

2024

# 第5回 教育研究成果発表会 実施報告書

2024年11月8日（金）



次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS  
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

# 令和6年度 教育研究成果発表会 実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶	1
2. 開催概要	2
3. 参加者一覧	3
4. 履修生による研究発表の内容	5
発表 1 「微弱電流刺激装置のがん治療への応用を目指した基礎研究」	5
発表 2 「経口脱メチル化剤 OR-2100 はダブルヒットリンパ腫の腫瘍増殖を抑制する」	7
発表 3 「Impact of ramucirumab pharmacokinetics in combination with docetaxel on the efficacy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer」	9
発表 4 「新規遺伝性胃癌の臨床検体を用いた網羅的ゲノム解析」	11
発表 5 「食道扁平上皮癌から樹立した術前化学療法前後のオルガノイドの比較による残存がんの生物学的特徴」	13
発表 6 「IPMN 併存膵癌の発生予測のための遺伝子変異検索」	15
発表 7 「高齢がん患者が治療を選択する時のがん看護専門看護師の支援の実際」	17
5. 研究奨励賞受賞者	19

## 1. ご挨拶

九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 馬場 英司 教授  
(九州大学コーディネーター、北部エリア部会長、幹事コーディネーター)

---

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』の事業として、九州拠点では、令和 5 年度より「次世代の九州がんプロ養成プラン」を実施しており、九州・沖縄の 11 大学が連携して、がん医療の現場で生じる様々な課題に答え得るがん専門医療人材を養成しています。その一環として、各大学ではがんプロ履修生が基礎・臨床研究を行っており、多くの成果を上げてきています。

今回実施いたしました「教育・研究成果発表会」では、九州大学にてハイブリッド形式で開催し、多職種のがんプロ履修生や教員に多数ご参加頂き、7 名のがんプロ履修生および修了生による発表を行いました。

最新のがん医療に関する発表から、看護専門看護師の方による高齢がん患者さんへの支援の実際についてといった多岐に渡る発表があり、研究奨励賞を受賞された 3 名を含め、いずれも素晴らしい研究内容であり、本プランの教育・研究成果を実感する事ができました。また、他大学の教育・研究への取り組みの様子を知る機会となり、今後のより良いがんプロ事業の推進に資するものと思います。

本発表会におきまして、運営にご尽力を頂きました各大学の教員、事務担当の皆様にご心より御礼を申し上げます。

## 2. 開催概要

【日時】令和 6(2024)年 11 月 8 日(金)14:00~16:20

【会場】九州大学病院キャンパス 基礎研究 A 棟 4 階会議室および Zoom(ハイブリッド開催)

### 【プログラム】

(司会)九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍分野 助教 磯部 大地

14:00-14:05 開会挨拶(福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 教授 高松 泰)

14:05-16:00 がんプロ履修生による研究発表

時間	内容
14:05	1. 「微弱電流刺激装置のがん治療への応用を目指した基礎研究」 座長:九州大学 大学院薬学研究院 教授 松永 直哉 演者:九州大学 谷原 智仁 (がん創薬研究薬学コース 博士課程3年)
14:20	2. 「経口脱メチル化剤 OR-2100 はダブルヒットリンパ腫の腫瘍増殖を抑制する」 座長:佐賀大学 医学部附属病院 診療准教授 勝屋 弘雄 演者:佐賀大学 城戸口 啓介 (高度化するがん医療に対応するがん治療専門医育成コース3年)
14:35	3. 「Impact of ramucirumab pharmacokinetics in combination with docetaxel on the efficacy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer」 座長:長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授 芦澤 和人 演者:長崎大学病院 がん診療センター 助教 赤城 和優(令和6年度修了)
14:50	4. 「新規遺伝性胃癌の臨床検体を用いた網羅的ゲノム解析」 座長:熊本大学病院 消化器外科 助教 岡部 弘尚 演者:熊本大学 松本 千尋 (研修医・大学院一体型 がん専門博士養成コース 令和5年度修了) 宮崎県立延岡病院 外科 医師
	休憩(15:05~15:15)
15:15	5. 「食道扁平上皮癌から樹立した術前化学療法前後のオルガノイドの比較による残存がんの生物学的特徴」 座長:大分大学 医学部放射線医学講座 教授 浅山 良樹 演者:大分大学 淵野 貴文(令和5年度修了) (医療法人ウェルビーイング あべ胃腸病内視鏡クリニック 副院長)
15:30	6. 「IPMN併存膵癌の発生予測のための遺伝子変異検索」 座長:鹿児島大学 臨床腫瘍学分野 特例准教授 鈴木 紳介 演者:鹿児島大学 大井 秀之(がんゲノム医療コース博士課程4年)
15:45	7. 「高齢がん患者が治療を選択する時のがん看護専門看護師の支援の実際」 座長:久留米大学 医学部看護学科 教授 桐明 あゆみ 演者:久留米大学 高橋 麻美 (修士課程看護学専攻専門職養成コース 令和6年度修了) 久留米大学医療センター 外来看護師

16:00-16:10 休憩

16:10-16:15 講評・表彰(産業医科大学 参加婦人科学 教授 吉野 潔)

16:15-16:20 閉会挨拶(宮崎大学 医学部臨床腫瘍科 教授 細川 歩)



### 3. 参加者一覧

No	大学名	氏名	所属	身分
1	九州大学	馬場 英司	大学院医学研究院 連携腫瘍学分野	教授
2		磯部 大地	大学院医学研究院 連携腫瘍学分野	助教
3		上原 康輝	大学院医学研究院 病態修復内科学分野	大学院生
4		上野 翔平	大学院医学研究院 病態修復内科学分野	大学院生
5		今嶋 堯志	大学院医学研究院 病態修復内科学分野	大学院生
6		井手 宏二	大学院医学研究院 病態修復内科学分野	大学院生
7		有村 秀孝	大学院医学研究院 保健学部門	教授
8		深野 拓登	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
9		大椋 愁斗	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
10		光島 千稀	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
11		北 健斗	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
12		淵脇 尚哉	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
13		麻生 理沙子	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
14		檜作 響子	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
15		江田 惇哉	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
16		蒲地 夏実	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
17		西澤 直人	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
18		山口 裕輝	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
19		中垣 真優	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
20		矢野 祐二	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
21		大西 匠	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
22		LEE HYOJIN	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
23		田淵 麻央	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
24		野口 昂生	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
25		政木 結衣	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
26		三谷 春馬	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
27		高岸 恵	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
28		佐伯 正信	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
29		松永 直哉	大学院薬学研究院 臨床薬学部門	教授
30		峯 圭佑	薬学府 臨床薬学専攻薬剤学分野	大学院生
31		満尾 泰昭	医系学部等事務部総務課	事務職員
32		栗山 真治	医系学部等事務部総務課	テクニカルスタッフ
33		洞ノ上 真貴	大学院医学研究院 連携腫瘍学分野	テクニカルスタッフ
34	福岡大学	高松 泰	医学部 腫瘍・血液・感染症内科学	教授
35		永森しおり	医学部 腫瘍・血液・感染症内科学	教育技術職員
36	久留米大学	桐明 あゆみ	医学部 看護学科	教授
37	産業医科大学	吉野 潔	参加婦人科学	教授
38		岡本 舞	教務課	事務員
39	佐賀大学	勝屋 弘雄	医学部附属病院 血液・腫瘍内科	診療准教授
40		坂元 妙子	医学部学生課	事務員
41	長崎大学	芦澤 和人	大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学	教授
42		道山 智子	大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学	事務員
43		谷口 寛和	病院がん診療センター	講師
44		福島 文	病院臨床腫瘍科	助教

45		朝野 寛視	呼吸器内科	大学院生
46		林 史子	呼吸器内科	大学院生
47	熊本大学	岡部 弘尚	熊本大学病院 消化器外科	助教
48		谷崎 卓実	消化器外科	大学院生
49	大分大学	浅山 良樹	放射線医学講座	教授
50		水上 一弘	医学部消化器内科学講座	准教授
51	宮崎大学	細川 歩	医学部 臨床腫瘍科	教授
52	鹿児島大学	鈴木 紳介	鹿児島大学病院 腫瘍センター	特例准教授
53		菅原 英輝	鹿児島大学病院	副薬剤部長

No	大学名	氏名	がんプロコース名
54	九州大学	谷原 智仁	がん創薬研究薬学コース 博士課程 3年
55	久留米大学	高橋 麻美	修士課程看護学専攻専門職養成コース 令和6年度修了
56	佐賀大学	城戸口 啓介	高度化するがん医療に対応するがん治療専門医育成コース 3年
57	長崎大学	赤城 和優	令和6年度修了
58	熊本大学	松本 千尋	研修医・大学院一体型がん専門博士養成コース 令和5年度修了
59	大分大学	浏览 貴文	令和5年度修了
60	鹿児島大学	大井 秀之	がんゲノム医療コース 博士課程 4年

■参加者合計:60名

## 4. がんプロ履修生による研究発表

### 発表 1 「微弱電流刺激装置のがん治療への応用を目指した基礎研究」

九州大学(がん創薬研究薬学コース 博士課程 3年) 谷原 智仁

#### 【目的】

乳がんは女性の年間罹患患者数が最も多いがん種であり、現代においても未だに罹患数・死亡者数は増加の一途を辿っている。この大きな原因は既存の治療薬に対して高い抵抗性を有するトリプルネガティブ乳がん (Triple Negative Breast Cancer; TNBC) の存在であり、TNBC に対する有効な治療法の開発が望まれている。一方、創傷治癒や疼痛緩和に頻用される外部デバイスを用いた微弱電流刺激は様々な細胞内シグナル応答に影響を与えることが示唆されている。しかしその詳しい機序やがん細胞への影響は未解明な点が多く、がん治療への応用はなされていない。そこで本研究はがん細胞及びマクロファージ細胞に着目し微弱電流刺激 (Microcurrent stimulation; MCS) が与える影響を解析するとともに、マイクロ電流刺激を用いた新規 TNBC 治療法の確立を目指した。

#### 【方法】

担癌モデルマウス作製には 5 週齢 BALB/c 雌性マウスを用い、MCS には ES-530 および PALS Electrode を用いた。貪食能の評価にはマウスから採取した腹腔 Mφ を用いた。mRNA 発現量はリアルタイム RT-PCR 法、タンパク発現量は Western Blot により測定した。また、貪食細胞の評価及びアポトーシス細胞数の測定には FACS を用いた。

#### 【結果・考察】

初めに MCS のがん細胞に対する評価としてヒト正常乳腺細胞および乳癌細胞株に対して MCS を行い、細胞生存率への影響を評価した。その結果、乳癌細胞株においてのみ MCS によって生存率が低下した。この原因を探索したところ、MCS が癌細胞特異的に、細胞内金属イオン濃度の増加に伴うアポトーシスを誘導することが示唆された。また、ヒト TNBC 細胞株 MDA-MB-231 は化学療法に対する抵抗性を有し、特に 5-FU 感受性が低いため、MDA-MB-231 に対して MCS を行ったところ、通常 5-FU が殺細胞効果を示さない濃度においてもアポトーシスを誘導することが明らかになり、この効果はマウスへ移植した MDA-MB-231 腫瘍に対しても認められた。次に MCS のマクロファージに対する評価として MCS 処置をしたマクロファージを種々のがん細胞株と共培養し、貪食能を評価した。その結果、MCS 処置マクロファージはがん細胞に対する高い貪食能を示した。そこでこの機構を RNA-seq 等を用いて詳細に解析し、MCS が時計遺伝子 Per1 の発現低下を介してマクロファージの概日時計機構を変容させる貪食能上昇をもたらす一連の機構を明らかとした。そこで最後に、マウス乳がん細胞株 4T1 を移植した腹膜播種モデルマウスに対して MCS を実施した。その結果、MCS が腫瘍中のマクロファージ貪食能を上昇させることにより、がん免疫を活性化させ腫瘍増殖を抑制することを明らかにした。本研究の結果により、MCS は安全かつ簡便な新たな TNBC がん治療法の確立へ貢献することが期待された。

# トリプルネガティブ乳がん

1/22

## ○トリプルネガティブ乳がん: TNBC

- ・乳がんの15%を占める
- ・エストロゲン、プロゲステロン、HER2受容体陰性

既存の有効性の高いホルモン療法等が奏功しない

## ○TNBC治療

- ・アントラサイクリン系、タキサン系、フッ化ピリミジン系による化学療法が第一選択

【問題点】

- ・化学療法の奏効率が20~30%と低い
- ・高頻度で再発や転移が起こる

➡ アンメットメディカルニーズの高い乳がんサブタイプである

# 本研究の結論

2/22

腫瘍移植モデル



5-FU  
抗腫瘍効果 ↑

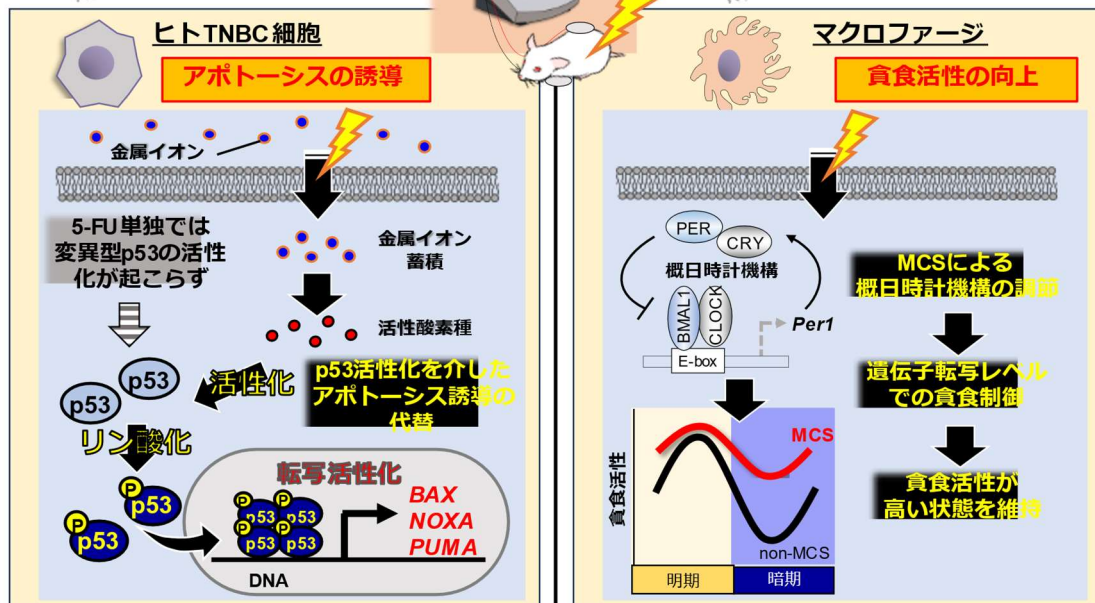
微弱電流刺激  
(MCS)



腹膜播種モデル



がん転移・生着 ↓  
生存率 ↑



## 発表 2 「経口脱メチル化剤 OR-2100 はダブルヒットリンパ腫の腫瘍増殖を抑制する」

佐賀大学(高度化するがん医療に対応するがん治療専門医育成コース 3 年) 城戸 啓介

---

### 【背景】

ダブルヒットリンパ腫(DHL: double hit lymphoma)はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma)から独立した、予後不良の高悪性度 B 細胞性リンパ腫である。近年、DLBCL に対しては脱メチル化剤(HMA: hypomethylating agent)を標準治療の R-CHOP 療法に併用する試みが報告されている。しかし、DHL については症例数も少なく、その抗腫瘍効果は不明である。我々は、経口デシタビンプロドラッグである OR-2100(OR21)を CHOP 療法に併用し、その抗腫瘍効果を評価した。

### 【結果】

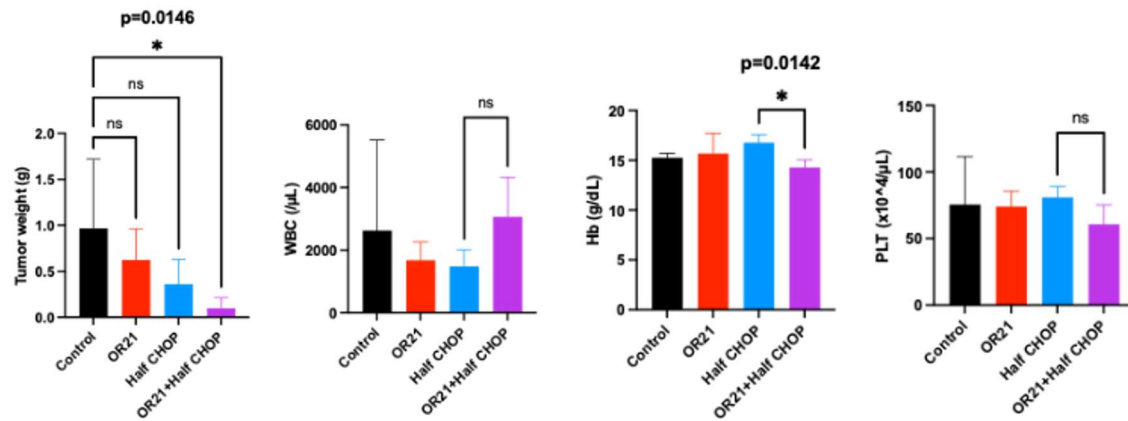
細胞株を用いた、cell growth assay では AZA(azacitidine), DAC(decitabine), OR21 とも in vitro で抗腫瘍効果を認めた。TP53 野生型の細胞株では、DAC や OR21 は 1  $\mu$ M 以下の低濃度において AZA よりも高い抗腫瘍効果を認めた。CHOP 療法を構成するドキソルビシンやビンクリスチンを OR21 と併用することにより、いずれの薬剤も相加・相乗効果を認めた。免疫不全マウスを用いた実験では、OR21 併用 CHOP 治療群ではコントロール群に対して、有意な腫瘍縮小がみられた( $p=0.0146$ )。毒性については軽度の貧血のみが有意であり(14.3 g/dL vs 16.8 g/dL,  $p=0.0142$ )、臨床上問題となる白血球減少や血小板減少はなく、体重減少もみられなかった。

低濃度で AZA よりも DAC や OR21 が高い抗腫瘍効果をもつ機序を明らかにするため RNA sequencing で遺伝子発現プロファイルを解析した。興味深いことに、遺伝子発現の亢進は AZA、OR21 とも同様であった一方、遺伝子発現の低下は OR21 で有糸分裂に関わる遺伝子発現が低下しており、AZA ではみられない変化だった。その中でも CDCA8 (Cell Division Cycle Associated 8)は、最も有意に mRNA の発現が低下していた。そこで、OR21 の作用機序として有糸分裂関連の遺伝子発現を低下させ、有糸分裂の異常を誘導すると考えた。実際に、OR21 を処置した細胞株では FACS にて 4n 以上の核 DNA を含む細胞が増加しており、蛍光顕微鏡では形態異常をもつ細胞がみられた。最後に、CDCA8 をノックダウンすると、腫瘍増殖が抑えられることを免疫不全マウス移植モデルで示した( $p=0.0226$ )。

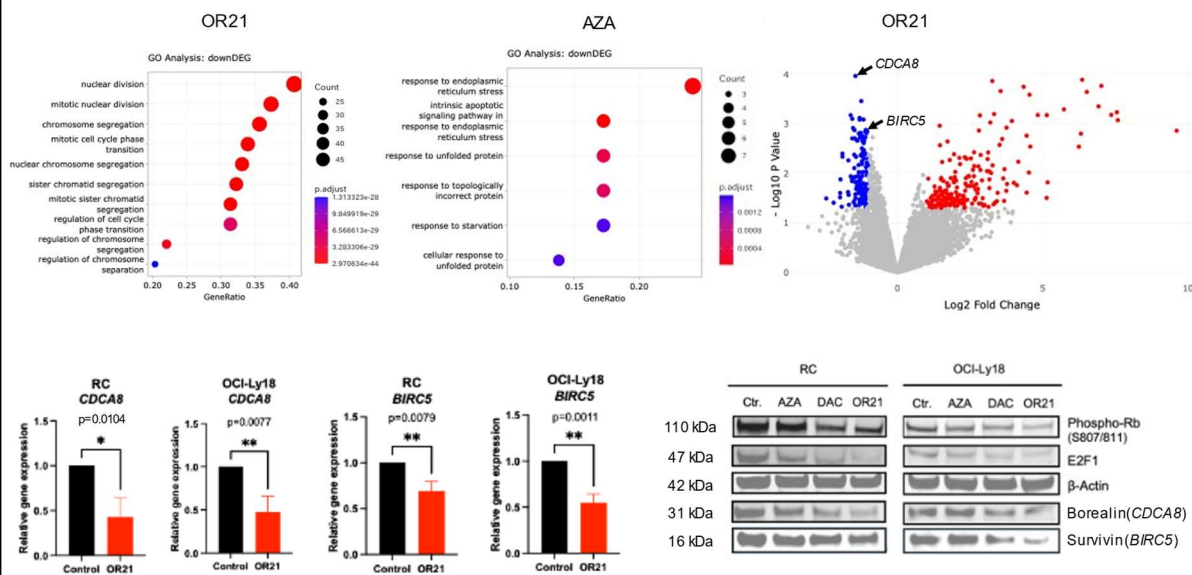
### 【結語】

OR21 は CHOP 療法との併用により in vitro, in vivo ともに DHL の腫瘍増殖を抑制する。OR21 の作用機序として、CDCA8 などの有糸分裂に関連する遺伝子発現の低下がみられた。これにより OR21 は有糸分裂の異常を誘導し、抗腫瘍効果を発揮するものと考えられる。

### 解剖時の皮下腫瘍のサイズと血液毒性



### OR21やAZAによる遺伝子発現の変化





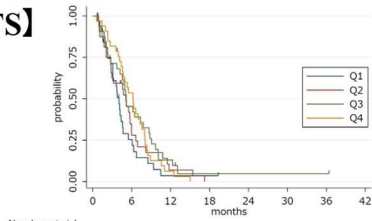
### 発表3 「Impact of ramucirumab pharmacokinetics in combination with docetaxel on the efficacy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer」

長崎大学(令和6年度修了) 赤城 和優

ラムシルマブ (RAM)は抗 VEGFR-2 抗体であり、非小細胞肺癌に対して承認されているが、実臨床における薬物動態と治療効果の関係は不明点が多い。我々は質量分析器を用いてRAMの血中濃度測定系を構築し、RAM 血中濃度とリアルワールドデータとの関連を後方視的に解析することにした。まず、RAM の signature peptide として ASQGIDNWLGWYQQKPGK を選択し、nSMOL 法と質量分析器を用いて RAM 血中濃度を測定する系を構築した。本法は厚生労働省の医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションガイドラインを満たした。定量範囲は 3-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。次に、国立がん研究センターにおいて 2016 年 8 月 2 日から 2021 年 7 月 16 日までに進行・再発非小細胞肺癌に対して RAM を投与された患者 131 例を抽出し、保存血清を用いて RAM 初回投与後のトラフ値 (Ctough)を測定した。Ctough は定量下限以下から 48.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の分布となり、四分位で  $\text{BLQ} < \text{Q1} \leq 7.34$ 、 $7.34 < \text{Q2} \leq 14.7$ 、 $14.7 < \text{Q3} \leq 21.9$ 、 $21.9 < \text{Q4} \leq 48.8 \mu\text{g}/\text{mL}$  に分類した。RAM の全奏効率は Q2-4 で有意に高かった (31.6% vs 9.1%,  $p=0.011$ )。無増悪生存期間中央値は Q2-4 で長い傾向にあり (5.3 ヶ月 vs 4.0 ヶ月・ $p=0.094$ )、全生存期間中央値は Q2-4 で有意に長かった (15.5 ヶ月 vs 7.1 ヶ月・ $p=0.009$ )。また、Q1 では Q2-4 と比較して Glasgow prognostic score (GPS)が有意に高く ( $p=0.034$ )、GPSはCtoughと有意に関連していた ( $p=0.002$ )。毒性とCtoughの関連は明らかでなかった。Q1 は悪液質の患者が多く含まれていると考えられ、RAM の異化が亢進して血中濃度が保たれないことにより抗腫瘍効果を発揮できない可能性が示唆された。RAM 以外の抗体医薬品でも同様の現象が生じている可能性がある。

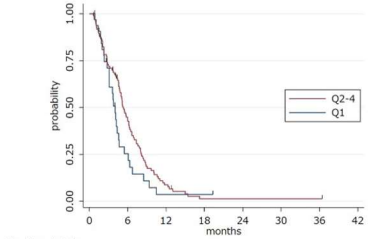
## PFS and OS (Q1 vs Q2-4)

**[PFS]**



Median PFS (95% CI)  
 Q1: 4.0 (3.1-4.6) months  
 Q2: 5.2 (2.8-6.0) months  
 Q3: 5.1 (3.7-7.8) months  
 Q4: 6.2 (4.6-7.6) months

Number at risk					
Q1	33	2	0	0	0
Q2	33	5	0	0	0
Q3	32	6	1	1	0
Q4	33	4	0	0	0

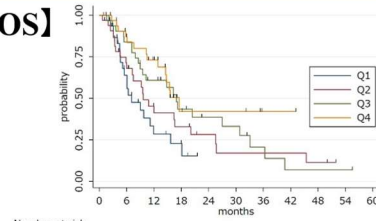


Median PFS (95% CI)  
 Q2-4: 5.3 (4.7-6.2) months  
 Q1: 4.0 (3.1-4.6) months  
 HR= 0.70 (0.45-1.07), p= 0.094

Number at risk					
Q2-4	98	15	1	1	0
Q1	33	2	0	0	0

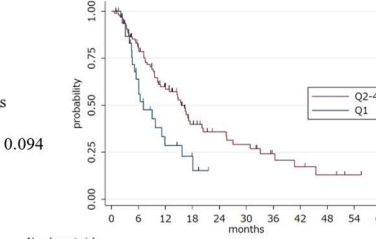
PFS was marginally prolonged in Q2-4

**[OS]**



Median OS (95% CI)  
 Q1: 7.1 (5.1-11.9) months  
 Q2: 9.6 (6.0-20.1) months  
 Q3: 17.0 (9.0-30.9) months  
 Q4: 17.5 (12.9-NR) months

Number at risk					
Q1	33	1	0	0	0
Q2	33	7	3	0	0
Q3	32	9	2	0	0
Q4	33	4	1	0	0



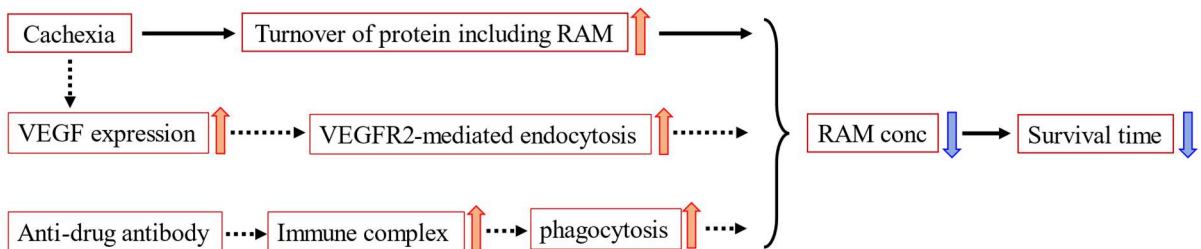
Median OS (95% CI)  
 Q2-4: 15.5 (10.8-20.1) months  
 Q1: 7.1 (5.1-11.9) months  
 HR= 0.51 (0.30-0.85), p= 0.009\*

Number at risk					
Q2-4	98	20	6	0	0
Q1	33	1	0	0	0

OS was significantly longer in Q2-4

## Mechanism of $C_{trough}$ reduction

→ Probable hypothesis from our result  
 ..... Possible hypothesis



In cachexia,  $C_{trough}$  could be reduced by hypercatabolism, which could result in poor survival

#### 発表4 「新規遺伝性胃癌の臨床検体を用いた網羅的ゲノム解析」

熊本大学(研修医・大学院一体型 がん専門博士養成コース 令和5年度修了) 松本 千尋

---

##### 【背景と目的】

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach(GAPPS) は胃底腺ポリポージスを背景として胃癌を発生する常染色体優性遺伝性疾患である。2016 年に APC promoter 1B の germline mutation が原因遺伝子として報告されたが、その病態、発癌過程など不明な点が未だに多い。今回、GAPPS の臨床検体を利用して Next generation sequencing (NGS)による網羅的な解析を行い、正常粘膜から胃底腺ポリープを経て発癌に至る過程で生じる遺伝子変異の検討を行った。

##### 【対象と方法】

当科で経験した GAPPS3 家系 7 症例を対象とした。各症例において正常粘膜、胃底腺ポリープ、癌から RNA、DNA を抽出し Next generation sequence (NGS)により得られた data をもとに変異解析および発現解析を行った。

##### 【結果】

Whole-exome sequence による遺伝子変異解析では全サンプルで APC promoter 1B の mutation が確認された。また胃底腺ポリープ、癌では APC の somatic mutation を認め、癌では更に遺伝子 X の変異を認めた。RNA による発現解析では、癌で X に関連する経路の亢進を認めた。

##### 【結論】

今回我々は GAPPS の発癌における driver events の全体像を明らかにした。今後、発癌の契機となる X の変異を利用したサーベイランス等を臨床応用することで未だ確立されていない GAPPS の治療方針に貢献することが期待される。

## GAPPSについて

➤ **GAPPS: Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach**は胃噴門部に限局したpolyposisが癌化をきたす常染色体優性疾患である

Worthley DL *et al. Gut.* 2012

➤ 原因遺伝子として **APC promoter 1Bのpoint mutation (germline mutation)** を同定した

Li *et al. Am J Hum Genet.* 2016

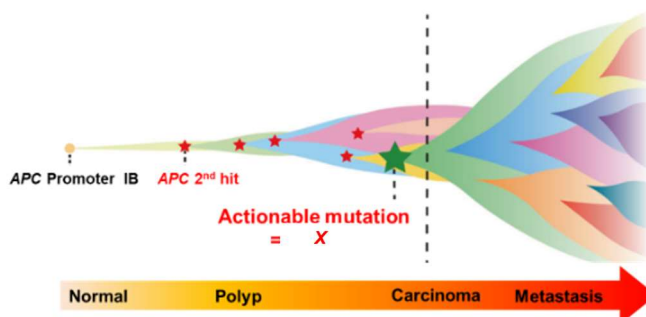


正常粘膜からFGPを経て最終的に癌に至る過程で蓄積される遺伝子変異については、明らかにされています

FGP:胃底腺ポリープ

## 本研究で明らかにしたこと

- GAPPSの発癌におけるdriver eventsの全体像を明らかにした
- APCの体細胞変異がFGPおよび癌で起こり、更にXの変異が癌で起こることを明らかにした
- また、APCとXの変異が、異なる症例間や同じ症例内のサブクローン内でrecurrentに起こることも明らかにした



## 発表5 「食道扁平上皮癌から樹立した術前化学療法前後のオルガノイドの比較による残存がんの生物学的特徴」

大分大学(令和5年度修了) 瀧野 貴文

### 【目的】

進行食道癌には術前化学療法(NAC; neoadjuvant chemotherapy) + 外科手術が主流だが、NAC に対して治療抵抗性を示す食道癌は予後不良である。化学療法耐性メカニズムは不明な点が多く、解明のためには新たな研究方法の確立が必要であると考え。そこで本研究では同一患者のNAC 後と比較対象として NAC 前の食道癌組織を用いて、患者由来がんモデルを確立し、両者の生物学的な違いを明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

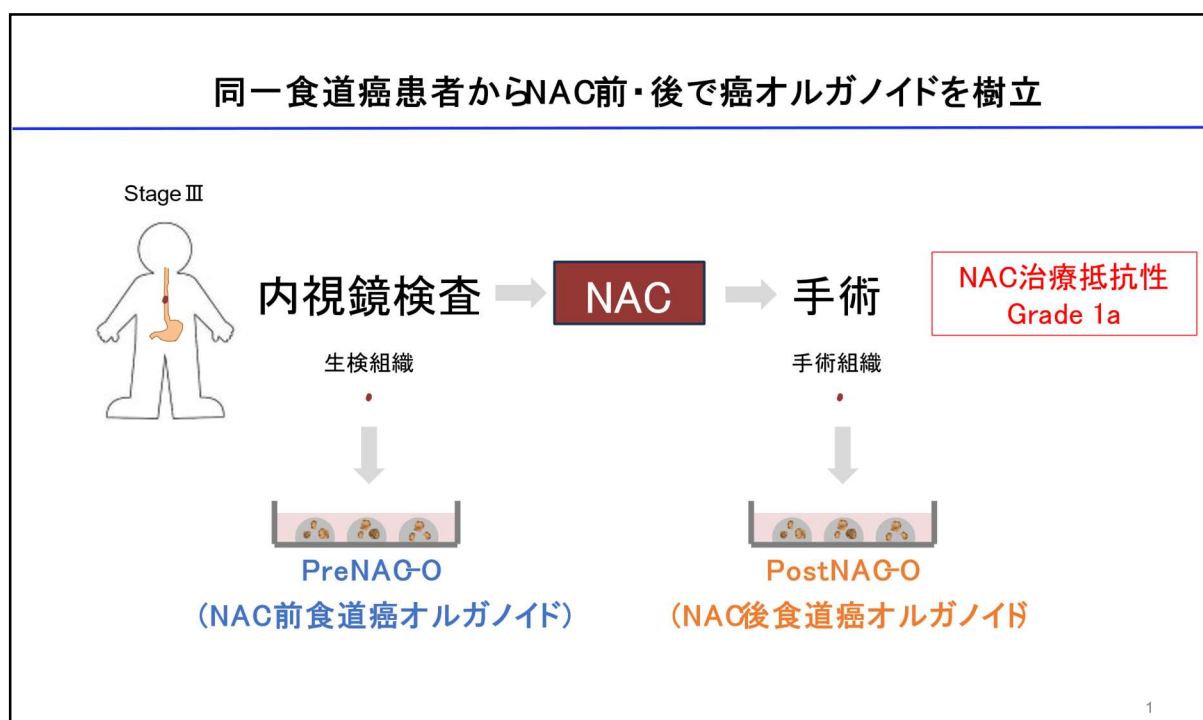
当院で NAC(DCF 療法; Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil) + 外科手術を受けた食道癌患者で、NAC の治療効果が Grade1a であった 1 症例を対象とし、NAC 前の内視鏡生検組織から NAC 前食道癌オルガノイド(PreNAC-O)を樹立し、NAC 後の手術標本から NAC 後食道癌オルガノイド(PostNAC-O)を樹立した。In vitro で PreNAC-O, PostNAC-O の増殖能・形態学的特性・薬剤感受性を検討した。次にそれぞれのオルガノイドを免疫不全マウスに皮下移植し、In vivo で腫瘍形成能・移植組織像・薬剤感受性を検討した。さらに PreNAC-O, PostNAC-O の網羅的遺伝子発現解析を行った。

### 【結果】

PreNAC-O、PostNAC-O は In vitro での増殖能・形態学的特性・薬剤感受性に有意な差を認めなかった。(B) In vivo 増殖実験では、Post-NAC の移植腫瘍体積、回収した腫瘍重量は有意に大きかった。移植組織像に関しては PreNAC-O は角化傾向が強く、PostNAC-O は壊死領域が目立っており、両者の組織像に違いを認めた。(C) 薬剤感受性試験では DCF 投与により PreNAC-O、PostNAC-O どちらも移植腫瘍増大は抑制されたが、PostNAC-O の DCF 投与群は PreNAC-O の control 群より増大傾向は大きかった。In vivo にて PostNAC-O の方が悪性度は高いという結果となった。遺伝子発現マイクロアレイによる移植組織でのクラスタリング解析では PostNAC-O と PreNAC-O は非常に異なる遺伝子発現プロファイルを認めた。(D) 移植組織およびオルガノイド培養物での GSEA(Gene Set Enrichment Analysis)では PostNAC-O 由来の移植組織ならびにオルガノイド培養物において EMT 関連および/または低酸素関連遺伝子の発現が亢進していることが明らかになった。発現の亢進していた低酸素関連遺伝子の CA9 の免疫組織染色では、PreNAC-O と比較して PostNAC-O のオルガノイド、移植組織ならびに原発巣の手術標本で細胞膜の染色性が亢進した。同様に NAC 治療抵抗性食道癌症例の検討では、13/19 症例で NAC 前の内視鏡生検に比べて、NAC 後の手術標本で CA9 の発現の亢進を認めた。

## 【結論】

NAC 前食道癌に比べて NAC 後食道癌の方が生物学的に悪性度は高いという特徴が明らかになった。NAC 後食道癌の悪性度の亢進の要因として、EMT・低酸素が関連している可能性が考えられた。



## 【まとめ】

本研究で明らかになったこと

PreNAG-OとPostNAG-Oの*In vitro*, *In vivo*における性質を比較した

- ・ *In vitro*での増殖能・薬剤感受性はほとんど変わらなかった
- ・ *In vivo*ではPostNAG-Oの腫瘍形成能が亢進していた
- ・ 腫瘍形成能亢進にはEMTや低酸素が関わっているかもしれない

↓

NAC前食道癌よりNAC後食道癌の方が悪性度が高い  
癌細胞本体の悪性化よりも微小環境との相互作用が関わる



## 発表6 「IPMN 併存膵癌の発生予測のための遺伝子変異検索」

鹿児島大学(がんゲノム医療コース 博士課程 4年) 大井 秀之

IPMNはDual carcinogenesisと言われ、由来癌、併存癌という2通りの機序で癌化されている。由来癌は嚢胞そのものが腺腫発癌の順序で浸潤癌へと進行するもので、遺伝子変異の蓄積によるとされ、一般的な膵管癌と比較すると、緩徐な進行を示すことが多い。併存癌は嚢胞性病変から離れた部位に急に出現し、一般的な膵管癌と同様、進行は急速で予後も不良である。

そこで、今回IPMNの併存膵癌について、KLF4変異が陽性のIPMNは、低悪性度を維持し由来癌へ進行しないが、その代わり併存膵癌を発生させるのではないかと、という仮説を立て、IPMN併存膵癌の発生を予測するためのバイオマーカーとして、KLF4変異の可能性を検討した。対照は当科でIPMNに対し切除を受けた症例とし、IPMN単独群と膵癌を併発した群を抽出し解析をおこなった。

まず初めに10例でNGSによる網羅的解析で解析遺伝子のスクリーニングを行ったところ、ドライバー変異と言われるKRAS変異はほぼ全例で認め、GNAS変異はIPMNでのみ検出された。KLF4変異は膵癌では検出されず、IPMNの1例のみに認め、膵癌を合併していた。

続いて検索遺伝子をKRAS,GNAS,KLF4の3つに絞り、全52例を追加で解析を行った。

併存膵癌ではKRAS変異のみを認め、GNAS変異、KLF4変異はIPMN病変のみで認めた。

KRAS変異、GNAS変異については、膵癌併存群とIPMN単独の症例群で有意差は認められず、KLF4変異の頻度は膵癌併存群に多い傾向にはあったものの、やはりIPMN単独群と比較して有意な差は認めなかった。

KLF4変異の有無で比較すると、性別、年齢、IPMNの発生部位、IPMNの種類、術後の予後については、両群間に有意差は認められず、非浸潤型、非腸型の頻度は、KLF4変異群で有意に高かった。KLF4変異群における膵癌併発率は、KLF4野生型よりも高い傾向ではあったが、統計的な有意差は認めなかった。

非腸型、非浸潤型、分枝型のIPMNのみを抽出し解析を行ったところ、非腸管型、非浸潤型、および分枝型のIPMNでは、KLF4変異および併存膵癌の有無で優位な差を認めた。一方、KRAS変異またはGNAS変異については、両群間に有意差は認められなかった。非腸型、非浸潤型、分枝型、かつKLF4変異を有するIPMN症例における併存膵癌予測の感度予測の感度、特異度、および正確度はそれぞれ63%、82%、および79%であった。

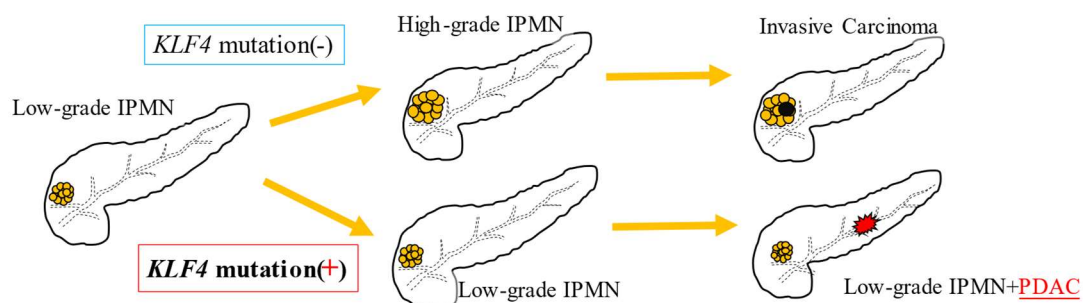
KLF4変異は膵癌を併発したIPMNにより多く観察され、KLF4はIPMNのサーベイランスにおいて膵癌併発を予測する新しいマーカーになる可能性がある。

## 結果のまとめ

- PDACを併発したIPMN 13例中5例(38%)で*KLF4*変異が検出された。
- 非腸型、非浸潤型、および分枝型 IPMNにおける*KLF4*変異では、PDAC予測の感度、特異度、および正確度はそれぞれ 63%、82%、および79%であった。

## 結語

*KLF4*変異はPDACを併発したIPMNにより多く観察され、*KLF4*はIPMNのサーベイランスにおいてPDAC併発を予測する新しいマーカーになる可能性がある。



## 発表 7 「高齢がん患者が治療を選択する時のがん看護専門看護師の支援の実際」

久留米大学(修士課程 看護学専攻専門職養成コース 令和 6 年度修了) 高橋 麻美

---

### 【目的】

近年、がん患者の高齢化は加速し、全がん患者の 7 割以上が 65 歳以上の高齢者となっている。高齢者のがん治療については、全身状態や併存疾患の保有等により、標準治療の適応にならない場合がある。がん治療が急速な進歩を遂げる中、高齢者においては個別性に合わせた治療選択への支援が重要である。がん看護専門看護師は、高齢者の多様性をふまえ、治療選択における意思決定支援を行うことを役割として期待されている。そこで、本研究は、がん看護専門看護師の高齢がん患者が治療選択をする時の支援の実際を明らかにし、高齢がん患者の治療選択に向けた看護への有用な示唆を得ることを目的とする。

### 【方法】

治療に対して複数の選択肢が提示された高齢がん患者の治療選択に向けた支援の経験があるがん看護専門看護師 4 名に半構造化面接を行い、データを質的記述的に分析した。

### 【結果】

高齢がん患者が治療選択をする時のがん看護専門看護師の支援の実際は、330 のコード、22 のサブカテゴリーが抽出され、次の 7 つのカテゴリーに集約された。【今後の経過を予測し、患者の治療選択に向けての準備状況を推し量る】【患者のありのままの思いを受け止め、心の距離を縮める】【心の変化を逃さず捉え、現状に対する理解を深めるよう働きかける】【価値観を治療選択に反映させ、患者の主体性を高める】【患者と家族の思いをつなぎ、治療選択のプロセスに家族を巻き込み支える】【チームで検討を重ね、試行錯誤して方針を見出していく】【がん看護専門看護師としての役割を意識し、関わりを常に省察して支援に活かす】

### 【考察】

がん看護専門看護師は、ホリスティックな視点で患者を捉え、情緒的支援をしつつ現状に対する理解を深め、価値観を反映させて高齢がん患者の主体性を高めるように支援していた。また、患者と家族、医療チームを含めた包括的なパートナーシップの構築を促進し、高齢患者の治療選択における意思決定支援の質を高めていることが示唆された。

**高齢がん患者が治療を選択する時の  
がん看護専門看護師の支援の実際は、**

- 7 のカテゴリー
- 22 の《サブカテゴリー》
- 330 の〈コード〉

から構成されていた

カテゴリー	サブカテゴリー
今後の経過を予測し、患者の 治療選択に向けての準備状況 を押し量る	身体症状や理解力と認識、感覚器の状態を捉える
	判断・理解のための余地があるか、心の準備状況を捉える
	意思決定に対する意欲を捉える
患者のありのままの思いを受 け止め、心の距離を縮める	患者の残された時間を予測し、希望をかなえるためにかけられる時間的猶予を見積もる
	表情や反応から、言葉にされない患者の気持ちを捉える
	患者の訴えに真摯に向き合う 対話を重ね、訴えの中にある本意を見出す
心の変化を逃さず捉え、現状 に対する理解を深めるよう働 きかける	心の揺れをキャッチし、少しずつ投げかける
	患者の移り行く希望を、逃さずに捉える
	タイミングを逃さず、根拠ある情報を精選して伝える
価値観を治療選択に反映さ せ、患者の主体性を高める	生活の様子を問いかけ、価値観を患者と共に探る
	患者と共に治療選択が生活に及ぼす影響を確認し、希望を捉える
	今後起こりうる状況に対し、代替案を提示する 患者が取れる方略を具体的に伝え、環境を整える
患者と家族の思いをつなぎ、 治療選択のプロセスに家族を 巻き込み支える	患者の家族への気兼ねを捉え、橋渡しする
	家族の状況と葛藤を捉え、支える
	家族が実施可能な支援体制を作る
チームで検討を重ね、試行錯 誤して方針を見出していく	組織の事情を確認し、許容範囲で折り合いをつける
	医師や他のスタッフと患者の思いを共有し、今後のケアにつなげる
	家族を含めたチームで患者の意思を推定し、最善を考える
がん看護専門看護師としての 役割を意識し、関わりを常に 省察して支援に活かす	専門看護師として、自分の感情の揺れや判断を客観的に見つめる
	患者・家族の反応から、自己の関わりと成果を評価する

**患者の治療選択にむけたがん看護専門看護師の実践についての特徴**

心の変化を逃さず捉え、現状に対する理解を深めるよう働きかける

■ 徐々に患者の心が変化していく時に、それを逃さずキャッチし働きかける

<（患者が）旅行がいつかできなくなるのではないかと話す中で、“今ができる”と話をすると  
いった関わりは、がん看護専門看護師が、**心の余地がなく現状から目をそらしていた患者に対し、  
少しずつ現実目に向けよう投げかけであると解釈できる。**



患者と医療者の共有意思決定モデルの「熟考」という段階に  
おける、患者自身が選択する必要性に気づくことに向けた、  
意図的なかかわりであると推察する。



## 6. 研究奨励賞 受賞者

### 谷原 智仁(九州大学)

この度は研究奨励賞に選んでいただき、誠にありがとうございます。本研究の遂行にあたり、ご指導、ご協力いただいた九州大学 1 内科の先生方には深く御礼申し上げます。

がんプロセス在学中は基礎研究のための十分な時間が確保されており、多くの時間を実験に没頭することができました。振り返ると研究自体が思い通りにいかず苦い思い出も多く経験しましたが、結果が出ずとも総じて「楽しむ心」を大事にして取り組んで参りました。本研究は 3 年目でようやく一つの結果を見出すことができたのですが、今回のように高く評価いただいたことを非常に嬉しく思います。



### 城戸口 啓介(佐賀大学)

この度は、研究奨励賞という栄誉をいただきありがとうございます。研究をはじめた当初は先が見えず、途方に迷っておりましたが、指導教官の力を借りて、新たな知見を見出すことができました。この場を借りて改めて御礼を申し上げます。従来、脱メチル化剤は不活性の状態にある遺伝子発現を回復させることが、その抗腫瘍効果の主なメカニズムと考えられてきました。しかし、近年ではエピジェネティクス以外の作用機序についても研究が進んでいます。更に研究を進め、実臨床で患者さんに役立てられる創薬研究をしたいと思っております。



### 松本 千尋(熊本大学)

この度は研究奨励賞に選出頂き誠にありがとうございました。驚きと共に大変光栄に存じます。本研究を進めるにあたり、ご指導、ご協力頂いた熊本大学消化器外科、九州大学病院別府病院外科、東京大学医科学研究所ヒトゲノムセンターの先生方に深く感謝申し上げます。

研究自体は予定通り、順調にというわけにはいきませんでした。自分が実際に臨床で経験した疾患を研究テーマとして頂いたことで研究の先に見える患者様を常に意識しながら、なんとか前に進めてきました。今回得られた結果を臨床に還元できるよう引き続き、研究を進めて参りたいと思っております。



---

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業  
次世代の九州がんプロ養成プラン 令和6年度 教育研究成果発表会 実施報告書  
編集・発行 令和 7(2025)年2月 九州がんプロ事務局 (九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野)  
<http://www.k-ganpro.com/>

---



文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業



## 次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS  
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和6年度（第5回）教育研究成果発表会 実施報告書

---

発行 令和7（2025）年3月  
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野（九州がんプロ事務局）  
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp  
<http://www.k-ganpro.com/>