

2025

第6回 教育研究成果発表会 実施報告書

2025年12月18日（木）



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7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	4
発表 1 「オシメルチニブ治療を受けた非小細胞肺癌の細胞数予測モデル」	4
発表 2 「膵癌における KIAA1199/CEMIP/HYBID の過剰発現は予後不良の予測因子となる」	6
発表 3 「HTLV-1 キャリアおよび成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における HTLV-1 cell-free DNA の予後バイオマーカーとしての有用性」	8
発表 4 「HER2 陽性胃癌または胃食道接合部癌におけるトラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性に関する予後および予測因子」	10
発表 5 「VPS45 がエンドサイトーシス経路を介して β 1 インテグリンを細胞膜に再輸送することで、肝細胞癌の進展に寄与する」	12
発表 6 「胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術における安全性向上のための AI システム: 深層学習による術後膵液漏回避のための解剖学的ランドマーク教示」	14
発表 7 「BRAF 変異陽性大腸癌における BRAF・MEK 阻害剤耐性機構の解析」	16
発表 8 「ATL における血漿および細胞プロテオームデータ統合解析による新規バイオマーカーの探索」	18
5. 研究奨励賞受賞者	20

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)

令和 5 年度から開始された文部科学省事業「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」に採択された「次世代の九州がんプロ養成プラン」には、九州・沖縄の 11 大学が参画し、がん医療と研究を担う専門人材の育成に取り組んでいます。本教育研究成果発表会は、各大学における教育・研究の成果を広く共有する場として、毎年開催してまいりました。

本発表会は、がんプロ履修生による最新の研究成果に触れるとともに、他大学の教育・研究の取り組みについて理解を深める貴重な機会となっております。また、教員や履修生をはじめとする多様な参加者との活発な質疑応答を通じて、各研究分野への理解を一層深め、大学間の交流を促進する場となっております。

本年度も 8 大学より固形腫瘍および造血器腫瘍を対象とした細胞生物学的・分子生物学的な研究に加え、数理モデルの構築や人工知能を活用した手術支援システムの応用など、幅広い領域にわたる研究成果が報告されました。これらは多職種の履修生より報告され、特に優れた 3 名の発表者には奨励賞が授与されました。基礎研究の成果を臨床応用へと結実させようとする取組の数々からは、本プランが目指す「新たながん治療開発を牽引する人材」の萌芽が確かに感じられました。

本発表会を契機として大学間の連携がさらに深化し、優れたがん専門人材の育成・輩出に一層寄与することを期待しております。最後に、本発表会の準備および運営に多大なるご尽力を賜りました各大学の教員ならびに事務局ご担当の皆様へ、心より深謝申し上げます。

2. 開催概要

【日時】令和7(2025)年12月18日(木)14:00~16:30

【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(九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍分野 教授 馬場 英司)

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. 「オシメルチニブ治療を受けた非小細胞肺癌の細胞数予測モデル」 座長:九州大学 大学院医学研究院 教授 有村 秀孝 演者:九州大学 淵脇 尚哉 (医用量子線データサイエンティストコース 修士2年)
14:20	2. 「膵癌における KIAA1199/CEMP/HYBID の過剰発現は予後不良の予測因子となる」 座長:産業医科大学 産科婦人科学 教授 吉野 潔 演者:産業医科大学 消化器・内分泌外科 助教 古賀 敦大
14:35	3. 「HTLV-1 キャリアおよび成人T 細胞白血病・リンパ腫患者におけるHTLV-1 cell-free DNA の予後バイオマーカーとしての有用性」 座長:佐賀大学 医学部附属病院 血液・腫瘍内科 診療准教授 勝屋 弘雄 演者:佐賀大学 佐野 晴彦(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 博士3年)
14:50	4. 「HER2 陽性胃癌または胃食道接合部癌におけるトラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性に関する予後および予測因子」 座長:長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学分野 教授 芦澤 和人 演者:長崎大学 重橋 周 (がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース4年)
	休憩(15:05~15:15)
15:15	5. 「VPS45 がエンドサイトーシス経路を介して $\beta 1$ インテグリンを細胞膜に再輸送することで、肝細胞癌の進展に寄与する」 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 大淵 昂(研修医・大学院一体型がん専門博士養成コース 博士4年)
15:30	6. 「胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術における安全性向上のためのAI システム:深層学習による術後膵液漏回避のための解剖学的ランドマーク教示」 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 医学部消化器・小児外科 特任助教 青山 佳正 (ゲノム医療研究者養成コース 2024年度修了)
15:45	7. 「BRAF 変異陽性大腸癌におけるBRAF・MEK 阻害剤耐性機構の解析」 座長:宮崎大学 薬剤部 教授 池田 龍二 演者:宮崎大学 幸妻 貴子(包括的がん専門医療人育成コース 博士2年)
16:00	8. 「ATL における血漿および細胞プロテオームデータ統合解析による新規バイオマーカーの探索」 座長:琉球大学 医学部保健学科 教授 福島 卓也 演者:琉球大学 鈴木 里彩(大学院保健学研究科 修士1年)

16:15-16:25 休憩

16:25-16:30 講評・表彰(琉球大学 医学部保健学科 教授 福島 卓也)

16:30- 閉会挨拶(大分大学 医学部放射線医学講座 教授 浅山 良樹)

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		田ノ上 絢郎	血液・腫瘍・心血管内科	助教
4		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
5		草野 亘	大学院医学研究院 病態修復内科学分野	大学院生
6		松村 尚	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		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
11		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
12		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
13		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
14		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
15		北島 和孝	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
16		境 真由	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
17		植野 翔子	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
18		本松 学都	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
19		今村 和瑳	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
20		JIN YU	医学系学府保健学専攻 医用量子線科学分野	大学院生
21		松永 直哉	大学院薬学研究院 臨床薬学部門	教授
22		満尾 泰昭	医系学部等事務部総務課	事務職員
23		栗山 真治	医系学部等事務部総務課	テクニカルスタッフ
24		洞ノ上 真貴	がんプロ事務局	テクニカルスタッフ
25	福岡大学	高松 泰	医学部 腫瘍・血液・感染症内科学	教授
26	久留米大学	桐明 あゆみ	医学部 看護学科	教授
27	産業医科大学	吉野 潔	参加婦人科学	教授
28	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
29	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
30	熊本大学	岡部 弘尚	熊本大学病院 消化器外科	助教
31	大分大学	浅山 良樹	放射線医学講座	教授
32	宮崎大学	池田 龍二	薬剤部	教授
33	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
34	琉球大学	福島 卓也	医学部保健学科	教授

No	大学名	氏名	がんプロコース名
35	九州大学	淵脇 尚哉	医用量子線データサイエンティストコース 修士2年
36	産業医科大学	古賀 敦大	消化器・内分泌外科 助教
37	佐賀大学	佐野 晴彦	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 修士3年
38	長崎大学	豊橋 周	がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース 4年
39	熊本大学	大淵 昂	研修医・大学院一体型がん専門博士養成コース 博士4年
40	大分大学	青山 佳正	医学部消化器・小児外科 特任助教
41	宮崎大学	幸妻 貴子	包括的がん専門医療人養成コース 博士2年
42	琉球大学	鈴木 里彩	大学院保健学研究科 修士1年

■他オンライン参加 18名 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 「オシメルチニブ治療を受けた非小細胞肺癌の細胞数予測モデル」

九州大学(医用量子線データサイエンティストコース 修士2年) 淵脇 尚哉

【背景】

非小細胞肺癌(NSCLC)患者において、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を用いた分子標的治療中に感受性細胞、パーシスター細胞、および抵抗性細胞の動態を予測することは、治療計画の調整に有用である。数理モデルは、治療中におけるこれら腫瘍細胞数を医師が予測するための支援となり得る。本研究では、ステージ IV の NSCLC 患者における 3 種類の腫瘍細胞(感受性細胞、パーシスター細胞、抵抗性細胞)の経時的変化腫瘍成長軌跡(time-variant tumor growth trajectories: TGTs)が、複数回のフォローアップ CT(FCT)画像を用いた微分予測モデルによって予測可能であると仮定した。

【目的と方法】

本研究の目的は、EGFR-TKI(オシメルチニブ)で治療された NSCLC 患者を対象として、3 つの細胞集団における TGTs のための微分予測モデルを構築することである。これらのモデルは Gompertz モデルを用いた常微分方程式に基づいて構築された。予測モデルのパラメータはデュアルアニーリング法により最適化した。

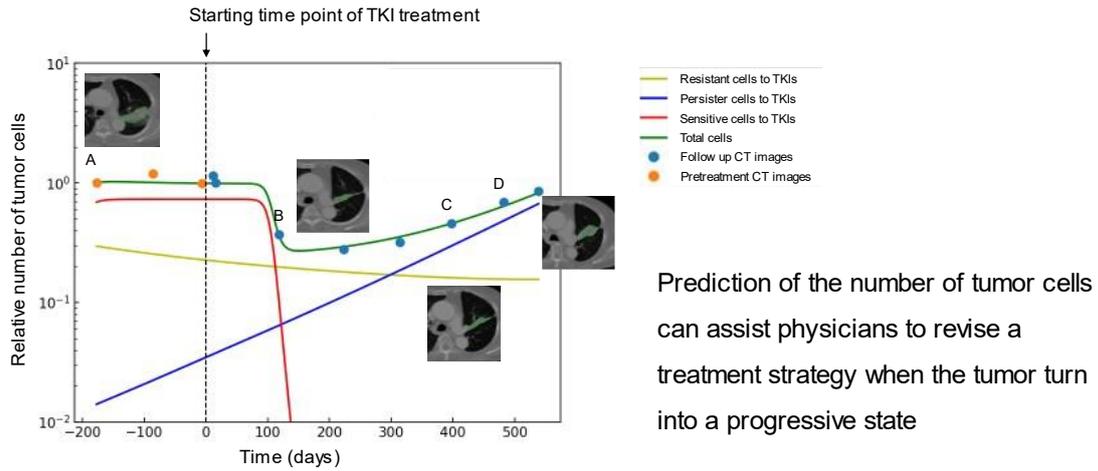
【結果】

モデルにおける全 FCT 検査を対象とした平均絶対誤差(MAPE)は 5.20%であった。

【結論】

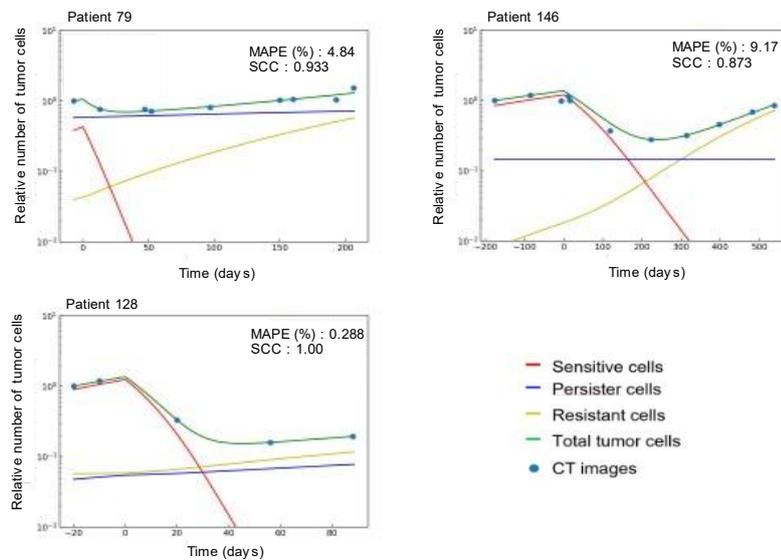
予測された TGT に基づき、数回の CT 検査後に EGFR-TKI 治療における治療方針を調整することで、治療効果の向上が期待できる。

Background : Tumor growth trajectory (TGT)



5

Results : Tumor grow trajectories



13

Results : MAPE and SCC

Patient ID	MAPE (%)	SCC*	Patient ID	MAPE (%)	SCC*
2	6.01	0.886	149	0.00102	1.00
79	4.84	0.933	154	6.57	1.00
127	5.05	0.929	155	14.4	0.857
128	0.288	1.00	157	6.19	1.00
130	14.6	0.886	159	3.29	1.00
131	0.218	1.00	161	1.73	0.976
142	2.07	0.983	166	3.55	0.881
146	9.17	0.873	167	5.15	1.00
			Average	5.20	0.950

*: All patients have p-value lower than 0.05

14

発表 2

「膵癌における KIAA1199/CEMIP/HYBID の過剰発現は予後不良の予測因子となる」

産業医科大学(消化器・内分泌外科 助教) 古賀 敦大

【背景・目的】

癌の発育において癌-間質の相互作用が重要な役割を果たすことが知られており、膵癌においては豊富な線維性間質を有する。細胞外マトリックスの一つであるヒアルロン酸(HA)は癌との関連が報告されており、様々な癌において HA の蓄積が認められる。

HA の豊富な間質は癌の増殖能・運動能・浸潤能を高め、間質の過剰な HA 発現は薬剤の腫瘍細胞への到達を阻害することが報告されている。さらに HA はその分子量の違いにより癌細胞へのふるまいが異なるとされており、100kDa 以下の低分子 HA は、癌の進展に重要である。HA 分解のメカニズムに注目した。

これまで提唱されていたヒアルロニダーゼ(HYAL)による HA 分解モデルとは異なる、新しい HA 分解酵素として KIAA1199 が同定された。

また、KIAA1199 はさまざまな癌種において過剰発現していることや予後不良との関連が報告されているが、膵癌における KIAA1199 発現および意義は不明であり、今回膵癌における KIAA1199 発現と臨床病理学的意義について検討した。

【方法と結果】

膵癌細胞株 6 種類を用いリアルタイム PCR を行い mRNA 発現を調べたところ、多くの膵癌細胞で KIAA1199 の発現上昇を認めた。また膵癌患者 14 例の凍結組織標本を用いて mRNA 発現を調べたところ、すべての膵癌組織において発現上昇を認めた。

続いて、膵癌患者 98 例の術後標本組織をもちいて免疫組織化学染色を行い、染色濃度と全体に占める割合を数値化し、低発現群、高発現群に分類した。さらに KIAA1199 発現による術後生存期間をカプランマイヤー曲線で比較したところ、高発現群は低発現群に比べ有意に短い結果で、中央値は 11.6 カ月と 27.1 カ月であった。また KIAA1199 発現を含めた各臨床病理学的因子の多変量解析を行ったところ、KIAA1199 発現、UICC ステージが独立した予後因子となった。

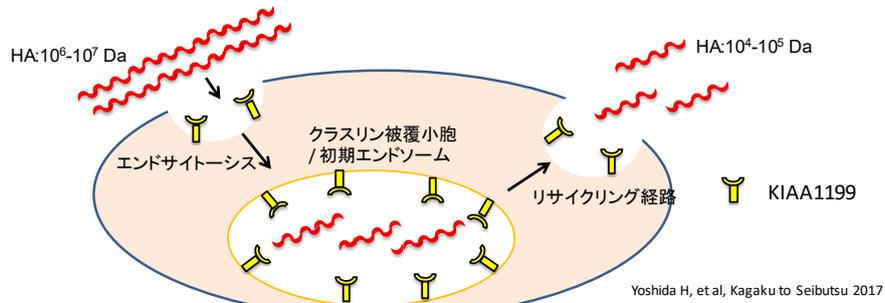
続いて、細胞遊走能の評価を行った。KIAA1199 高発現の膵癌細胞株を使用し、siRNA を用いノックダウンを行い、細胞遊走アッセイを行ったところ、ノックダウン株の遊走能の低下を認めた。

【結語】

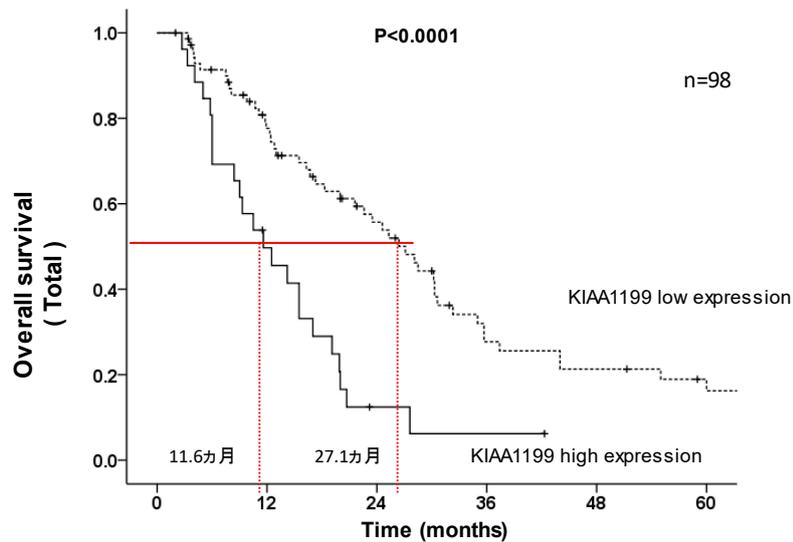
KIAA1199 は膵癌患者の予後因子となる可能性がある。また、KIAA1199 発現抑制により膵癌細胞の遊走能は低下した。

新規HA分解酵素 KIAA1199

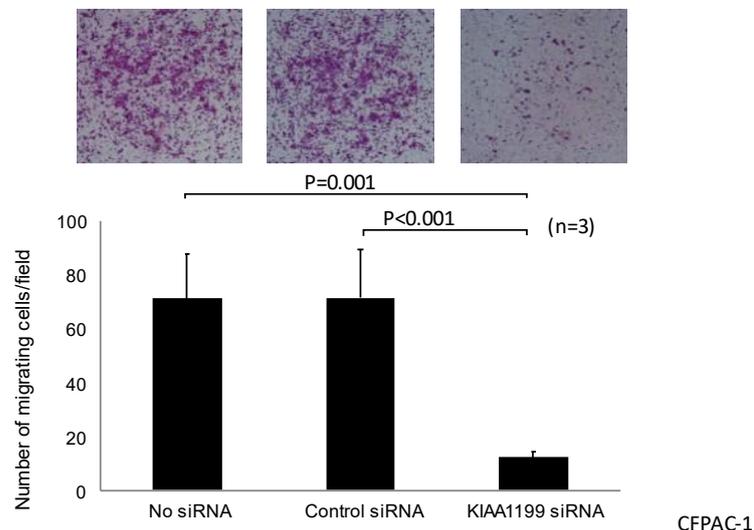
- もともと“難聴の責任遺伝子”として同定された
Abe S, et al. J Hum Genet 2003
- HYALの関与なくHAを分解(10~100kDa)する
Yoshida H, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2013
- 初期エンドソームにおいて KIAA1199により低分子HA(10~100kDa)へと分解



KIAA1199高発現群は低発現群に比べ予後不良



KIAA1199ノックダウンにより遊走能が低下



発表3 「HTLV-1 キャリアおよび成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における HTLV-1 cell-free DNA の予後バイオマーカーとしての有用性」

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 博士3年) 佐野 晴彦

【導入】

HTLV-1 は宿主ゲノム内でプロウイルスとして存在、生涯にわたり感染が持続し、一部は造血器腫瘍である成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)を発症する。ATL は臨床データに基づき、病型分類(下山分類:くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型)され、予後の層別化が行われ、中でもリンパ腫型と急性型の予後は不良とされている。しかしながら、一部は除外診断であることや、ATL 以外の要因で臨床データが左右される課題がある。そこで我々はより特異度が高く、簡便な定量測定が可能である層別化因子の同定が必要と考え、細胞のアポトーシスやネクローシスにより血漿中に放出される遊離 DNA(cell free DNA: cfDNA)、中でも HTLV-1 cfDNA に着目した。

【方法】

佐賀大学医学部附属病院および共同研究施設で診断された ATL 患者および HTLV-1 キャリアの血漿から DNA を抽出し、Droplet Digital PCR を用いて血漿中の HTLV-1 定量解析を行った。

【結果】

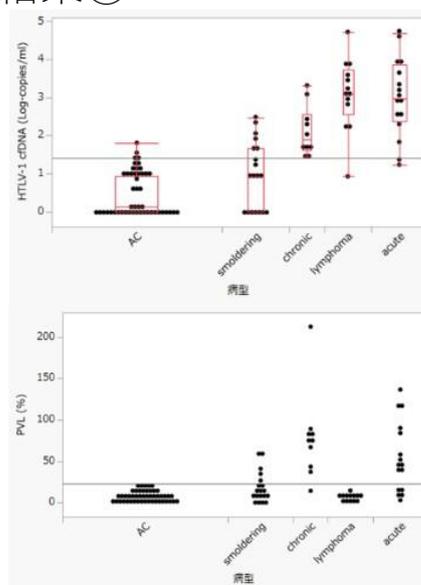
無症候性キャリア 48 例、くすぶり型 19 例、慢性型 10 例、リンパ腫型 13 例、急性型 16 例の計 106 例を解析した。観察期間中央値は 24.5 か月、年齢中央値は 67 歳、女性が 69 例(65.4%)であった。HTLV-1 cfDNA(copies/ml)の中央値は無症候性キャリア 1.4、くすぶり型 8.8、慢性型 82.5、リンパ腫型 1175、急性型 950 でリンパ腫型と急性型で高値となる傾向にあった。一方、末梢血単核球における感染細胞数(proviral load)はリンパ腫型では低値を示した。HTLV-1 cfDNA 値に基づき low(20 未満)、low-int(20-199)、int-high(200-1999)、high(2000 以上)の 4 群に層別化し、それぞれの生存期間中央値は未到達、未到達、44.9 か月、9.2 か月、2 年生存率は 96.1%、79.7%、61.1%、22.5%(log-rank, $p < .0001$)であった。キャリアを除いた ATL 群のみの解析でも有意差をもって層別化が可能であった。また、ATL 患者における HTLV-1 cfDNA および他の臨床バイオマーカーを用い生存期間をアウトカムとした多変量解析を行い、HTLV-1 cfDNA が独立した予後不良因子であった。

【まとめ】

血漿中の HTLV-1 cfDNA 量は予後を反映する可能性がある。また微小残存病変の指標としての有用性を評価するため、長期観察を継続している。

患者背景と結果①

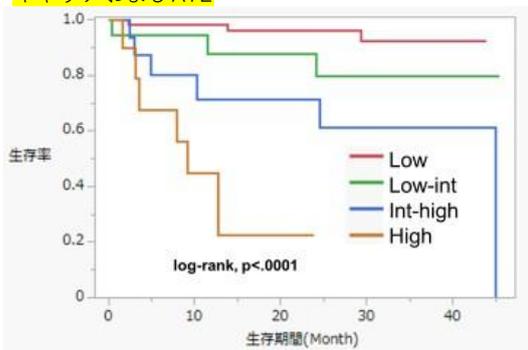
Characteristic Value	
Patient No. 106	
Median age, y	67 (31 -86)
Sex, male/female 37/69	
Clinical form	
asymptomatic carrier(AC)	48
smoldering	19
chronic	10
lymphoma	13
acute	16
Median cf-HTLV-1 DNA(copies/ml)	
asymptomatic carrier(AC)	1.4 (0 -65)
smoldering	8.8 (0 -287.5)
chronic	82.5 (28 -2037.5)
lymphoma	1175 (8.7 -50625)
acute	950 (17.5 -47250)



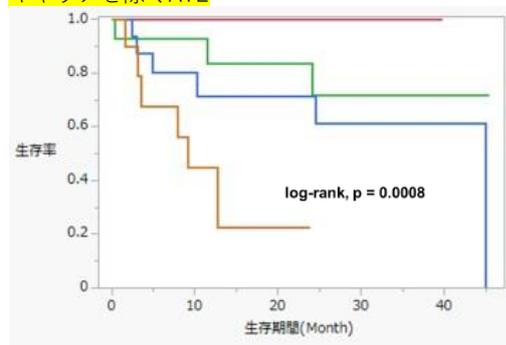
結果② HTLV-1 cf DNA値による予後の層別化が可能であった

HTLV-1 cf DNA(copies/ml)		AC	smoldering	chronic	lymphoma	acute	生存期間中央値	2年生存率
<20	Low	44	12	0	1	1	未到達	96.1%
20 ~ 199	Low-int	4	5	6	1	2	未到達	79.7%
200 ~ 1999	Int-high	0	2	3	6	7	44.9か月	61.1%
2000 ~	High	0	0	1	5	6	9.2か月	22.5%

キャリアおよびATL



キャリアを除くATL



結果③

Prognostic factors affecting overall survival					
variable	Univariate		Multivariate		
	HR(CI)	P	HR(CI)	P	
Plasma HTLV-1 cfDNA(log-copies/ml)	3.41(1.95-6.40)	<0.0001	2.85(1.15-6.62)	0.0171	
sIL2R(log-U/ml)	3.15(1.699-6.22)	0.0004	1.34(0.51-3.51)	0.5438	
LDH	1.001313(1.000374-1.002079)	0.0018	0.999979(0.998742-1.001019)	0.9695	
WBC	1.000032(0.999955-1.000091)				0.3417
Plasma abnormal Lymphocyte	1.002129(0.977-1.023)	0.8544			
HTLV-1 proviral load	1.001217(0.988-1.01)	0.8315			

ATL患者におけるHTLV-1 cfDNAおよび他の臨床的データ、バイオマーカーを用い生存期間をアウトカムとした多変量解析を行い、HTLV-1 cfDNAが予後を反映する可能性が示唆された。

発表4 「HER2 陽性胃癌または胃食道接合部癌におけるトラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性に関する予後および予測因子」

長崎大学(がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース 4年) 重橋 周

【背景】

トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)は、HER2 陽性胃癌または胃食道接合部癌(GC/GEJC)を標的とする抗体薬物複合体です。T-DXd は効果的ですが、間質性肺疾患(ILD)を含む顕著な毒性があります。本研究では、GC/GEJC に対する T-DXd の有効性、安全性、および予後因子を評価しました。

【方法】

2023 年 9 月までに T-DXd で治療を受けた患者の医療記録を検討し、当施設で後ろ向き観察研究を実施しました。適格患者は、切除不能進行または再発 GC/GEJC、HER2 ステータスが IHC 3+または IHC 2+/ISH 陽性で、トラスツズマブを含むレジメンによる前治療歴がある患者でした。

【結果】

101 例が解析対象となり、年齢の中央値は 70 歳(範囲:30~85 歳)、ECOG PS は 0 が 63 人(62.4%)、1 以上が 37.6%、HER2 IHC3+は 88 人(87.1%)であった。転移部位の中央値は 2 箇所、最も一般的な転移部位は 54 人(53.5%)で肝臓、次いで 39 人(38.6%)で腹膜播種であった。初回 T-DXd 投与量は 77 例で 6.4 mg/kg、24 例で 5.4 mg/kg であった。測定可能病変のある患者(n = 92)の中で、客観的奏効率(ORR)は 54.3%(n = 50)で、8 人(8.7%)が完全奏功(CR)を、42 人(45.7%)が部分奏効(PR)であった。ほとんどの患者(84.8%)で腫瘍サイズの縮小が見られ、腫瘍縮小率の中央値は 34.9%であった。T-DXd 投与直前の HER2 ステータスは 33 人で評価可能で、13 人(39.4%)が陰性に転換していた。測定可能病変のある 29 人の患者の中で、T-DXd 直前に HER2 陰性だった患者の ORR は、HER2 陽性を維持していた患者と比較して数値的に低かった(30.8% vs 56.3%、P = 0.32)。無増悪生存期間(PFS)中央値は 5.4 ヶ月、全生存期間(OS)中央値は 11.4 ヶ月であった。PFS および OS 短縮の有意な予後因子には、ECOG PS \geq 1、原発巣の存在、腹膜転移が含まれたが、初回 T-DXd 投与量は含まれなかった。ILD は 15 人の患者(14.9%)で観察された。ILD は原発腫瘍のない患者で、原発腫瘍のある患者よりも有意に発生頻度が高かった(34.5% vs 6.9%、P = 0.001)。T-DXd を 5.4 mg/kg で開始した 24 人の患者のうち、ILD を発症したのは 1 人(4.2%)のみ、6.4 mg/kg で開始した患者(77 人中 14 人、18.2%)よりも数値的に低かった。ILD を発症した患者のうち、14 人に測定可能病変があり、5 人が CR、8 人が PR を達成しており、ILD のある患者の ORR が ILD のない患者よりも有意に高かった(92.9% vs 47.4%、P = 0.004)。測定可能病変のある 6.4 mg/kg の T-DXd で治療を受けた 72 人の患者における ILD の発生率と腫瘍量との関連を評価した。ILD のない患者と比較して、ILD のある患者はすべての測定可能病変の総径の中央値が有意に小さく[26.9 mm(範囲、15.0~152.1)vs 46.3 mm(範囲、14.7~399.3)、P = 0.04]、測定可能病変の数の中央値が有意に少なかった[1(範囲、1~5)vs 2(範囲、1~18)、P = 0.03]。

【結論】

腫瘍量は T-DXd 関連 ILD の潜在的なリスク因子です。腫瘍量に基づく投与量の最適化と治療指数の改善のためには、さらなる研究が必要です。

予後因子 PFS

Variables (PFS)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age, years; ≥ 65 vs < 65	1.19	0.77 – 1.85	0.43			
≥ 75 vs < 75	1.11	0.69 – 1.77	0.66			
Sex, Male vs Female	0.95	0.59 – 1.55	0.85			
ECOG PS, 1 – 2 vs 0	1.71	1.10 – 2.66	0.02	1.50	0.95 – 2.38	0.08
Disease status, Metastatic vs Recurrent	1.92	1.06 – 3.48	0.03	0.95	0.43 – 2.08	0.90
Renal dysfunction, Ccr; ≥ 60 vs < 60	0.99	0.64 – 1.56	0.98			
HER2-IHC, 3+ vs 2+	1.15	0.61 – 2.17	0.66			
Tumor location, GEJ vs Gastric	1.18	0.72 – 1.96	0.50			
Primary tumor, Present vs Absent	2.46	1.50 – 4.04	<0.001	2.52	1.25 – 5.07	0.010
Lymph node, Yes vs No	1.04	0.65 – 1.67	0.87			
Liver metastasis, Yes vs No	1.62	1.05 – 2.48	0.03	0.94	0.57 – 1.57	0.82
Peritoneal metastasis, Yes vs No	1.62	1.06 – 2.49	0.03	1.80	1.12 – 2.89	0.01
Lung metastasis, Yes vs No	0.92	0.53 – 1.61	0.77			
Bone metastasis, Yes vs No	1.24	0.62 – 2.48	0.54			
No of metastatic site, ≥ 2 vs < 2	1.56	1.00 – 2.45	0.05	1.14	0.69 – 1.89	0.62
Initial dose, 6.4mg/kg vs 5.4mg/kg	0.94	0.57 – 1.54	0.79			

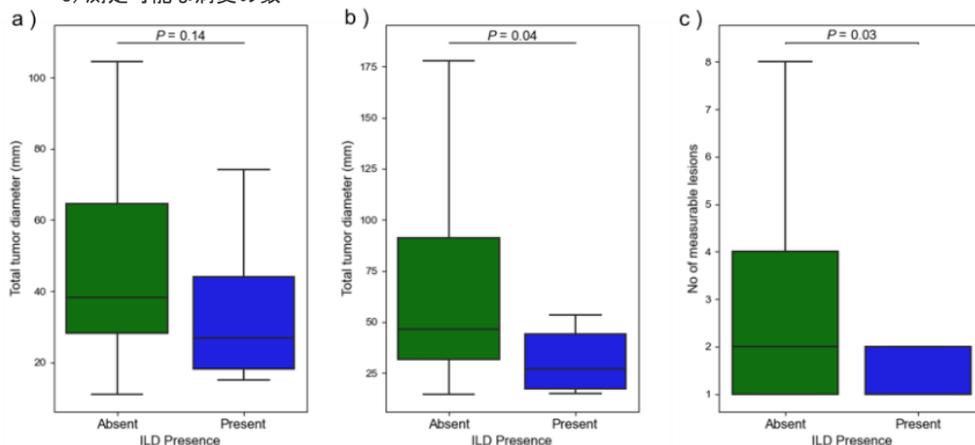
予後因子 OS

Variables (OS)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age, years; ≥ 65 vs < 65	1.25	0.78 – 2.01	0.36			
≥ 75 vs < 75	1.44	0.88 – 2.37	0.14			
Sex, Male vs Female	0.98	0.59 – 1.65	0.96			
ECOG PS, 1 – 2 vs 0	2.10	1.30 – 3.40	0.002	1.93	1.17 – 3.18	0.010
Disease status, Metastatic vs Recurrent	2.09	1.07 – 4.07	0.03	1.00	0.43 – 2.32	1.00
Renal dysfunction, Ccr; ≥ 60 vs < 60	0.98	0.61 – 1.58	0.93			
HER2-IHC, 3+ vs 2+	0.83	0.44 – 1.58	0.58			
Tumor location, GEJ vs Gastric	0.86	0.49 – 1.53	0.61			
Primary tumor, Present vs Absent	2.49	1.46 – 4.23	<0.001	2.60	1.29 – 5.27	0.008
Lymph node, Yes vs No	1.12	0.66 – 1.91	0.67			
Liver metastasis, Yes vs No	1.30	0.83 – 2.04	0.25			
Peritoneal metastasis, Yes vs No	2.04	1.29 – 3.20	0.002	2.52	1.52 – 4.16	<0.001
Lung metastasis, Yes vs No	1.03	0.58 – 1.85	0.91			
Bone metastasis, Yes vs No	1.57	0.78 – 3.17	0.2			
No of metastatic site, ≥ 2 vs < 2	1.78	1.08 – 2.92	0.02	1.09	0.63 – 1.88	0.75
Initial dose, 6.4mg/kg vs 5.4mg/kg	0.80	0.47 – 1.36	0.42			

ILDの発症と腫瘍量の関連

T-DXd 6.4 mg/kgで治療され、測定可能な病変があった72人の症例を対象、13人がILDを発症

- RECIST基準(1臓器2病変まで、最大5病変まで)を用いた標的病変の総腫瘍径
- すべての測定可能な病変の総腫瘍径
- 測定可能な病変の数



発表5 「VPS45 がエンドサイトーシス経路を介して $\beta 1$ インテグリンを細胞膜に再輸送することで、肝細胞癌の進展に寄与する」

熊本大学(研修医・大学院一体型がん専門博士養成コース 博士4年) 大淵 昂

【背景】

肝細胞癌(HCC)は高い再発率と予後不良を特徴とし、新規治療標的および悪性度マーカーの開発が求められている。HCC では発癌早期より染色体 1q および 8q の増幅が高頻度に認められ、これらのコピー数異常に起因する癌関連遺伝子の同定は、病態解明と治療戦略構築に有用と考えられる。

【目的】

公共ゲノムデータベース解析を用いて、染色体増幅と関連し臨床的意義を有する新規 HCC 関連遺伝子を同定し、その悪性形質制御機構を *in vitro* / *in vivo* で解明する。

【方法】

TCGA-LIHC を用い、①腫瘍部での高発現、②高発現と予後不良の関連、③コピー数増幅と発現の正の相関、を満たす遺伝子を抽出した。候補遺伝子の細胞種特異性を単一細胞データで評価し、当科切除検体にて発現を検証した。機能解析として、VPS45 ノックアウト(KO)肝細胞癌細胞株(HLE、PLC/PRF/5)を作成し、増殖・コロニー形成・遊走・浸潤能を評価した。さらにマウス皮下腫瘍モデルにより腫瘍増殖能を検討した。下流機序として、 $\beta 1$ インテグリンの細胞膜発現(フローサイトメトリー)、リサイクリングアッセイ、ならびに FAK-AKT シグナル活性を解析した。

【結果】

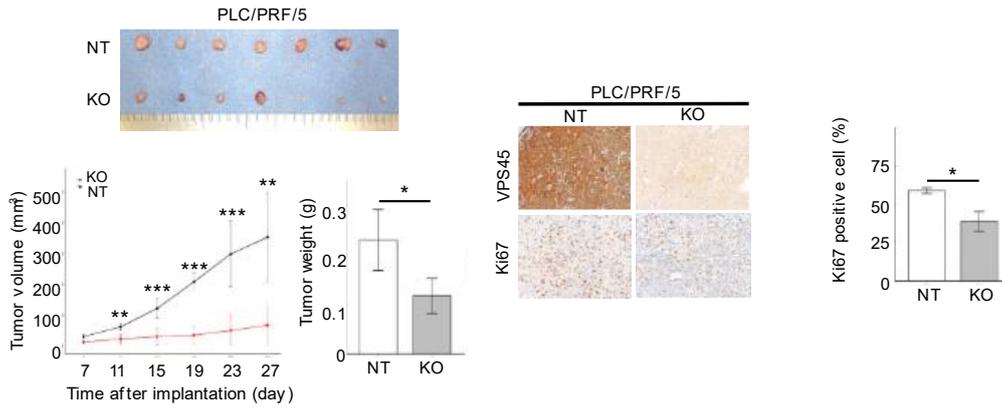
TCGA 解析より、1q/8q 増幅に関連し、腫瘍高発現かつ予後不良と関連する遺伝子として、エンドサイトーシス関連遺伝子 VPS45 を同定した。単一細胞解析では VPS45 は肝細胞に高発現し、当科切除検体においても腫瘍細胞で有意な高発現を認めた。臨床的には、VPS45 高発現は HCC の独立した予後不良因子であった。機能解析では、VPS45 KO により細胞増殖およびコロニー形成能が低下し、遊走・浸潤能も有意に抑制された。*in vivo* においても VPS45 KO 群で腫瘍増殖が抑制され、腫瘍重量および Ki-67 陽性率が低下した。機序解析では、VPS45 KO により細胞表面 $\beta 1$ インテグリン発現が低下し、 $\beta 1$ インテグリンのリサイクリング能も低下した。さらに VPS45 発現は FAK および AKT のリン酸化を促進し、VPS45- $\beta 1$ インテグリン-FAK-AKT シグナル軸が HCC 進展に寄与する可能性が示された。

【結論】

VPS45 は肝細胞癌においてゲノム増幅に起因して高発現し、 $\beta 1$ インテグリンの細胞膜リサイクリングを介して FAK-AKT 経路を活性化することで、腫瘍増殖・浸潤を促進する。VPS45 は肝細胞癌の新規悪性度マーカーおよび治療標的となり得る。

結果

VPS45 ノックアウト細胞株の腫瘍増殖能を検討 (*in vivo*)

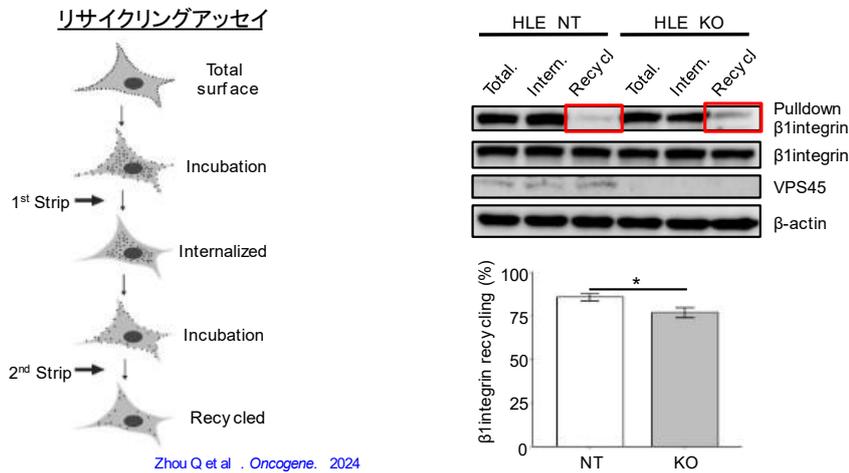


in vivo 実験で、VPS45 ノックアウト細胞株の腫瘍増殖能は低下した

23

結果

VPS45 発現とβ1インテグリンの関係③

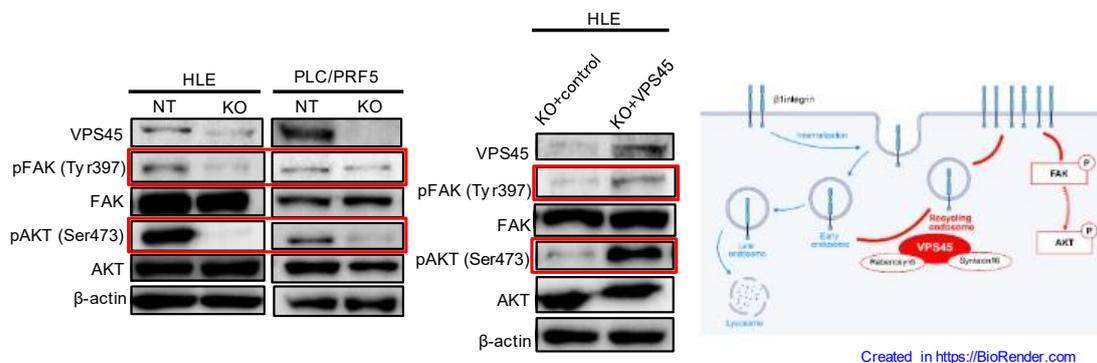


VPS45は細胞表面β1インテグリンのリサイクルを担う

29

結果

VPS45 -β1インテグリン-FAK-AKT軸の立証



VPS45 -β1インテグリン-FAK-AKTシグナル軸は、肝細胞癌の進展に寄与する

31

発表6 「胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術における安全性向上のための AI システム:深層学習による術後膵液漏回避のための解剖学的ランドマーク教示」

大分大学(ゲノム医療研究者養成コース 2024 年度修了) 青山 佳正

【目的】

胃癌手術における術後膵液漏(postoperative pancreatic fistula:POPF)は腹腔鏡下胃切除術(laparoscopic gastrectomy:LG)において重大な合併症の一つである。POPF を回避するためには熟練外科医の「暗黙知」である解剖学的ランドマークを認識することが重要とされているが、これらを可視化した報告はまだない。本研究は、LG 中の POPF 回避に関連する解剖学的ランドマークを提唱し、人工知能(artificial intelligence:AI)を用いてこれらのランドマークを可視化するシステムを開発することを目的とした。

【対象・方法】

POPF を回避するための術中解剖学的ランドマークとして、膵臓と周辺臓器の間に形成される窪み・境界を Dimpling Lines(DLs)を定義した。膵臓と胃間膜との DLs を DMP : dimpling line between the mesogastrium and pancreas、膵臓と十二指腸との DLs を DIP : dimpling line between the intestine and pancreas、膵臓と横行結腸間膜との DLs を DTP : dimpling line between the transverse mesocolon and pancreas と命名した。まず熟練胃外科医に対して、①術後膵液漏の要因は？②術中の解剖学的ランドマークは何か？について質問しコンセンサスを確認した。次に、2017 年 8 月～2019 年 12 月に当院で施行した LG50 例の手術動画を学習データとして用い、AI モデルは HyperSeg を使用し AI システムを開発した。AI システムのランドマーク教示精度評価は、臨床性能試験(2020 年 12 月～2021 年 3 月)で前向き登録した 10 症例を用いて行った。ランドマーク教示精度の評価には、主観的評価として外部評価委員による 5 段階の Likert scale、客観的評価として Dice 係数を用いた。

【結果】

POPF の原因として様々なものが挙げられたが、最も高く評価されたものが膵臓の解剖誤認であった。また POPF 回避に関する術中解剖学的ランドマークとして、臓器と比較し DLs がリンパ節郭清前よりも郭清中に注目されていることがわかり、DLs のコンセンサスが得られた。次に我々の開発した AI システムは、術中リアルタイムに DLs 及び膵臓を教示することができ、その遅延も 210ms とわずかであった。各 DLs の中でも DMP が他の DL よりも有意に高く評価され($p < 0.001$)、教示精度が高いことを示した。さらに膵臓の Dice 係数は 0.70 と高値であった。

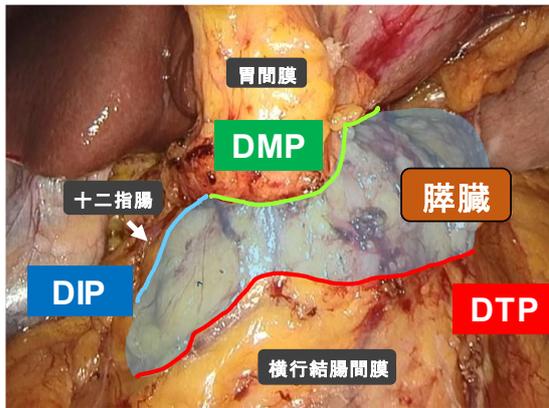
【結語】

我々は POPF 回避に関する解剖学的ランドマークとして DLs を定義し、その有用性を示した。開発した AI システムは、LG の術中リアルタイムに DLs を可視化することができ、POPF 回避に役立つ可能性が示唆された。

研究1 膵液漏回避のための解剖学的ランドマーク

『膵臓および隣接する組織が形成するくぼみ:Dimpling lines (DLs)』

幽門下領域



胃間膜—膵臓

DMP

DLs between the Mesogastrium and Pancreas

十二指腸—膵臓

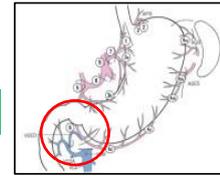
DIP

DLs between the Intestine and Pancreas

横行結腸間膜—膵臓

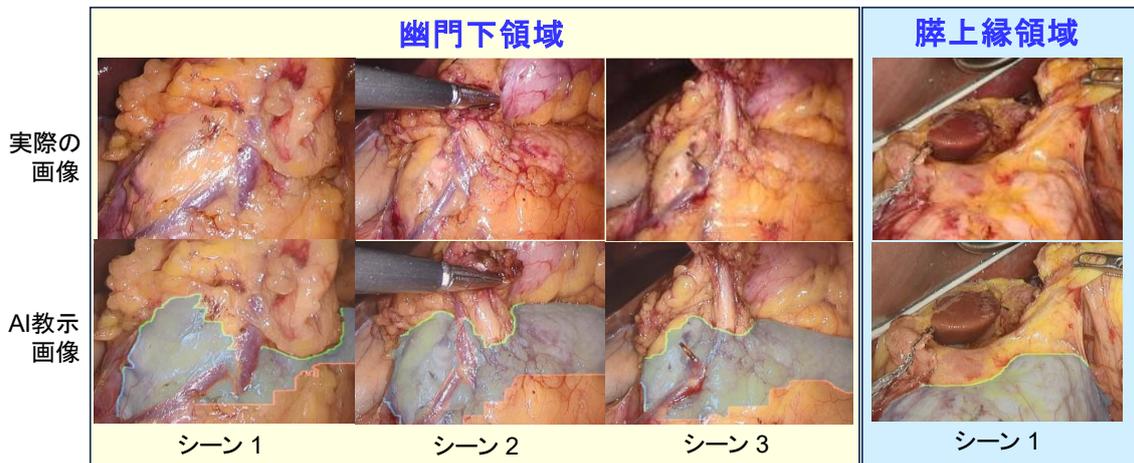
DTP

DLs between the Transverse mesocolon and Pancreas



(Aoyama Y, et al. Surg Endosc 2024)

研究2 各シーンにおけるAI教示画像



DLsが我々の開発したAIシステムにより教示できた

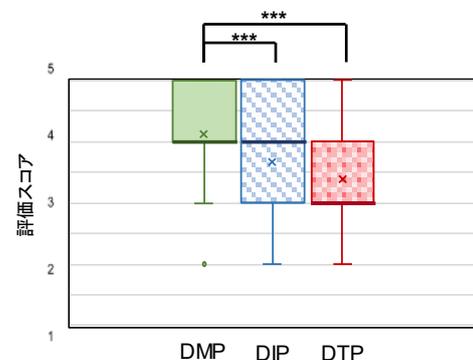
(Aoyama Y, et al. Surg Endosc 2024)

研究2 AIシステムのランドマーク教示能評価

外部評価委員による各ランドマークの教示能評価

各DLsの評価の比較

		Subjective evaluation			
		EECA	EECB	EECC	Average
幽門下領域 シーン1	PAN	3.5±0.7	3.2±0.9	4.6±0.5	3.8±0.9
	DMP	3.5±0.7	3.1±0.8	4.1±1.2	3.6±1.0
	DTP	3.4±0.7	2.9±0.8	3.6±1.2	3.2±1.0
	DIP	3.4±0.7	2.8±0.8	3.9±1.4	3.4±1.0
シーン2	PAN	4.0±0.6	3.6±0.7	4.6±0.5	4.1±0.7
	DMP	4.1±0.5	4.0±0.8	4.7±0.5	4.3±0.8
	DTP	3.7±0.6	3.1±0.5	3.9±0.5	3.6±0.7
	DIP	3.3±0.9	3.3±0.6	4.6±0.7	3.7±0.9
シーン3	PAN	3.8±0.8	3.8±0.4	4.8±0.4	4.1±0.7
	DMP	3.8±0.6	3.8±0.6	4.7±0.5	4.1±0.8
	DTP	3.4±0.5	3.0±0.5	3.4±0.7	3.3±0.6
	DIP	3.5±0.8	3.5±0.7	4.6±0.5	3.9±0.8
膵上縁領域 シーン1	PAN	4.5±0.5	4.2±0.4	4.9±0.3	4.5±0.5
	DMP	4.5±0.5	4.3±0.5	4.9±0.3	4.6±0.3



・全シーンにおいて、DMPが他のDLsよりも有意に高く評価された($p < 0.001$)

・膵臓のDice係数は0.70であった

・Kendall's Wは0.57であり、評価者間の評価は中等度の一致であった

(Aoyama Y, et al. Surg Endosc 2024)

発表 7 「BRAF 変異陽性大腸癌における BRAF・MEK 阻害剤耐性機構の解析」

宮崎大学(包括的がん専門医療人育成コース 博士 2 年) 幸妻 貴子

【背景・目的】

大腸癌における BRAF 変異(V600E)は約 10%でみられ、予後不良因子として知られている。BRAF 変異大腸癌に対しては、二次治療以降に、BRAF 阻害剤(Encorafenib)と MEK 阻害薬(Binimetinib)を含む治療が有効とされている。しかし、BRAF 変異大腸癌ではこれらの治療を行っても治療効果は限定的であり、早期に病勢進行を来す症例が多い点が臨床上の大きな課題となっている。

本研究では、BRAF 変異を有する大腸癌細胞を用いて BRAF・MEK 阻害薬の耐性化機構を解析することを目的とし、最終的には BRAF 陽性患者の予後改善のための治療法の開発を行う。

【方法】

BRAF 変異大腸癌細胞株 COLO205 に、Encorafenib および Binimetinib を長期的に曝露し、2 剤耐性細胞株(205BMR#1 および 205BMR#5)を樹立した。親細胞と耐性細胞を用いてリン酸化プロテオミクス解析を実施した。タンパク質の発現量およびリン酸化状態は、ウエスタンブロット法により解析した。抗悪性腫瘍薬に対する細胞増殖抑制効果は、MTT アッセイを用いて評価した。

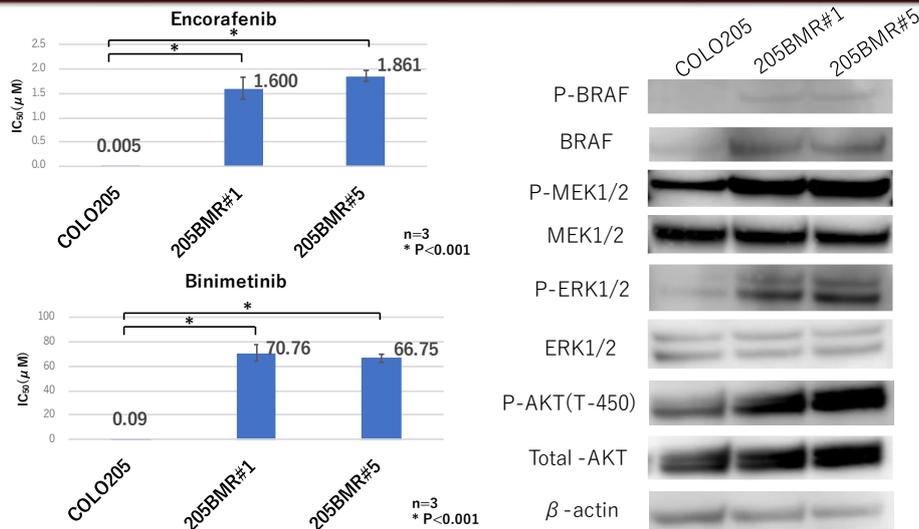
【結果】

リン酸化プロテオミクス解析の結果、耐性細胞においては BRAF 及び AKT の 450 番目のリン酸化が有意に増加していることが明らかとなった。これらの結果を検証するためにウエスタンブロット解析を行ったところ、耐性細胞では親株と比較して BRAF およびリン酸化 BRAF の発現増加に加え、AKT の 450 番目のリン酸化や MEK、ERK のリン酸化の発現が増加していた。次に、耐性克服薬の探索を目的として MAPK 経路と AKT 経路に対する阻害薬の感受性を評価した。その結果、複数の AKT 阻害薬のうち Perifosine のみ耐性細胞に対して感受性を示し、さらに AKT シグナル下流に参与する mTOR 阻害薬において有意な増殖抑制効果が認められた。一方で、ERK 阻害薬・殺細胞性抗がん剤には耐性を示した。

【考察・今後の展望】

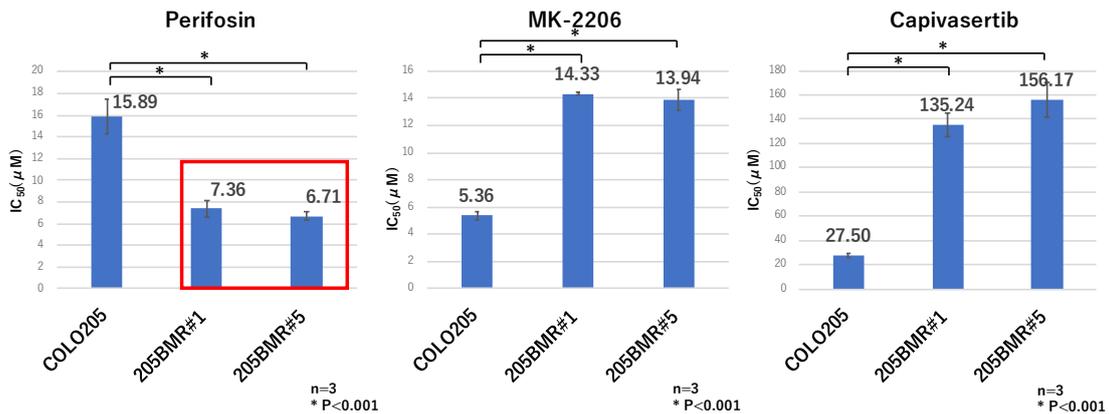
耐性細胞では BRAF およびリン酸化 BRAF の発現量が親株と比較して増加し、RAF の経路の再活性化を確認したが、耐性に関わることが報告されている BRAF のスプライシングバリエーションは検出されなかった。このことから、転写因子による BRAF の発現増加や BRAF の遺伝子増幅が再活性化に関与していることが示唆された。しかし、下流の ERK 阻害剤では耐性を克服できなかった。さらに、耐性細胞では AKT の安定化や成熟に関与する AKT450 番目のリン酸化が増加していたため複数の AKT 阻害剤を用いて耐性への関与を調べたところ、Perifosine のみ感受性を示した。この結果から AKT の関与は低いことが示唆されたが、AKT の下流因子 mTOR の阻害薬である Rapamycin が耐性細胞に対して感受性を示した。これらの結果から mTOR が耐性克服の候補としてさらに解析を行っていく。

Encorafenib・Binimetinib耐性細胞・感受性細胞における AKT、ERK、BRAFの発現及びリン酸化の比較



耐性細胞におけるAKT阻害薬の感受性の変化

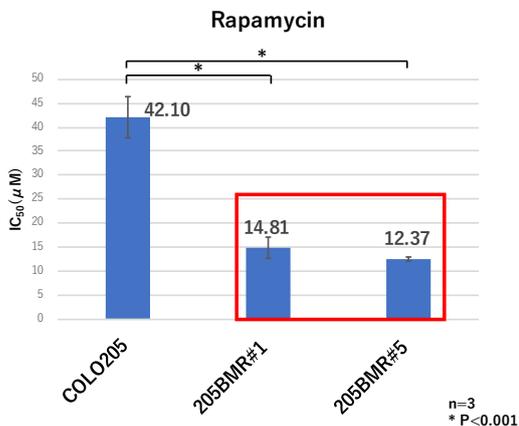
< AKT阻害薬 >



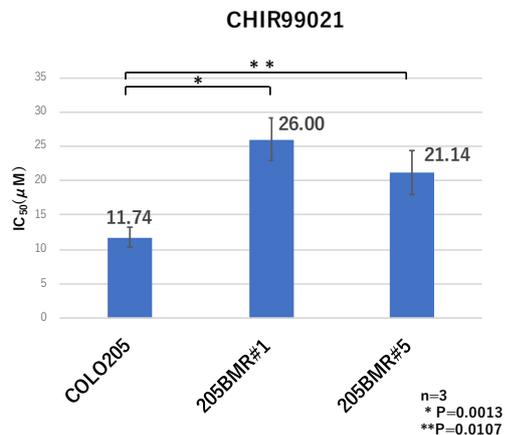
・耐性株に対する感受性試験の結果、これらのAKT阻害薬のうちPerifosineのみが細胞増殖を抑制した。

耐性細胞におけるmTOR阻害剤・GSK-3αβ阻害薬の感受性の変化

< mTOR阻害薬 >



< GSK-3αβ阻害薬 >



・耐性細胞におけるmTOR阻害剤が感受性になった。

発表 8

「ATL における血漿および細胞プロテオームデータ統合解析による新規バイオマーカーの探索」

琉球大学(大学院保健学研究科 修士 1 年) 鈴木 里彩

【背景】

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) を病因ウイルスとする末梢性 T 細胞悪性腫瘍である。ATL は臨床的特徴、および予後因子解析の結果から、くすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型の 4 病型に分類される。我々の研究グループは先行研究で、沖縄県 ATL/HTLV-1 バイオバンクの ATL 患者および HTLV-1 キャリア (HC) の血漿を用いたプロテオーム解析を実施し、ATL 患者において有意に増加していた複数のタンパク質の中から、ATL の新規バイオマーカーとして可溶性 tumor necrosis factor receptor II (sTNFR2) を同定した。しかし、現時点で有意差がみられた候補タンパクのうち、有用性の検証が実施されたのは一部である。そこで、既存の血漿プロテインプロファイルデータからさらに候補タンパク質を絞り込むために、新たに細胞プロテオームデータを取得し、2 つを組み合わせた解析を実施した。さらに抽出された一部の分子について ELISA による検証を行った。

【対象・方法】

血漿プロテインプロファイルデータについては急性型 ATL 27 例、HC 40 例の凍結血漿から取得された既報データを再解析した。細胞プロテオームデータは急性型 ATL 4 例、HC 3 例の凍結 PBMC からマグネティックビーズを用いたネガティブセレクションにより CD4+T 細胞を単離し、Data-Independent Acquisition (DIA 法) による質量分析を実施して取得した。そして、HC と比較して急性型 ATL 患者において平均 Fold Change が 2 倍以上かつ有意 ($P < 0.05$, ウェルチの t 検定) に増加しているタンパク質を両プロテインデータからそれぞれ抽出し、双方で共通する分子を特定した。さらに、一部の候補タンパク質について、ATL 84 (急性型 59, リンパ腫型 4, 慢性型 9, くすぶり型 6, 再発 6) 例、HC 16 例の凍結血漿を用い、ELISA による検証を実施した。

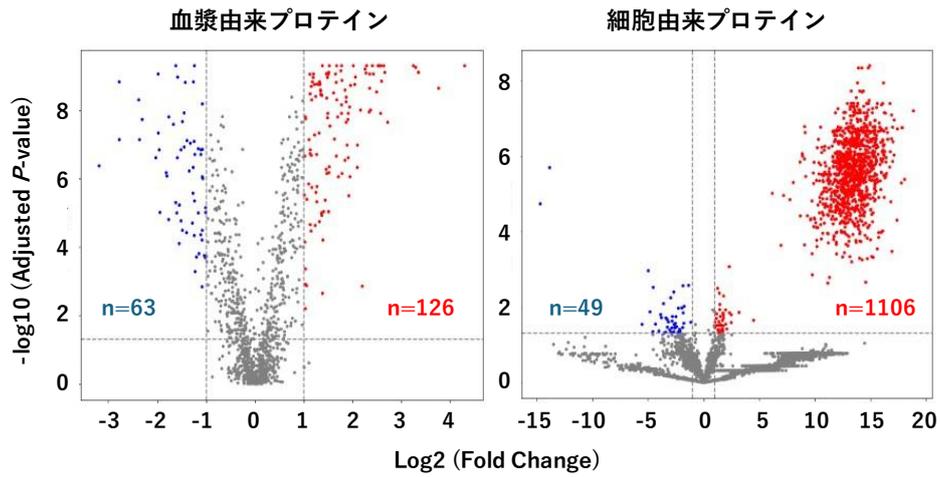
【結果】

細胞プロテオームでは 6970 個のうち 1106 個、血漿プロテインプロファイルデータでは対象タンパク 1305 個のうち 126 個が急性型 ATL において有意に増加していた。両データで共通して増加していた 14 種類の分子のうち、すでに報告されている IL-2R、CADM1、B2-MG、Fas、Mcl-1 の 5 つを除き、新たに 9 つのタンパク質が絞り込まれた。これら候補タンパク質のうち Galectin-9 に着目し、ELISA による血中濃度の測定を実施した結果、HC または indolent ATL と比較して aggressive ATL で有意に高値であることが確認された。病型間での比較では、HC と急性型 ATL との間で有意差が認められた。

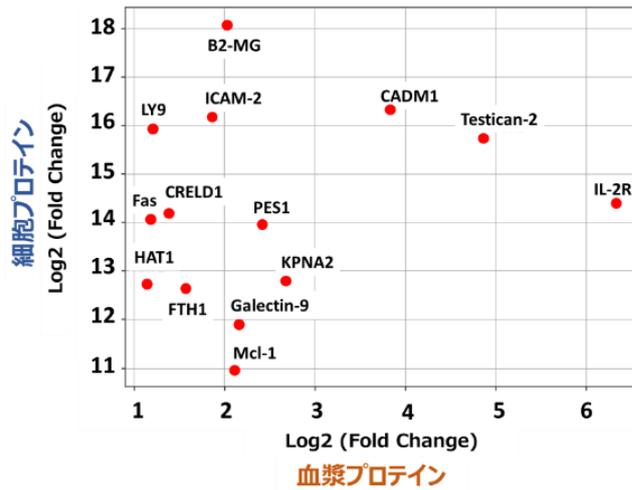
【まとめ】

ATL のバイオマーカー候補として 9 つの分子が絞り込まれた。そのうち、Galectin-9 は Aggressive ATL 患者で血漿中濃度の増加が確認され、病勢を反映するバイオマーカーになりうると考えられた。今後は Galectin-9 について、症例数を増やして既存のバイオマーカーとの相関性や臨床病態との関連を解析するとともに、ATL 細胞表面および細胞質における発現を検証していく予定である。また他の候補タンパク質についても検証を進めていく。

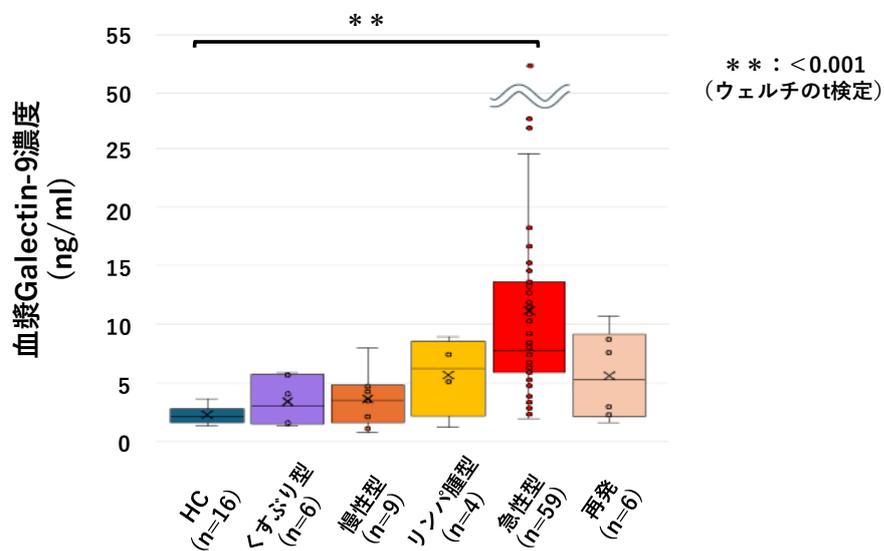
変動タンパク質を示す Volcano Plot (HC vs 急性型ATL)



血漿および細胞で共通して有意に増加していたタンパク質



ELISAによる血漿中Galectin-9濃度の病型間比較



5. 研究奨励賞 受賞者

淵脇 尚哉(九州大学)

このたびは、がんプロの研究発表会において研究奨励賞という大変名誉ある賞にご選出いただき、心より御礼申し上げます。日々の研究活動においては、思うように結果が得られず試行錯誤を重ねる場面も多くありましたが、指導教員の先生方からの的確なご助言と温かいご支援、そして研究室の先輩・同輩の皆様との活発な議論に支えられ、本研究を形にすることができました。この場をお借りして、深く感謝申し上げます。本賞は、これまでの研究内容を評価していただいたものであると同時に、今後の研究への励ましであると受け止めております。今回得られた知見を基盤として、さらなる解析手法の高度化と臨床応用を見据えた研究を推進し、がん医療の発展および患者さんの予後改善に貢献できる研究者となれるよう、今後も真摯に研究に取り組んでまいります。



大淵 昂(熊本大学)

このたびは研究奨励賞という栄誉ある賞を賜り、誠に光栄に存じます。本研究を進めるにあたり、多大なるご指導・ご支援を賜りました指導教員の先生方ならびに共同研究者の皆様にも、心より御礼申し上げます。本受賞は、日々の試行錯誤の積み重ねが評価された結果であり、大きな励みとなりました。今後も基礎研究と臨床をつなぐ研究を推進し、患者さんに還元できる成果を創出できるよう、一層精進してまいります。



青山 佳正(大分大学)

この度は、研究奨励賞にご選出頂き、誠にありがとうございます。本研究は産学官共同研究の一環として進めて参りました。ご指導・ご支援を賜りました大分大学消化器・小児外科、福岡工業大学、オリンパス株式会社の皆様に深く感謝申し上げます。また、がんプロコースにおいて、研究成果を学会等で発表する貴重な機会をご支援頂きましたことにも御礼申し上げます。本研究を通じて、AI データサイエンスが基礎研究の新たな分野として確立されつつあることを強く実感致しました。今後も研究を発展させ、社会実装を通じて患者さんに還元できるよう、引き続き尽力して参ります。



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 7 年度 教育研究成果発表会 実施報告書

編集・発行 令和 8(2026)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7年度（第6回）教育研究成果発表会 実施報告書

発行 令和8（2026）年2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/>