

Synergy of oral recombinant methioninase (rMETase) and 5-fluorouracil on poorly differentiated gastric cancer

(低分化型胃癌に対するフッ化ピリミジン薬治療におけるメチオニン分解酵素の相乗効果の検証)

三 宅 益 代 (平成21年卒)

【背景と目的】

低分化型胃癌は急速に進行するため予後不良であり、新たな治療戦略の開発が期待されている。メチオニンはタンパク質合成、DNAのメチル化およびポリアミン合成など、哺乳類代謝において多くの役割を担う必須アミノ酸である。ヒト悪性腫瘍細胞は正常細胞に比してメチオニン依存性が高く、メチオニン欠乏状態は悪性腫瘍細胞にのみ増殖能の低下をもたらす。メチオニン制限は抗癌剤治療や免疫チェックポイント阻害薬との相乗効果を示すことも報告されており、新たな癌治療法として期待される。本研究では、メチオニン分解酵素 (rMETase) の低分化型胃癌における細胞周期への影響や、腫瘍増殖抑制効果をin vitro、in vivoで検証する。

【方法】

3種類の低分化型胃癌細胞株 (NUGC3, NUGC4, MKN45) を用いて、5-fluorouracil (5-FU)、メチオニン分解酵素であるrecombinant methioninase (rMETase) の細胞増殖阻害作用をin vitroで検証した。また、細胞周期モニタリングベクターのFUCCIを導入したMKN45細胞を用いて、通常培養群、rMETase群 (0.25 Units/ml, 0.5 Units/ml) の3群を作成し、培養24時間後、48時間後の細胞周期を観察し比較検討した。続いて、MKN45を用いてヌードマウス皮下腫瘍モデルを作成し、control群、5-FU群、rMETase群、5-FU+rMETase群 (各群 n = 6) に無作為割付し、腫瘍増殖抑制効果をin vivoで検証した。各群の切除検体を用いて腫瘍細胞壊死範囲の計測や Ki-67発現を評価し比較検討した。

【結果】

NUGC3, NUGC4, MKN45に対する5-FUのIC50 ($\mu\text{g/ml}$) はそれぞれ 1.18 ± 0.21 , 1.33 ± 0.22 , 2.21 ± 0.53 , rMETaseのIC50 (units/ml) はそれぞれ 0.24 ± 0.05 , 0.19 ± 0.06 , 0.25 ± 0.07 であった。FUCCIイメージングでは、0.25 Units/ml, 0.5 Units/mlの2種類のrMETase濃度で培養したMKN45細胞の細胞周期は、通常の培養液で培養した群と比較すると培養24時間後、48時間後ともにG0/G1からS/G2/M期へ有意に細胞周期が誘導されていた。マウス皮下腫瘍モデルを用いた検討では5-FU群、rMETase群はcontrol群に比して有意に腫瘍増殖を抑制した ($p = 0.044$, $p = 0.044$)。5-FU+rMETase群は、5-FU群、rMETase群に比して有意な腫瘍増殖抑制効果を認めた ($p = 0.044$, $p = 0.044$)。組織学的には5-FU+rMETase群はcontrol群、5-FU群に比して腫瘍壊死領域の有意な増加を認めた ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。免疫組織学的染色では、5-FU+rMETase群はcontrol群、5-FU群と比較して有意にKi-67陽性細胞数の減少を認めた ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。

【結語】

rMETaseは単剤、化学療法との併用ともに有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。rMETaseを用いたメチオニン制限は低分化型胃癌に対する新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。

Elucidating colorectal cancer-associated bacteria through profiling of minimally perturbed tissue-associated microbiota (組織関連微生物叢のプロファイリングによる大腸癌関連細菌の解明)

福岡宏倫 (平成22年卒)

【背景・目的】

大腸癌 (CRC) 患者の組織関連微生物叢に関する現在の研究では、一般的にサンプリング前に腸管洗浄を行う。しかし、腸管前処置は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、腸管前処置による腸内細菌叢の多様性と組成の短期的な変化は、消化管微生物叢研究において交絡効果をもたらすことが示されている。本研究の目的は、術前腸管前処置を行わずに大腸切除を受けた患者の腫瘍および隣接する正常大腸粘膜組織の粘膜微生物叢をプロファイリングすることにより、CRC関連細菌を同定する可能性を評価した。

【方法】

2019年10月から2021年3月の間に横浜市立大学附属病院でCRCと診断され腸管洗浄液を飲用せずに大腸切除術を受けた11人の患者を対象とした。癌組織と正常粘膜組織を採取し、16S rRNA遺伝子のV4超可変領域のAmplification sequencingと濃縮培養後のShotgun metagenome sequencingを行った。

【結果】

16S rRNA遺伝子のV4領域の塩基配列が決定され、*Firmicutes*、*Bacteroidota*、*Proteobacteria*、および*Actinobacteriota*が優勢な微生物叢組成が明らかになった。 α 多様性は患者間で異なるが、微生物叢の腫瘍の有無では多様性と有意な関連を示さなかった。被験者をマッチさせた癌部/非癌部の微生物叢解析では、患者間で様々な非類似性が示された。一部の患者では、腫瘍内微生物叢が腫瘍外微生物叢と比較して特徴的であった。特に、*Leptotrichia*、*Streptococcus*、*Fusobacterium*のような属が腫瘍部で濃縮された。この研究により、これまで培養されていなかった種が同定され、腫瘍部位近傍での濃縮/欠乏パターンが局在化し、特定の微生物分類群の部位特異的性質が強調された。Shotgun metagenome sequencingにより、115の中～高品質のMetagenome Assembled Genomes (MAG) が得られ、先に取得した16S rRNA遺伝子の情報とリンクさせると、*Gemella morbillorum*や*Peptostreptococcus stomatis*、"*Fusobacterium_A ulcerans_A*"など、腫瘍部位に濃縮されたゲノムが同定された。いくつかのMAGは未培養微生物に特有の分類群であり、大腸がんにおける潜在的な役割を示していた。

【結語】

腸管洗浄を行わないCRC検体を用いて、大腸癌組織と正常粘膜組織を比較した結果、大腸癌組織で濃縮するいくつかの細菌種を同定することができた。

Inflammatory bowel disease-specific findings are common morphological changes in the ileal pouch with ulcerative colitis.

(潰瘍性大腸炎における回腸嚢内外の形態変化と相関関係の研究)

鳥谷 建一郎 (平成25年卒)

【背景・目的】

回腸嚢は回腸を袋状に折りたたみ作成する便の貯留を行う直腸の代替として使用される臓器で、大腸全摘後の潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis ; UC) 患者の生活の質を改善したが、回腸嚢炎という回腸嚢内に発生する炎症が約半数の患者で経験される。回腸嚢炎はUCの人工肛門や非IBD患者の回腸嚢で少ないことから、便の停滞と炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease ; IBD) の再発が関与していると考えられているが、なぜUC患者の回腸嚢内に多く炎症が存在するかは解明されていない。回腸嚢の内と外の形態の差異を評価し、所見同士の関係性の解明を目的に本研究を計画した。

【方法】

回腸嚢の内視鏡は回腸嚢口側 (AL)、回腸嚢上部 (PP)、回腸嚢下部 (DP) に分けて評価、それぞれの内視鏡画像と生検組織 (HE染色) の形態を評価した。内視鏡の炎症の程度はpouchitis disease activity index (PDAI) endoscopy sub score (ePDAI) で評価を行い、組織の炎症の程度はPDAI histology sub score (hPDAI)、IBD特異的所見はIBD Score (SIBD ; basal plasmacytosis、陰窩の委縮、陰窩の歪み、パネート化生)、大腸化生の程度はColonic metaplasia score (CMS)、杯細胞比は絨毛における杯細胞の比率 (GC ratio) で評価した。

【結果】

<回腸嚢内外の形態学的差>

回腸嚢内 (PP, DP) は回腸嚢外 (AL) と比較してhPDAI ($p<0.001$)、SIBD ($p<0.001$)、CMS ($p<0.001$)、GC ratio ($p<0.001$)、ePDAI ($p<0.001$) が有意に高い結果だった。

<形態学的所見の関係性>

hPDAIはSIBD (Spearman相関係数 $r=0.538$; $p<0.001$)、CMS ($r=0.687$; $p<0.001$)、ePDAI ($r=0.552$; $p<0.001$) はそれぞれ相関関係にあったが、GC ratio ($r=0.175$; $p<0.001$)、回腸嚢使用期間 ($r=-0.057$; $p=0.107$) は相関しなかった。組織の炎症はIBD特異的所見のBasal Plasmacytosisを有する症例で多く見られ (odds ratio [OR] 6.790, $p<0.001$)、Basal Plasmacytosisは陰窩の過形成症例で多く認め (OR3.414, $p<0.001$)、組織炎症の項目の好中球浸潤と陰窩長は相関していた ($r=0.469$; $p<0.001$)。

【結語】

組織学的炎症、大腸化生、杯細胞比、内視鏡の炎症、IBD特異的所見は回腸嚢口側よりも回腸嚢内で多くみられた。組織学的炎症は、IBD特異的所見や大腸化生を伴い、内視鏡の炎症を呈することから、回腸嚢内の炎症はIBDにおける炎症の機序が関与しているかもしれない。

論文奨励賞

※IFは2023年12月時点

金賞 渡邊 純先生 トータルIF 139.9

銀賞 押 正徳先生 トータルIF 45.5

銅賞 福岡宏倫先生 トータルIF 7.3

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

木村安希先生 トータルIF 5.2



渡邊 純（平成13年卒）

この度は論文奨励賞金賞をいただき、誠にありがとうございます。英文論文を執筆するにはかなりの労力と時間がかかります。しかし、諸先輩方が築きあげてこられたこれまでの治療成績、日常臨床で生じたsomething newやclinical questionに対する答えを公表し他の外科医の先生方に還元することによって、自分が直接診察する患者さん以外の多くの患者さんが恩恵を受けられる可能性を秘めています。また、それを多施設共同ランダム化比較試験に発展させることによって、日本のみならず世界に発信するエビデンスを構築することが可能であり、全世界のHealth Promotionに寄与できるという非常に夢のあることだと思っています。それが論文執筆に対するmotivationとなります。今回、進行再発大腸癌の1次治療に関するPhase III試験をJAMA誌に、直腸癌手術の近赤外光観察による血流評価に関するPhase III試験をAnnals of Surgery誌にpublishさせていただくことができました。いずれも世界初のエビデンスとなります。同門会の先生方からの御指導・御支援に心より感謝いたします。



押 正徳（平成22年卒）

この度はこのような名誉ある賞を頂き誠にありがとうございます。昨年までと比較し本年度の論文数は減ってしまいましたがAnnals of Surgeryを含めた臨床系雑誌に基礎研究内容の論文がacceptされたことは、これまでclinical relevanceを追い求めた一つの結果としてありがたく受け止めております。また、本年は研究助成金の獲得に注力して参り、7つの財団から頂戴することが出来ました。このような経験ができたことも全て医局の先生方の日々の御指導のお陰であります、心より御礼申し上げます。医療の発展に貢献できるよう、この資金をもとに今後も研究を進めたいと存じます。今後とも御指導御鞭撻の程、宜しくお願い致します。ありがとうございました。



福岡宏倫（平成22年卒）

この度は論文奨励賞銅賞をいただき、誠にありがとうございます。

この1年は、大学院の卒業論文を含む3つの論文がacceptされました。いずれも腸内細菌叢の分野の報告であり、昨年度の代謝物に関する論文と併せて、当教室内では新たな分野の報告でした。このような成果が得られるには4年の歳月がかかりましたが、国立研究機関や企業との関わりが研究を発展させる中で必要であることを感じた歳月でした。このような結果の見えない分野を立案・遂行していくにあたり、研究の許可を出していただきました遠藤教授をはじめ、本研究に携わっていただきました諸先輩方・同僚・後輩の先生方に、この場を借りてあらためて感謝申し上げます。今年度は、これらの成果をもとに科研費を3個取得することができました。微力ではありますが、医局としての研究力のプレゼンスを高めることに貢献でき、有り難く思います。今後も研究の面から、医局の先生方や大学院の先生方の一助となるべく精進してまいります。今後とも御指導・御鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。



木村安希（平成25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。

今回対象となりました論文は附属病院所属時に経験させていただいた貴重な症例をcase reportとして執筆したのになります。予後不良とされている病態において、化学療法と分子標的薬が著効した稀な症例であり、今回の経験はぜひ英文でと執筆させていただきました。Case reportは2本目になります。はじめは英文論文作成の御作法や投稿の仕方も分からず右往左往しながらでしたが、何とか形にすることができました。論文を執筆するにあたり御指導いただいた乳腺チームの先生方にこの場を借りて感謝申し上げます。今後はこの経験を生かして、臨床研究での論文作成ができればと考えております。

これからも臨床・研究に精進してまいりますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

藤井正一先生 (S63卒) 湘南鎌倉総合病院

第7回 (令和4年度) Best Reviewer Award

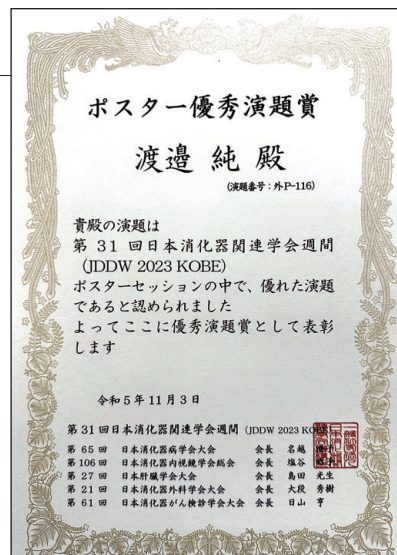
日本外科学会英文誌Surgery Todayに投稿された論文に対しより多くの査読をした査読者に対して



渡邊 純先生 (H13卒) 市民総合医療センター

JDDW2023KOBE ポスター優秀演題賞

「直腸癌腹腔鏡下手術における一時的回腸人工肛門造設に対する癒着防止材の術者の多面的作業負荷軽減に関する多施設共同ランダム化比較試験」



山本晋也先生 (H16卒) 横浜労災病院

日本乳房オンコプラステックサージェリー学会
2022年度最優秀論文賞

「皮膚温存乳房全切除術または乳頭乳輪温存乳房全切除術における一次再建後の局所再発の検討」



押 正徳先生 (H22卒) 消化器・腫瘍外科学

第123回日本外科学会定期学術集会 Young Investigator's Award

「AYA世代乳癌における
臨床病理学的・生物学的特徴の検討」



第32回日本がん転移学会学術総会
The Young Investigator Award

第32回日本がん転移学会学術総会 The Young Investigator Award

「遺伝子発現データを用いた胃癌における
EMTの臨床学的意義の検討」

JDDW2023KOBE 若手奨励賞・ポスター優秀演題賞

「トランスクリプトミックデータを用いた胃癌における
上皮間葉転換の臨床学的意義の検討」



JDDW2023KOBE
若手奨励賞

JDDW2023KOBE
ポスター優秀演題賞

第68回国際外科学会日本部会総会 The Young Investigator Award

「Adolescent & young adult patients with breast
cancer has worse outcome and specific biological
features compared to other age groups」

第61回日本癌治療学会学術集会 優秀演題賞

「AYA世代ER陽性HER2陰性乳癌における
臨床学的・病理学的特徴の検討」



第61回日本癌治療学会学術集会
優秀演題賞

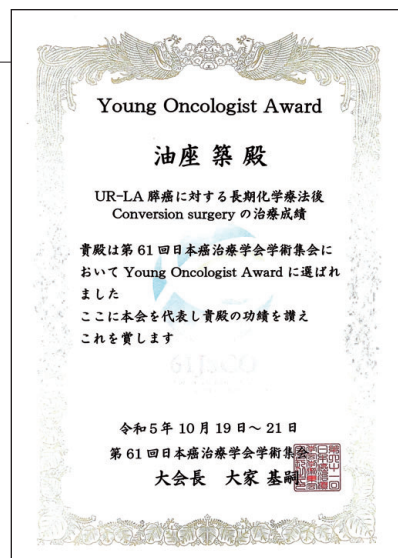
Tapei international breast cancer symposium 2023 Invitation & Travel Grant

「Luminal breast cancer in adolescent & young adult has a poor
patient outcome and specific biology compared to other generations」

油 座 築 先生 (H24卒) 消化器・腫瘍外科学

第61回日本癌治療学会学術集会 Young Oncologist Award

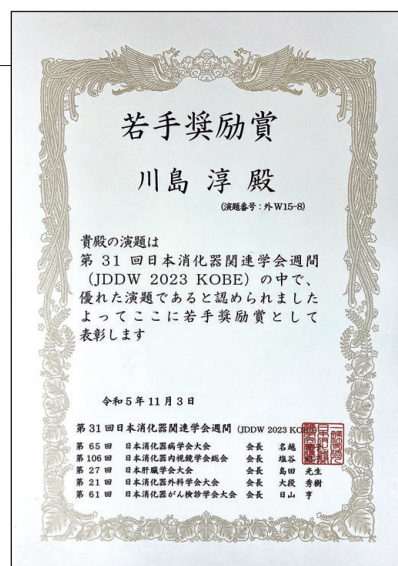
「UR-LA腺癌に対する長期化学療法後Conversion surgeryの治療成績」



川 島 淳 先生 (H29卒) 市民総合医療センター

JDDW2023KOBE 若手奨励賞

「右側結腸癌に対するロボット支援下手術の短期成績」



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－2023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	小澤真由美	大腸癌における硫黄代謝物に関する研究
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
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	腸内マイクロバイオーーム制御による次世代創薬技術の開発／課題1 (1)：リバーストランスレーショナル創薬に向けた包括的マイクロバイオーーム制御基盤技術開発ーマイクロバイオーーム創薬エコシステム構築に向けてー

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
横浜総合医学振興財団 「がん研究助成」助成金	山田 顕光	エストロゲン受容体陽性乳癌における乳癌幹細胞と晩期再発に関する探索的研究
横浜学術教育振興財団 「研究助成」	押 正徳	血液中RNAによる乳癌化学療法副作用予測因子に関する探索的研究
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
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
文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	渡邊 純	エンハンサー解析手法を用いた大腸癌リンパ節転移の有無による原発巣の差異の解明
文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)	成井 一隆	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