

研究助成 2018－がん領域－

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	熊本大学医学部附属病院 消化器癌先端治療開発学・特任准教授
氏 名	石本 崇胤
研 究 テーマ	スキルス胃癌腹膜播種を促進する癌－ストローマ細胞間ネットワーク機序の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

<研究の目的>

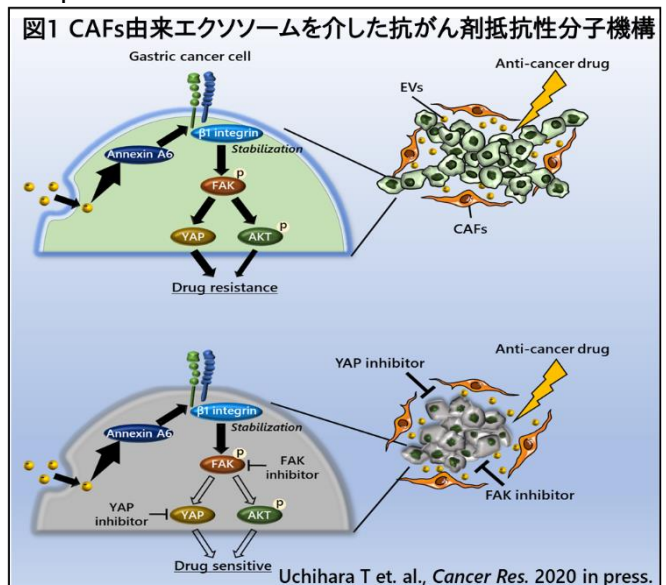
スキルス胃癌は、腫瘍間質（ストローマ）成分が豊富なため周囲微小環境から常に影響を受けていることが知られている。さらに腹膜播種転移を来した結節内も線維化が著明であり線維芽細胞（**Cancer Associated Fibroblasts: CAFs**）などの間質細胞との相互作用が強い。本研究の目的は、腹膜播種を伴うスキルス胃癌において、癌－ストローマ細胞ネットワークの分子メカニズムについてシングルセルプロテオミクス解析技術を用いて明らかにすることである。

<研究手法>

- 1、ヒトがん性腹水の成分解析
- 2、ヒトがん性腹水の細胞分画解析・活性化シグナル解析
- 3、抗がん剤抵抗性に関わる CAF エクソソーム内因子の同定
- 4、胃癌細胞と CAFs を用いた腹膜播種マウスモデル

<研究成果>

- ◆ 現在までに 28 症例の胃がん性腹水サンプルを用いて、LC-MS/MS による網羅的なプロテオミクスを実施している。その結果、肝硬変由来の腹水と比較してがん性腹水において特異的に発現が高い細胞外マトリックスタンパク質を同定している。（unpublished data）
- ◆ 同時に、マスサイトメトリーを用いたシングルセルプロテオミクスを実施し、がん性腹水中の mesenchymal cell 分画において、老化関連分泌形質 (SASP) を呈する P16 high/IL-6 high の細胞群が存在することを確認している。（unpublished data）
- ◆ CAFs および胃がん細胞由来エクソソームの網羅的プロテオミクスをおこなった結果、CAFs 由来エクソソーム特異的に Annexin A6 タンパク質が発現することを明らかにした。Annexin A6 は胃がん組織内においても腫瘍間質のみで発現することを確認している。さらに CAFs 由来エクソソームに含有される Annexin A6 は胃がん細胞のインテグリンβ1 タンパク質を細胞膜上に安定化させることで、細胞内で FAK-YAP シグナルを活性化し、マトリックス環境下において抗がん剤抵抗性を促進する。という新しい知見を見出し、**Cancer Research** 誌に発表した（図 1）。



研究助成 2018 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	熊本大学医学部附属病院 消化器癌先端治療開発学・特任准教授
氏	名	石本 崇胤

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Bu L, Baba H, Yasuda T, Uchihara T, <u>Ishimoto T (As corresponding author)</u> . Functional diversity of cancer-associated fibroblasts in modulating drug resistance. <i>Cancer Sci.</i> 2020 Oct;111(10):3468-3477.
2	Uchihara T, Miyake K, Yonemura A, Komohara Y, Itoyama R, Koiwa M, Yasuda T, Arima K, Harada K, Eto K, Hayashi H, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Yoshida N, Yashiro M, Masuda M, Ajani J, Tan P, Baba H, <u>Ishimoto T (As corresponding author)</u> . Annexin A6 in Extracellular Vesicles from Cancer-Associated Fibroblasts Induces FAK-YAP Activation by Stabilizing β 1 Integrin and Enhances Drug Resistance. <i>Cancer Res</i> , 2020; Aug 15;80(16):3222-3235.
3	Bu L, Baba H, Yoshida N, Miyake K, Yasuda T, Uchihara T, Tan P, <u>Ishimoto T (As corresponding author)</u> . Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. <i>Oncogene</i> . 2019 Jun;38(25):4887-4901.
4	Arima K, Ohmuraya M, Miyake K, Koiwa M, Uchihara T, Izumi D, Gao F, Yonemura A, Bu L, Okabe H, Imai K, Hashimoto D, Baba Y, Chikamoto A, Yamashita YI, Furukawa T, Araki K, Baba H, <u>Ishimoto T (As corresponding author)</u> . Inhibition of 15-PGDH causes <i>Kras</i> -driven tumor expansion through prostaglandin E2-ALDH1 signaling in the pancreas. <i>Oncogene</i> 2019 Feb;38(8):1211-1224.
5	Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, Koga Y, Kiyozumi Y, Eto K, Hiyoshi Y, <u>Ishimoto T</u> , Iwagami S, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Komohara Y, Ajani JA, Baba H*. Can PD-L1 expression evaluated by biopsy sample accurately reflect its expression in the whole tumour in gastric cancer? <i>Br J Cancer</i> . 2019 Jul;121(3):278-280.
6	Izumi D, Toden S, Ureta E, <u>Ishimoto T</u> , Baba H, Goel A*. TIAM1 promotes chemoresistance and tumor invasiveness in colorectal cancer. <i>Cell Death Dis</i> . 2019 Mar 19;10(4):267.
7	Izumi D, Gao F, Toden S, Sonohara F, Kanda M, <u>Ishimoto T</u> , Kodera Y, Wang X, Baba H, Goel A*. A genomewide transcriptomic approach identifies a novel gene expression signature for the detection of lymph node metastasis in patients with early stage gastric cancer. <i>EBioMedicine</i> . 2019 Feb 13.
8	Tsukamoto M, Imai K, <u>Ishimoto T</u> , Komohara Y, Yamashita YI, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, Kitano Y, Miyata T, Arima K, Okabe H, Baba Y, Chikamoto A, Ishiko T, Hirota M, Baba H*. PD-L1 expression enhancement by infiltrating macrophage-derived tumor necrosis factor- α leads to poor pancreatic cancer prognosis. <i>Cancer Sci</i> . 2019 Jan;110(1):310-320.

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年3月15日 (COVID19のため web開催)	石本 崇胤 、内原智幸、Patrick Tan、馬場秀夫: FAK inhibitor attenuates the drug resistance enhanced by tumor microenvironment in gastric cancer 第92回日本胃癌学会(パネルディスカッション)
2	2 th December, 2019	Takatsugu Ishimoto : Gastric CAFs maintain SASP through epigenetic histone modification and enhance peritoneal dissemination. Joint Seminar “Kumamoto-Mahidol (Siriraj)-Khon Kaen Universities”
3	2019年11月8日	石本 崇胤 、三宅 慧輔、米村 敦子、安田 忠仁、伊東山 瑠美、内原智幸、馬場 祥史、吉田 直矢、馬場 秀夫: 腫瘍間質に依存する diffuse-type 胃がん浸潤性増殖機構の解明 第30回消化器癌発生学会(理事長直轄プロジェクト)
4	2019年3月15日	石本 崇胤 、内原 智幸、江藤 弘二郎、長井 洋平、岩槻 政晃、岩上 志朗、馬場 祥史、吉田 直矢、馬場 秀夫: 腫瘍微小環境からのエクソソーム内 AnnexinA6 は胃癌細胞の Integrin/FAK シグナル活性化を介して薬剤抵抗性を促進する 第52回制癌剤適応研究会(シンポジウム)
5	25 th January, 2019	Takatsugu Ishimoto : The role of extracellular vesicles derived from cancer-associated fibroblasts on drug-resistance in gastric cancer KAIST-KU Joint Symposium
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination. Cell Reports (Under Major Revision)