現とCD8陽性T細胞浸潤を評価した。pearson χ^2 検定を使用してHLA class I発現レベルと臨床病理学的パラメータを、Kaplan-Meier法を用い生存分析を評価しログランク検定にて生存曲線の差異を分析した。さらにCox比例ハザードモデルにて単変量および多変量解析を行い、予後予測因子となるマーカーを分析した。

【結果】HLA class Iが低発現の患者は、HLA class Iが高発現の患者と比較して、無病生存率 (DFS) が有意に不良であった ($p=0.0073$)。単変量解析では、pT、pN、HLA class I低発現がDFSと有意に関連していた。多変量解析では、HLA class I低発現が独立した予後不良因子であった ($HR:2.75$, $95\%CI:1.30-5.80$, $p=0.008$)。

【結論】HLA class I発現レベルが乳癌患者の予後予測因子となる可能性がある。

S-1. がん微小環境関連因子の同定とその機能解析

○鈴木 拓 (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座)

がん微小環境は、がんの増殖、浸潤、転移、血管新生、治療抵抗性などに重要な役割を担っている。大腸がんの血管新生に関わる因子を同定するため、我々は臨床検体から腫瘍内皮細胞を単離してRNA-seq解析を行い、Adipocyte enhancer binding protein 1 (AEBP1) を同定した。AEBP1は血管内皮細胞およびがん線維芽細胞 (CAF) において高発現しており、内皮細胞 (HUVEC) を用いた解析から、AEBP1が血管新生を促進することが示された。AEBP1のノックダウンは、AQP1やPOSTNなど血管新生に関わる遺伝子発現を低下させたことから、AEBP1はこれらを介して血管新生を促進すると考えられた。AEBP1は別名Aortic carboxypeptidase-like protein (ACLP) とも呼ばれ、結合組織に高発現し、細胞外マトリクスにおいてコラーゲンと相互作用することが知られている。またAEBP1遺伝子変異は、身性結合組織疾患であるEhlers-Danlos症候群の一因であることが近年報告されている。我々はAEBP1がCAFに高発現し、かつCAFの活性化を促すことを明らかにした。AEBP1は口腔扁平上皮がんの間質において高発現し、かつコラーゲンとの共局在が認められた。さらにAEBP1の高発現領域は、CD8陽性T細胞の腫瘍内浸潤と逆相関しており、間質のAEBP1発現が腫瘍免疫の抑制に関与する可能性が示唆された。舌がんではしばしばがん細胞が舌筋に浸潤し、筋組織の萎縮や破壊が見られる。我々は、萎縮した筋組織の周囲においてAEBP1が高発現することに着目した。ヒト骨格筋芽細胞を用いた解析から、AEBP1が筋細胞分化を抑制すること、そして筋芽細胞とがん細胞の共培養が、AEBP1の発現上昇と筋関連遺伝子の発現抑制を誘導することを明らかにした。このことから、がん間質のAEBP1が筋萎縮や筋再生阻害に関わる可能性が示された。これまでの結果から、AEBP1は多様な機能を介してがんの進展に寄与すること、そしてがん微小環境における新たな治療標的分子候補である事が示された。

15. 腺癌組織に発現するタイト結合分子Claudin-1とその臨床病理学的特徴・予後の相関

○及能大輔¹, 浅野日南英¹, 奥村礼央菜¹, 真柄和史¹, 齋藤 明¹, 小野佑輔¹, 高澤久美², 高澤 啓², 小山内誠¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第二講座¹, 旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野²)

【背景】腺癌は、浸潤性と転移再発が多いため予後が悪く、新しい治療法の開発には、その進展メカニズムの解明が必要である。Public databaseにおいて、腺癌のうちタイト結合分子claudin-1 (cldn1) の高発現群は低発現群にくらべて予後不良であるが、詳細な解析はなされていない。本研究では、腺癌切除症例におけるcldn1発現態と臨床病理学的因子や予後との相関を解析した。【方法】2011-2016年に当院で切除した腺癌症例連続77例におけるcldn1の発現強度を免疫染色で評価し、病理組織学的因子、予後との相関を解析した。発現強度 (0-3) と発現面積 (0-10) の積 (H-score) による予後の差を解析した。さらに腺癌細胞株に対してCrispr/Cas9によるcldn1 knockout (KO) を行い、癌細胞機能の解析結果と切除標本における結果を照合した。【結果】当院の切除標本では、cldn1の発現強度は正常腺管で低く、腺癌とH-PanINで有意に高値であった。正常腺管での発現部位は細胞膜が多かったが、腺癌では細胞質での発現が有意に増加していた。臨床病理学的因子とcldn1発現の相関はみられなかった。Cldn1発現症例の半数で、同一検体内において分化度が低下した癌細胞および浸潤先進部にcldn1が発現していた。Cldn1発現症例で全生存率の低下がみられ ($p=0.031$; $HR: 2.03$, $95\%CI: 1.06-3.91$)、H-scoreが高値になるほど予後が低下していた。腺癌細胞株のcldn1-KO cloneは細胞機能が有意に低下し、機能低下に関連する分子は切除検体においてもcldn1の発現と比例した発現態度を示した。【結語】Cldn1は腺癌の一部で発現が増加し、腺癌細胞においてoncogenicな機能を有し、癌の進展に関与すると推察された。

16. ToMMo 54KJPNデータを用いた日本人一般集団における遺伝性腫瘍関連の病的バリエーション頻度解析について

○真里谷 奨^{1,2}, 井戸川 雅史³, 仲瀬 裕志⁴, 時野 隆至³, 齋藤 豪¹, 櫻井 晃洋⁵ (札幌医科大学 医学部 産婦人科学講座¹, 札幌医科大学 附属病院 遺伝子診療科², 札幌医科大学 医学部 附属がん研究所 ゲノム医科学部門³, 札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座⁴, 札幌医科大学 医学部 遺伝医学⁵)

【目的】 遺伝性腫瘍の病的バリエーション頻度は、集団や地域によって様ではない。東北メディカルメガバンク機構は、日本の東北地域の一般集団の全ゲノム解析データベースを段階的に公開してきたが、2023年に約54,000人を含む全ゲノムシーケンスデータ (ToMMo 54KJPN) を公開した。本研究では同データの二次解析により、本邦独自のバリエーション情報の特徴を見出すことを目的としている。【方法】 54KJPNの解析により、日本人一般集団における主要な遺伝性腫瘍関連遺伝子 (BRCA1/2ならびにMMR関連遺伝子) のClinVar登録の病的バリエーションの保有率を網羅的に特定した。【成績】 一般集団におけるBRCA1/2遺伝子の病的バリエーションの保因者頻度は 5.350×10^{-3} であった。JOHBOCレジストリ報告との比較を行うことで、“Intermediateリスク”とされるBRCA1:c.5096G>Aのバリエーションが一般集団に多く潜在していることや、集計時期によりBCCR (breast cancer cluster region) ないしはOCCR (ovarian cancer cluster region) 所属のバリエーション頻度が異なる現象が確認される等、興味深い結果が明らかとなった。また、MMR関連遺伝子の病的バリエーションの保因者頻度は 7.472×10^{-3} と想定より極めて高頻度であった。各バリエーション頻度を確認すると、ClinVarにてPathogenic評価であったMLH1:c.1039-1G>Tのスプライシングバリエーションの頻度が54KJPNにおいては 4.356×10^{-3} と単独で極めて高い結果であった。同バリエーションは本邦に高頻度である遺伝子多型である可能性があり、病原性を再評価する必要があると考えられた。【結論】 病的バリエーションの病原性やデータベース上の記載を検討するにあたっては、本邦独自のバリエーション頻度情報を参照するステップは必須であると考えられた。

17. 切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブ治療後のFGF21の変化と食欲不振の関連性について

○甲谷 理紗子, 須田 剛生, 大原 正嗣, 佐々木 貴志, 北潟 谷隆, 中井 正人, 荘 拓也, 小川 浩司, 坂本 直哉 (北海道大学 医学部 消化器内科)

【目的】 切除不能肝細胞癌 (HCC) に対するレンパチニブ治療は、副作用として全症例の34%に食欲不振を引き起こす。しかし、そのメカニズムや肝予備能への影響、予測因子は不明である。特にレンパチニブは高い線維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor : FGFR) 阻害作用を持つことが知られているが、食欲を調節し悪液質に関与するとされるFGF21との関連は不明である。そこで、切除不能HCCに対するレンパチニブ治療中の血中FGF21値の変化と食欲不振との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】 当院で2018年4月から2021年10月までに切除不能HCCに対してレンパチニブ治療を受けた患者70名のうち十分な臨床情報や保存血清を有する63人を対象にし、単施設後ろ向き研究を行った。治療開始前、開始後1、2、4週間と食欲不振出現前の保存血清を用いて血中FGF21を測定した。【成績】 食欲不振は治療開始から中央値21.5 (2 - 532) 日で全症例の68%に出現した。全患者の中で食欲不振Grade 1以下とGrade 2以上の食欲不振の発生率は、それぞれ46% (29/63) および23% (14/63) であった。食欲不振Grade 2以上の患者では、食欲不振Grade 1以下の患者に比べてPPSには差がなかったが、OSが有意に短かった (OS 中央値、15.0ヶ月 vs. 8.5ヶ月; ハザード比: 2.76, 95%信頼区間: 1.03 - 7.45, $p = 0.007$)。レンパチニブ治療開始から4週目までのFGF21の変化率は、食欲不振Grade 2以上の発生と有意に関連する独立因子であった (オッズ比1.010 (95% CI 1.001-1.020), $p = 0.037$)。【結論】 血中FGF21値の上昇は、肝予備能の低下や予後悪化と関連していること、及び食欲不振Grade 2以上のリスクが高い患者を予測できることが示唆された。

18. 口腔がんにおける悪性化関連遺伝子発現制御機構の解明

○丹下 正一¹, 後藤 生¹, 川島 秀器¹, 井戸川 雅史¹, 佐々木 泰史², 時野 隆至¹ (札幌医科大学 医学部 附属がん研究所 ゲノム医科学部門¹, 札幌医科大学 医療人育成センター 生物学²)

我々は、米国の公共がんデータベースThe Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータを用いた解析から、核内で遺伝子の転写抑制に働く蛋白質複合体の構成因子の一つであるXの発現量と口腔がん患者の無再発生存期間に負の相関があることを見出した。また、Xの発現は、口腔がんにおける独立した再発予測因子であることが示された。Xをノックダウンした口腔がん細胞株では、増殖能力の低下が認められる一方でClaudin-1やHMGA2等の発現が上昇するとともに運動能・浸潤能の亢進が認められた。口腔がんにおいては、これら遺伝子の過剰発現は患者の予後不良と相関するとの報告が既に存在する。本研究の結果から、Claudin-1やHMGA2の発現抑制を通じて腫瘍の悪性化を抑制するXの新規機能の存在が示唆された。

19. 胃がん関連長鎖non-coding RNA TM4SF1-AS1はストレス顆粒形成の促進を介しアポトーシスを抑制する

○北嶋 洋志¹, 丸山 玲緒², 新沼 猛¹, 高澤 啓³, 山本 英一郎¹, 石黒 一也¹, 甲斐 正広¹, 小山 内誠³, 時野 隆至⁴, 仲瀬 裕志⁵, 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 分子生物学講座¹, がん研究会 がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト², 札幌医科大学 医学部 病理学第二講座³, 札幌医科大学 医学部 がん研究所 ゲノム医科学部門⁴, 札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座⁵)

本研究は慢性炎症から発がんへの進展関わる長鎖non-coding RNA (lncRNA) について胃がんをモデルに探索し、発がん機構の解明と診断・治療への応用につなげることを目的とした。我々は慢性胃炎・胃がんにおいて高発現し、胃がん細胞の増殖、腫瘍形成を促進するlncRNA TM4SF1-AS1を同定した。RNA pull-down-MS法とChIRP-MS法によりTM4SF1-AS1と相互作用するタンパク質を網羅的に探索した結果、TM4SF1-AS1はストレス顆粒の複数の構成因子と相互作用すること、TM4SF1-AS1の過剰発現がストレス顆粒形成を促進することを見出した。TM4SF1-AS1のノックダウンはストレス顆粒の減弱、p38のリン酸化とアポトーシスを亢進させた。また、結合タンパク質Pur-aまたはYBX1のノックダウンもまた同じ挙動を示した。ストレス応答MAPKシグナル経路の活性化因子RACK1がTM4SF1-AS1と共にストレス顆粒に局在し、RACK1のノックダウンはTM4SF1-AS1のノックダウンにより誘導されるアポトーシスを減弱させた。以上から、TM4SF1-AS1はPur-aとYBX1との協調的なストレス顆粒形成の促進によりRACK1を顆粒内に隔離しアポトーシスを抑制することで、発がんに寄与する可能性が示唆された。

20. ハイドロゲルにより誘導した膀胱がん幹細胞の特性解析と治療標的分子の探索

○王 磊^{1,2}, 津田真寿美^{1,2}, 田中伸哉^{1,2} (北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室¹, 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)²)

【背景】がん幹細胞 (CSC) は化学療法や放射線に抵抗性で、再発や転移を引き起こすため、がん治療の最も重要なターゲットの1つになっている。膀胱の筋層へ浸潤する筋層浸潤性膀胱がん (MIBC) は予後不良で、効果的な治療法の開発が求められている。近年、我々は、北海道大学のJian Ping Gong教授が開発したダブルネットワーク (DN) ハイドロゲル上でがん細胞からCSCにリプログラミングすることに成功した。これまで試みられた膀胱がん幹細胞に対する治療では有効な治療効果や予後の改善が認められないことから、本研究では、ハイドロゲルにより誘導した膀胱がん幹細胞 (BCSC) を解析することにより、新規治療法を開発することを目的とする。【結果】膀胱がん細胞をpoly (p-styrenesulfonate sodium) (PNaSS) ゲル上で3日間培養することで、Sox2、Nanog、Oct3/4などの幹細胞遺伝子の発現が有意に上昇した。代謝解析にて、PNaSSゲル上で誘導したBCSCは酸化的リン酸化 (OXPHOS) を示し、CSCの特性を示唆した。in vivo xenograft実験では、PNaSSゲル上培養したBCSCは腫瘍形成能が高く、より侵襲性であることが判明した。我々の従前データより、転移性膀胱癌モデルにおいて発現が亢進したRXFP3、LCE3D、TEX22はいずれも、PNaSSゲル誘導BCSCで有意に発現が亢進した。BCSCに対して有効な薬剤を同定するために化合物スクリーニング (L2300、 Selleck社) を実施した所、チロシンキナーゼ経路、PI3K/Akt/mTOR、MAPK、Gタンパク質媒介経路、細胞骨格シグナル伝達、TGF-β、NF-κBなどの細胞内シグナル伝達に関連する化合物が明らかな増殖抑制効果を示した。これらのうち、セバントロニウム臭化物、デシタピン (NSC127716)、およびフィンゴリド (FTY720) HClは、ハイドロゲル誘導BCSCに著明な生存抑制効果があることが判明した。今後、これらの化合物の生体内での抗腫瘍効果を検討する予定である。

21. 細胞内パターン認識受容体STINGとNODを標的とした複合がん免疫療法の開発研究

○大栗敬幸, 小坂 朱, 氏家菜々美, 長門利純, 小林博也 (旭川医科大学 病理学講座 免疫病理分野)

【目的】病原体は共通パターン分子を有しており、それらと特異的に結合する複数の受容体を介して免疫系に認識され生物体内から排除される。この感染防御に関わる免疫活性化機構はがん免疫分野でも広く応用され、免疫抑制下にある腫瘍微小環境内において強い炎症を惹起することが期待されている。細胞質内センサーであるStimulator of interferon genes (STING) はI型IFNsや炎症性サイトカインを誘導するアダプター分子で、抗腫瘍剤として世界中で臨床応用が進められているが望まれた結果が得られていない。そこで本研究では、同じ細胞質内のPRRとしてNOD様受容体 (NOD1及びNOD2) に着目し、STINGと同時に活性化させることにより強い炎症が惹起できるかを検討した。【方法】NOD1およびNOD2、STINGに対するアゴニストにはTri-DAP、Murabutide、2'3'cGAMPをそれぞれ用いた。in vitroにおける検討では、マウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) 及びヒト骨髄球由来細胞株THP1を各アゴニストで刺激し、24時間後の培養上清中の各サイトカイン濃度をELISAで評価した。NF-κBの活性化を評価するためにレポーター細胞としてTHP1-Lucia-NF-κB細胞株を使用した。抗原特異的T細胞応答の評価するために、仮想がん抗原として卵白アルブミン (OVA) およびOVA由来のペプチドを特異的に認識するTCR遺伝子を有するOT-1マウスを用いた。抗腫瘍効果を検討するために、マウス乳がん細胞株E0771を同所移植し各アゴニストを腫瘍内投与した。腫瘍増殖抑制効果におけるI型IFNの関与を調べるため、I型IFN受容体欠損マウスを使用した。【結果】cGAMP単独でも免疫賦活作用は認められたが、NODアゴニストの併用により更に強いサイトカイン産生がNF-κB依存的に誘導された。また、cGAMPとNODアゴニストの併用投与によってI型IFN依存的に腫瘍増殖を抑制した。【結論】がん免疫分野において複数のセンサーを利用して免疫系を複合的に活性化させることで高い抗腫瘍効果が得られると期待される。

22. 肝細胞癌に対するHDAC class IIa選択阻害薬とレンパチニブ併用療法の有効性及び作用機序の解析

○久保智洋, 伊藤 亮, 宮西浩嗣, 高田弘一 (札幌医科大学医学部 腫瘍内科学講座)

【背景・目的】ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は様々な癌で高発現し、汎HDAC阻害剤は他癌腫において既に臨床応用されているが、血球減少などの有害事象が問題となっている。我々はHDAC class IIaが肝癌細胞で過剰発現していることに着目し、HDAC class IIa選択阻害薬 (TMP269) と肝細胞癌の標準治療薬であるlenvatinibの併用による抗腫瘍効果と安全性及び作用機序を解明することを目的とした。【対象・方法】ヒト由来肝癌細胞株を用いてlenvatinib単剤群、TMP269単剤群、両薬剤併用群で腫瘍増殖阻害効果やアポトーシスを評価し、control群とTMP269投与群においてRNA sequenceを施行した。またマウスモデルで、vehicle群、lenvatinib単剤群、TMP269単剤群、両薬剤併用群での腫瘍サイズの変化および体重変化率、血液データを比較し、有効性及び安全性の評価を行った。さらにヒト肝癌臨床検体で免疫染色を行い、HDAC class IIaの各subsetの発現を評価した。【結果】TMP269とlenvatinibの併用療法は、FGFR4陽性肝細胞株において相乗的な抗腫瘍効果を示した。RNA sequenceでは、TMP269によりレンパチニブの作用点であるFGFR4の遺伝子発現が有意に低下していた。si RNAでHDAC class IIaのsubsetであるHDAC9をknock downしたところFGFR4の発現が低下し、アポトーシスが誘導された。またマウスモデルにおいても、併用療法は有意な抗腫瘍効果を示し、有害事象は認められなかった。さらにヒト臨床検体では、肝細胞癌におけるFGFR4の陽性率は32%、HDAC9の陽性率は84%であり、FGFR4陽性患者はすべてHDAC9陽性であった。【結語】HDAC class IIa選択阻害薬は、FGFR4陽性肝細胞株においてFGFR4の発現低下をもたらす、lenvatinibによるアポトーシスを増強することで、相乗的な抗腫瘍効果を示すことが証明された。またこの併用療法は、マウスモデルにおいて安全性が証明され、従来の治療法の問題点を克服し、FGFR4陽性肝細胞癌患者にとって有益である可能性を見出した。

23. 胆道癌におけるShlafen11発現と調節機構の解析

○石上敬介^{1,2}, 中村友哉¹, 室田文子^{1,3}, 我妻康平¹, 沼田泰尚¹, 川上裕次郎¹, 榎木喜晴^{1,4}, 仲瀬裕志¹ (札幌医科大学 消化器内科¹, 札幌医科大学医学部 再生医学研究所 組織再生学部門², 札幌医科大学医学部 消化器先端内視鏡学講座³, 札幌医科大学医学部 がん研究所 ゲノム医科学部門⁴)

胆道癌は予後不良な難治癌であり、切除不能症例に対して化学療法が選択されることが多い。近年、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬が適応となったが、未だに治療選択肢は少なく、白金製剤を含むDNA障害型抗がん剤が治療の中心である。近年、Schlafen (SLFN) ファミリーの一つであるSLFN11のmRNA発現量が、DNA障害型抗がん剤の治療効果と相関することが報告され、注目を集めている。SLFN11をバイオマーカーとして応用することで、DNA障害型抗がん剤に対する反応性を予測し、薬剤選択の適正化および生存率の向上に繋がる可能性がある。SLFN11の発現調節機構を明らかにするため、胆道癌細胞株HuCCT-1およびG415に5-Aza-2'-deoxycytidine (5-Aza) を添加して培養し、SLFN11の発現をqPCRおよびWestern blottingで評価を行ったところ、両細胞株でSLFN11発現の上昇をみとめ、DNAメチル化がSLFN11の発現を制御することが示唆された。また当院で外科切除を行った胆道癌切除標本を用いて免疫染色を行い、同一症例での生検検体と比較検討、SLFN11陽性例と陰性例の生存期間の比較を行った。さらに、胆道癌切除後のFFPE標本および5-Aza処理前後の細胞株からそれぞれDNAを抽出し、バイサルファイト処理ののチーケンスを行うことで、SLFN11の発現と関連するメチル化部位を探索した。

24. PVT1を標的とした人工抗体の開発

○加藤大貴^{1,2}, 塚原智英¹, 鳥越俊彦¹ (札幌医科大学 医学部 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座²)

【背景】 Long non coding RNA (lncRNA) の1つであるPVT1は大腸癌をはじめとして多くの悪性腫瘍細胞に過剰発現が認められる。このPVT1の一部が翻訳されHLA Class1分子と複合体を形成、細胞表面に提示されヒト末梢血由来のCD8陽性T細胞に認識されている。そこで我々はHLA-A*24:02/PVT1由来ペプチド (HF10) 複合体を標的とした人工抗体を開発し、細胞障害活性を検証したので報告する。【方法・結果】 HLA-A*24:02/PVT1由来ペプチド (HF10) 複合体を認識する抗体断片 (HF10scFv) とT細胞表面に発現するCD3分子を認識する抗体断片 (CD3scFv) からなる二重特異性抗体 (HF10-BsAb) を作製した。細胞表面上のHF10・HLA-A24複合体に対する反応性を検討するため蛍光顕微鏡を用いた実験ではペプチドパルス抗原提示細胞、がん細胞株に特異的な反応を示した。次にT細胞上のCD3分子に対する親和性を検討するためHF10BsAb、HF10scFv、CD3scFvと標的細胞であるPBMCをそれぞれ共培養しFACSで検証したところ、CD3scFvはT細胞上のCD3分子に特異的な結合を示した。このことからHF10-BsAbはHF10ペプチド・HLA-A*24:02複合体とT細胞上のCD3に対して特異的な結合能を持つことが確認された。次に細胞傷害活性について検証した。サイトカインアッセイからペプチドパルス抗原提示細胞、PVT1陽性がん細胞株に対して抗体依存性、抗原特異的なIFN- γ 、IL-2、TNF- α の産生を認めた。さらにインピーダンスアッセイにより経時的な細胞生存能力を評価したところ、PVT1陽性がん細胞株への細胞傷害活性を認めた。【考察】 HF10-BsAbが細胞表面上のHLA-A*24:02/PVT1由来のペプチドHF10複合体とT細胞上のCD3分子を架橋することでT細胞からのサイトカイン放出や細胞傷害活性を誘導することが明らかとなった。PVT1由来ペプチドであるHF10は癌免疫療法の治療標的として有用であることが示唆された。【結語】 HF10-BsAbは様々なHLA-A*24:02陽性/PVT1陽性の悪性腫瘍に対する新たな抗体免疫療法の開発に有用であると考えられる。

第104回北海道医学大会役員

会 副 幹	頭	畠山 鎮次	北海道大学大学院医学研究院長
	頭	西川 祐司	旭川医科大学学長
幹 事		山下 敏彦	札幌医科大学学長
		佐古 和廣	北海道医師会副会長
		平野 聡	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ教授
		本間 明宏	北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室教授
		今野 哲	北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室教授
		藤山 文乃	北海道大学大学院医学研究院解剖学分野組織細胞学教室教授
		松本 成史	旭川医科大学研究推進本部教授
		沖崎 貴琢	旭川医科大学放射線医学講座教授
		牧野 雄一	旭川医科大学地域共生医育センター教授
		藤谷 幹浩	旭川医科大学内科学講座（消化器内科学分野）教授
		渡辺 敦	札幌医科大学附属病院院長
		大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授
		鈴木 拓	札幌医科大学医学部分子生物学講座教授
		高橋 聡	北海道医師会常任理事
	村上 学	北海道医師会常任理事	
	青木 秀俊	北海道医師会常任理事	
	今 真人	札幌市医師会会長	

事 務 局

北海道医師会 事業第三課

〒060-8627 札幌市中央区大通西6丁目

TEL011-231-1726 FAX011-221-5070

Email : 3ka@m.dou.jp

第104回北海道医学大会分科会役員名簿

分科会名	会 長	幹 事	所 属
消化器病	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ 教授 平野 聡	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ 助教 中西 善嗣	北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室Ⅱ
消化器内視鏡	函館五稜郭病院消化器内科 副院長 矢和田 敦	函館五稜郭病院消化器内科 副院長 矢和田 敦	函館五稜郭病院
神 経	釧路ろうさい病院神経内科 部長 津坂 和文	北海道大学病院脳神経内科 特任助教 白井 慎一	北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野神経内科学教室
生 理 系	旭川医科大学生理学講座自律機能分野 教授 入部玄太郎	旭川医科大学生理学講座自律機能分野 助教 金子 智之	旭川医科大学生理学講座自律機能分野
血 液	北海道大学小児科 教授 真部 淳	北海道大学小児科 助教 平林 真介	北海道大学小児科
外 科	北海道大学大学院医学研究院心臓血管外科学教室 教授 若狭 哲	北海道大学大学院医学研究院心臓血管外科学教室 講師 新宮 康栄	北海道大学大学院医学研究院 心臓血管外科学教室
血 管 外 科	札幌孝仁会記念病院 主任診療部長/心臓血管センター長 伊藤 寿朗	札幌孝仁会記念病院 診療部長 渡邊 隼	札幌孝仁会記念病院 メディカルクラーク課
胸 部 外 科	北海道大学大学院医学院呼吸器外科学教室 教授 加藤 達哉	北海道大学大学院医学院呼吸器外科学教室 講師 新垣 雅人 北海道大学大学院医学院呼吸器外科学教室 秘書 沢田 倫子	北海道大学大学院医学院 呼吸器外科学教室
小 児 外 科	北海道立子ども総合医療・療育センター小児外科 医療担当部長 浜田 弘巳	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅰ 特任准教授 本多 昌平	北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室Ⅰ
腫 瘍 系	札幌医科大学医学部病理学第一講座 教授 鳥越 俊彦	札幌医科大学医学部病理学第一講座 准教授 塚原 智英	札幌医科大学医学部 病理学第一講座
超 音 波	札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 教授 古橋 真人	札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 助教 村中 敦子	札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
リハビリ テーショ ン	札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座 講師 村上 孝徳	—	札幌医科大学医学部 リハビリテーション医学講座
アレルギ ー	北海道医療センター皮膚科 医長 廣崎 邦紀	北海道大学病院呼吸器内科 講師 木村 孔一	北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室
臨床検査医学	北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科 教授/幸村 近	北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科 講師 高橋 祐輔	北海道医療大学医療技術学部 臨床検査学科
泌 尿 器 科	札幌医科大学泌尿器科学講座 教授 舛森 直哉	札幌医科大学泌尿器科学講座 准教授 田中 俊明	札幌医科大学 泌尿器科学講座
皮 膚 科	札幌医科大学皮膚科学講座 教授 宇原 久	旭川医科大学皮膚科学講座 講師 井川 哲子 旭川医科大学皮膚科学講座 助教 野崎 尋意	札幌医科大学 皮膚科学講座
眼 科	旭川医科大学眼科 教授 長岡 泰司	旭川医科大学眼科 助教 宇都宮嗣了	旭川医科大学眼科
学 校 保 健	北海道教育大学保健管理センター 教授/センター長 羽賀 将衛	北海道教育大学 教授 山田 玲子 北海道教育大学 准教授 小笠原準悦	北海道教育大学札幌校 養護教育専攻
東 洋 医 学	朋友会札幌産科婦人科 理事長 佐野 敬夫	新札幌ひばりが丘病院 漢方内科部長 村井 政史	はるにれ薬局屯田店
内 分 泌	札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内 科学講座 教授 古橋 真人	札幌医科大学医学部細胞生理学講座/循環器・腎 臓・代謝内分泌内科学講座 准教授 佐藤 達也	札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
病 理	旭川医科大学病理学講座（免疫病理分野） 教授 小林 博也	旭川医科大学病理学講座（免疫病理分野） 講師 長門 利純	旭川医科大学病理学講座 （免疫病理分野）
大腸肛門病	小樽掖済会病院 消化器病センター長/副院長 勝木 伸一	小樽掖済会病院消化器内科 医長 伊藤 亮	小樽掖済会病院 消化器病センター
救 急 医 学	札幌医科大学医学部救急医学講座 教授 成松 英智	旭川医科大学救急医学講座 教授 岡田 基 旭川市消防本部 消防長 河端 勝彦 旭川医科大学病院 薬剤部長 田崎 嘉一 旭川医科大学病院臨床工学技術部 主任臨床工学士 南谷 克明 旭川医科大学病院救命救急センター 看護師長 眞鍋万里子 旭川医科大学病院 放射線技術部部門長 林 秀樹	北海道医師会事業第二課
輸 血	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 所長 鳥本 悦宏	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 検査開発課長 坂田 秀勝	日本赤十字社 北海道ブロック血液センター
レーザ ー医学	斗南病院形成外科 診療部長 佐々木 了	—	斗南病院
呼 吸 器 関 連 同	札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授 千葉 弘文	肺 癌 北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス 研究開発機構/呼吸器内科 特任助教 池澤 靖元	北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス 研究開発機構/呼吸器内科
		呼吸器 —	札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座
		サルコイ ドーシス —	札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座
		呼吸器 内視鏡 旭川医科大学病院呼吸器内科 講師（学内） 南 幸範	旭川医科大学病院 呼吸器内科
結 核 —	北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室		
耳 鼻 咽 喉 科	北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授 本間 明宏	北海道大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部 外科学教室 特任助教 福田 篤	北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
農 村 医 学	JA北海道厚生連帯広厚生病院 院長 佐澤 陽	—	JA北海道厚生連 帯広厚生病院総務課
アフエ レシス	北海道大学病院臓器移植医療部 部長 嶋村 剛	北海道大学病院ME機器管理センター 副部長（臨床工学技士長） 太田 稔	社会医療法人北楡会 札幌北楡病院医療秘書課
産 業 衛 生	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授 大西 浩文	—	旭川医科大学 社会医学講座
プ ライマ リ・ア ケ	JA北海道厚生連俱知安厚生病院 地域医療研修センター長 木佐 健悟	北海道家庭医療学センター・本輪西ファミリ ーニック 院長 佐藤弘太郎	市立美唄病院