

The Japanese Association for Metastasis Research

NEWSLETTER Vol. 63

第33回 学術集会のご案内
第34回 学術集会のご案内
寄稿 片岡 寛章 功労会員
(宮崎大学 理事・副学長)
中山 淳 功労会員
(信州大学名誉教授)
福島 剛 新理事
(宮崎大学医学部 病理学講座)
研究奨励賞募集案内
女性研究者がん転移研究グラント賞募集案内
役員名簿 変更届



日本がん転移学会

URL : <http://jamr.umin.ac.jp>

第33回日本がん転移学会学術集会/総会の案内

会 期 : 2024年6月27日 (木) ~28日 (金)

会 場 : 奈良春日野国際フォーラム (奈良公園内)

テーマ : がん転移研究の未来予想図

【プログラム概要】

●シンポジウム

1. 発癌～転移と血管研究の未来予想図
2. がんゲノム診療の未来予想図
3. 癌創薬研究の未来予想図

●ワークショップ(口演)、ポスターセッション

- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| 1. 発癌～転移と微小環境 | 2. 発癌～転移の分子基盤と細胞特性 |
| 3. 発癌～転移とバイオマーカー | 4. 発癌～転移の実験モデル |
| 5. 発癌～転移のtranslational research | 6. 発癌～転移の予防・診断と集学的治療 |
| 7. 発癌～転移とがん免疫 | 8. 発癌～転移と薬剤・放射線耐性 |
| 9. 興味ある症例 | |

【第33回学術集会/総会事務局】

会長 吉治 仁志 (奈良県立医科大学 消化器・代謝内科/第三内科)

〒634-8522 橿原市四条町840

(Tel:0744-22-3051 Fax : 0744-24-7122)

運営事務局: 日本コンベンションサービス株式会社 神戸支社

〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1 神戸国際交流会館 6 階

TEL 078-303-1101 FAX : 078-303-3760

ホームページ <https://site.convention.co.jp/jamr2024/>

E-mail: jamr2024@convention.co.jp

寄稿 1：私の癌転移研究

片岡 寛章 功労会員（宮崎大学 理事・副学長）

私は昨年3月末、長くお世話になった宮崎大学医学部病理学教室を定年となりました。この度は、日本がん転移学会より功労会員に推戴して頂き心より御礼申し上げます。学会事務局より寄稿の依頼を頂きましたので、私の拙い研究の一端を紹介させていただきます。

昨年末頃、Physiological Genomicsというジャーナルの“The curious case of the Lemon Frost geckos”という記事（PMID: 37642275）が目にとまりました。愛玩用のヤモリ属であるヒョウモントカゲモドキ（レオパ）のブリーダーが交配により2012年に作成したきれいなレモン色模様を有する系統の顛末を書いた記事でした。この系統では高率に表皮色素性腫瘍が発生し、肝臓その他に必ず転移するというのです。黒い腫瘍ではないのですが、人でいえばさしずめメラノーマといったところでしょうか。ヤモリを実験動物と考えるかどうかはさておき、高転移性腫瘍の動物モデルはあまり無いのです。記事によると、原因遺伝子は2021年に米国の研究者によって変異Spint1遺伝子と特定されたそうです（PLoS Genet 17:e1009580）。変異による失活です。

Spint1遺伝子は種を超えて保存されており、実はヒトSPINT1遺伝子がコードするHAI-1（HGF activator inhibitor-1）/SPINT1（Serine peptidase inhibitor, Kunitz type 1）の機能解析と癌転移抑制への応用は私の主要研究テーマの一つでした。1型膜貫通グニッツ型セリンプロテアーゼインヒビターであります。この研究を開始した90年代の終わり頃は、細胞膜結合型MMPであるMT1-MMPの研究が一世を風靡していました。佐藤 博先生と清木元治先生らによる素晴らしい論文を読み、癌細胞膜上でのプロテオリシスの理解とその制御が転移抑制研究に大切だと思いました。そこで、膜結合プロテアーゼインヒビターであるHAI-1に飛びついた訳です。

培養癌細胞での解析で、HAI-1が浸潤・転移やEMTを抑制し、またその名の通りHGF活性化プロテアーゼを阻害することでMET受容体シグナルの抑制因子としても振る舞うことは分かりました。しかし免疫染色で調べた限り、HAI-1は人体のほぼすべての上皮の細胞膜上に発現しており、生理機能は全く不明でした。そこで、もう20年以上前になりますが、ノックアウト（KO）マウスを作成したのが迷走の始まりです。苦労して作成したものの、胎盤絨毛（ラビリンス）形成不全で胎生致死となってしまいました。これでは癌研究には使えないと考え、胎盤は野生型で胎仔ではHAI-1が欠失しているキメラマウスを作成したところ、無事に生まれてはきました。しかし今度は生直後より皮膚の角化異常と透過性亢進が生じ、わずか2週間ですべて死んでしまったのです。これらを報告し途方にくれていたところ、米国NIHの研究者たちが、我々が観察した現象はHAI-1欠損に伴う2型膜貫通セリンプロテアーゼ群の暴走で説明できることを示し、ようやくHAI-1の生体内機能の一端が明らかになりました。その後、条件付きHAI-1（Spint1）KOマウスをようやく作成し、癌抑制遺伝子としてのSpint1の役割を報告したのですが、ヒトの癌ではSPINT1遺伝子変異が問題になる症例がほぼ無かったことから、研究者のHAI-1への興味があまり広がらなかったことが残念です。実際のところは、ヒト癌細胞におけるHAI-1機能不全は細胞膜上からの切り出し亢進が一番大きな原因と考えています。たとえmRNA量としては維持されていても、細胞膜上のHAI-1が失われた癌の症例は浸潤性で予後が悪いことを見出しています。

ヤモリの話に戻りますが、米国でのシンポジウムでSPINT1遺伝子変異による遺伝性発癌について質問があり、ゼブラフィッシュではそのような例があるが、ヒトでは報告されておらず、また本遺伝子の異常は流産の原因となるかもしれないなどと答えていたところ、上記のヤモリのケースを教えてくれた（と思われる）研究者がいました。（と思われる）と書いたのは残念ながら私はgecko（ヤモリ）という単語を知らずその時は理解できなかったからで、後日思い当たった次第です。ところで、HAI-1の類似タンパクとしてHAI-2（SPINT2）があります。やはり上皮細胞に広範に発現しています。こちらもKOマウスは胎生致死であるため、条件付きKOマウスを作成して生後に全身のHAI-2を欠失させてみました。すると腸上皮細胞だけが広範に剥脱して、わずか数日でマウスは死んでしまったのです。腸管組織標本を見ながら、あまりに激変に茫然とした

ことを覚えています。なおSPINT2遺伝子の先天性変異は報告されており、予後不良の新生児重症下痢を発症します。

固形癌の転移抑制を夢見てHAI-1 (SPINT1) やHAI-2 (SPINT2) の研究を行いました、残念ながらこれらの機能ドメインを基にした創薬には辿り着けませんでした。ただ一連の研究で明らかにしたこれら膜型インヒビターの役割は、「新たな上皮完全性維持機構」として世界に提唱できたと考えています。

私にとってがん転移学会は、転移研究のフロンタラインを学ばせていただくと同時に、固形がん克服の原点をいつも再認識する場でした。本学会の更なる発展を期待しています。

寄稿2：日本がん転移学会への御礼

中山 淳 功労会員

(北アルプス医療センターあづみ病院病理診断科臨床顧問・信州大学名誉教授)

この度は日本がん転移学会の功労会員に推戴して頂き、誠にありがとうございました。とても光栄に存じます。関係並びに会員の皆様に心より御礼を申し上げます。

私はこれまで主として胃癌発生における胃腺粘液糖鎖の役割を解明すべく研究を行ってまいりました。胃粘液は胃粘膜の表層粘液細胞から分泌される表層粘液と、副細胞や幽門腺細胞から分泌される腺粘液の2種類に分類されます。腺粘液はムチンコア蛋白質であるMUC6に、その側鎖として糖鎖の非還元末端に・1,4結合したN-アセチルグルコサミン(・GlcNAc)を有するO-グリカンが結合した糖蛋白質を含んでいます。胃腺粘液糖鎖である・GlcNAcは、生体内において胃の腺粘液以外には十二指腸粘膜のブルネル腺細胞にしか存在しないことから、きわめてユニークな糖鎖といえます。私達は・GlcNAcの機能解明を目指し、先ず発現クローニング法により・GlcNAcの生合成に関わる糖転移酵素である・1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素(・4GnT)のcDNAを単離しました(Nakayama et al, Proc Natl Acad Sci USA 96, 8991-8996, 1999)。次に、このcDNAを用いることで・GlcNAcが胃癌の原因菌であるピロリ菌の増殖を抑えることを明らかにしました(Kawakubo et al, Science 305, 1003-1006, 2004)。また、A4gnt遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作出し、このマウスでは・GlcNAcが完全に消失すると同時に、加齢とともに胃粘膜の幽門部に分化型癌が自然発生することを示し、・GlcNAcが胃分化型癌のtumor suppressorとして働くことを明らかにしました(Karasawa et al, J Clin Invest 122, 923-934, 2012)。

この様に、私は「がん研究」に携わっていた経緯から、2013年に信州大学大学院医学研究科疾患予防医科学系専攻分子腫瘍学講座教授の谷口俊一郎先生(現、本学会名誉会員・信州大学名誉教授)から本学会をご紹介いただきました。このことが、私が本学会に入会した切っ掛けです。そして、丁度その年に谷口先生は松本市で第22回日本がん転移学会学術集会・総会の会長をお務めになられました。その時に「山極勝三郎博士 生誕150周年記念シンポジウム」と題する市民公開講座で講演させて頂いたのが私の本学会における最初の発表です。

それ以来、私の以前の所属先である信州大学医学部分子病理学教室では藤井千文先生が中心となって、がん転移における・GlcNAcの役割に関する研究成果を本学会で発表させて頂きました。この会に出席して感じたことは、とにかくat homeな雰囲気、とても建設的なコメントを頂けたことです。このことは、その後の研究の方向性を考える上で、とても貴重な財産となりました。そして私達は、1) 胃癌培養細胞株AGSやMKN7に異所性発現させた・GlcNAcはMUC1と結合し、MUC1下流のシグナル伝達を抑えることで胃癌細胞の増殖能、運動能、浸潤能を減弱させること(Fujii et al, Cancer Sci 113, 3852-3863, 2022)、2) 膵癌培養細胞株MIA PaCa-2とPANC-1に・GlcNAcとMUC6を異所性に共発現させると、・GlcNAcはMUC6と共にこれら膵癌細胞で内在性に発現しているTFF2と複合体を形成することにより、膵癌細胞の運動能や浸潤能を抑えること

(Yuki et al, Cancer Sci 113, 576-586, 2022)等を示し、・GlcNAcは胃癌だけでなく膵癌においてもその悪性度を制御していることを明らかにしました。

この様に、・GlcNAcに焦点を当てながら、「がん研究」から「がん転移研究」へと展開することができたことは本当に幸運であったと思っています。研究成果を発表する機会を与えていただいた本学会に、この場をお借りして心より御礼を申し上げます。

末筆になりますが、本学会の益々のご発展を心より祈念しております。

寄稿3：病理学的重要性、再び

福島 剛 新理事（宮崎大学 病理学講座）

面白い文章を書く自信がないため先延ばしにしていたところ、長谷川さんから〆切を過ぎていますと怒られ、自分の専門分野である病理学について書くしかないことに思い至りました。書きかけて、ふと心配になり、過去のニューズレターをチェックしたところ、すでに松浦成昭先生が「病理学的重要性」の表題で寄稿しておられました（Vol. 41、2013年）。その焼き直しになってしまうのですが、引用も交えて、書かせていただきます。

病理学は、その名前の通り、病気（Pathos）の理（ことわり）を学ぶ学問です。人体解剖の解析に始まり、顕微鏡の出現と共に、形態から病的状態とそれに対する生体の反応の機序を追究する病理学がドイツで発達しました。それを基礎として、戦後、実践的な外科（診断）病理学がアメリカを中心に発達し、現代の病理学が形成されています。この実践的な外科病理学が、多くの人の病理医のイメージに近いのではないかと思います。実際、現在の日本の病理医を目指す人達も、やや実践志向に偏っているように感じます。

形態からがんを診断することについては、松浦先生が秀逸な例えを書いておられます。

・・・細胞を見て、がんを病理診断するのは、人の顔を見て「お前は悪い顔をしているから悪性だ」「君はきれいな顔をしているから良性ね」というような所があります。当然ながら「おとなしそうな顔をして悪い奴」も世の中にはいるので、それをちゃんと見分けられるのかという疑問が寄せられます。また、どこかから悪性と決めても必ず境目というのがありますので、病理医によって良悪性の基準が微妙に異なり、「いい加減な学問だ」というそしりも時として寄せられます。しかし、皆さんも暴力団員と接すると、入れ墨があるとかという見た目の「形」に加えて、口のきき方から「この人はおかしいな」と感じるというのが一般的だと思います。さらに他人の家に勝手に押し入ったり、人を桐喝したり、殴ったりする姿をみると「やはりこの人は悪人」だと判断します。病理学の形態というのは細胞の振舞いや周囲とのやりとりも含めたものですので、単に写真だけ見て判断するのとは違います。・・・

この中で書かれているのは、形態だけから良悪を判断することの難しさと共に、病理医が判断する形態は「がん細胞の見た目」だけではなく、生体の反応を含めた組織の有り様であることです。有名なHanahanとWeinbergの総説のfigureの真ん中に、がん細胞だけのクラスターではなく、血管内皮細胞、線維芽細胞、免疫細胞を含めたがん組織が描かれていることにも繋がる慧眼だと思います。

細胞の性質はgenotype（遺伝子型）とphenotype（表現型）に切り分けて解析されます。形態はphenotypeの最も分かり易い要素ですが、病理医が見るべきなのは、単なる形態だけではなく、がん細胞と間質細胞の相互作用を含めた、phenotypeであることが示唆されます。さらに言えば、phenotypeに表現されている有り様の原因や、それを発揮している細胞の由来を反映するgenotype

まで考察するような病理診断が求められると思います。

技術や知識が進んで、分子生物学で病理診断の答え合わせが出来る場合もあり、さらにWHOの疾患分類に遺伝子名が入る時代になってきました。次世代シーケンスを用いたゲノム医療が臨床に実装されるようになり、ともすると、遺伝子配列がわかれば疾患分類や診断が出来るように思われがちです。しかし、ヒトゲノム計画が完了してヒトの基本的な遺伝子配列が解読されても生体现象や病気の全てが解明されなかったことから、genotypeのみでがんが解決されないことは明らかです。逆に、genotypeで分類でき、予後が変わらない病態を、結果として表れた形態の違いにこだわって無理に異なる疾患に分けることに価値がない場合もあります。やはり、genotype、phenotype両面、相互の関係の理解が大切であると思われませんが、病理学はそれを俯瞰して考察するのに絶妙な位置にあります。

松浦先生は、「がんを研究しようという若い方は、是非、顕微鏡を見て、がんの「現場」をしっかりとらえて頂きたいと思います。」と書いておられますが、がん研究者が病理学を学び、顕微鏡観察をすることには、非常に意味があると思います。私たち病理医は、形態分類をゴールにすることなく、その背景にある病態生理や「現場」を見極める洞察力を身につけていきたいと思います。ゲノム時代だからこそ、病理学の重要性、再び。



第34回日本がん転移学会学術集会・総会の案内

会 長 : 山本 浩文 (大阪大学 保健学専攻 機能診断学講座分子病理学)

会 期 : 2025年6月19日(木)～20日(金)

会 場 : 淡路夢舞台国際会議場 (「三ノ宮駅」バス45分)

テーマ : がんプロフェッショナルによる転移のCureとCare

新評議員の申請案内

評議員の任期は3年ですが、第32回理事会・評議員会で随時評議員に選任できることが承認されましたのでお知らせします。

個人評議員の選出条件

- 1) 原則として3年以上本会会員であり、会費を完納していること。
- 2) 本会や関連学会、学術雑誌などですぐれた評価を受けていること。
 - *筆頭あるいは共著の発表を、3回の総会で少なくとも1回行うことを原則とする。
 - *役員の任期は65歳になる年の12月末で終了する。

★ 評議員の年会費は10,000円です。

日本がん転移学会研究奨励賞

<http://jamr.umin.ac.jp/research/index.html>

本賞はすぐれた研究業績を発表した本学会会員若干名に対して、
選考の上、本学会学術集会において授与する

- ・受賞候補業績の範囲は、原則として本学会において発表された業績として、
本学会会員により応募されたものとする。
- ・受賞候補業績は、将来の発展が期待される若手研究者(応募年度の4月1日現在
43歳以下)によるものとする。
- ・研究奨励賞受賞者数は単年度2名程度を原則とする。
- ・研究奨励賞の賞金(奨励研究費)は1件20万円とする。

日本がん転移学会女性研究者がん転移研究グラント賞

<http://jamr.umin.ac.jp/research/05.html>

本賞はがん転移研究の将来の担い手を目指す女性研究者の
キャリアアップを支援することを目的とする。

本賞は日本がん転移学会田中紀子功労会員より寄贈され、
賞状ならびに賞金(研究費)をもってこれにあてる。

- ・応募時点で日本がん転移学会会員であり、助成対象期間中も会員であること
- ・助成対象期間中にがん転移研究に従事する女性研究者であること
- ・女性研究者がん転移研究グラント賞受賞者数は毎年1名程度を原則とする
- ・女性研究者がん転移研究グラント賞の賞金は合計50万円までとする

両賞の募集期間：毎年 4月1日～9月30日

募集要項・申請書等については、事務局までメールでお問い合わせください

◆事務局◆ E-mail: jamr2021-office@umin.ac.jp

事務局からのお願い

会則・役員選定規定につきましてはホームページを参照下さい

日本がん転移学会役員

理事長：	土岐 祐一郎			
会長：	吉治 仁志 (33回)			
副会長：	山本 浩文			
前会長：	海野 倫明			
理事：	瀧口 修司	早川 芳弘	福島 剛	二口 充
	溝上 敦	山本 浩文	大鵬薬品工業(株)	
監事：	井上 正宏	エーザイ(株)		
評議員：	足立 靖	有明 恭平	石井 秀始	泉 浩二
	板野 直樹	伊藤 和幸	稲田 全規	猪原 秀典
	上原 久典	大島 正伸	大塚 英郎	岡田 太
	沖 英次	尾崎 充彦	掛地 吉弘	加藤 靖正
	加藤 幸成	川田 学	神田 光郎	北川 透
	北川 雄光	北台 靖彦	北山 丈二	国安 弘基
	隈元 謙介	五井 孝憲	小泉 桂一	越川 直彦
	粕 雄一郎	堺 隆一	坂本 修一	坂本 毅治
	清水 史郎	下田 将之	園下 将大	高野 重紹
	滝野 隆久	竹内 裕也	竹田 和由	谷口 博昭
	中 紀文	永野 浩昭	西岡 安彦	浜田 淳一
	東 伸昭	藤田 直也	藤原 俊義	藤原 義之
	樋田 京子	星野 大輔	松尾 洋一	三森 功士
	望月 早月	八代 正和	安田 卓司	安本 和生
	矢野 聖二	山口 英樹	山本 博幸	山本 真義
	由井 理洋	横山 省三	渡 公佑	
(アイウエオ順)				
事務局幹事：	大植 雅之			
評議員任期：2022年7月22日～2024年/第33回総会まで（第31-33回） 評議員年会費：10,000円				

日本がん転移学会 名誉会員・功労会員

名誉会員：	愛甲 孝	入村 達郎	太田 哲生	高後 裕
	小林 博	今野 弘之	済木 育夫	佐藤 博
	清水 英次	清木 元治	曾根 三郎	谷口 俊一郎
	田原 榮一	夏越 祥次	新津 洋司郎	宮坂 昌之
	安井 弥	横田 淳	渡辺 寛	
功労会員：	伊藤 壽記	伊東 文生	岡田 保典	小野 真弓
	垣添 忠生	片岡 寛章	神奈木 怜児	久保田 俊一郎
	桑野 信彦	小林 浩	佐治 重豊	清水 暁
	高橋 俊雄	竹之下 誠一	竜田 正晴	田中 紀子
	茶山 一彰	寺田 雅昭	中津川 重一	中森 正二
	中山 淳	西村 行生	宝来 威	細川 真澄男
	松浦 成昭	宮城 妙子	宮崎 香	向田 直史
	森 正樹	矢野 雅彦	矢守 隆夫	渡邊 昌彦

日本がん転移学会 物故役員

物故顧問：	菅野 晴夫	杉村 隆	明渡 均	
物故名誉会員：	佐藤 春郎	末舛 恵一	田中 健蔵	塚越 茂
	鶴尾 隆	螺良 英郎	中村 久也	磨伊 正義
	門田 守人	Isaiah J. Fidler		
物故功労会員：	東 市郎	阿部 薫	尾形 悦郎	北島 政樹
	久保田 哲朗	豊島 久真男	馬場 正三	武藤 徹一郎

日本がん転移学会事務局 宛
Fax : 06-6945-0355

日本がん転移学会連絡用紙

日本がん転移学会会員の種々の変更・退会等の連絡はこの用紙をご利用ください。
会員番号(郵便物の宛名ラベルに印刷してある貴氏名の右下の数字)、並びにご氏名(フリガナ)を明記の上、
変更したい事項をご記入いただき、封書またはFax、E-mailにてご連絡ください。

年 月 日

所属等変更 ・ 退会 届

(上記、どちらかを○で囲んでください)

(フリガナ)		会員番号	
氏 名		生年月日	西暦 年 月 日
勤 務 先	勤務先名称(部所属も記入してください)		
	〒		
	Tel		Fax
	E-mail		
自 宅	〒		
	Tel		Fax
	E-mail		
雑誌等送付先を○で囲んでください。 勤務先 ・ 自宅			
変更年月日 西暦 年 月 日 付で変更します			
退 会 届 西暦 年 月 日 付でもって退会します			
その他			

※個人情報について：会員への連絡、会誌等の発送等、学会活動の目的に限定して利用します。

注) 会計年度は1月1日～12月31日です。

=====

[発行・編集]

日本がん転移学会事務局

Tel/Fax 06-6945-0355 (直通)

E-mail : jamr2021-office@umin.ac.jp

〒541-8567

大阪府中央区大手前3丁目1番69号

大阪国際がんセンター・研究所内

=====

2024. 04