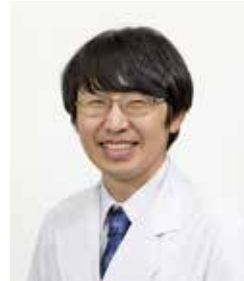


## 腫瘍（消化管）グループ



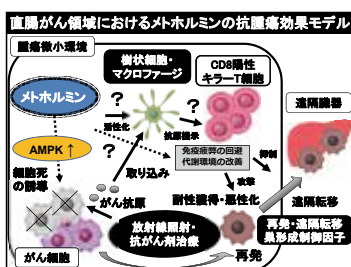
木村 沙織（2013年卒）



浜田 和也（2014年卒）

### 局所進行直腸癌におけるメトホルミンによる免疫環境の変化の解明と治療効果に関連するバイオマーカーの探索

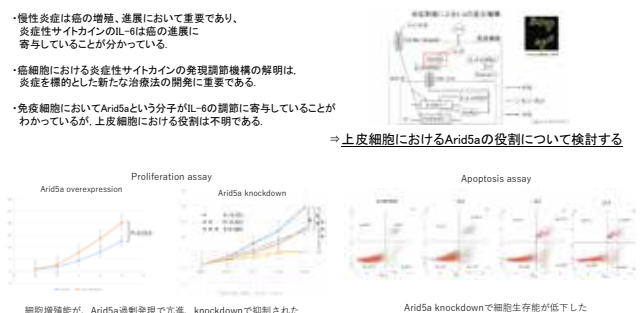
直腸がんは術後局所再発率が結腸がんと比較して高率で予後が悪いことから、局所制御および再発率の改善が重要とされています。本研究で着目するメトホルミンは、2型糖尿病の経口血糖降下薬として広く利用されていますが、近年、各種がんの発生率低下や臨床予後の改善に相関するとの報告がなされています。一方で、最近、マウス担がんモデルを使用した研究において、メトホルミンの投与により腫瘍局所でのCD8陽性T細胞数が増加するなど、宿主免疫細胞の賦活による抗腫瘍効果を示唆する研究報告がなされています。大腸がんにおいても、メトホルミンは主に抗腫瘍エフェクターT細胞を誘導することで宿主免疫賦活を惹起することが示唆されていますが、エフェクターT細胞誘導に際して樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞、あるいはミエロイド系細胞の機能制御のメカニズムについては未だ解明されていません。また、抗がん剤治療および放射線照射併用下におけるメトホルミンの免疫調節機構についても詳細は明らかになっていません。本研究では、メトホルミンの臨床的な治療効果を検証すると同時に、大腸がんにおいてメトホルミン投与による宿主の抗腫瘍エフェクター細胞に及ぼす作用効果について精査し、免疫賦活を介した抗腫瘍効果とその分子メカニズムを明らかにすること、メトホルミンと放射線照射あるいは抗がん剤併用療法の相乗効果および抗腫瘍免疫への影響を検証することで、直腸がんにおける再発および転移の予防・治療法の確立に資する科学的エビデンスの集積を目的としています。

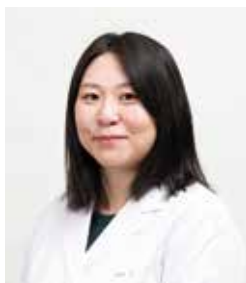


### 大腸癌の増殖・転移におけるArid5aの機能解析

大腸では炎症性腸疾患に起因する癌のみならず、孤発性大腸癌においても炎症シグナル経路が癌の発生や進展に寄与することが知られている。サイトカインの産生レベルの調節機構の一つとして、RNA結合蛋白（RNA-binding protein, RBP）の一つであるAT-rich interactive domain-containing protein 5A（Arid5a）が免疫細胞、特にマクロファージにおいてIL-6などの炎症性サイトカインの安定性と発現調節に重要と報告されてきた。癌微小環境において、免疫細胞からの炎症性サイトカインが癌細胞に働くparacrine作用だけではなく、癌細胞が産生する炎症性サイトカインが癌細胞に働くautocrine作用があることがわかっている。免疫細胞においてArid5aは炎症性サイトカイン発現調節に重要であるが、上皮細胞におけるArid5aの機能解析は行われていない。我々は、大腸癌の進展において、Arid5aは免疫細胞のみならず大腸癌細胞内でも重要な因子であると考え、実験を行っている。現在、大腸癌細胞株においてArid5aの過剰発現やknockdownを行うことで、大腸癌の増殖における影響を調べる実験を行っている。現時点まで、Arid5aの過剰発現に伴い細胞増殖能、遊走能の亢進を認めており、またknockdownに伴い、増殖能や遊走能、細胞生存能の低下傾向を認めている。また、Arid5aの発現に伴い、YAPやSTAT3の活性化を認めており、増殖能や生存能に影響を与えていることが示唆された。Arid5aがYAPやSTAT3の活性化に影響を与えるメカニズムの解析を進めていく予定である。

#### 研究テーマ：大腸癌の増殖・転移におけるArid5aの機能解析



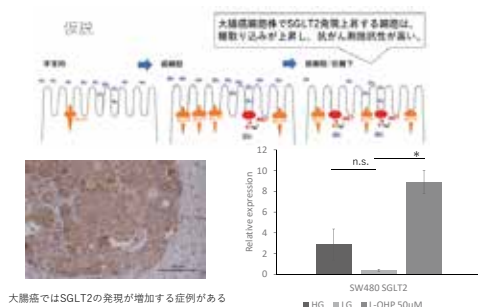


田中 友香 (2014年卒)

## 大腸癌におけるがんの進展と糖輸送体の発現に関わる免疫組織学的検討

癌における糖代謝は、正常細胞に比し様々変化しており、主なエネルギー源としてグルコースを使用しています。ヒトにおける糖輸送体は主にGLUT (Glucose Transporter)、SGLT (Sodium-Glucose coTransporter)、SWEET (Sugars Will Eventually be Exported Transporter) の三種類が報告されていますが、正常組織の分布と比べ、癌細胞ではグルコース輸送の増加が認められ、発現が増加する糖輸送体の種類としては、GLUT1、GLUT3、SGLT1、SGLT2が知られています。大腸癌における糖輸送体の発現に関しては報告に乏しく、これらの糖輸送体が新たな治療ターゲットの可能性あります。そこで我々は、大腸癌における糖輸送体の発現と癌の進展との関わりについて、免疫組織学的検討を行い、大腸癌における糖輸送体の発現状況を明らかにし、糖輸送体の発現状況と癌の進行度や治療抵抗性などの相関について明らかにすることで、大腸癌における新たな治療ターゲットとなる可能性を模索します。

本研究では、北大病院で過去に大腸癌の手術を行い、保管している約800症例のTissue bankのヒト大腸癌組織を用いて、糖輸送体を免疫染色し、それぞれの発現状況を臨床所見や免疫組織学的所見と比較検討します。また、大腸癌の細胞株を用いて、定常状態と抗がん剤の曝露下における糖輸送体の発現や糖取り込み能の比較検討を行い、抗癌剤の耐性と糖輸送体の関係を検証していきます。また、抗SGLT2阻害薬の抗がん剤との併用効果も検証していく予定です。



和久井洋佑 (2016年卒)

## 転移性大腸癌における原発巣切除による免疫状態変化と予後に関する検討

大腸癌において腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) や、腫瘍関連マクロファージ (TAM) など癌微小環境 (TME) や、末梢血中リンパ球/単球比 (LMR) など末梢血バイオマーカーと予後との関連が報告されています。一方でステージIV切除不能大腸癌における原発巣切除が生命予後に与える影響については論議的である中、先行研究 (自017-0004) 「切除不能転移性大腸癌における原発巣切除の意義に関する探索的臨床研究」では、原発巣切除により生命予後が延長する症例が存在し、原発巣切除によりLMRの術後増加する症例は減少する症例より予後が良い事を示しています。この中で、LMR増加例では減少例と比較しCD8+リンパ球/CD163+マクロファージ比が小さく、TMEが異なる可能性を報告しています。

今回はトランスクリプトーム解析によりTMEのRNA発現量を網羅的に解析することで、TMEのより詳細な検討を行うことを目的としています。例えばトランスクリプトーム解析を用いた胃がん腫瘍組織のTMEと末梢血バイオマーカーの1つである末梢血好中球/リンパ球比(NLR)との相関が報告されています。しかし、大腸癌におけるLMRとTMEとの関連については報告が乏しく、新規の知見が得られる可能性があります。

切除不能転移性大腸癌の姑息的原発巣切除術前の末梢血LMR高値例と低値例、あるいは術前後でLMRが増加する症例と減少する症例を比較し、原発巣組織におけるTMEの免疫学的差異を究明する事を目指します。

