

Methionine restriction inhibits pancreatic cancer proliferation while suppressing JAK2/STAT3 pathway

(メチオニン制限はJAK2/STAT3経路を抑制し、膵癌の増殖を抑制する)

前 橋 学 (平成24年卒)

【背景と目的】

膵癌は最も予後不良な悪性腫瘍の一つである。進行膵癌に対しては現在手術に加えて術前・術後化学療法が標準治療となるが、未だ切除後の再発率は高く予後不良である。ヒト腫瘍細胞はその増殖に必須アミノ酸であるメチオニンを要することから正常細胞に比べてメチオニン依存性が高いことが知られている。実際、メチオニン制限は、膵癌を含む様々な癌腫において腫瘍の増殖抑制効果を示すことが報告されているが、メチオニン制限が腫瘍細胞にもたらす作用のメカニズムは、完全には解明されていない。本研究では、プロテオーム解析およびIPA解析によって、メチオニン制限が膵癌細胞にもたらす分子生物学的変化を解析し、メチオニン制限の及ぼすメカニズムについて検討することを目的とした。

【方法】

ヒト膵癌細胞株のPanc-1とMIA PaCa-2, Capan-1をコントロールの培地とメチオニンフリーの培地でそれぞれ培養し、両群の細胞増殖についてcell countとMTT-assayで比較検証した。プロテオーム解析によって両群間のタンパク発現の違いを評価し、IPA解析を行って治療標的となるタンパク質を網羅的に検索した。膵癌増殖に関連するPathwayを抽出し、*in vitro*でWestern blotting, real-time PCR, ELISAなどのvalidationを行った。また、*in vivo*でも同様に評価するため、膵癌皮下移植モデルマウスを作成し、メチオニン制限食餌の抗腫瘍効果の有効性と免疫化学染色による標的タンパク質の発現を評価した。

【結果】

メチオニン制限は*in vitro*で膵癌細胞における細胞増殖を抑制した。Cell countでは標準培地とメチオニン制限培地で24, 48, 96時間培養した時点での細胞増殖の抑制を目視で確認し、MTT assayで腫瘍活性の低下を確認した。通常培養群とメチオニン制限培養群の細胞をプロテオーム解析及びIPA解析した結果、メチオニン制限群では膵癌細胞株のアポトーシス経路が亢進していた。複数のタンパク変化がそれぞれに影響を及ぼしていたが、関与する蛋白としてSTAT3に着目した。Western blottingではメチオニン制限群でPanc-1のSTAT3の発現が減少した。Real-time PCRではPanc-1およびMia PaCa-2でSTAT3のmRNA発現が減少を認めたが (Panc-1: 1.00 ± 0.00 vs 0.65 ± 0.09 , $p = 0.033$, Mia PaCa-2: 0.59 ± 0.48 vs 0.16 ± 0.07 , $p = 0.193$)、Capan-1では減少を認めなかった (Capan-1: 0.36 ± 0.27 vs 0.37 ± 0.23 , $p = 0.972$)。JAK2のmRNA発現はそれぞれの細胞株で異なる結果を示した。ELISA法ではメチオニン制限群で全ての細胞株においてNF-kBの発現が減少していることが判明した (Panc-1: 0.91 ± 0.14 vs 0.27 ± 0.04 , $p < 0.001$, Mia PaCa-2: 0.52 ± 0.14 vs 0.19 ± 0.02 , $p = 0.003$, Capan-1: 0.39 ± 0.03 vs 0.17 ± 0.02 , $p < 0.001$)。 *in vivo* の膵癌皮下移植モデルマウスでは、メチオニン制限食餌群で腫瘍体積の減少を認めた ($1977 \pm 647 \text{ mm}^3$ vs $1151 \pm 418 \text{ mm}^3$, $p < 0.01$)。切除標本のSTAT3の免疫染色ではメチオニン制限群でSTAT3の発現が抑制されていることが示された。

【結語】

メチオニン制限は膵癌において単独で膵癌細胞の増殖抑制を認めた。また、メチオニン制限はJAK2/STAT3 pathwayを抑制することで抗腫瘍効果を示している可能性が示唆された。

Multiomic molecular characterization of the response to combination immunotherapy in MSS/pMMR metastatic colorectal cancer

(MSS/pMMR大腸癌における併用免疫療法への治療効果に関する分子学的特性のマルチオミックス解析)

武 井 将 伍 (平成25年卒)

【背景・目的】

マイクロサテライト安定 (MSS) またはミスマッチ修復機能保持 (pMMR) の切除不能進行大腸癌は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 単剤に対する効果が限定的であることが知られている。本研究の目的は、MSS/pMMR切除不能進行大腸癌の患者において、レゴラフェニブとニボルマブの併用療法 (REGONIVO療法) およびTAS-116とニボルマブの併用療法 (TASNIVO療法) に対する治療効果を予測するバイオマーカーを探索した。

【方法】

本研究では、国立がん研究センター東病院において医師主導治験のもとREGONIVO療法とTASNIVO療法が施行され、かつ試験治療以前にICI治療を受けていない22名 (REGONIVO療法) および23名 (TASNIVO療法) のMSS/pMMR切除不能進行大腸癌患者を対象とし、治療開始前の検体を用いて全エクソームシーケンス (WES)、RNAシーケンス (RNA-seq)、および蛍光多重免疫染色 (mIHC) によるマルチオミックス解析を行った。

【結果】

RNA-seqにおいて、REGONIVO療法へのレスポnder群では、上皮間葉転換経路および癌関連線維芽細胞に関連する遺伝子がアップレギュレートされ、TASNIVO療法へのレスポnder群ではG2Mチェックポイント経路がアップレギュレートされていることが明らかになった。また、REGONIVO療法のノンレスポnder群ではMYC経路がアップレギュレートされていた。REGONIVO療法において、consensus molecular subtype (CMS) 4の症例で他のサブタイプと比してレスポnderの割合が高く、無増悪生存期間が有意に長かった ($p=0.035$, $p=0.006$)。mIHCでは、REGONIVO療法のレスポnder群で腫瘍組織におけるCD8陽性T細胞、制御性T細胞、M2マクロファージの密度が有意に高かった。WESで得られたデータでは、TASNIVO療法のレスポnderとPOLE遺伝子の変異が有意に関連していたが、その他の変異や腫瘍遺伝子変異量とは有意な差は見られなかった。

【結語】

MSS/pMMR切除不能進行大腸癌におけるREGONIVO療法およびTASNIVO療法の治療効果と関連する分子学的特徴を特定した。これらの知見は、MSS/pMMR切除不能進行大腸癌における将来的な併用免疫療法や個別化医療の開発において重要な発見であると考えられる。

Prognostic Utility of Systemic Immune-Inflammation Index After Resection of Extrahepatic Cholangiocarcinoma : Results from the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium (肝外胆管癌切除後のSystemic Immune-Inflammation Indexの予後予測の有用性)

豊 田 純 哉 (平成26年卒)

【背景・目的】

炎症は腫瘍形成や進行において重要な役割を果たし、最近では、血液中の好中球、血小板、リンパ球の比率を基に算出されるSystemic Immune-Inflammation Index (SII) が注目されており、予後予測に関連する可能性が示唆されている。本研究は、SIIと他の炎症マーカーや従来の予後因子を比較し、肝外胆管癌の術後の生存期間との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】

本研究は多施設データベースを利用した後ろ向きコホート研究である。1998年から2017年までに肝外胆管癌の治癒切除を受けた485名の患者を対象に、SIIの全生存期間 (OS) および無再発生存期間 (RFS) に対する影響を評価した。また高SII群と低SII群に分け、傾向スコアマッチング (PSM) により術後補助療法の有無による影響も評価した。

【結果】

高SII患者群は低SII患者群に比べて、5年のOS (15.9% vs 27.9%, $p < 0.01$) およびRFS (12.4% vs 20.9%, $p < 0.01$) が有意に低かった ($p < 0.01$)。さらに、SIIは他の従来の予後因子 (CA19-9, TNM分類) と組み合わせて使用することで、予後層別化をさらに精緻に行うことが可能であることが示された。SIIが高い患者は、T1/T2ステージであっても、T3/T4ステージでSIIが低い患者とほぼ同等の予後を示した。また、高SII患者群は、術後補助療法を受けた場合、OS (5年OS : 22.5% vs 12.3%, $p < 0.01$) およびRFS (5年RFS : 19.0% vs 12.5%, $p = 0.01$) が改善したが、低SII患者群では術後補助療法の効果が認められなかった。

【結語】

SIIは肝外胆管癌の術後予後予測において重要な指標となり、特に高SII患者が補助療法による治療効果を最大限に得る可能性が高いことが示された。従来の予後因子と組み合わせることで、SIIは患者を細かく層別化し、個別化された治療計画の立案に役立つ簡便で非侵襲的な測定方法であり、臨床現場で広く応用可能な予後マーカーとなり得る。

SLC7A11 and the glutathione pathway as novel prognostic markers in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma :

A metabolomics study of clinical specimens

(切除可能膵管腺癌における新規予後マーカーとしての
SLC7A11とグルタチオン経路：臨床検体を用いた代謝物解析研究)

大 矢 浩 貴 (平成26年卒)

【背景・目的】

膵管腺癌は最も予後不良な消化器癌の一つであり、手術が根治を期待しうる唯一の治療法であるが、術後再発率が高いことが重要な課題となってきた。再発のリスク因子は様々なものが開発されてきたが、信頼できるバイオマーカーは未だ得られていない。メタボローム解析は代謝物を網羅的に測定・解析する手法であり、代謝物はセントラルドグマにおいて蛋白質の下流に位置することから、最も表現型に近い情報を有していると考えられている。そこで膵管腺癌組織中の代謝物動態を解析することで、表現型に重要な影響を与えている代謝経路を探索し、術後再発に関連する代謝経路を明らかにすることを目的とした。

【方法】

前向き集積した切除可能膵管腺癌患者から、手術時に膵管腺癌組織と正常膵組織を採取し、液体クロマトグラフィー・タンデムマス質量分析計を用いてメタボローム解析を施行した。メタボローム解析で得られた結果から同定された候補経路に関して、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースを用いて関連するmRNAの発現解析を行った。免疫組織化学染色およびウエスタンブロット法による蛋白質解析を行い、候補経路を検証した。

【結果】

2022年4月から9月までに切除可能膵管腺癌 ($n = 4$) から組織を採取し実施したメタボローム解析の結果、相対比較可能な極性代謝物を163種類同定した。膵管腺癌組織において有意な増加を認めた代謝物として、グルタチオンジスルフィド (腫瘍正常比TNR 2.89, $p = 0.004$)、タウリン (TNR 2.15, $p = 0.023$)、 H_2SO_4 (TNR 2.08, $p = 0.030$)、クレアチン (TNR 1.42, $p = 0.026$) の4種を同定した。TCGA解析 ($n = 158$) では、膵管腺癌組織におけるグルタチオン代謝経路関連mRNAである *SLC7A11*, *GSR* のmRNAの有意な発現増加を認め、*GCLC*, *GCLM* の有意な発現低下を認めた。グルタチオン代謝経路の主要蛋白質SLC7A11 (solute carrier family 7 member 11) は、免疫組織化学染色で膵管腺癌細胞の細胞膜に陽性となった一方で正常膵組織では明らかな陽性像は認めなかった。既切除凍結保存標本 ($n = 30$) を用いたウエスタンブロット法においてSLC7A11は2種類のアイソフォーム (内因性単量体型および修飾型) として存在していることが観察され、癌組織で修飾型SLC7A11および総SLC7A11の発現量が有意に増加 ($p < 0.01$) していた。術後1年以内早期再発の有無で比較したところ、早期再発群では修飾型の有意な増加および内因性単量体型の減少傾向を認めたため、そのアイソフォーム存在比率をMM score (Modified/Monomeric score) と定義したところ、早期再発群で有意にMM scoreが高値であった。ROC曲線を用いて決定したcut-off 2.94により、MM scoreの術後1年以内早期再発に対する感度 0.77, 特異度 0.82, AUC 0.76 (95%CI : 0.58-0.95) であった。MM高値群 (≥ 2.94) は、術後無病生存期間 ($p = 0.01$) および、全生存期間 ($p = 0.02$) のいずれにおいても予後不良であった。

【結語】

ヒト臨床組織を用いたメタボローム解析により膵管腺癌組織においてグルタチオン代謝経路およびグルタチオンの酸化反応が亢進していた。グルタチオン代謝経路主要蛋白質SLC7A11のアイソフォーム存在比率は、切除可能膵管腺癌患者における術後の新規予後予測マーカーとなりうる。

論文奨励賞

※IFは2024年12月時点

金賞 押 正徳先生 トータルIF 39.5

銀賞 川島 淳先生 トータルIF 12.7

銅賞 武井将伍先生 トータルIF 10.3

若獅子賞 ※若手（大学院入学前）で年間の論文トータルIFが最も高い者

太田絵美先生 トータルIF 6.7



金賞

押 正徳（平成22年卒）

このたびは、このような名誉ある賞を賜り、心より御礼申し上げます。本年度は、腫瘍微小環境に関する基礎研究が2年連続でAnnals of Surgeryに掲載されたことに加え、今後の主たる研究テーマとして取り組んでいきたいと考えているAYA世代に関する研究がESMO Openに受理されたことなど、臨床的意義を追求してきた成果を形にできた年となりました。このような経験ができましたのも、ひとえに日頃よりご指導くださっている医局の先生方をはじめとする多くの皆様のおかげと、深く感謝申し上げます。本賞のご支援を励みに、今後も医学・医療の発展に貢献できるよう、研究活動に邁進してまいります。今後とも変わらぬご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。ありがとうございました。



銀賞

川島 淳（平成29年卒）

このたびは、論文奨励賞銀賞という荣誉ある賞を賜り、誠にありがとうございます。

私は2024年4月より、Ohio State UniversityのPawlik教授の研究室に留学する機会を頂きました。Pawlik教授の研究チームでは、国際多施設共同データベースを用いて肝胆道系悪性腫瘍に関する臨床研究を行っており、世界各国から集まったリサーチフェローとともに、意見を交換し、アイデアを出し合い、論文を執筆・投稿するというプロセスを短期間で繰り返す中で、後ろ向き研究の進め方を実践的に学ぶことができました。

このような貴重な経験を得ることができたのは、遠藤教授をはじめ、日頃よりご指導いただいている諸先輩方、共に励んできた同僚・後輩の先生方のご支援のおかげです。この場をお借りして、心より御礼申し上げます。

今後は、臨床業務と並行して、留学中に学んだ知見や研究成果を医局の先生方と共有しながら、引き続き研究活動を継続してまいりたいと考えております。今後とも変わらぬご指導・ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



銅賞

武井将伍（平成25年卒）

この度は論文奨励賞銅賞を賜り、誠にありがとうございます。

受賞の対象となった論文は、学位研究の一環として国立がん研究センター東病院 消化管内科へ国内留学中に実施したTR研究の一篇です。MSS/pMMR大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬併用療法に関して、腫瘍のマルチオミクス解析を行い、治療効果と関連する腫瘍微小環境因子や遺伝子発現プロファイルを明らかにしました。本研究の成果が、今後のMSS/pMMR大腸癌におけるバイオマーカー開発や治療戦略の発展に貢献できるものと考えております。こうした内容を、がん免疫療法分野の専門誌である *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* に掲載いただけたことを、大変光栄に感じ、また、多くの先生方のご指導・ご支援のもとで取り組んだ本研究が、このような栄えある賞として評価されたことを、心より嬉しく思っております。

今後は、これまでいただいたご指導を次世代へつなぐべく、後輩の育成にも力を注ぎながら、臨床・研究の両面で一層精進してまいります。引き続き、変わらぬご指導・ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



若獅子賞

太田絵美（平成21年卒）

この度は論文奨励賞若獅子賞をいただき、誠にありがとうございます。

このような機会を与えて頂きました遠藤教授ならびに医局員の先生方に、心から御礼申し上げます。

今回対象となりました論文は、①大腸癌術後の一時的回腸人工肛門造設術における腎障害のリスクファクターについて ②直腸癌術後の排便機能障害の評価Wexner scoreおよびLARS scoreの関係について ③大腸癌術後の異時性腹膜播種再発に対するcytoreductive surgeryの適応について、の3本となります。

論文を執筆するにあたりご指導頂きました先生方への場を借りてあらためて感謝申し上げます。

今後も臨床および研究に精進して参りますので、ご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

杉田 昭 先生（S54卒）横浜市立市民病院

JDDW2024KOBE 優秀演題賞

「潰瘍性大腸炎術後回腸囊関連疾患の臨床経過と治療法の検討」

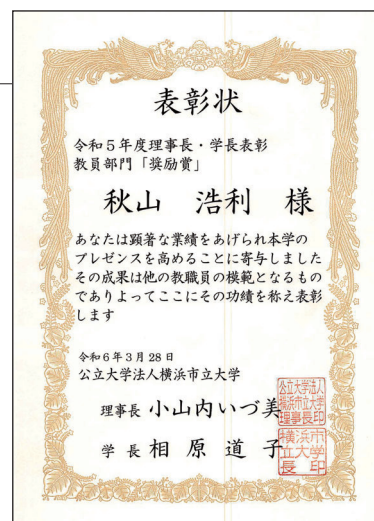
仲本 光一 先生（S58卒）盛岡広域振興局保健福祉環境部・岩手県県央保健所

罌堂ブックオブザイヤー2024大賞 外交部門

「想像を超えた難事の日々」

秋山 浩利 先生（S63卒）消化器・腫瘍外科学

令和5年度理事長・学長表彰 教育部門「奨励賞」



山岸 茂 先生（H7卒）藤沢市民病院

第26回日本医療マネジメント学会学術総会 優秀演題賞

「湘南東部二次医療圏におけるクラウド型医療介護連携の構築」



松山 隆生 先生（H10卒）消化器・腫瘍外科学

JDDW2024KOBE 優秀演題賞

「肝臓同時切除（HPD）における脾胃吻合の安全性と有用性」

熊本 宜文 先生（H12卒）市民総合医療センター

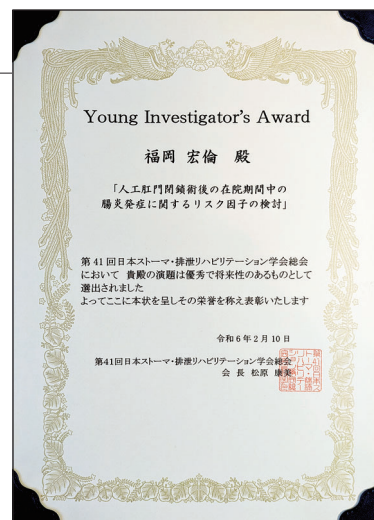
JDDW2024KOBE 優秀演題賞

「10個以上の大腸癌多発肝転移に対する肝切除の手術適応についての検討」

福岡宏倫先生（H22卒）消化器・腫瘍外科学

第41回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会 Young Investigator's Award

「人工肛門閉鎖術後の在院期間中の腸炎発症に関するリスク因子の検討」

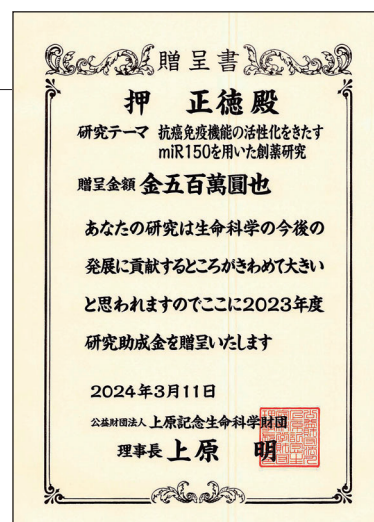


押 正徳先生（H22卒）消化器・腫瘍外科学

2023年度上原記念生命科学財団 研究助成金

「抗癌免疫機能の活性化をきたすmiR150を用いた創薬研究」

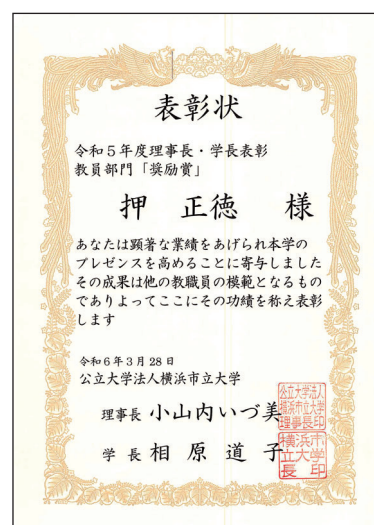
2023年度上原記念生命科学財団
研究助成金



令和5年度理事長・学長表彰 教育部門「奨励賞」

2024年度武田科学振興財団 医学系研究助成

「抗腫瘍免疫細胞を引き寄せ活性化をきたすmiR150遺伝子を用いた創薬開発に向けた研究」

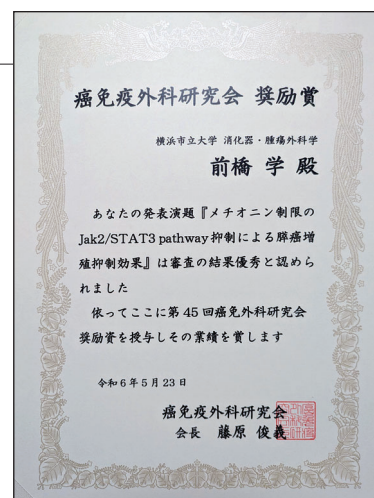


令和5年度理事長・学長表彰
教育部門「奨励賞」

前橋 学 先生（H24卒）市民総合医療センター

第45回癌免疫外科研究会 奨励賞

「メチオニン制限のJak2/STAT3 pathway抑制による肺癌増殖抑制効果」



小倉 巧也 先生（H28卒）横浜市民市民病院

第54回胃外科・術後障害研究会 優秀演題賞

「腹腔鏡下幽門側胃切除B-I再建におけるPGSAS-37を用いた胃切除後障害の評価」



船津屋 拓人 先生（H29卒）消化器・腫瘍外科学

JDDW2024KOBE 優秀演題賞

「直腸癌手術におけるICG蛍光法を用いた定量的血流評価の有用性」

文部科学省科学研究、厚生労働省科学研究班、および財団からの科学研究費

<科学研究等取得一覧－2024年度分>

文部科学省科学研究費 若手研究	山田 顕光	腫瘍内細菌叢が腫瘍微小環境を介して乳癌幹細胞に及ぼす影響
文部科学省科学研究費 若手研究	三宅謙太郎	メチオニン制限による膵癌新規治療の開発
文部科学省科学研究費 若手研究	中川 和也	血液中エクソソーム・インテグリンによる大腸癌術後の転移・再発部位の予測診断法
文部科学省科学研究費 若手研究	澤田 雄	肝細胞癌手術患者における免疫エフェクター細胞とアディポサイトカインの検討
文部科学省科学研究費 若手研究	清水 康博	血中TFPI2を用いた新規膵癌バイオマーカーの開発
文部科学省科学研究費 若手研究	押 正徳	トリプルネガティブ乳癌に対する周術期化学療法効果・予後予測バイオマーカーの開発
文部科学省科学研究費 若手研究	千田 圭悟	MSI-H/dMMR大腸癌における分子生物学的特徴とPD-1阻害剤の治療効果に関する研究
文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	小澤真由美 石部 敦士 (分担) 福岡 宏倫 (分担)	大腸癌手術検体を用いた病理学的高分裂癌細胞における硫黄呼吸関連代謝物の解明
文部科学省科学研究費 若手研究	福岡 宏倫	大腸癌手術検体を用いた癌細胞増殖関連細菌叢の同定
文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	石部 敦士 小澤真由美 (分担) 中川 和也 (分担)	大腸癌診断における排便時ガス成分と硫黄呼吸の関連に関する研究

文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	足立 祥子	リン酸カルシウムペーストを用いた乳癌温存療法の研究
文部科学省科学研究費 若手研究	成井 一隆	乳がん手術における脂肪移植の腫瘍学的安全性の検証
文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	市川 靖史 (分担)	神経内分泌腫瘍 (NENs) の早期発見、治療効果予測のための血液バイオマーカーの探索
日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代治療・診断実現のための 創薬基盤技術開発事業	遠藤 格	(マイクロバイーム解析基盤)
日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療加速化研究事業	遠藤 格	膵癌における腫瘍関連マクロファージのマスター転写因子を標的とした新規治療法への探索研究
日本医療研究開発機構 (AMED)	諏訪 雄亮	BRAF V600E変異型切除可能大腸癌遠隔転移に対する個別化周術期治療の医師主導治験の実施
横浜総合医学振興財団 「わかば研究助成」	押 正徳	遺伝子発現および癌関連伝達経路新規スコアにおける日本人胃癌患者予後・治療効果予測バイオマーカーの開発
第35回SGHがん研究助成	押 正徳	癌免疫の活性化をきたすmiR150の創薬としての有効性の検討
上原記念生命科学財団	押 正徳	癌免疫を引き寄せ活性化をきたすmiR-150の創薬としての有効性の検討
第27回神澤医学研究振興財団研究助成金	押 正徳	日本人AYA世代乳癌患者の生物学的特徴の解明
武田化学振興財団研究助成金	押 正徳	抗腫瘍免疫細胞を引き寄せ活性化をきたすmiR150遺伝子を用いた創薬開発に向けた研究への助成