

第105回 北海道医学大会 プログラム・抄録

Program of the 105th Hokkaido Medical Congress

腫瘍系分科会

(第131回北海道癌談話会例会)

日時：令和7年10月11日(土) 9:30~16:15

会場：北海道大学医学部学友会館「フラテ」フラテホール
札幌市北区北15条西7丁目
(011) 706-5050

会長：北海道大学大学院医学研究院 統合病理学教室
教授 谷口 浩二

開催期間

総会 令和7年10月4日(土)

分科会 自 令和7年8月30日(土)

至 令和7年11月22日(土)

会頭 西川 祐司

主催 旭川医科大学
札幌医科大学
北海道大学医学研究院
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～11/24）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～11/24)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（11/25～）はこちら

- ◇医学大会会期終了後(11/25～)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 1004
- ◇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105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105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105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30日(土)	泌尿器科	札幌医科大学 記念ホール	札幌医科大学泌尿器科学講座	第425回日本泌尿器科学会北海道地方会
8月30日(土)	消化器病	TKPガーデンシティPREMIUM 札幌大通	旭川医科大学内科学講座 消化器内科学分野	第137回日本消化器病学会北海道支部例会
8月31日(日)	消化器内視鏡		北海道大学大学院医学研究院 消化器内科学教室	第131回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
9月6日(土)	神経	札幌医科大学 記念ホール (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116回日本神経学会北海道地方会
9月13日(土)	超音波	北海道大学学術交流会館	北海道大学 大学院獣医学研究院	日本超音波医学会 第55回北海道地方会学術集会
9月20日(土)	血液	札幌医科大学 教育研究棟 D101	札幌医科大学 血液内科学講座	第67回日本血液学会秋季北海道地方会
9月20日(土) 9月21日(日)	外科	ホテルライフオート札幌	北海道大学病院乳腺外科	第114回北海道外科学会
	胸部外科		北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室II	第109回日本胸部外科学会北海道地方会
	血管外科		札幌厚生病院 総務課	第44回日本血管外科学会北海道地方会 (HOPES2025)
	小児外科		北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室 I	第111回日本小児外科学会北海道地方会
9月27日(土)	生理系	ふとみ銘泉万葉の湯	北海道医療大学歯学部 生理学分野	第105回日本生理学会北海道地方会
9月27日(土)	眼科	札幌医科大学教育研究棟	札幌医科大学眼科学講座	第172回北海道眼科集談会
9月27日(土)	臨床検査医学	日本赤十字社 北海道ブロック血液センター 研修室	日本赤十字社 北海道ブロック血液センター 品質部検査一課	第59回日本臨床検査医学会北海道支部総会/第35回日本臨床化学会北海道支部例会
10月4日(土)	総会	札幌グランドホテル	北海道医師会事業第三課	第105回北海道医学大会総会
10月5日(日)	耳鼻咽喉科	札幌医科大学 講堂	札幌医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座	第232回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会北海道地方部会学術講演会
10月5日(日)	呼吸器関連合同	札幌市教育文化会館	旭川医科大学病院呼吸器内科	第3回呼吸器関連5学会合同北海道地方会 ・第130回日本呼吸器学会北海道支部学術集会 ・第52回日本肺癌学会北海道支部学術集会 ・第82回日本結核・非結核性抗酸菌症学会北海道支部学会 ・第33回日本サルコイドシス/肉芽腫性疾患学会北海道支部合同学会 ・第48回日本呼吸器内視鏡学会北海道支部会
10月5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 養護教育専攻	第58回北海道学校保健学会
10月5日(日)	東洋医学	北農健保会館	はるにれ薬局屯田店	日本東洋医学会第41回北海道支部会
10月11日(土)	腫瘍系	北海道大学医学部学友会館 「フラテ」	北海道大学大学院医学研究院 統合病理学教室	第131回北海道癌談話会例会
10月11日(土)	皮膚科	札幌医科大学 講堂	旭川医科大学皮膚科学講座	第443回日本皮膚科学会北海道地方会
10月18日(土)	農村医学	星野リゾートOMO7 旭川	旭川厚生病院 総務課	第75回北海道農村医学会
10月18日(土)	病理	北海道大学医学部 百年記念会館	北海道大学遺伝子病制御研究所	第58回北海道病理談話会
10月18日(土)	救急医学	ホテルライフオート札幌	北海道医師会 事業第三課	第49回北海道救急医学会学術集会
10月18日(土)	産業衛生	道立道民活動センター かでの2.7	旭川医科大学 社会医学講座	令和7年度日本産業衛生学会北海道地方会
10月25日(土)	大腸肛門病	札幌医科大学 保健医療学研究棟	札幌駅前樽見おしりとおなかの クリニック	第46回日本大腸肛門病学会北海道支部例会
10月26日(日)	産婦人科	北海道大学学術交流会館	北海道大学病院 婦人科	第102回北海道産科婦人科学会学術集会
11月8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69回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会
11月8日(土)	リハビリテーション	北海道大学医学部学友会館 「フラテ」	旭川医科大学病院 リハビリテーション科	第52回日本リハビリテーション医学会北海道地方会/専門医・認定臨床生涯教育研修会
11月9日(日)	アレルギー	札幌市教育文化会館	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6回日本アレルギー学会北海道支部地方会
11月15日(土)	アフレスシス	社会医療法人北楡会 札幌北楡病院	旭川医科大学病院 診療技術部手術部	第45回日本アフレスシス学会北海道地方会
11月15日(土)	プライマリ・ケア	道立道民活動センター かでの2.7	市立美瑛病院	日本プライマリ・ケア連合学会北海道ブロック支部第10回学術集会/ 第12回北海道プライマリ・ケアフォーラム
11月22日(土)	循環器	北海道大学学術交流会館	北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室	第134回日本循環器学会北海道地方会

※開催の詳細は各分科会事務局へお問い合わせください。

第105回北海道医学大会総会プログラム

令和7年10月4日(土) 於 札幌市(札幌グランドホテル/グランドホール)

◆令和7年度北海道医師会賞並びに北海道知事賞贈呈式
＜グランドホール東＞

【15:00～16:00】

◆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. 「唾液腺を侵す全身性疾患 IgG4関連疾患とシェー
グレン症候群の最新情報」

札幌医科大学医学部内科学講座免疫・リウマチ内科学
分野

教授 高橋 裕樹

旭川医科大学地域共生医育センター

教授 牧野 雄一

2. 「がんゲノム医療の現状と課題 ―体制整備から治療
への到達を目指して―」

北海道大学病院がん遺伝子診療部／腫瘍内科

教授 木下 一郎

札幌医科大学腫瘍内科学講座

教授 高田 弘一

3. 「広大な北海道における大動脈緊急症に対する治療
体制―病院間画像連携の有用性―」

旭川医科大学外科学講座血管・呼吸・腫瘍病態外科学
分野

教授 東 信良

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

4. 「愛育病院・コロナワクチン評価プロジェクトの総括
～パンデミックから得た知見」

医療法人菊郷会愛育病院

院長 盛 暁生

北海道医師会

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105回北海道医学大会会頭 西川 祐司

「複雑系としてのいのちと病い」

独立行政法人日本学術振興会学術システム研究センター顧問／

東京大学名誉教授／岐阜大学名誉教授 黒木登志夫

◆令和7年度北海道医師会賞並びに北海道知事賞受賞者祝賀会
第105回北海道医学大会総会懇親会

【19:00～20:30】

＜グランドホール東＞

1. 唾液腺を侵す全身性疾患 IgG4関連疾患とシェーグレン症候群の最新情報

札幌医科大学医学部内科学講座免疫・リウマチ内科学分野
教授 高橋 裕 樹

IgG4関連疾患（IgG4-RD）とシェーグレン症候群（SjS）は20世紀末までは同一疾患として扱われていたことが指し示すように、ともに涙腺・唾液腺に慢性炎症を有し、複数の腺外臓器に病変を形成する全身性疾患である。21世紀にはいり、IgG4を鍵とした血清・病理学的な解析、臨床的なフェノタイプの検討により、両疾患は異なった病態であることが明らかになり、この20年間でそれぞれ新たな軌跡を辿ってきたことから、本講演では両疾患の最新情報について紹介する。

まずSjSは数年来、議論となっていた病名変更が本邦でも現実化し、早ければ今年度内に「シェーグレン症候群（SjS）」から「シェーグレン病（SjD）」と扱いが変わる予定である。疾患の独立性・重症度がよりわかりやすい「病」が選択され、欧米では患者会主導ですでにSjDとの明記が一般的となっている。治療は複数の分子標的療法の臨床試験が進んでおり、その成果が期待されている一方、B細胞除去療法では予想したほどの臨床効果、特に自覚症状の改善に繋がる唾液腺機能の回復がもたらされなかった。今後、標的分子の選択に加え、治療介入時

期や有効性の評価法について、さらなる検討が必要と考えられている。

IgG4-RDは、自己免疫性膵炎やミクリッツ病を統合する疾患概念として、本邦から2010年に病名が提案され、独立疾患としての歴史はわずか15年となる。この間、本邦からは包括診断基準や、鑑別診断、特にキャッスルマン病との差異、自己抗体など、多くの知見が報告され、認知度の向上とともに病態の解明に寄与してきた。治療に関しても、多領域に病変がまたがり、しかも時間的な多発性と自然寛解というIgG4-RDの特徴が治療介入の時期・強度の選択を難しくしているが、適切な治療のための基準作成が進められている。また、早期のグルココルチコイド中止を目指しての分子標的療法の導入が試みられ、すでに抗CD19抗体は米国食品医薬品局の承認を取得するなど、SjSよりも臨床応用に関しては先を行っている状況である。

涙腺・唾液腺を共通の病変の場としながら、病因・病態の異なるSjSとIgG4-RDという2つの疾患を研究することがさらに、それぞれの特徴を際立たせ、診療の進歩をもたらすことが期待されている。

2. がんゲノム医療の現状と課題 ―体制整備から治療への到達を目指して―

北海道大学病院がん遺伝子診断部／腫瘍内科
教授 木 下 一 郎

がんゲノム医療は、がん細胞に生じた遺伝子異常を網羅的に解析し、患者ごとに最適な治療法を選択する精密医療である。日本では2019年に包括的がん遺伝子プロファイリング（CGP）検査が保険収載され、がんゲノム医療を実施する中核拠点病院・拠点病院・連携病院が全国に

指定されるなど、制度的な枠組みのもとで体制整備が進められてきた。また、がんゲノム医療情報管理センター（C-CAT）が設立され、全国から集積された10万例を超える臨床・ゲノム情報がエビデンス創出や薬剤開発に活用されている。

こうした背景をもとに、ドライバー遺伝子を中心とした遺伝子異常に基づく治療薬が次々と開発されている。特に「臓器横断的な承認」の実現は、がんゲノム医療の大きな成果のひとつであり、これまでNTRK融合遺伝子、MSI-HighやTMB-High、RET融合遺伝子、BRAF V600E変異に対する分子標的治療薬が臓器横断的に承認されてきた。

一方で、がんゲノム医療の普及と実装には依然として多くの課題が残されている。現行の保険制度下では、「標準治療が終了または終了見込み」の患者がCGP検査の対象であり、多くの治療候補薬は未承認薬や適応外薬である。そのため、治療提案された患者のうち、実際に遺伝子異常に基づく治療薬が投与された割合は約10%にとどまっている。

本邦で未承認薬や適応外薬を使用するためには、治験、拡大治験および先進医療からなる評

価療養、または患者申出療養で実施する必要がある。治験は、未承認薬や適応外薬の承認を目的とする臨床試験であり、最も重要性が高い。一方、希少な遺伝子異常を対象とする治験は少なく、治験の対象外となる患者には患者申出療養を活用した臨床試験も重要となる。たとえば、BELIEVE試験（jRCTs031190104）は全国のがんゲノム医療中核拠点病院が参加し、重要な受け皿となっている。

今後、治験・先進医療・患者申出療養などの出口戦略に資する制度の整備、がんゲノム医療指定病院の機能強化や連携体制の拡充が不可欠である。

本講演では、制度整備に基づくがんゲノム医療の展開と、治療への到達を目指した出口戦略の現状を、当院および北海道における地域連携の取り組みを交えて紹介し、課題と今後の展望を述べる。

3. 広大な北海道における大動脈緊急症に対する治療体制 —病院間画像連携の有用性—

旭川医科大学外科学講座血管・呼吸・腫瘍病態外科学分野
教授 東 信 良

急性大動脈解離や大動脈瘤破裂、大動脈外傷などの大動脈緊急症は、致死性の高い救急疾患であり、迅速な救急搬送体制が必要な疾患群である。加えて、高度な治療技術を要し、かつ、大動脈から血液供給を受けるあらゆる臓器への対応が必要になりうることから、治療できる病院が極めて限定されているという特徴を有する。大動脈緊急症の手術数（血管内治療を含む）は年間1万件程度、北海道では年間500件程度である。

大動脈緊急症の手術実績が一定以上ある医療機関数を都道府県別に調査した結果、16の県で治療可能医療機関が2か所以下となっており、そうした医療機関に24時間365日大動脈緊急症を受け入れる大きな負荷がかかっていることが明らかとなった。その点で北海道は、全国レベルよりも良好であるものの、治療可能病院が札幌に集中しており、札幌以外の広い領域において、住んでいる場所によって不利益が生じない治療体制整備が大きな課題であると考えられる。

さらに、2024年から開始された医師の働き方改革によって、夜間に大動脈緊急症を受けた場合の翌日の代償休息問題や翌日の定期手術への影響などを懸念して、大動脈緊急症を夜間休日に受けなくなった病院が増えているという情報が全国各地から受けている。

旭川医科大学では、2016年に遠軽、北見、深川、富良野、留萌の病院と提携して、クラウド型遠隔医療による病院間画像連携を開始し、特にこの大動脈緊急症を中心に活用してきた。北海道では、病院間の距離が長い上、冬季はドクターヘリの運行機会が激減するため、長い搬送時間を要する例が少なくなく、一旦地方中核病院を経て大動脈緊急症治療可能な拠点病院へと二次搬送される例が多い。そのため、地方中核病院と大動脈拠点病院間の画像連携は、画像による重症度判断とそれに基づく治療方針決定、デバイス準備、輸血準備、手術室確保など重要な判断を患者搬送中に済ませることを可能にする極めて有用なアイテムとなっている。当院で

の研究成果および全国12大学病院との共同研究でのデータによると、画像連携によって、画像連携がない患者に比べて治療病院到着から手術開始までの時間の有意な短縮効果を認め、また、アンケートにて病院内での診療科間・職種間の情報連携強化や病院間での連携強化が示された。また、画像情報によって、不要不急の搬送回避がもたらされたことも明らかとなった。さらに、旭川では市内基幹病院のいくつかと画像連携が開始されたほか、新たに紋別、網走、稚内、上

富良野、名寄が画像連携に加わり、画像連携アプリの存在が広域連携の形成に役立つことが間接的に証明された。

今後、画像連携アプリを発展させ、重症度に応じて治療拠点病院間で適切に機能分担するなどして、大動脈緊急症受け入れの負荷を分担することが進められると、働き方改革時代にもサステナブルな高度医療の提供が可能となると期待している。

4. 愛育病院・コロナワクチン評価プロジェクトの総括～パンデミックから得た知見

医療法人菊郷会愛育病院
院長 盛 暁 生

新型コロナウイルス・パンデミックは、世界中の生活や価値観を一変させた。強い感染力と高い致死率で急速に拡大したCOVID-19は、医療、経済、教育など社会全体に深刻な影響を及ぼし、日常を突如として停止させる未曾有の危機となった。こうした中で登場したmRNAワクチンは、健常者を対象とした臨床試験で約95%という高い有効性を示し、絶望的な状況を打破する「ゲームチェンジャー」として期待され、2020年12月に英国・米国で、2021年2月に日本でも接種が開始された。

しかし、免疫力が低下したがん患者、特に免疫の中枢を担う造血器腫瘍、すなわち血液がん患者においては、ワクチン効果が低下する可能性が懸念された。そこで、愛育病院では2021年初頭より、世界に先駆けて血液疾患患者におけるワクチン効果を前向きに検証する「コロナワクチン評価プロジェクト」を開始した。

懸念された通り、2021年夏以降、がん患者ではワクチン効果が劣ることが欧米から報告され、2021年の秋以降にはリンパ系血液がんではワクチン効果が著しく劣ることが報告された。一方で本プロジェクトでは、急性骨髄性白血病などの骨髄系血液がん患者では、健常者とほぼ同等のワクチン効果が期待できることを明らかにし

た。これは、ワクチンによる抗体産生が主にリンパ系細胞に依存するという免疫学的機序と整合する知見であり、骨髄系血液がんにおけるワクチン効果に関する世界初の報告として、2022年2月に英国血液学会誌に発表した。その後、欧米の複数のグループからも同様の結果が報告され、新たな知見として認められた。

さらに、免疫性血小板減少症（ITP）患者において、ワクチン接種後にITPが再燃する症例が報告されたが、その頻度やワクチン効果は不明であった。本プロジェクトでは、ITP患者のワクチン後再燃率が6.1%であること、また投与回数や治療内容によってはワクチン効果が十分に得られない可能性があることを明らかにし、2022年8月に英国血液学会誌に発表した。このほか、悪性リンパ腫を含む各種血液疾患における一次接種および追加接種の有効性や副反応に関する英文論文を8編発表し、国際的にも高く評価された。

これらの成果は、将来発生しうる新たなウイルスパンデミックに対しても有用な基盤となり得る知見である。本講演では、愛育病院が推進したコロナワクチン評価プロジェクトの全体像とその意義を総括する。

特別講演

複雑系としてのいのちと病い

独立行政法人日本学術振興会学術システム研究センター顧問／東京大学名誉教授／
岐阜大学名誉教授

黒 木 登志夫

「複雑系」とはものの見方の一つである。いつも見慣れている風景が、違う角度から見ると新しい発見があるように、社会現象についても、自然現象についても、見る角度、考える立場を変えると、今までに気がつかなかったような新しい姿に気がつくだろう。私の理解によると、複雑系は、あらゆる社会現象と自然現象について、次のような見方をする。

- ・現象をミクロよりもマクロな視点で見て、
- ・要素に分解するのではなく、要素を超えたシステムとして
- ・部分の総和を超えた全体として、
- ・スモール・ワールド・ネットワークとして
- ・形の法則性をとらえ、
- ・隠れている法則性を明らかにし、
- ・予想が必然と偶然により大きく変わりうることを理解し
- ・予期できない新しい何かが創発されることに驚かず、
- ・非線形であることを理解し
- ・全体の安定性と強韌性を考え
- ・結果が時にゆらぐことを考慮し、

そのようにして、一見複雑な現象に隠れている全体像を浮き彫りにするという考え方である。なんと魅力的な考え方ではなからうか。このような見方をする、世の中はみんな複雑系と思えてくる。そして、その通りなのだ。

私は、医学部を卒業以来、40年間にわたって、細胞生物学の立場からがん細胞を研究してきたが、その時の手法は、要素還元主義であった。

いま思えば、それは、複雑系とは対極的な考え方である。複雑系に魅せられた私は、この20年間、複雑系を趣味として密かに勉強してきた。複雑系の理解の基に、命と病気を複雑系として理解しようと思い、本を書き始めたところである。その一端を今回発表する。内容は、次のようになるであろう。カッコ内は複雑系としての方法論を示す。

- ・複雑と乱雑（エントロピー、統合）
- ・身体はどのようにしてできあがるか（自己組織化、フラクタル、ゆらぎ、非線形、創発）
- ・生命の安定性（エントロピー、ホメオスタシス、ターンオーバー、ゆらぎ、可塑性）
- ・身体の中のネットワーク（複雑系ネットワーク）
- ・感染症の伝播（複雑系ネットワーク）
- ・サイトカインの嵐（バタフライ・エフェクト、カオス理論、非線形）
- ・年齢による病気リスクの上昇（べき乗則）
- ・老衰死（非線形、バタフライ・エフェクト、カオス理論）
- ・大学間格差（べき乗則）

病状に対する医療の開発という狭い局面で見ると、複雑系は要素還元主義に敵わないかも知れない。しかし、複雑系を無視した対応は大きな間違いを起こす。現在、トランプ大統領はアメリカで複雑系を無視した壮大な実験を行っている。その結果として、MAGAはMANGA（Make America NOT Great Again）となるであろう。

腫瘍系分科会

(第131回北海道癌談話会例会)

日時：令和7年10月11日(土) 9:30～16:15

会場：北海道大学医学部学友会館「フラテ」フラテホール
札幌市北区北15条西7丁目
(011) 706-5050

会長：北海道大学大学院医学研究院 統合病理学教室
教授 谷口 浩二

特別講演 11:25～12:15

「がんにおけるゲノム異常はどこまでランダムか？」

東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野
教授 柴田 龍弘 先生

1. 一般演題口演時間：1題 発表7分、討論3分

2. プロジェクター1台使用

3. 発表形式：PCプレゼンテーション

パソコン本体はご自身のものをご使用いただくか、データをUSBメモリに用意してください。

Macご使用の方はご自身のパソコンとアダプターのご準備をお願い致します。
出力はHDMIとなります。

4. 授賞式 13:00～13:30

お問い合わせ先：

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究院 統合病理学教室

TEL 011-706-5050 (直通)

開会の辞（9：30～9：35）

セッション1（9：35～10：25）

座長 津田真寿美（北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室）

1. 大腸癌におけるARID5Aの機能解析

○中園 謙介, 浜田 和也, 田中 秀五, 齋藤 梨乃, 岩崎 沙理, 田中 敏, 谷口 浩二（北海道大学 大学院医学研究院 病理学講座 統合病理学教室）

2. 市販細胞株から調製された癌幹細胞様細胞株による創薬展開

○野村 尚生¹, 太田 悠介¹, 梁井 史織¹, 藤田 祥貴¹, 前仲 勝実^{1,2}（北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター¹, 九州大学 大学院薬学研究院²）

3. A novel therapeutic strategy for tumor-bearing brain.

○陳 振中, 近藤 亨, 鄒 沛霖（北海道大学 医学院）

4. Modeling EMT-Associated Traits in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using a Double-Network Hydrogel System

○Wu Yizhao¹, Zhai Tianyue¹, Wang Lei^{2,3}, 田中 伸哉², 渡利 英道¹（北海道大学 大学院 医学研究院 産婦人科学教室¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 腫瘍病理学教室², 北海道大学 WPI化学反応創成研究拠点 (ICReDD)³）

5. 陽性荷電ハイドロゲルが模倣する細胞外環境はカルシウムイオン-NFAT-c-Myc経路を介して膠芽腫幹細胞性を促進する

○津田真寿美^{1,2,3}, 聶 宇恒^{1,2,3}, 王 磊^{2,3}, ゲン 剣萍³, 田中 伸哉^{2,3}（北海道大学 大学院生命科学 生命科学院 ソフトマター専攻¹, 北海道大学 大学院医学研究院 腫瘍病理学教室², 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD)³）

セッション2（10：25～11：15）

座長 及能 大輔（札幌医科大学医学部 病理学講座 病理学第二分野）

6. ヒトiPS細胞由来肝芽細胞を用いた肝芽腫発生モデルの作製と遺伝子発現異常の解明

○河北 一誠^{1,2}, 齋藤 梨乃¹, 田中 秀五¹, 岩崎 沙理¹, 田中 敏¹, 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²）

7. HCC腫瘍微小環境におけるDGK ζ 制御による免疫細胞活性化を介した腫瘍制御

○白川智沙斗, 鈴木 琢士, 志智 俊介, 武富 紹信（北海道大学 消化器外科学教室 I）

8. HCCにおけるCt-OATP1B3の発現解析

○小林 正幸¹, 相山 健¹, 畑中佳奈子², 畑中 豊², 旭 火華¹, 長津 明久¹, 柿坂 達彦¹, 深井 原¹, 武富 紹信¹（北海道大学大学院 医学研究院 消化器外科学教室 I¹, 北海道大学 先端診断技術開発センター²）

9. HCCの進展における分子シャペロンPrefoldin subunit 2の機能解析

○佐藤 彩¹, 折茂 達也², 畑中佳奈子³, 脇坂 和貴¹, 相山 健¹, 柿坂 達彦¹, 長津 明久¹, 旭 火華¹, 志智 俊介¹, 南家 綾江³, 小林 希¹, 深井 原¹, 畑中 豊³, 武富 紹信¹（北海道大学大学院 医学研究院 消化器外科学教室 I¹, JA北海道厚生連 札幌厚生病院 外科², 北海道大学病院 先端診断技術開発センター³）

10. PRODH過剰発現によるCol3a1発現低下と肝腫瘍の自然破裂誘導機構の解明

○後藤 正憲¹, 高澤 久美¹, 上小倉昌代¹, 村上 太郎¹, 小林 延行², 竹中 佑太², 西川 祐司³, 高澤 啓¹（旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理学分野¹, 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部², 旭川医科大学 学長室³）

休憩 (11:15~11:25)

特別講演 (11:25~12:15)

座長 谷口 浩二 (北海道大学大学院医学研究院 統合病理学教室)

SL. がんにおけるゲノム異常はどこまでランダムか?

○柴田 龍弘 (東京大学 医科学研究所)

昼休み (12:15~13:00)

授賞式 (13:00~13:30)

セッション3 (13:30~14:20)

座長 松田 彩 (北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室)

11. 膵癌切除検体と生検および再発検体におけるClaudin-18.2発現率とその一致率

○及能 大輔^{1,2}, 築舘 和彦¹, 伊東 竜哉², 今村 将史², 小山内 誠¹ (札幌医科大学 医学部 病理学講座 病理学第二分野¹, 札幌医科大学 医学部 外科学講座 消化器外科分野²)

12. タイト結合膜蛋白occludinはHIF-1とユビキチンによる安定性変化を介して細胞増殖性に影響する

○田中 敏^{1,2}, 岩崎 沙理², 谷口 浩二² (北海道大学 大学院 医学研究院 死因究明教育研究センター¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 統合病理²)

13. Characterization of High Endothelial Venules (HEVs) in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

○イブラヒム ランダ¹, ジーシャオ レン^{1,2}, 松田 彩¹, 間石 奈湖¹, 樋田 泰浩³, 隆 新山^{1,4}, ユー リ¹, サン ウェイハン¹, 樋田 京子¹ (Hokkaido University, Graduate School of Dentistry, Department of Vascular Biology and Molecular Pathology¹, Hokkaido University, Graduate School of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery², Fujita Health University, School of Medicine, Department of Advanced Thoracic Surgery³, Hokkaido Cancer Center, National Hospital Organization, Department of Clinical Oral Oncology⁴)

14. 胆道癌におけるIDH1変異と腫瘍免疫原性の検討

○田路 悠太^{1,2}, 野口 卓郎^{2,3}, 武内慎太郎¹, 和田 雅孝¹, 田中 公貴¹, 松井 あや¹, 中西 喜嗣¹, 浅野 賢道¹, 野路 武寛¹, 中村 透¹, 木下 一郎², 平野 聡¹ (北海道大学 消化器外科II¹, 北海道大学 腫瘍内科², 信州大学 腫瘍内科³)

15. 舌がんがん関連線維芽細胞の起源としての舌筋芽細胞の可能性

○萬 顕¹, 大和田哲志³, 新沼 猛², 宮崎 晃亘³, 高野 賢一¹, 鈴木 拓² (札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座¹, 札幌医科大学 医学部 生化学講座分子生物学分野², 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座³)

セッション4 (14:20~15:10)

座長 田中 敏 (北海道大学大学院医学研究院 死因究明教育研究センター)

16. 化学療法に高気圧酸素療法と電磁波温熱療法を併用した集学的治療により多発肝転移を制御できている十二指腸GISTの1例

○関 純一, 成定 宏之, 河瀬 智哉, 山口 智仁, 中村 透 (北斗病院)

17. 近赤外線光免疫療法による腫瘍微小環境の病理組織学的解析

○千田 健博¹, 松田 彩¹, 間石 奈湖¹, 佐藤 峰嘉¹, Jia Zi¹, 中島 孝平⁴, 樋田 泰浩³, 小川美香子⁴, 大廣 洋一², 樋田 京子¹ (北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 口腔顎顔面外科学教室², 藤田医科大学医学部先進呼吸器外科³, 北海道大学 大学院薬学研究院 生体分析化学教室⁴)

18. 神経内分泌タイプの小細胞肺癌に特徴的なPKM1発現は免疫微小環境に影響する

○四十坊直貴^{1,2,4}, 久保 輝文¹, 佐々木健太¹, 池田 健³, 角 俊行^{2,4}, 廣橋 良彦¹, 千葉 弘文², 鳥越 俊彦¹ (札幌医科大学 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 呼吸器・アレルギー内科学講座², 函館五稜郭病院 病理診断科³, 函館五稜郭病院 呼吸器内科⁴)

19. γ -グルタミルトランスフェラーゼ1の一塩基多型は脾臓細胞における発現量関連遺伝子であり、IL-6アンブを介して内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎に関与する

○北條慎太郎^{1,3,5}, 古川龍太郎^{1,2}, 村上 正晃^{1,3,4,5} (北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学分野¹, 北海道大学大学院 医学研究院 内科学講座消化器内科学教室², 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 量子免疫学チーム³, 生理学研究所 分子神経免疫研究部門⁴, 北海道大学ワクチン研究開発拠点 生体応答解析部門⁵)

20. 多発性骨髄腫においてDOT1L阻害は自然免疫シグナルを再構築し、免疫調節薬の効果を増強する

○石黒 一也^{1,2}, 北嶋 洋志¹, 新沼 猛¹, 丸山 玲緒³, 塚原 智英⁴, 廣橋 良彦⁴, 糸川 昂平⁵, 甲斐 正広¹, 仲瀬 裕志², 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 生化学講座 分子生物学分野¹, 札幌医科大学 医学部 内科学講座 消化器内科学分野², がん研究所 がんエピゲノム研究部³, 札幌医科大学 医学部 病理学講座 病理学第一分野⁴, がん研究所 Nextがん研プログラム⁵)

休憩 (15:10~15:20)

セッション5 (15:20~16:10)

座長 久保 輝文 (札幌医科大学医学部 病理学講座 病理学第一分野)

21. Claspinを標的とした膀胱癌に対する遺伝子改変T細胞療法の樹立

○堀 寛太^{1,2,3}, 廣橋 良彦², 安部 崇重¹, 鳥越 俊彦², 篠原 信雄¹ (北海道大学腎泌尿器外科学教室¹, 札幌医科大学医学部 病理学講座病理第一分野², 旭川厚生病院泌尿器科³)

22. クラスピンを標的としたTCR-T細胞療法による膵癌の治療戦略の検討

○三浦 秀元^{1,2}, 村井 愛子², 水江 由佳², 村田 憲治², 久保 輝文², 塚原 智英², 廣橋 良彦² (札幌道都病院¹, 札幌医科大学 病理学講座 病理第一分野²)

23. A Therapeutic Strategy Using Epigenetic Drugs Against Solid Tumors

○アフマド アラー¹, 田中 努^{1,2}, アン ネイ¹, スン シン¹, 應田 涼太¹, 小林 弘一^{1,2,3} (北海道大学 大学院医学院 免疫学教室¹, 北海道大学 ワクチン研究開発拠点², 北海道大学 大学院医学院 病原微生物学教室³)

24. MHCクラスI輸送シグナルは人工抗原提示細胞を用いた細胞傷害性Tリンパ球の誘導を改善する

○佐々木健太, 久保 輝文, 塚原 智英, 廣橋 良彦 (札幌医科大学 病理学第一講座)

25. がん細胞におけるcGAMP分解酵素による自然免疫回避機構の解明

○佐藤 精一, 高岡 晃教 (北海道大学遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野)

閉会の辞 (16:10~16:15)

1. 大腸癌におけるARID5Aの機能解析

○中園謙介, 浜田和也, 田中秀五, 齋藤梨乃, 岩崎沙理, 田中 敏, 谷口浩二 (北海道大学 大学院医学研究院 病理学講座 統合病理学教室)

【目的】炎症性腸疾患に代表されるように、慢性炎症は大腸癌の進展に重要であり、炎症性サイトカインのIL-6は癌の進展に寄与していることが明らかになっている。しかし、炎症を標的とした治療法の開発は進んでいない。癌細胞における炎症性サイトカインの発現調節機構の解明は、炎症を標的とした新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。免疫細胞において、AT-rich interactive domain-containing protein 5A (ARID5A) という分子がIL-6の発現調節に寄与していることが分かっているが、上皮細胞における役割は不明である。【方法】大腸癌細胞株を使用してARID5A過剰発現細胞株及びknockdown細胞株を作製した。各種アッセイを行い、細胞増殖能、生存能、遊走能、浸潤能、幹細胞能の評価を行った。real-time PCR法やWestern Blot法などを用いてARID5Aの発現の変化に伴う他の遺伝子群の発現変化の検討を行い、ARID5Aの大腸癌細胞における機能を検討した。【結果】ARID5Aの発現上昇に伴い、大腸癌細胞の細胞増殖能、遊走能、浸潤能の促進が認められた。ARID5Aのknockdown細胞は細胞増殖、遊走、sphere形成の低下を示し、アポトーシス誘導の促進がみられた。またARID5Aの発現は、YAPとSTAT3についてタンパク質レベルでのYAPとSTAT3の活性化を正に制御していた。ARID5Aのknockdownで共通に低下する遺伝子の中に遺伝子Xを同定した。ARID5Aはプロモーター活性を高めることで遺伝子Xの発現を誘導し、YAPとSTAT3の活性化に寄与することを示した。【結語】大腸癌細胞においてARID5Aは遺伝子Xの発現を誘導し、これによりYAPとSTAT3の活性化を起こし、大腸癌細胞の細胞増殖能や生存能などに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

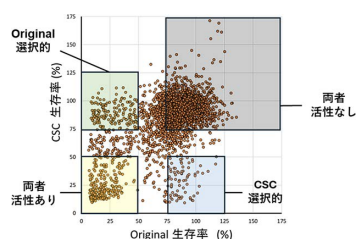
2. 市販細胞株から調製された癌幹細胞様細胞株による創薬展開

○野村尚生¹, 太田悠介¹, 梁井史織¹, 藤田祥貴¹, 前仲勝実^{1,2} (北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター¹, 九州大学 大学院薬学研究院²)

【目的】がん幹細胞 (Cancer stem cell; CSC) は、自己複製能・分化能といった幹細胞性を有するがん細胞であり、がんの原因の一つとして考えられている。通常のがん細胞と比較して治療抵抗性をもつことから転移・再発の原因になると考えられるが、その存在比率は腫瘍内でもごくわずかである。そのためCSCを標的とした治療薬開発は乗り越えるべき障壁が多く極めて困難である。我々は市販の細胞株 (Original) 中に存在する微量のCSC様細胞を高純度に濃縮する新規調製法を開発した。このCSC様細胞株を用いて、新規抗がん剤開発を目指す。

【方法】北大創薬センターでは複数の化合物ライブラリーを所持しており、日本で上市された化合物を網羅する既存薬ライブラリーを用いて大腸がんSW480細胞株OriginalとCSC様細胞株の両者に対して生存性を指標に化合物評価を行った。

【結果】3,048種類の化合物のうち、73種の化合物がCSC様細胞株に選択的な細胞毒性を示した。そのうち、10種の化合物が抗炎症薬であった。また、162種の化合物がOriginalに選択的な細胞毒性を示した。そのうち、43種の化合物がチロシンキナーゼ阻害薬や代謝拮抗薬を含む抗悪性腫瘍薬であった。今後は、これらの化合物の細胞増殖抑制効果が癌種横断的であるか、また濃度依存性を調べる必要がある。



3. A novel therapeutic strategy for tumor-bearing brain.

○陳 振中, 近藤 亨, 鄒 沛霖 (北海道大学 医学院)

Glioblastoma (GBM) is a highly malignant brain tumor characterized by rapid growth, high recurrence, and resistance to conventional therapies. While current treatments focus on tumor eradication, but fail to restore brain function lost in the tumor region. Since GBM-initiating cells (GICs) have been revealed to be cells-of-origin of tumorigenesis and recurrence, some promising therapeutic methods targeting GICs have been developing. However, there is no method that regenerate brain function lost by the tumorigenesis. Given that GICs partially retain multipotency like neural stem cells, GICs can be used for regenerating brain function if properly reprogrammed. Among potential neurogenic chemicals, we found that neuronal inducer 1 (NII) strongly induced GICs into functional neurons in culture. Using brain tumor-bearing mice, we demonstrate that a combination of NII and DHODH inhibitor (DHODH-I) cannot only convert GICs into functional neurons, which form synapses with host mouse neurons, but also eliminate undifferentiated GICs, in vivo. We further found that this combination restored neuronal activities where GICs were injected. I present the detail data in my talk and discuss about this strategy as a next generation of cancer therapy.

4. Modeling EMT-Associated Traits in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using a Double-Network Hydrogel System

○Wu Yizhao¹, Zhai Tianyue¹, Wang Lei^{2,3}, 田中伸哉², 渡利英道¹ (北海道大学 大学院 医学研究院 産婦人科学教室¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 腫瘍病理教室², 北海道大学 WPI 化学反応創成研究拠点 (ICReDD)³)

【Purpose】Ovarian clear cell carcinoma (CCC) is a chemoresistant subtype of epithelial ovarian cancer that is more prevalent in Asian populations and is frequently diagnosed at an early stage. Despite early detection, CCC often shows poor prognosis due to recurrence and limited response to standard chemotherapy. However, a reliable in-vitro model to study EMT in CCC remains lacking. This study aimed to establish an EMT-enhanced culture system using a double-network (DN) hydrogel composed of PAMPS and PDMAAm. 【Methods】CCC cell lines (OVTOKO and OVISe) were cultured on DN hydrogel or conventional polystyrene (PS) substrates. Morphologic changes were monitored microscopically. EMT- and stemness-related markers were quantified by qPCR and Western blotting. A nude-mouse peritoneal-injection model assessed metastatic potential after culture. 【Results】Cells on DN hydrogel formed spheroids and showed significant up-regulation of SOX2, YAP, and TGF- β 1, indicating EMT-like activation. Protein levels of canonical EMT markers (E-cadherin, N-cadherin, Snail) changed only minimally or variably. In vivo, cervical lymph-node metastasis was observed exclusively in the DN group. 【Conclusion】The DN hydrogel system induces EMT-associated phenotypes and functional metastatic traits in CCC cells. This substrate-based model offers a reproducible, practical platform for EMT research and therapeutic-target discovery in CCC.

5. 陽性荷電ハイドロゲルが模倣する細胞外環境はカルシウムイオン-NFAT-c-Myc経路を介して膠芽腫幹細胞性を促進する

○津田真寿美^{1,2,3}, 聶 宇恒^{1,2,3}, 王 磊^{2,3}, ゲン剣萍³, 田中伸哉^{2,3}
(北海道大学 大学院生命科学院 ソフトマター専攻¹, 北海道大学 大学院医学研究院 腫瘍病理学教室², 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD)³)

Glioblastoma has a poor prognosis and a markedly low five-year survival rate. Glioma stem cells (GSCs) are regarded as a critical factor in recurrence, but the molecular mechanisms of GSCs generation in tumor microenvironment remain unclear. It has been reported that glioblastoma tissue is rich in positive charges due to the influence of the extracellular matrix and hypoxia. We engineered charge-tunable synthetic hydrogels mimicking glioblastoma's cationic microenvironment, demonstrating that cationic hydrogels maximally induce stemness, chemoresistance, and EMT. Mechanistically, cationic charge activates calcium channels, triggering nuclear translocation of NFATc1/c2 that upregulates c-Myc to drive GSC reprogramming validated by NFATc1/c-Myc knockdown abolishing stemness. Single-cell sequencing and spatial transcriptomics revealed c-Myc-high GSCs localize to perinecrotic and angiogenic niches. These findings establish positively charged microenvironments as drivers of glioblastoma malignancy via the calcium ion-NFAT-c-Myc axis, revealing new therapeutic target.

6. ヒトiPS細胞由来肝芽細胞を用いた肝芽腫発生モデルの作製と遺伝子発現異常の解明

○河北一誠^{1,2}, 齋藤梨乃¹, 田中秀五¹, 岩崎沙理¹, 田中 敏¹, 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²)

【背景と目的】肝芽腫は代表的な小児悪性肝腫瘍であり、胎児期の肝発生異常に起因して発生すると考えられている。肝芽腫の約90%では、 β -cateninをコードするCTNNB1に変異が認められる一方で、その他の遺伝子変異は稀である。このことから、エピゲノム異常の関与が肝芽腫発生において重要であると推察されるが、その詳細な機序は未だ明らかになっていない。本研究では、肝芽腫の発生過程を模倣した肝芽細胞への遺伝子変異導入により肝芽腫発生モデルを作製し、このモデルを用いた肝芽腫発生に関わる遺伝子発現異常の解析を目指した。【方法】ヒトiPS細胞由来肝芽細胞に、活性型CTNNB1^{S37Y}と、エピゲノム異常をきたす候補である活性型YAP^{S127A}をLentivirusで導入した。遺伝子導入後10日時点で細胞を回収し、real-time PCR法とWestern blotting法を用いて、対照群と比較したmRNA、タンパク質の発現変化を解析した。【結果】対照群の細胞が敷石状に分布する肝細胞様へと分化したのに対して、CTNNB1^{S37Y}とYAP^{S127A}の両者を導入した細胞は大小不同で境界不明瞭かつ緊密な集簇性を示した。またCTNNB1とYAPいずれの標的遺伝子のmRNAも有意な発現上昇を示した。さらにエピゲノム編集、特にDNAメチル化に関わる遺伝子としてDNMT3A、DNMT3B、TET1のmRNAの有意な発現上昇を認めた。RNA-seqの結果、CTNNB1^{S37Y}とYAP^{S127A}の両者を導入した細胞のみが、肝芽腫の遺伝子発現パターンと有意に一致した。【考察】活性型CTNNB1^{S37Y}と活性型YAP^{S127A}の肝芽細胞への導入により肝芽腫様の形質が誘導された。今後は、このモデルを用いたさらなる解析により、肝芽腫発生に関わる遺伝子発現異常の解明を進める。

7. HCC腫瘍微小環境におけるDGK ζ 制御による免疫細胞活性化を介した腫瘍制御

○白川智沙斗, 鈴木琢士, 志智俊介, 武富紹信 (北海道大学 消化器外科学教室 I)

【背景】Diacylglycerol Kinase (DGK) は細胞膜脂質メディエーター変換酵素として細胞内情報伝達を介した細胞機能を制御している。DGK ζ の阻害によりT細胞やNK細胞の活性化が報告され、抗腫瘍免疫応答の賦活を介した抗腫瘍効果が期待できる。本研究では肝細胞癌 (HCC) におけるDGK ζ 発現細胞を同定し、HCC免疫治療に繋がるDGK ζ 制御の意義について検討した。【方法】肝切除を施行したHCC患者10名の切除肝臓組織 (癌部・非癌部) 浸潤リンパ球 (Intrahepatic lymphocytes: IHL) を用いて、各免疫細胞におけるDGK ζ 発現をフローサイトメトリーで評価した。次に、野生型マウスおよびDGK ζ 遺伝子欠損 (DGK ζ KO) マウスにマウス肝がん細胞株Hepa1-6を移植する肝腫瘍モデルを作成し、腫瘍量を両群で比較した。肝浸潤リンパ球の動態をフローサイトメトリー (FCM) で解析した。さらにDGK ζ KOマウスから従来型1型樹状細胞 (cDC1) を単離し、機能解析およびNK細胞との共培養を行った。【結果】切除肝組織では癌部と非癌部を比較し、cDC1において癌部でDGK ζ 発現が有意に上昇していた。野生型マウスに比べDGK ζ KOマウスでは肝臓での腫瘍増殖が抑制された。腫瘍内部に浸潤するNK細胞、cDC1の割合が増加した。DGK ζ KOマウスから単離したcDC1はIFN- β 、CD86、IL-12が遺伝子レベルで発現が上昇していた。IL-12はタンパクレベルでも増加していた。DGK ζ KO-cDC1との共培養によりNK細胞のIFN- γ 産生が増強した。【考察】ヒトIHLを用いた検討では癌部のcDC1でDGK ζ 発現が上昇しており、DGK ζ による免疫細胞の機能低下の機序の一つとしてcDC1の関与が示唆された。さらにDGK ζ KOマウスを用いたHCCモデルでの検討でも腫瘍増殖抑制効果に加え、腫瘍内部のcDC1の割合が増加していたことから、DGK ζ 制御による抗腫瘍免疫応答においてcDC1が重要であることが考えられた。さらにDGK ζ KOマウスでは抗腫瘍免疫に重要とされるIL-12が有意に上昇しており、NK細胞の細胞障害活性能力を向上させた。

8. HCCにおけるCt-OATP1B3の発現解析

○小林正幸¹, 相山 健¹, 畑中佳奈子², 畑中 豊², 旭 火華¹, 長津明久¹, 柿坂達彦¹, 深井 原¹, 武富紹信¹ (北海道大学大学院 医学研究院 消化器外科学教室 I¹, 北海道大学 先端診断技術開発センター²)

【背景】Organic Anion Transporting Polypeptide 1B3 (OATP1B3) は肝細胞に特異的に発現するトランスポーターであり、ヒトではSLCO1B3遺伝子によってコードされる。OATP1B3は正常肝に発現するLt-OATP1B3と大腸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、卵巣癌などの癌組織にde novo発現するCt-OATP1B3というisoformが知られている。しかしながら、肝細胞癌 (HCC) におけるCt-OATP1B3の発現に関する詳細な報告はまだまだなく、その臨床病理学的意義は未解明である。【目的】本研究の目的はOATP1B3の各isoformの細胞内局在を検討するとともに、HCCにおけるCt-OATP1B3の発現状況と臨床病理学的因子との関連を明らかにすることである。【方法】検討1: ヒト肝癌細胞株を用いて、RT-qPCR法によりSLCO1B3各isoformのmRNA発現量を測定した。得られた結果をもとに蛍光免疫染色法によりOATP1B3の細胞内局在を同定した。さらに、OATP1B3各isoformの強制発現株を樹立し、同様に蛍光免疫染色法によりOATP1B3の細胞内局在を解析した。検討2: 当科でHCCに対して肝切除が施行された245症例を対象に免疫組織化学染色を施行して、腫瘍細胞質のOATP1B3発現を評価し、low群とhigh群とに分類し、臨床病理学的因子や予後との関連を検討した。【結果】検討1: Lt-SLCO1B3 mRNAはHuh-7, JHH-4においてのみ発現を認め、Ct-SLCO1B3 mRNAは多くの肝癌細胞株で発現しており、特にJHH-4, KYN-2において高発現であった。蛍光免疫染色ではLt-OATP1B3は細胞膜に、Ct-OATP1B3は細胞質に発現を認めた。検討2: low群が223例 (91.0%), high群が22例 (9.0%) であり、腫瘍径と分化度に有意差を認めた。術後全生存率に有意差は認めなかったが、2年無再発生存率はlow群54.3%、high群31.8% (p=0.016) とhigh群で有意に低かった。【結語】HCCにおけるCt-OATP1B3の発現を検討した。腫瘍細胞質のOATP1B3発現が早期再発の予測マーカーとなる可能性が示唆された。

9. HCCの進展における分子シャペロンPrefoldin subunit 2の機能解析

○佐藤 彩¹, 折茂達也², 畑中佳奈子³, 脇坂和貴¹, 相山 健¹, 柿坂達彦¹, 長津明久¹, 旭 火華¹, 志智俊介¹, 南家綾江³, 小林 希¹, 深井 原¹, 畑中 豊³, 武富紹信¹ (北海道大学大学院 医学研究院 消化器外科学教室 I¹, JA北海道厚生連 札幌厚生病院 外科², 北海道大学病院 先端診断技術開発センター³)

【背景】我々はこれまでにHCC臨床検体を用いたプロテオーム解析で、HCC低分化群に分子シャペロンPrefoldin (PFDN) のサブユニット;PFDN2が高発現していることを報告した。PFDN2は通常、他のサブユニットとともに六量体で機能しているが、近年、サブユニット各々がHCCを含む癌等の疾患に関与している可能性が示唆されている。【目的】PFDN2とHCC進展との関連について検討し、その機序を解明する。【方法】2005-2010年に当教室でHCCに対し初回肝切除を施行した265例に対しTissue microarrayを作成した。免疫組織化学染色を行いPFDN2発現強度と臨床的背景・病理学的因子との関連を後方視的に評価した。Huh7細胞株を用いてPFDN2高発現株 (PFDN2-OE) を作成し、scratch wound healing assay, 蛍光免疫染色 (IF), Western blotting (WB) を施行した。【結果】PFDN2低発現群 (n=172) と高発現群 (n=93) を比較するとPFDN2高発現群で低分化腫瘍の割合 (49.4% vs. 66.7%, $p<0.01$)、脈管侵襲陽性症例の割合が有意に高かった (26.7% vs. 39.8%, $p=0.038$)。5年生存率 (OS), 5年無再発率 (RFS) とともにPFDN2高発現群で有意に低いという結果であった (5-year OS: 67.1% vs 54.8%, $p=0.026$, 5-year RFS: 26.9% vs. 19.7%, $p=0.026$)。In vitroではscratch wound healing assayでOE株にて有意に間隙の縮小率が高く、IFではOE株にて葉状仮足の形成が亢進している印象であった。WBではOE株でリン酸化Rac1の発現上昇が確認できた。【考察】PFDN2-OE株ではRac1を含む経路を介した葉状仮足の増生が関連している可能性がある。PFDN2高発現は、細胞遊走能を介してHCCの予後に関連する可能性が示唆された。

10. PRODH過剰発現によるCol3a1発現低下と肝腫瘍の自然破裂誘導機構の解明

○後藤正憲¹, 高澤久美¹, 上小倉昌代¹, 村上太郎¹, 小林延行², 竹中佑太², 西川祐司³, 高澤 啓¹ (旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理学分野¹, 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部², 旭川医科大学 学長室³)

【はじめに】非必須アミノ酸のプロリンを代謝する酵素proline dehydrogenase (PRODH) の発現は、ヒト肝腫瘍で変動を示す。肝腫瘍におけるプロリン代謝酵素の役割を調べるため、PRODHの発現の低下を伴うマウス肝発癌モデルにProdh遺伝子を導入し、誘導される腫瘍の特徴を解析した。【方法】Sleeping Beautyトランスポゾンシステムとハイドロダイナミック注入法を組み合わせるマウスの肝臓に活性変異体HRAS、Myc遺伝子を導入すると、PRODHの発現低下を伴った肝細胞癌が誘導される。そこで、HRAS、Myc遺伝子と共にProdhまたはGFP (対照) 遺伝子を導入し、肝腫瘍を誘導した。また、RNA-seq解析により対照群とProdh過剰発現腫瘍の遺伝子発現を比較した。Mycの発現ベクターにCol3a1を抑制するshRNA配列を組み込んだプラスミドを作成、そしてHRAS/GFP遺伝子とともにMyc-shCol3a1またはMyc-shControl (対照) ベクターをマウス肝細胞に導入し、肝腫瘍破裂への影響を調べた。【結果】Prodhを過剰発現させたマウスでは自然破裂による腹腔内出血をきたす個体が多く認められ、RNA-seq解析の結果から、PRODHを過剰発現させた腫瘍ではプロリン含有量の多いタンパク質であるIII型コラーゲン (COLIII) をコードするCol3a1遺伝子を含む細胞外マトリクス関連遺伝子群の発現が低下していた。我々はCol3a1遺伝子の発現低下に注目し、ノックダウンを試みたところ、COLIIIを抑制した肝腫瘍では破裂頻度の上昇と組織中の出血領域の増加が観察された。【結論】Prodhを過剰発現している肝腫瘍では対照群と比べて肝腫瘍のCol3a1遺伝子の発現が低下しており、これが腫瘍内間質の脆弱化をもたらし、肝腫瘍の自然破裂を誘発している可能性が考えられた。

SL. がんにおけるゲノム異常はどこまでランダムか？

○柴田龍弘 (東京大学 医科学研究所)

がん細胞が生まれるためには、複数のゲノム異常の蓄積が必要で、大規模ながん全ゲノム解析研究では平均して4-5個のドライバー変異が起こっていると算出されている。一方でがん細胞には数千から1万個程度の変異が見られることから、ドライバー変異を獲得していく過程では、非常に多くの変異が起こり、その中からドライバー変異を獲得したクローンが選択されていく道のりが必要である。こうした多くの変異は「ランダム」に起こるとされているが、他方で様々な内因性・外因性障害が変異原と考えられ、そこには何らかのパターンが推定される。我々を含めた国際共同研究において変異情報から数学的にパターンを抽出することで数千のがん変異データから「変異シグネチャー」を「発見」した。抽出された変異シグネチャーは、DNA修復異常や喫煙といった変異要因とよく相関することから、発がん要因と変異を結びつける重要な指標となる。つまり、がんにおける変異は、その原因に応じてゲノム上の特徴的な配列に「ランダム」に起こっていると考えられる。それではこうしたコンテキストに拘束された変異パターンは、ドライバー変異の獲得にどういった影響を与えているのだろうか？具体的には特定の発がん要因によってドライバー変異が決定されるのだろうか？この答えはまだ十分解明されていないが、ドライバー変異の一部は特徴的な変異パターンに偏っていることが報告されている。例えば我々は胃がんにおいて、ある変異シグネチャーが特定のドライバー変異と一致し、両者が強く関連していることを見出している (Nat Genet 2023)。また変異シグネチャーは、がんの原因解明においても重要な役割を果たす。がんゲノムデータから得られた変異シグネチャーを世界各地の症例と比較することは、ある地域に特徴的な発がん要因探索に有効である。国際共同研究に参加することで、我々は日本人腎細胞がんの70%に未知の発がん要因が存在していること (Nature, 2024) や日本人大腸がんの50%に腸内細菌由来の変異原が関係していること (Nature, 2025) を明らかにした。

11. 腺癌切除検体と生検および再発検体におけるClaudin-18.2発現率とその一致率

○及能大輔^{1,2}, 築詒和彦¹, 伊東竜哉², 今村将史², 小山内誠¹ (札幌医科大学 医学部 病理学講座 病理学第二分野¹, 札幌医科大学 医学部 外科学講座 消化器外科分野²)

【背景】Claudin (CLDN) 18.2は、消化器がんにおける有望な治療標的として注目され、そのモノクローナル抗体であるZolbetuximabが胃癌で使用され、その他の腫瘍でも臨床試験が進行中である。切除不能腺癌での使用を想定すると、腺癌におけるCLDN18.2発現率、生検標本と切除標本間の一致率を明らかにする必要がある。【方法】現在CLDN18.2陽性判定で使用されるClone 43-14Aを使用し、腺癌生検、手術、再発検体について、CLDN18.2発現率、陽性率、同一患者における一致性を評価した。CLDN18.2の陽性判定は、腫瘍細胞膜上の75%以上に中等度から高度の発現が観察される場合に陽性とした。【結果】当院消化器外科で切除された211例の切除腺癌組織、133例の術前EUS-FNA検体、および60例の再発病変 (生検、切除、解剖時採取) を解析対象とした。すべての検体で、CLDN18.2の染色態度には多様性がみられた。生検検体と切除検体間のCLDN18.2陽性判定の一致率は、92.5%であった。生検検体におけるCLDN18.2陽性腫瘍の検出感度は54.6%であった。ROC分析の結果から、生検検体のCLDN18.2陽性判定の発現率の閾値を20%に下げることによって感度が100%に改善された。また、生検検体の陽性判定法を胃癌のHER2同様に実施すると、感度は100%であった。切除検体、再発検体間のCLDN18.2の発現一致率は83.3%であった。再発部位で分類すると、局所再発と肝転移では発現率の減少がみられた。【結論】腺癌組織におけるCLDN18.2が多様性をもつために、生検検体の評価は切除検体と同様に評価すると感度が低下することが明らかになった。また再発検体においてもCLDN18.2の発現は比較的維持されていた。

12. タイト結合膜蛋白occludinはHIF-1とユビキチンによる安定性変化を介して細胞増殖性に影響する

○田中 敏^{1,2}, 岩崎沙理², 谷口浩二² (北海道大学 大学院 医学研究院 死因究明教育研究センター¹, 北海道大学 大学院 医学研究院 統合病理²)

【背景】 Occludinはタイト結合に存在する4回膜貫通型蛋白で、分子内の7か所にシステイン (Cys) を持つほか、細胞内N'末側ドメインにユビキチンE3リガーゼITCH認識部位 (PPxY) があることが知られている。これまでに細胞外や膜貫通領域のCys変異occludinでは低酸素での安定性変化が認められ、酸化還元環境に対する反応性に何らかの機能を持つと推測されている。しかし、OccludinのPPxYの役割については解析されていない。今回はPPxYがoccludinの安定性や細胞機能へ与える影響を検討した。【方法】 ヒトoccludinの野生型及び細胞内N'末側ドメインPPxYの変異型を用いて、ITCHとの結合性変化、occludinの安定性変化を検討した。また、ヒト卵巣癌細胞株を用いて、塩化コバルトによるHIF-1 α 安定化状態でのPPxY変異型occludinの安定性を変化させた。さらに、細胞増殖性への影響を塩化コバルト処理、MTTアッセイを用いて検討した。【結果】 ユビキチンE3リガーゼITCHはPPxY変異型occludinでは結合性が減少し、塩化コバルトの存在下でoccludinの安定性が増加した。また、細胞増殖性に関しては、PPxY変異型occludin発現下では野生型より高い増殖性を示したが、塩化コバルト処理によってPPxY変異型occludin発現株は野生型より増殖性が減少した。これらのことから、occludinはユビキチンE3リガーゼITCHを介して、低酸素状態での細胞増殖を抑える作用があると考えられた。しかし、そのメカニズムや意義は不明で、さらなる検討が必要と考えられた。

13. Characterization of High Endothelial Venules (HEVs) in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

○イブラヒム ランダ¹, ジーシャオ レン^{1,2}, 松田 彩¹, 間石奈湖¹, 樋田泰浩³, 隆 新山^{1,4}, ユー リ¹, サン ウェイハン¹, 樋田京子¹ (Hokkaido University, Graduate School of Dentistry, Department of Vascular Biology and Molecular Pathology¹, Hokkaido University, Graduate School of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery², Fujita Health University, School of Medicine, Department of Advanced Thoracic Surgery³, Hokkaido Cancer Center, National Hospital Organization, Department of Clinical Oral Oncology⁴)

Tumor-associated high endothelial venules (TA-HEVs) increase during oral squamous cell carcinoma (OSCC) progression in a 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) mouse model.

Vascular density rises and pericyte coverage decreases from dysplasia to carcinoma.

HEVs are more abundant in dysplastic and carcinoma tissues, correlating with increased CD8⁺ T-cell infiltration.

HEV morphology and location depend on tumor growth: intra-tumoral in endophytic carcinomas, margin-localized in exophytic types.

Margin HEVs recruit more T cells than intra-tumoral HEVs, suggesting they help restrain invasion.

Future work will assess HEVs as components of tertiary lymphoid structures in human OSCC.

14. 胆道癌におけるIDH1変異と腫瘍免疫原性の検討

○田路悠太^{1,2}, 野口卓郎^{2,3}, 武内慎太郎¹, 和田雅孝¹, 田中公貴¹, 松井あや¹, 中西喜嗣¹, 浅野賢道¹, 野路武寛¹, 中村 透¹, 木下一郎², 平野 聡¹ (北海道大学 消化器外科II¹, 北海道大学 腫瘍内科², 信州大学 腫瘍内科³)

【背景・目的】 進行胆道癌に対する、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は標準治療薬である。IDH1変異はIDH1阻害薬 (米国FDA承認、本邦未承認) の標的遺伝子であるが、一方で免疫抑制性腫瘍免疫環境を形成する可能性が示唆されている。そこで本研究では、IDH1変異陽性症例の本邦リアルワールドにおける頻度およびIDH1変異・IDH1阻害薬が修飾する腫瘍免疫原性の変化を解析した。【対象・方法】 がん遺伝子パネル検査を受検し、C-CAT登録データの二次利用同意を得た胆道癌4453例に対し、遺伝子変異頻度とPD-L1遺伝子発現量を解析した。in vitro実験系で、IDH1変異陽性ヒト胆道癌細胞株 (RBE) のIDH1阻害薬 (AG120) または偽薬存在下でのIFN γ 応答性PD-L1発現量をフローサイトメトリー法で評価した。【結果】 IDH1阻害薬の適応となるIDH1 R132C/G/H/L/Sを有する症例は304例 (7%) であった。保険収載薬の対応がある他の変異は、より低い頻度であった (FGFR2 fusion: 2%, BRAF V600E: 1%, NTRK1/2/3 fusion: 0%, RET fusion: 0%)。IDH1変異症例のうち290例 (95%) は肝内胆管癌の症例であった。胆道癌腫瘍環境におけるPD-L1遺伝子発現量はIDH1変異陽性症例では、陰性症例よりも有意に低下していた。in vitroでは、RBE細胞株におけるIFN γ 応答性PD-L1発現量はAG120存在下で偽薬と比して有意に増加していた。【まとめ】 治療標的となる遺伝子変異の中では、IDH1変異が本邦胆道癌において頻度が高く、腫瘍免疫原性と相関していた。そのためIDH1は、分子標的療法のみならず、今後の胆道癌ICI治療戦略におけるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

15. 舌がんがん関連線維芽細胞の起源としての舌筋芽細胞の可能性

○萬 顕¹, 大和田哲志³, 新沼 猛², 宮崎晃巨³, 高野賢一¹, 鈴木 拓² (札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座¹, 札幌医科大学 医学部 生化学講座分子生物学分野², 札幌医科大学 医学部 口腔外科学講座³)

舌扁平上皮癌 (tongue squamous cell carcinoma, TSCC) の微小環境では、癌線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) が重要な役割を担うが、その起源は不明である。本研究では、筋芽細胞がTSCCのCAFの起源である可能性を検証した。まず頭頸部癌臨床検体を用いて、先行研究 (Costa et al. Cancer Cell, 2018) の方法に準じて、CAFの表面マーカーであるFAPとCD29をflow cytometryで解析した。その結果、舌がんは他の頭頸部癌に比べてCAF-S1ボビュレーション (FAP高発現、CD29中〜高発現) の割合が多かった。また舌がん臨床検体から採取した舌筋組織や初代筋芽細胞もCAF-S1のパターンを示した。次に筋芽細胞やCAFおよび正常線維芽細胞を、舌がん細胞株と3D培養システムで共培養し、CAFの機能性マーカーであるIL-6と α -SMAの発現を調べた。その結果、筋芽細胞を含むいずれの間質細胞も、共培養の早期にはIL-6など炎症性サイトカインの発現が亢進し、それに続いて α -SMAの発現が上昇し、かつこれらの細胞はCAF-S1の特徴を示すことが分かった。最後に、HNSCCのsingle cell RNA-seqデータ (Puram et al. Cell, 2017) の再解析からも、HNSCCのCAFにはIL-6と α -SMAの共陽性集団が多いことが明らかとなった。これらの結果から、舌筋芽細胞が腫瘍環境でCAF様細胞に形質転換する可能性が示された。

16. 化学療法に高気圧酸素療法と電磁波温熱療法を併用した集学的治療により多発肝転移を制御できている十二指腸GISTの1例
○関 純一, 成定宏之, 河瀬智哉, 山口智仁, 中村 透 (北斗病院)

症例は76歳男性。肝機能障害を主訴に来院し、精査にて切除可能膵尾部癌と膵頭部背側を圧迫する十二指腸GIST (20mm) の診断となった。膵癌治療を優先し尾側膵切除術を施行の後、術後S-1補助化学療法を施行後に経過観察していた。
膵癌術後14か月で十二指腸GISTの増大 (36mm) を認めた。残膵全摘への本人の受け入れが悪く、また膵がん術後再発の中央値23か月 (JASPAC01試験) 程度を目安に薬物療法を優先して病勢コントロール目的でイマチニブ40mg/日を開始した。しかしGrade2の発熱・口内炎の有害事象のため、隔日投与に減量したが継続困難であった。イマチニブ内服開始から2か月でCTにて腫瘍増大 (38mm→44mm) を認め、スニチニブ50mg/日 (隔日投与の4投2休) へ変更した。しかしGrade3の口内炎により治療継続できず、約3ヶ月で中断して経過観察をしていた。SD継続8か月の後 (GIST治療開始から14か月)、腫瘍の胆管浸潤に伴う胆管閉塞に対してステント留置した。その後、十二指腸浸潤による消化管出血のため入院し、胆管炎ならびに腫瘍出血のコントロールがつかず準緊急的に亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (膵頸部温存) を施行した。術後経過良好で退院したが、食事摂取不良による低栄養あり、外来での通院点滴を要した。Modified Fletcher分類ではhigh riskであったが、術前治療の経緯からイマチニブ不応・不耐と考え術後補助化学療法を施行せず経過観察とした。しかし術後1年で多発肝転移再発を認め、スニチニブ25mg/日 (4投2休) で投与下に、高気圧酸素療法 (HBO) と電磁波温熱療法 (HT) を併用した集学的治療を開始した。3か月後にはPRとなり同量で継続し、Grade $\geq$ 3の有害事象を認めず現在術後2年が経過した。本症例はGISTに対する集学的治療が奏功し、薬物療法の減量投与による有害事象の軽減と腫瘍学的な有用性を示唆する可能性がある。本会では若干の文献的考察を追加して報告する。

17. 近赤外線光免疫療法による腫瘍微小環境の病理組織学的解析
○千田健博¹, 松田 彩¹, 間石余湖¹, 佐藤峰嘉¹, Jia Zi¹, 中島孝平⁴, 樋田泰浩³, 小川美香子⁴, 大廣洋一², 樋田京子¹ (北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 血管生物分子病理学教室¹, 北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 口腔顎顔面外科学教室², 藤田医科大学医学部先進呼吸器外科³, 北海道大学 大学院薬学研究院 生体分析化学教室⁴)

【目的】最近、口腔癌の新たな治療法として近赤外線光免疫療法 (NIR-PIT) が承認された。しかしNIR-PITによる腫瘍あるいは周囲正常組織の変化については不明な点が多く、腫瘍微小環境への影響を病理組織学的に解明した報告は未だない。そこで本研究ではNIR-PITによる腫瘍微小環境の変化を組織学的に解析し、治療効果の機序を明らかにすることを目的とした。【方法】EGFR高発現ヒト舌扁平上皮癌細胞SAS皮下移植マウスに光感受性物質 (IR700) 結合EGFR抗体を投与し、近赤外光を照射した。照射後経時的に腫瘍を摘出し、HE染色、免疫組織化学染色 (IHC) を実施し腫瘍微小環境の変化を組織学的に解析した。【成績】NIR-PIT後24時間以内には、腫瘍体積の縮小はみられなかったが、組織学的に腫瘍内部の壊死領域の拡大を認めた。NIR-PITによりがん細胞は細胞膜のEGFR発現の低下や核の消失などの形態学的変化を認めた。またNIR-PITにより腫瘍血管面積の増加や腫瘍血管内腔の拡張が認められた。さらにNIR-PITにより拡張血管周囲にマクロファージが集積することが示された。【結論】本研究から、NIR-PIT治療後早期に腫瘍微小環境の変化が生じることが示された。今後はNIR-PITにより腫瘍微小環境に変化が生じる要因を解明し、より効果的な治療法の開発に繋げていきたい。

18. 神経内分泌タイプの小細胞肺癌に特徴的なPKM1発現は免疫微小環境に影響する
○四十坊直貴^{1,2,4}, 久保輝文¹, 佐々木健太¹, 池田 健³, 角 俊行^{2,4}, 廣橋良彦¹, 千葉弘文², 鳥越俊彦¹ (札幌医科大学 病理学第一講座¹, 札幌医科大学 呼吸器・アレルギー内科学講座², 函館五稜郭病院 病理診断科³, 函館五稜郭病院 呼吸器内科⁴)

背景：小細胞肺癌 (SCLC) は、肺癌の約15%を占める組織型で予後不良な疾患として知られている。進展型SCLCの初回治療として化学療法と免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の併用療法が用いられているがICIsの恩恵を受けるのは少数であり効果は限局的である。SCLCは近年、転写因子の発現状況によるサブタイプ分類の報告がされサブタイプ間で免疫関連遺伝子発現の差異があり、がん免疫微小環境が異なる。その中でも神経内分泌系 (NE) SCLCとnonNE-SCLCに分類されるサブタイプ間での差異が報告されているが、その要因はよくわかっていない。解糖系酵素ピルビン酸キナーゼM (PKM) には構成的活性型のPKM1、条件的活性化型のPKM2という二つのスプライシングアイソフォームが存在し、大半のがんがPKM2を選択的に発現する。SCLCをはじめとする神経内分泌腫瘍ではPKM1の発現が相対的に高いことが知られ神経内分泌腫瘍の腫瘍特性と関連する可能性が考えられている。患者と方法：SCLCと診断された手術検体を用いてサブタイプ分類を行い、そしてPKM1、NSEの発現とCD8陽性細胞浸潤、HLA-class I分子発現との関連について免疫染色を行い、検討した。結果：サブタイプ分類を行い多くがNEタイプであった。NEタイプでは、nonNEタイプと比較し有意にCD8陽性細胞浸潤が少なかった。NEタイプに分類される臨床検体内でも腫瘍内のPKM1、NSE発現にheterogeneityがありPKM1、NSEの共発現部位ではCD8陽性細胞浸潤が少なかった。考察：神経内分泌腫瘍の特性と関連し得るPKM1、NSE発現は腫瘍のCD8陽性細胞浸潤と関連した。PKM1、NSE発現がCD8陽性細胞浸潤を阻害する機序は不明であるが、PKM1発現は免疫細胞浸潤に影響しその発現を変化させることを治療標的とするものの有用性が示唆される。

19. γ -グルタミルトランスフェラーゼ1の一塩基多型は膵臓細胞における発現量関連遺伝子であり、IL-6アンブを介して内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎に関与する
○北條慎太郎^{1,3,5}, 古川龍太郎^{1,2}, 村上正晃^{1,3,4,5} (北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学分野¹, 北海道大学大学院医学研究院 内科学講座消化器内科学教室², 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 量子免疫学チーム³, 生理学研究所 分子神経免疫研究部門⁴, 北海道大学ワクチン研究開発拠点 生体応答解析部門⁵)

γ -グルタミルトランスフェラーゼ1 (GGT1) はアミノ酸輸送やグルタチオン代謝に関与する分子であり、その発現上昇は複数の悪性腫瘍の進行と相関することが報告されている。また、GGT1の一塩基多型 (SNP) は乳癌治療の効果や副作用に関連し、炎症との関係も示唆されている。我々はこれまで、特定のSNPが非免疫細胞におけるSTAT3とNF- κ Bの同時活性化により炎症を増幅するIL-6アンブを促進し、慢性炎症性疾患の発症に寄与することを報告してきた。本研究では、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎 (PEP) に着目し、全ゲノム関連解析を通じてGGT1が急性膵炎およびIL-6アンブ制御に関与する疾患関連遺伝子であることを明らかにした。特にGGT1のSNPであるrs5751901リスクアレル (C) は、PEP患者において非PEP個体よりも多く見られ、当該アレルを有する膵臓においてIL-6アンブを亢進する発現量関連遺伝子として機能し、PEPの病態形成に寄与することが示された。さらにGGT1のノックダウンはIL-6アンブ活性を抑制し、炎症の進行を阻止することが明らかとなった。これらの結果から、GGT1-IL-6アンブ軸はPEPの予後予測や治療標的となる可能性があり、今後は腫瘍微小環境における慢性炎症や腫瘍進展との関連性の解明が期待される。

20. 多発性骨髄腫においてDOTIL阻害は自然免疫シグナルを再構築し、免疫調節薬の効果を増強する

○石黒一也^{1,2}, 北嶋洋志¹, 新沼 猛¹, 丸山玲緒³, 塚原智英⁴, 廣橋良彦⁴, 糸川昂平⁵, 甲斐正広¹, 仲瀬裕志², 鈴木 拓¹ (札幌医科大学 医学部 生化学講座 分子生物学分野¹, 札幌医科大学 医学部 内科学講座 消化器内科学分野², がん研究所がんエピゲノム 研究部³, 札幌医科大学 医学部 病理学講座 病理学第一分野⁴, がん研究所 Nextがん研プログラム⁵)

以前我々は、ヒストンH3リシン79メチル化酵素であるDOTILの阻害がインターフェロン (IFN) 応答遺伝子 (IRG) の発現上昇を引き起こし、抗多発性骨髄腫 (MM) 効果を示すことを報告した。一方、現在のMMの標準治療は、免疫調節薬を中心とした多剤併用療法である。本研究は、MMのエピジェネティック遺伝子への依存の全体像とDOTILの役割を明らかにし、MM細胞においてDOTIL阻害が自然免疫シグナルを活性化する機序を解明することを目的とした。Depmapデータの解析から、MMはエピジェネティック遺伝子の中でDOTILに特異的に依存していることが明らかとなった。複数のMM細胞株において、DOTIL阻害によりIFN- α シグナルが活性化することが、マイクロアレイ解析から示された。またDOTIL阻害によりMM細胞株のヒト白血球抗原 (HLA) クラスIIの発現が上昇することをフローサイトメトリーで確認した。さらにDOTIL阻害がMM細胞の細胞質DNAを増加させること、そしてSTINGノックアウトがDOTIL阻害によるIRG誘導と抗MM効果を部分的に抑制することから、DOTIL阻害がSTING経路を活性化する可能性が示された。最後に、DOTIL阻害は、IRGのさらなる発現上昇およびMMのキースIGNALであるIRF4-MYCシグナルのさらなる発現低下を介して、免疫調節薬の抗MM効果を増強することを確認した。これらの結果から、DOTILがMMに特異的な治療標的であり、その阻害が自然免疫シグナルを活性化し、免疫調節薬の治療効果を高める可能性が示された。

21. Claspinを標的とした膀胱癌に対する遺伝子改変T細胞療法の樹立

○堀 寛太^{1,2,3}, 廣橋良彦², 安部崇重¹, 鳥越俊彦², 篠原信雄¹ (北海道大学腎泌尿器外科学教室¹, 札幌医科大学医学部 病理学講座病理第一分野², 旭川厚生病院泌尿器科³)

【目的】膀胱がんは世界で年間20万人以上が死亡する。新規症例の25%は筋層浸潤癌であり、その約半数は転移を伴う。遠隔転移を伴う症例の5年生存率は7-15%と低い。治療の主軸はcisplatin (CDDP)を中心とした化学療法であったが、多くが治療抵抗性を示す。近年、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) や抗体薬物複合体 (ADC) が導入され、ICIとADCの併用療法も臨床応用されている。Claspin (CLSPN) はDNA損傷や複製ストレスに関与する核内タンパク質であり、浸潤性膀胱癌で高発現し、CDDP耐性株で発現が上がる。我々はCLSPNをターゲットとした新規免疫療法、特にTCR-T療法の樹立を目的とした。【方法】CLSPN特異的な細胞障害性T細胞クローン (yc3) のTCR遺伝子をcloningし、codon optimizeを行ったTCRコンストラクトを作製。健康人PBMCに導入し、TCR-T細胞を作製。IFN- γ ELISPOT assayとLDH cytotoxicity assayで反応性と細胞障害性を検証した。【結果】樹立したTCR-TはIFN- γ ELISPOT assayでCLSPN特異的な反応性を示した。LDH cytotoxicity assayでCLSPNペプチド負荷T2細胞に対する高い細胞障害性を示し、特にcodon最適化を行った TCR-Tは有意に高い細胞障害性を示した。さらに、TCR-TはUM-UC-3をターゲットにした場合にも細胞障害性を示し、特にCLSPN発現の高いCDDP耐性株に対し有意に高い細胞障害性を示した。【結論】CLSPN特異的なTCR-T細胞は、CDDP耐性の膀胱がん細胞株に対する細胞障害性を示した。CLSPNを標的とするT細胞療法のCDDPとの併用は合理的であり、CDDP耐性がんを標的とした免疫療法や併用療法への手がかりとなる。

22. クラスピンを標的としたTCR-T細胞療法による膀胱癌の治療戦略の検討

○三浦秀元^{1,2}, 村井愛子², 水江由佳², 村田憲治², 久保輝文², 塚原智英², 廣橋良彦² (札幌医科大学 病理学講座 病理第一分野²)

【背景】：化学療法に対する耐性獲得は膀胱癌治療における大きな課題となっている。以前当教室で尿路上皮癌においてシスプラチン耐性のドライバー分子としてクラスピン (CLSPN) を同定したが、本研究では、従来知見を膀胱癌に応用し、膀胱癌細胞株におけるCLSPN発現を評価するとともに、CLSPN由来ペプチドをターゲットとしたTCR T細胞を用いた免疫療法戦略の構築を試みた。

【方法】：膀胱癌細胞株に対してプラチナ製剤耐性株を作成し、RT-PCR、ELISPOT、Western blot解析を用いてCLSPN発現レベルを定量的に評価した。得られた知見を基に、CLSPNペプチド/HLA複合体を標的とするTCR T細胞を設計・作製し、抗腫瘍活性および安全性について、細胞レベルで評価を行った。

【結果】：プラチナ製剤耐性膀胱癌株において、CLSPNの発現を確認した。構築したTCR T細胞がCLSPN高発現膀胱癌細胞に対し、in vitroの腫瘍成長抑制効果を確認した。

【結論】：本研究は、膀胱癌におけるCLSPNが有望な免疫療法標的となり得ることを示唆するとともに、TCR T療法が、新規治療戦略として期待できる可能性を明らかにした。

23. A Therapeutic Strategy Using Epigenetic Drugs Against Solid Tumors

○アフマド アラー¹, 田中 努^{1,2}, アン ネイ¹, スン シン¹, 應田涼太¹, 小林弘一^{1,2,3} (北海道大学 大学院医学院 免疫学教室¹, 北海道大学 ワクチン研究開発拠点², 北海道大学 大学院医学院 病原微生物学教室³)

The major histocompatibility complex class I (MHC-I) pathway is a critical defense mechanism against cancer cells. However, cancer cells have evolved to evade the MHC-I-dependent immune response through various mechanisms, commonly by epigenetic transcriptional silencing of MHC-I pathway genes. HDACs are well-known epigenetic and transcriptional regulators that mediate transcriptional silencing by deacetylating histones and other proteins. However, the effects of individual HDACs on the transcriptional activity of MHC-I remain unclear. In this study, we found that the gene expression of MHC-I and related genes negatively correlated with multiple HDACs, specifically the classical class I HDACs, by analyzing gene expression data of different cancers from the Cancer Genome Atlas (TCGA). We treated human and murine cancer cell lines with a selective HDAC inhibitor (HDACi), alone or in combination with a demethylating agent. The gene expression of MHC-I and related genes, and the cell surface MHC-I were upregulated following the treatment. Notably, the combination treatment with HDACi and the demethylating agent had effectively increased the expression of MHC-I and related genes by reversing the transcriptional silencing. This highlights HDACs as promising therapeutic targets and suggests that combination therapy of HDACi with other epigenetic drugs may be an effective strategy against cancer by enhancing the anti-tumor immune response through the induction of MHC-I expression.

24. MHCクラスI輸送シグナルは人工抗原提示細胞を用いた細胞傷害性Tリンパ球の誘導を改善する

○佐々木健太, 久保輝文, 塚原智英, 廣橋良彦 (札幌医科大学 病理学第一講座)

【背景】免疫チェックポイント阻害剤の高い治療効果を得るためにはCTL誘導, 浸潤が効率的に行われる必要があり, 細胞傷害性Tリンパ球の認識抗原の探索および誘導には高効率な抗原提示方法が必要である. 提示能はCTL刺激能, 誘導能に影響し, 樹状細胞の場合ペプチドパルス法, mRNA過剰発現, DNA過剰発現の順に提示能は高いとされる. またclass I trafficking signal (SP-MITD) 構造を抗原に付加することで提示能は向上するとされる. 近年, K562細胞株に, 候補となる拘束性を有するHLAを導入した人工抗原提示細胞(aAPC)を用いた誘導系の有効性が示されており, その提示方法につき比較検討した. 【方法】HLA-A*24:02拘束性CMV抗原, AKF9抗原コードした過剰発現aAPCを作成し健康人CD8⁺T細胞に対してCTL誘導を行った. ペプチドパルス法とSP-MITD構造の有無により誘導能に差があるか, テトラマー解析および, インターフェロング- γ ELISpotにより比較した. 【結果】SP-MITD構造を有するaAPCはSP-MITD (-) 群およびペプチドパルス群に対して高いテトラマー陽性率とインターフェロング- γ 分泌を認めた. 【結語】SP-MITD構造はaAPCに対するDNA過剰発現より有意に高い抗原提示能力があることが示された.

25. がん細胞におけるcGAMP分解酵素による自然免疫回避機構の解明

○佐藤精一, 高岡晃教 (北海道大学遺伝子病制御研究所 分子生体防衛分野)

我々ヒトの生体内には腫瘍の発生や病原微生物の侵入を認識し, 初期段階で防御する自然免疫システムが備わっている. 様々なセンサー分子の中でも特に, DNAセンサー分子であるcGAS (cyclic GMP-AMP Synthase) は腫瘍の発生や感染初期の微生物侵入を感知し, 自然免疫活性化リガンドcGAMP (cyclic GMP-AMP) の細胞内合成により生体防御機構を駆動させる重要なタンパク質である. 本研究によりこのcGASが合成するcGAMPがウイルス感染のみならず腫瘍発生時においても, 細胞外に存在することを見出した. そしてこれは自然免疫の賦活化に寄与することが証明された為, この細胞外cGAMPの量的制御を介した腫瘍微小環境の調節機構解明を目的とした. 実際に細胞外cGAMP分解酵素として同定されたENPP1 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1) に対する阻害剤ARL67156をENPP1高発現がん細胞移植マウスへ投与した結果, 血清中のcGAMP上昇に伴った腫瘍退縮効果を確認できている. がん細胞由来ENPP1が細胞外cGAMPを迅速に分解し, 自然免疫応答を抑制している可能性も示唆された. これはがん細胞による自然免疫回避機構の存在を想起させ, その獲得はがん細胞側でのENPP1発現量によって規定されている可能性が考えられる. 上記を踏まえ, 様々ながん種におけるENPP1の発現パターン解析やENPP1を治療ターゲットとした阻害薬の開発を進めることで患者の予後不良の予測や悪性腫瘍形成の自然免疫回避機構の阻害による治療効果が期待される.

第105回北海道医学大会役員

会 副	頭 会 頭	西川 祐司	旭川医科大学学長
		山下 敏彦	札幌医科大学学長
幹 事	事	田中 伸哉	北海道大学大学院医学研究院長
		佐古 和廣	北海道医師会副会長
		奥村 利勝	旭川医科大学理事
		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
		千葉 弘文	札幌医科大学医学部 内科学講座呼吸器・アレルギー内科学分野教授
		寺本 篤史	札幌医科大学医学部整形外科学講座教授
		久野 篤史	札幌医科大学医学部薬理学講座教授
		鈴木 拓	札幌医科大学医学部生化学講座分子生物学分野教授
		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
		矢部 一郎	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
		上田 佳代	北海道大学大学院医学研究院社会医学分野衛生学教室教授
		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 FAX011-210-4514

Email : 3ka@m.dou.jp

第105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
泌 尿 器 科	札幌医科大学泌尿器科学講座 教授 舩森 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 講師 小林 明皇	札幌医科大学泌尿器科学講座
消 化 器 病	旭川医科大学内科学講座消化器内科学分野 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
消化器内視鏡	北海道大学病院光学医療診療部 教授 小野 尚子	北海道大学病院光学医療診療部 助教 井上 雅貴	北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室
神 経	旭川赤十字病院脳神経内科 部長 浦 茂久	北海道大学病院神経内科 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
超 音 波	北海道大学大学院獣医学研究院 准教授 佐々木 東	—	北海道大学大学院獣医学研究院
血 液	札幌医科大学血液内科学講座 教授 小船 雅義	札幌医科大学血液内科学講座 准教授 井山 諭 札幌医科大学血液内科学講座 講師 堀口 拓人	札幌医科大学血液内科学講座
外 科	北海道大学大学院医学研究院乳腺外科 教授 高橋 將人	北海道大学大学院医学研究院乳腺外科 診療准教授 細田 充主	北海道大学病院乳腺外科
胸 部 外 科	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 准教授 七戸 俊明 北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ 秘書 佐藤 里佳	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ
血 管 外 科	札幌厚生病院 副病院長/心臓血管外科主任部長 内田 恒	札幌厚生病院心臓血管外科 医長 吉田 有里	札幌厚生病院 総 務 課
小 児 外 科	昭和大学江東豊洲病院 講師 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 特任助教 河原 仁守	北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅰ
生 理 系	北海道医療大学歯学部生理学分野 教授 石井 久淑	北海道医療大学歯学部生理学分野 教授 石井 久淑 北海道医療大学歯学部生理学分野 講師 佐藤 寿哉	北海道医療大学歯学部生理学分野
眼 科	札幌医科大学眼科学講座 准教授 渡部 恵	札幌医科大学眼科学講座 助教 鈴木 綜馬	札幌医科大学眼科学講座
臨床検査医学	日本赤十字社北海道赤十字血液センター 副所長 生田 克哉	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 品質部 検査一課長 三浦 邦彦	日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部検査一課
耳 鼻 咽 喉 科	札幌医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 教授 高野 賢一	札幌医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 講師 大國 毅 札幌医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 診療医 萬 頭	札幌医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
呼 吸 器 関 連 同	名寄市立総合病院呼吸器内科 診療部長 石田 健介	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
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 將衛	北海道教育大学札幌校 准教授 小笠原準悦 北海道教育大学札幌校 教授 山田 玲子	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	—	はるにれ薬局屯田店
腫 瘍 系	北海道大学大学院医学研究院統合病理学教室 教授 谷口 浩二	北海道大学大学院医学研究院統合病理学教室 特任准教授 田中 敏	北海道大学大学院医学研究院統合病理学教室
皮 膚 科	旭川医科大学皮膚科学講座 教授 藤田 靖幸	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	旭川医科大学皮膚科学講座
農 村 医 学	JA北海道厚生連旭川厚生病院 院長 光部兼六郎	—	旭川厚生病院総務課
病 理	北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 清野研一郎	—	北海道大学遺伝子病制御研究所
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	国立病院機構北海道医療センター 救命救急部長 裕 光司	北海道医師会事業第三課
産 業 衛 生	北海道労働保健管理協会 会長 川村 英喜	—	旭川医科大学社会医学講座
大 腸 肛 門 病	札幌駅前樽見おしりとおなかのクリニック 院長 樽見 研	札幌医科大学消化器・総合、乳腺、内分泌外科 講師 奥谷 浩一	札幌駅前樽見おしりとおなかのクリニック
産 婦 人 科	北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室 教授 渡利 英道	北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室 特任教授 山崎 博之 北海道大学病院婦人科 助教 井平 圭	北海道大学病院婦人科
輸 血	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 所長 島本 悦宏	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 品質部長 森下 勝哉	日本赤十字社北海道ブロック血液センター
リ ハ ビ リ テ ー シ ョ ン	札幌溪仁会リハビリテーション病院 副院長 小川 太郎	—	旭川医科大学病院リハビリテーション科
ア レ ル ギ ー	KKR札幌医療センター第二小児科 部長 竹崎俊一郎	北海道大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 鈴木 正宣	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
アフエレシス	旭川医科大学内科学講座循環器・腎臓内科学分野 教授 中川 直樹	旭川医科大学病院診療技術部手術部 成田 孝行	旭川医科大学病院診療技術部手術部
プライマリア	JA北海道厚生連 倶知安厚生病院 センター長 地域医療研修 木佐 健悟	市立千歳市民病院・札幌医科大学総合診療医学講座 佐藤 健太	市立美唄病院
循 環 器	札幌医科大学医学部内科学講座 循環病態内科学分野 教授 古橋 真人	札幌医科大学医学部内科学講座 循環病態内科学分野 講師 神津 英至	北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室