第103回　北海道医学大会
プログラム・抄録

Program of the 103rd Hokkaido Medical Congress

病　理　分　科　会

（第56回北海道病理談話会）

日　時：令和５年９月16日㈯　10：00～16：20
会　場：札幌医科大学　教育研究棟　D102講義室
　　札幌市中央区南１条西17丁目
　　（011）611-2111
会　長：札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所分子医学部門
　　准教授　佐久間　裕司

特別講演
「lncRNAの癌病態への寄与／がん遺伝子パネル検査とソフト開発」
　札幌医科大学　医学部附属フロンティア医学研究所　ゲノム医科学部門
　　井戸川　雅史　先生

「脾辺縁帯B細胞リンパ腫に続発して発生した組織球肉腫の診断および解析」
　JA北海道厚生連　札幌厚生病院　病理診断科
　　市原　真　先生

開催期間

総　会		令和５年10月７日（土）
分科会	自	令和５年９月２日（土）
	至	令和５年11月25日（土）
会　頭		山　下　敏　彦

主　催　札　幌　医　科　大　学
北海道大学医学研究院
旭　川　医　科　大　学
北　海　道　医　師　会

病　理　分　科　会

（第56回北海道病理談話会）

日　時：令和５年９月16日㈯　10：00～16：20
会　場：札幌医科大学　教育研究棟　D102講義室
　　札幌市中央区南１条西17丁目
　　（011）611-2111
会　長：札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所分子医学部門
　　准教授　佐久間　裕司

特別講演
「lncRNAの癌病態への寄与／がん遺伝子パネル検査とソフト開発」
　札幌医科大学　医学部附属フロンティア医学研究所　ゲノム医科学部門
　　井戸川　雅史　先生

「脾辺縁帯B細胞リンパ腫に続発して発生した組織球肉腫の診断および解析」
　JA北海道厚生連　札幌厚生病院　病理診断科
　　市原　真　先生

１．講演時間　１題　７分、討論　３分
２．プロジェクター２台使用
３．発表形式　PCプレゼンテーション
　パソコン本体はご自身のものをご使用いただくか、データをUSBメモリに用意してください。
　Macご使用の方はご自身のパソコンとアダプターのご準備もお願い致します。
４．総　　会　14：15～14：45

お問い合わせ
札幌市中央区南１条西17丁目
札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所分子医学部門
TEL　011-611-2111（Ext. 25380）

開会の辞（10：00～10：05）

セッション１（10：05～10：45）　　座長　田中　　敏（北海道大学大学院医学研究院死因究明教育研究センター）

1．Becker型筋ジストロフィーの兄弟剖検症例の病理組織学的検討

○宮本　裕也[1,2]，種井　善一[2]，谷川　　聖[2,3]，小田　義崇[2]，津田真寿美[2,3]，加納　崇裕[4,5]，横田　　卓[6]，矢部　一郎[4]，田中　伸哉[2,3]（北海道大　医学部　医学科[1]，北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室[2]，北海道大学化学反応創成研究拠点[3]，北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室[4]，帯広厚生病院　脳神経内科[5]，北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構[6]）

2．SARS-CoV-2は血管内皮細胞のItgb3を誘導し，血栓形成を促進する

○伊藤　　航[1,2]，武田　　遼[1]，積田　卓也[1]，手代木孝仁[1]，桜井　優弥[1]，佐々木道仁[3]，大場　靖子[3]，間石　奈湖[1]，松田　　彩[1]，佐藤　彰彦[4]，鳥羽　晋輔[4]，樋田　泰浩[5]，大廣　洋一[2]，澤　　洋文[6]，樋田　京子[1]（北海道大学　大学院歯学研究院　血管生物分子病理学教室[1]，北海道大学　大学院歯学研究院　口腔顎顔面外科学教室[2]，北海道大学　人獣共通感染症国際共同研究所　分子病態・診断部門[3]，塩野義製薬株式会社[4]，藤田医科大学　先端ロボット・内視鏡手術学講座[5]，北海道大学 ワクチン研究開発拠点[6]）

3．新型コロナウイルス感染症重症化マウスモデルを用いたCelastrolの効果検証

○中西　俊希[1]，武田　　遼[1]，萩野　裕太[2]，間石　奈湖[1]，積田　卓也[1]，竹川　英輝[1]，樋田　泰浩[3]，伊藤　　航[1]，手代木孝仁[1]，桜井　優弥[1]，佐々木道仁[4]，大場　靖子[4]，松田　　彩[1]，原島　秀吉[2]，澤　　洋文[5]，樋田　京子[1]（北海道大学大学院歯学研究院　血管生物分子病理学[1]，北海道大学大学院薬学研究院　未来創剤学[2]，藤田医科大学　先端ロボット・内視鏡手術学[3]，北海道大学　人獣共通感染症国際共同研究所　分子病態・診断部門[4]，北海道大学 ワクチン研究開発拠点[5]）

4．急性肝炎ラット肝臓におけるThy1陽性間葉系細胞によるIL17RBシグナル誘導と肝前駆細胞活性化機序の解析

○市戸　義久，石上　敬介，三高　俊広（札幌医科大学　医学部　附属フロンティア医学研究所　組織再生学部門）

セッション２（10：45～11：35）　　座長　小島　　隆（札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所細胞科学部門）

5．Junctional adhesion molecule 3（JAM3）は小細胞肺がんの治療標的

○山口　美樹[1]，平井　幸恵[1]，井戸川雅史[2]，内田　宏昭[3]，佐久間裕司[1]（札幌医科大学　附属フロンティア医学研究所　分子医学部門[1]，札幌医科大学　附属フロンティア医学研究所　ゲノム医科学部門[2]，東京薬科大学[3]）

6．口腔がんにおいてビタミンD代謝酵素CYP24A1は予後規定因子である

○仲盛　優菜[1,2]，高澤　　啓[1]，真柄　和史[1]，小野　佑輔[1]，及能　大輔[1]，高澤　久美[1]，宮崎　晃亘[2]，小山内　誠[1]（札幌医科大学　医学部　病理学第二講座[1]，札幌医科大学　医学部　口腔外科学講座[2]）

7．肺腺癌におけるタイト結合分子cingulinおよび転写因子FOXO1とリーキー型タイト結合分子claudinの関係と役割

○石井　大智[1]，本田　和哉[1]，進藤　悠真[1]，新井　　航[1]，金野　　匠[2]，幸野　貴之[2]，宮島　正博[1]，渡辺　　敦[1]，小島　　隆[2]（札幌医科大学　医学部　呼吸器外科学[1]，札幌医科大学　医学部附属　フロンティア医学研究所　細胞科学部門[2]）

8．肺腺癌細胞はKIF11 + BCL2L1依存性に生存している

○平井　幸恵，山口　美樹，佐久間裕司（札幌医科大学　医学部　附属フロンティア医学研究所　分子医学部門）

9．包括的がんゲノムプロファイリング検査で得られる遺伝子変異情報の可視化

○池田　　健（函館五稜郭病院　がんゲノム医療センター）

休憩（11：35〜11：45）

特別講演 1 （11：45〜12：30）　　座長　佐久間裕司（札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所分子医学部門）

SL-1. lncRNAの癌病態への寄与／がん遺伝子パネル検査とソフト開発

○井戸川雅史（札幌医大　フロンティア研　ゲノム医科学）

昼食（12：30〜13：30）

特別講演 2 （13：30〜14：15）　　座長　松野　吉宏（北海道大学病院病理診断科）

SL-2. 脾辺縁帯B細胞リンパ腫に続発して発生した組織球肉腫の診断および解析

○市原　　真，牧野　吉倫，岩口　佳史，村岡　俊二（JA北海道厚生連　札幌厚生病院　病理診断科）

総会（14：15〜14：45）

セッション 3 （14：45〜15：35）　　座長　久保　輝文（札幌医科大学医学部病理学第一講座）

10. 子宮体癌におけるL1CAMの機能解析

○黒須　博之[1]，浜田　和也[2]，田中　秀五[2]，河北　一誠[2]，熊谷健太郎[2]，中園　謙介[2]，渡利　英道[1]，谷口　浩二[2]（北海道大学大学院　医学研究院　産婦人科学教室[1]，北海道大学大学院　医学研究院　統合病理学教室[2]）

11. 活性型Notch1細胞内ドメイン（N1ICD）とMycまたはMycn遺伝子の導入により誘導したマウス肝癌の特徴：肺転移における分子メカニズムの検討

○後藤　正憲，田中　宏樹，藤井裕美子，上小倉佑機，岡田　陽子，西川　祐司（旭川医科大学　医学部　腫瘍病理学分野）

12. タイト結合膜蛋白occludinの膜貫通領域のジスルフィド結合は細胞増殖性に関与する

○田中　　敏[1]，岩崎　沙理[2]，宮武由甲子[2]，谷口　浩二[2]（北大・院医・死因究明センター病理[1]，北大・院医・統合病理[2]）

13. 肝内胆管細胞における脂質ホスファターゼSHIP2の細胞核内機能

○藤井裕美子，後藤　正憲，田中　宏樹，上小倉佑機，岡田　陽子，西川　祐司（旭川医科大学　病理学講座　腫瘍病理分野）

14. 胃癌におけるAT-rich interactive domain-containing protein 5A（Arid5A）の機能解析

○田中　秀五，　浜田　和也，　黒須　博之，　河北　一誠，　熊谷健太郎，　中園　謙介，　宮武由甲子，岩崎　沙理，田中　　敏，谷口　浩二（北海道大学　統合病理学教室）

セッション 4 （15：35〜16：15）　　座長　大栗　敬幸（旭川医科大学病理学講座免疫病理分野）

15. HOXB7を標的としたペプチドワクチン療法

○小松田浩樹[1,2]，長門　利純[2]，小林　博也[2]（旭川医科大学　耳鼻咽喉科・頭頸部外科[1]，旭川医科大学病理学講座　免疫病理分野[2]）

16. B細胞リンパ腫におけるアラキドン酸5-リポキシゲナーゼ発現の免疫組織化学的分析

○久保　輝文[1]，菊地　智樹[2,3]，小幡　雅彦[2]，廣橋　良彦[1]，一宮　慎吾[4]，中村　直哉[3]，鳥越　俊彦[1]（札幌医科大学　医学部　病理学第一講座[1]，旭川赤十字病院　病理診断科[2]，東海大学　医学部基盤診療学系　病理診断学[3]，札幌医科大学　医学部附属フロンティア研究所　免疫制御医学部門[4]）

17. CD8陽性細胞の浸潤の有無が進展型小細胞肺癌の初回治療としての化学療法・免疫チェックポイント阻害薬併用療法の効果を予測する

○四十坊直貴[1]，久保　輝文[2]，佐々木健太[2]，廣橋　良彦[2]，鳥越　俊彦[2]（札幌医科大学　呼吸器アレルギー内科[1]，札幌医科大学　病理学第一講座[2]）

18. Nod様受容体とSTINGを標的とした腫瘍免疫療法の可能性評価

○大栗　敬幸，小坂　　朱，氏家菜々美，小松田浩樹，長門　利純，小林　博也（旭川医科大学　病理学講座　免疫病理）

閉会の辞（16：15～16：20）

1．Becker型筋ジストロフィーの兄弟剖検症例の病理組織学的検討

○宮本裕也[1,2]，種井善一[2]，谷川　聖[2,3]，小田義崇[2]，津田真寿美[2,3]，加納崇裕[4,5]，横田　卓[6]，矢部一郎[4]，田中伸哉[2,3]（北海道大　医学部　医学科[1]，北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室[2]，北海道大学化学反応創成研究拠点[3]，北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室[4]，帯広厚生病院　脳神経内科[5]，北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構[6]）

筋ジストロフィーは骨格筋の壊死と再生を主な病態とし，様々な合併症を示す．頻度の高いDuchenne型及びBecker型筋ジストロフィーはX染色体遺伝疾患である．前者はdystrophin遺伝子のエクソン51等でストップ，後者はいくつかのエクソンが翻訳されず異常タンパク質が生じる．Becker型は発症が遅く，臨床経過も緩徐だが，早期に心不全をきたす例もあり，そのリスク因子は不明である．2020年，exon skipping法による核酸医薬品が承認された．本疾患の兄弟剖検例の病理像を提示する.【症例1】33 歳男性．【臨床経過】体力低下の自覚なし．X-6年，インフルエンザを罹患し入院．拡張型心筋症を疑い転院後，Becker型筋ジストロフィーによる特定心筋症の確定診断．心不全の増悪で，X年9月，大動脈内バルーンパンピング（IABP）使用．心機能低下で同年10月に永眠．【症例2】30歳男性.【臨床経過】幼少期にBecker型筋ジストロフィーと診断. Y-6年にうっ血性心不全で入院. 非持続性心室頻拍を認め，同年転院. 心不全増悪で，Y-1年に入院. Y年，肺炎を契機に心不全悪化. 全身状態悪化し，同年永眠．【病理所見】症例１：心重量646g. 症例2：心重量442g．いずれも球状を呈し，4つの心腔拡張と心室壁菲薄化を認めた．

2．SARS-CoV-2は血管内皮細胞のItgb3を誘導し，血栓形成を促進する

○伊藤　航[1,2]，武田　遼[1]，積田卓也[1]，手代木孝仁[1]，桜井優弥[1]，佐々木道仁[3]，大場靖子[3]，間石奈湖[1]，松田　彩[1]，佐藤彰彦[4]，鳥羽晋輔[4]，樋田泰浩[5]，大廣洋一[2]，澤　洋文[6]，樋田京子[1]（北海道大学　大学院歯学研究院　血管生物分子病理学教室[1]，北海道大学　大学院歯学研究院　口腔顎顔面外科学教室[2]，北海道大学　人獣共通感染症国際共同研究所　分子病態・診断部門[3]，塩野義製薬株式会社[4]，藤田医科大学　先端ロボット・内視鏡手術学講座[5]，北海道大学 ワクチン研究開発拠点[6]）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，血栓症を高頻度に合併することが報告されており，本感染症の重症化との関連が指摘されている．血栓形成には血管内皮細胞が重要な役割を果たすことから，本研究では血管内皮細胞に着目し，SARS-CoV-2感染肺の血管内皮細胞における血栓形成機構を解析した．加齢マウスで重症肺炎を起こすマウス馴化型SARS-CoV-2を用いて，感染肺から血管内皮細胞を単離しRNA-seqを実施した．比較対象として非重症化若齢マウスおよび非感染マウスを用いた．その結果，重症化加齢マウス肺血管内皮細胞において，血栓形成との関連が報告されているItgb3の発現亢進が見出された．In vitro血管内皮細胞にウイルスを曝露させるとItgb3発現が亢進した．ウイルスＳタンパク処理でも同様に，Itgb3発現が亢進し，血小板の血管内皮細胞に対する接着性が亢進した．血管内皮細胞のItgb3発現をノックダウンすると，血小板の接着性が低下した．以上より，ウイルス/S proteinにより血管内皮細胞のItgb3発現が誘導され，血小板活性化をもたらし，血栓形成が促進されることが示唆された．現在，Itgb3の上流因子の探索を行い，より詳細なメカニズムの解明に取り組んでいる.（本研究は北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 澤洋文教授との共同研究である）.

3．新型コロナウイルス感染症重症化マウスモデルを用いたCelastrolの効果検証

○中西俊希[1]，武田　遼[1]，萩野裕太[2]，間石奈湖[1]，積田卓也[1]，竹川英輝[1]，樋田泰浩[3]，伊藤　航[1]，手代木孝仁[1]，桜井優弥[1]，佐々木道仁[4]，大場靖子[4]，松田　彩[1]，原島秀吉[2]，澤　洋文[5]，樋田京子[1]（北海道大学大学院歯学研究院　血管生物分子病理学[1]，北海道大学大学院薬学研究院　未来創剤学[2]，藤田医科大学　先端ロボット・内視鏡手術学[3]，北海道大学　人獣共通感染症国際共同研究所　分子病態・診断部門[4]，北海道大学 ワクチン研究開発拠点[5]）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は咳などの呼吸器症状が中心で，多くは軽症だが，一部の患者では肺炎症状が悪化し重症化する.発症初期は抗ウイルス薬が投与されるが,ある程度経過した後の中等症・重症患者には抗炎症薬が治療に用いられている．台湾クロヅルの根から抽出された生物活性天然物の一つであるCelastrolは，抗炎症効果をはじめとした多様な薬理作用をもつことが報告されおり，我々はこれまで血管内皮細胞への炎症刺激時のIL-6などサイトカイン発現上昇を抑制することを見いだしている．一方，Celastrolには副作用として摂食不良による体重減少などが動物モデルで報告されており，治療域が非常に狭いことが指摘されている．われわれはCelastrolがCOVID-19に対して有効ではないかと考え，肺への局所濃度を高めるため，肺を標的としたドラッグデリバリ―システムCelastrol-GALA-LNPを用いて効果を検討した．SARS-CoV-2マウス馴化株をマウスに経鼻接種し，体重変化と肺の病理組織学的解析を行った.コントロール群では体重が減少して全例死亡するのに対し，Celastrol-GALA-LNP投与マウスの一部には回復する個体がみられた．肺組織においてマクロファージの集積に違いは見られなかったが，治療群では好中球は少なかった．ウイルスN-protein量も治療群で減少し，Celastrolによる抗炎症作用，抗ウイルス作用の可能性が示唆された．

4．急性肝炎ラット肝臓におけるThy1陽性間葉系細胞によるIL17RBシグナル誘導と肝前駆細胞活性化機序の解析

○市戸義久，石上敬介，三高俊広（札幌医科大学　医学部　附属フロンティア医学研究所　組織再生学部門）

【目的】ラット正常肝臓でのThy1発現は、Glisson鞘と小葉内の一部の細胞に限局しているが、ガラクトサミン（GalN）を腹腔内投与した肝臓では、投与2日目にperiportal領域にThy1陽性細胞が出現する。GalN投与3日目のラット肝臓からThy1陽性細胞を単離し、Retrorsine/部分肝切除（Ret/PH）ラット肝臓に移植すると、ドナー細胞が分泌するExtracellular vesicles（EVs）が、類洞内皮細胞（SECs）でIL17Bを、クッパー細胞（KCs）でIL25を誘導し、IL17RB陽性肝前駆細胞（SHPCs）の増殖が促進された（STEM CELLS, 2017）。我々は、CINC-2がSECsに対するIL17B誘導因子であることを本学会で報告した。今回、CINC-2産生Thy1陽性間葉系細胞の発現機序について検討した。

【方法】(1) 正常ラット肝臓をコラゲナーゼ灌流し、非実質細胞分画から小葉内Thy1陽性細胞（Lobular Thy1）を、Glisson鞘を含む結合織分画から門脈周囲Thy1陽性細胞（Portal Thy1）をそれぞれ単離・培養した。炎症性サイトカインであるIL-1β、IL-6、TNFαを培養液中に添加し、Thy1細胞においてCINC-2が誘導されるか検討した。(2) サイトカイン刺激したThy1陽性細胞が分泌するEVsによる小型肝細胞（SHs）の増殖能とSECsに対するIL17b誘導能、KCsに対するIL25誘導能を検討した。

【結果】(1) TNFαは、Portal Thy1 のCINC-2発現を誘導したが、Lobular Thy1では誘導されなかった。IL-1β及びIL-6にCINC-2誘導能はなかった。(2) TNFαで処理したPortal Thy1-EVsは、有意にSHsのコロニー数と大きさを増大させ、SECsに対しIL17bを、KCsでIL25を誘導した。

【結論】TNFαで刺激されたPortal Thy1が小葉内に浸潤し、CINC-2含有EVsを分泌することで内在性細胞を活性化させ、肝再生を制御すると考えられる。

5．Junctional adhesion molecule 3（JAM3）は小細胞肺がんの治療標的

○山口美樹[1]，平井幸恵[1]，井戸川雅史[2]，内田宏昭[3]，佐久間裕司[1]（札幌医科大学　附属フロンティア医学研究所　分子医学部門[1]，札幌医科大学　附属フロンティア医学研究所　ゲノム医科学部門[2]，東京薬科大学[3]）

小細胞肺がんは肺がんの中でも悪性度の高い疾患であり、非小細胞肺がんに比較して治療の選択が限られた疾病である。非小細胞肺がんの治療はプラチナ併用療法に加えEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）などの分子標的療法あるいは、最近では抗HER2抗体などに薬剤を結合させた抗体薬物複合体（Antibody Drug Conjugation; ADC）型抗体薬が一部の非小細胞肺がんで承認され驚異的な効果が報告されている。一方、小細胞肺がんはプラチナ併用療法および放射線療法が主で10年以上も治療法が進歩していないのが現状である。本研究ではJAM3が小細胞肺がんのADC型抗体薬の標的候補であることを見いだしたので報告する。小細胞肺がん細胞株（11株）ならびに非小細胞肺がんおよびその他のがん細胞株（33株）に対し我々が所有する全ての抗体（78抗原）を用いて網羅的な表面抗原解析を行った。その結果、小細胞肺がん株でJAM3が高発現しているのに対し、非小細胞肺がんおよびその他のがん細胞株では殆ど発現しておらず、その発現はシナプトフィジンと相関関係にあった（R=0.635）。そこでADC型抗体薬に用いるための抗体取得を目的に小細胞肺がん細胞株を免疫原にモノクローナル抗体の樹立を試みた。抗体スクリーニングは内在化抗体探索ツールであるDT3Cを用いた。また、免疫にはSBC3/JAM3細胞およびLu135細胞を用い約30,000個のハイブリドーマから9個のJAM3抗体を産生するハイブリドーマを樹立した。これらの抗JAM3抗体は小細胞肺がんに対し強力な内在化能を持ちADC型抗体薬開発に必要な条件を満たすものであった。以上のことから、JAM3は小細胞肺がんに対するのADC型抗体薬開発における標的として有望と考えられた。

6．口腔がんにおいてビタミンD代謝酵素CYP24A1は予後規定因子である

○仲盛優菜[1,2]，高澤　啓[1]，真柄和史[1]，小野佑輔[1]，及能大輔[1]，高澤久美[1]，宮崎晃亘[2]，小山内誠[1]（札幌医科大学　医学部　病理学第二講座[1]，札幌医科大学　医学部　口腔外科学講座[2]）

口腔がんの多くは重層扁平上皮がんである．進行例では予後不良であり，集学的治療等を用いても，必ずしも十分な治療効果が得られるとは限らない．また治療後の再発症例では，しばしば治療に難渋する．従って，より正確な予後予測因子およびより効果的な新規治療法の開発が望まれる．ビタミンDは単なる栄養素ではなく，ビタミンD依存性転写装置に対する核内受容体のリガンドとしての役割があり，さまざまな遺伝子群の発現変化を介し多彩な組織において細胞増殖・分化・細胞死等を制御する生理活性物質である．一方，ビタミンDの特異的な代謝酵素であるCYP24A1は多様な悪性腫瘍で異なる発現様式を示す．しかし，口腔がんにおけるCYP24A1の発現やその役割に関する報告は少なく，不明な点も多い．本研究では，口腔扁平上皮がんにおけるCYP24A1の発現量と患者予後との関係性を検討するため，札幌医科大学附属病歯科口腔外科における204症例の組織検体を用いて免疫染色を行った．その結果，CYP24A1低発現群は高発現群に比較し，腫瘍分化度の低下や予後の悪化に有意な相関があった．また，恒常的にCYP24A1を発現しているヒト由来口腔扁平上皮がん細胞株（SAS）を使用し，内因性CYP24A1をshRNA法によりノックダウン，およびCRISP/Cas9法でノックアウトし，機能解析を行った．その結果，細胞増殖能・コロニー形成能・遊走能が亢進し，抗がん剤感受性が低下した． これらの結果から，口腔扁平上皮がんにおいてCYP24A1の発現低下は新しい予後不良因子の可能性がある．加えて，CYP24A1の発現低下は，口腔扁平上皮がんの進展や悪性化に関与している可能性が示唆された．

7．肺腺癌におけるタイト結合分子cingulinおよび転写因子FOXO1とリーキー型タイト結合分子claudinの関係と役割

○石井大智[1]，本田和哉[1]，進藤悠真[1]，新井　航[1]，金野　匠[2]，幸野貴之[2]，宮島正博[1]，渡辺　敦[1]，小島　隆[2]（札幌医科大学　医学部　呼吸器外科学[1]，札幌医科大学　医学部附属　フロンティア医学研究所　細胞科学部門[2]）

タイト結合分子cingulin（CGN）は、AMP活性タンパク質キナーゼ（AMPK）によりリン酸化され微小管と結合し、膜だけでなく中心体にも存在している。さらにCGNの発現低下によりいくつかの癌で高発現がみられているリーキー型タイト結合分子claudin-2を誘導することが知られている。これらの知見より癌化においてCGNとclaudinの密接な関与が考えられているが、肺癌においてその機序はよく分かっていない。また、FOXOタンパク質はforkheadドメインを有する転写因子群のOサブファミリーに属する転写因子であり、FOXO1は広く種々の臓器の細胞に発現しており、基本的な細胞機能を調節している。発癌との関与も示唆されているが、機序は不明である。そこで、我々は、肺腺癌細胞株A549を用いて、CGNとFOXO1の関係と役割について解明したので報告する。まずヒト肺腺癌患者の肺組織のCGN免疫染色において、前癌病変のAAHから細胞膜に強く発現がみられ、腺様構造および乳頭状構造を示す癌細胞の膜にも強く認められた。浸潤部の癌細胞においては一部発現低下がみられた。A549細胞においてsiRNAを用いてCGNを発現低下した結果、LSR/Angulin-1およびリン酸化AMPKおよびMAPKの誘導およびミトコンドリア呼吸能で示される細胞代謝の亢進がみられた。さらにFOXO1を、siRNAを用いて発現低下した結果、CGNおよびLSR/Angulin-1の発現低下、claudin-4の発現亢進、細胞代謝の亢進がみられた。正常肺上皮細胞においては、CGNおよびFOXO1の発現低下によりclaudin-4の発現亢進およびMAPKのリン酸化の低下がみられた。以上のことから、肺腺癌において、CGNとFOXO1は、悪性化に関係する細胞増殖、細胞代謝および細胞内シグナル伝達への密接な関与が考えられた。

8．肺腺癌細胞はKIF11 + BCL2L1依存性に生存している

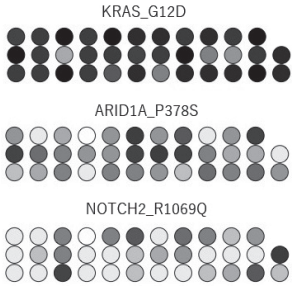
○平井幸恵，山口美樹，佐久間裕司（札幌医科大学　医学部　附属フロンティア医学研究所　分子医学部門）

EGFR-mutant肺腺癌は通常、EGFR阻害薬に高感受性を示すが、最終的には耐性獲得がほぼ必発である。我々は以前にEGFR阻害薬高感受性の*EGFR*-mutant肺腺癌細胞株であるHCC827およびH1975には、上皮間葉移行を起こし、EGFR非依存性に生存・増殖可能な亜株（HCC827 GR2, H1975 WR7と命名）が含まれていることを報告した。一方、kinesin family member 11（KIF11）の高発現は肺腺癌患者の予後不良因子である。HCC827 GR2, H1975 WR7ともにKIF11を阻害すると細胞周期がG2/Mで停止し、さらにanti-apoptoticなBCL2 family memberであるBCL2L1も同時に阻害すると高度のapoptosisに陥った。KIF11とBCL2L1の同時阻害はHCC827およびH1975の親株、更には*KRAS*-mutant肺腺癌細胞株であるH441にも同様に有効であった。KIF11とBCL2L1の同時阻害療法はEGFR阻害薬抵抗性獲得細胞を含む肺腺癌細胞全般に有効である可能性がある。

9．包括的がんゲノムプロファイリング検査で得られる遺伝子変異情報の可視化

○池田　健（函館五稜郭病院　がんゲノム医療センター）

【緒言】情報の可視化は物事の本質の理解を容易にする。今回、包括的がんゲノムプロファイリング検査（CGP検査）で得られるミスセンス変異情報の可視化を試みた。【方法】各CGP検査症例について、sed、awk、Rスクリプトを含むコマンドラインを用い、XMLファイルからの情報抽出、35種類のコンピュータ・ツールのスコア取得および可視化を行った。出力画像は、35個の同サイズの円をスコアに応じて色分けし4行に配列した。【結果】既往のCGP検査で蓄積された503個のミスセンス変異を3分4秒で画像ファイルに変換できた。【考察】コマンドラインによって、ミスセンス変異のコンピュータ予測スコアを可視化する作業が極めて短時間に、かつ正確に実行できる。デフォルト画像では、各ツールの予測精度の違いに関する情報が十分活用されていない。より情報量に富み、明確で、説得力のある可視化を工夫したい。



SL-1．lncRNAの癌病態への寄与／がん遺伝子パネル検査とソフト開発

○井戸川雅史（札幌医大　フロンティア研　ゲノム医科学）

これまで蛋白質をコードする遺伝子間のゲノム領域は何の機能も持たないと考えられてきた．しかし近年のトランスクリプトームの解析により，そのような領域の多くが転写され発現していることが見出され，なかでもmRNAと同様の構造を持つ数万もの長鎖非コードRNA（long non-coding RNA, lncRNA）が，生理的現象のみならず疾患病態においても重要な役割を果たしていることが明らかとなった．当研究室では最も重要な癌抑制遺伝子のひとつで転写因子であるp53の標的遺伝子の探索により，複数のp53標的lncRNAを見出し，癌への寄与を明らかにした．また公的癌データベースTCGA（The Cancer Genome Atlas）のRNA-seqデータを用いて，正常と比べ癌で高発現，かつ高発現群で予後不良となるようなlncRNAを抽出し解析を進め，大腸癌において高発現で予後不良なlncRNAが，p53のアポトーシス関連標的遺伝子の発現誘導に影響を与えていることを見出した．このような癌におけるlncRNAとp53の密接な関係性について我々の知見を交えて紹介し議論したい．

一方，臨床においては癌に対する様々な分子標的治療薬の開発が進み，その遺伝子変異の把握が治療方針を考える上で必須となりつつある．このため，がん遺伝子パネル検査による網羅的な遺伝子変異解析が保険適用となり広く行われるようになった．その際に二次的所見として生殖細胞系列バリアントが見出される場合があり，より多角的な評価が必要となる．しかし近年，その検査数は急激に増加し，多くの施設でその評価のために貴重な人的資源を投入せざるを得ない状況にある．そこで我々は，がん遺伝子パネル検査の評価を支援するソフトウェア「Varporter」を開発した．当施設では，本ソフトウェアの導入により，以前は症例あたり1時間程度必要だった解析結果の整理，情報収集が数分で完了できるようになり，大幅な作業時間の短縮が図られた．本ソフトウェアにより，煩雑なマニュアル作業の自動化，効率化を図れば，人的資源をより本質的な業務へと振り向けることが可能となる．

SL-2．脾辺縁帯B細胞リンパ腫に続発して発生した組織球肉腫の診断および解析

○市原　真，牧野吉倫，岩口佳史，村岡俊二（JA北海道厚生連札幌厚生病院　病理診断科）

60代男性，胃癌術後のため当院外科に通院中，定期採血で間接優位のビリルビン上昇を伴うHb 4台の貧血を認めた。直接および間接クームス試験陽性で溶血所見を認めたほか末梢血中の異形リンパ球の出現と脾腫があり、骨髄生検を経て自己免疫性溶血性貧血を合併した脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）と診断。副腎皮質ステロイドホルモン投与とBR療法1コースを開始し、貧血の改善と末梢血異形リンパ球の速やかな消失を認めた。なお膵周囲に腫瘤形成像が認められたが主膵管との関与がなく膵癌は否定的であった。一時退院中に発熱と強い腰痛が出現して救急搬送。腎盂腎炎などの感染症を疑い抗生剤を投与していたが、第2病日に 突然の心停止をきたし蘇生に反応することなく死亡された。病理解剖にて長径65 mm大の膵腫瘍を認めたほか肝表面、腹膜、大網など広範囲に播種性病変があった。組織検索にてSMZLの残存は見られず、剖検時に体内に見られた多発病変は由来不明・分化方向不明の悪性腫瘍で、「顆粒球肉腫疑い」として診断書を一度は記載した。しかし診断の3日後にとある偶然からさらなる検索の可能性に至り、組織球肉腫（HS）と診断した。抄録執筆時、SMZLからHSへ転化した可能性を考えて遺伝子検索を試行中である。本例は血液内科医の緻密な協力、大学との連携、たまたま当院にやってきた基礎研究に明るいスタッフの尽力、偶然ドンピシャの希少がん病理診断講習会を受講できた幸運などにより、市中病院の一剖検例としてはわりといいセンの検索ができているような気がするので諸氏に供覧してご意見を頂戴したい。

10．子宮体癌におけるL1CAMの機能解析

○黒須博之[1]，浜田和也[2]，田中秀五[2]，河北一誠[2]，熊谷健太郎[2]，中園謙介[2]，渡利英道[1]，谷口浩二[2]（北海道大学大学院　医学研究院　産婦人科学教室[1]，北海道大学大学院　医学研究院　統合病理学教室[2]）

L1 cell adhesion molecule（L1CAM）は200-220kDaの膜貫通型糖タンパク質である。L1CAMの高発現は多くのがんにおいて予後不良と関連しているとされており、子宮体癌においても全生存期間の短縮、再発リスク上昇、リンパ節転移の発生、遠隔転移などに関与していると報告されている。しかしながらその分子機構は明らかとなっておらず、L1CAMの形態ががんの進行にどのように寄与するかも完全には明らかとなっていない。

我々はL1CAM高発現の子宮体癌がどのような分子メカニズムによって予後不良となりうるかを明らかにする目的で、複数の子宮体癌細胞株に対して、レンチウイルスベクターの系でL1CAMの過剰発現もしくはshRNAによるknockdownを行った。作製したL1CAM過剰発現細胞株やknockdown細胞株を用いて、遺伝子発現解析や増殖能、apoptosis等の評価を行った。Western blotting、蛍光免疫染色を行い、L1CAMの発現や局在についての評価を行った。

L1CAM knockdownに伴い*IL6* mRNAの発現が低下することをqPCRにて確認した。WST-1を用いたcell proliferation Assayでは、L1CAM knockdown細胞株において有意な増殖低下を認めた。FACSでの評価ではL1CAM knockdownによるapoptosisの増加は確認されなかった。蛍光免疫染色により、L1CAMの発現局在が細胞株によって異なることが明らかとなった。

L1CAMは子宮体癌において増殖能に関与する可能性が示唆された。またL1CAMの発現低下に伴い、*IL6*の発現低下が見られた。L1CAMの細胞プロセス制御の本質的な能力を示しているのは細胞質ドメインとされており、今後はL1CAMのドメイン特異的な機能に着目して研究を進めていく予定である。

11. 活性型Notch1細胞内ドメイン（N1ICD）とMycまたはMycn遺伝子の導入により誘導したマウス肝癌の特徴：肺転移における分子メカニズムの検討

○後藤正憲，田中宏樹，藤井裕美子，上小倉佑機，岡田陽子，西川祐司（旭川医科大学　医学部　腫瘍病理学分野）

【はじめに】癌タンパク質であるMycファミリーは肝癌を含む様々な腫瘍で発現が亢進しており、腫瘍発生や進展に関連している。ヒトの肝細胞癌ではMycだけでなくMycnの発現亢進も報告されているが、肝癌における両者の機能的な違いについてはわかっていない。本研究では、ヒト肝癌で活性化しているNotchシグナルとMycファミリーの相互作用について検討するため、活性型Notch1細胞内ドメイン（N1ICD）とともにMycまたはMycnをマウス肝細胞に導入し、誘導された腫瘍の表現型を比較した。【方法】In vivoマウスの肝臓に腫瘍を誘導するため、Sleeping Beautyトランスポゾンシステムと尾静脈からのhydrodynamic tail vein injectionを組み合わせ、肝細胞特異的に癌遺伝子を導入した。誘導された腫瘍についてRNA-seqを行い、両群の遺伝子発現の違いを網羅的に解析した。その結果、転写因子“X”がMycnによる遺伝子発現を制御する可能性が示唆されたため、ドキシサイクリンにより“X”を誘導できるマウス肝細胞癌株Hepa1-6細胞を樹立し、創傷治癒アッセイとマトリゲル浸潤アッセイを行った。【結果】N1ICD/MycとN1ICD/Mycnで誘導した肝腫瘍は両群ともに混合型肝癌の組織像を示したが、N1ICD/Myc群のマウスにおいてのみ肺転移がみられた。RNA-seqの結果からN1ICD/Mycnの腫瘍で発現が亢進している遺伝子群として、細胞の結合や細胞間接着に関わる遺伝子群が濃縮され、これらの制御に転写因子“X”が関わることが推定された。Hepa1-6細胞における転写因子“X”の過剰発現は、移動能や浸潤能を強く抑制した。【結論】N1ICD/MycとN1ICD/Mycnで誘導した肝腫瘍では転移能に違いがあり、これに転写因子“X”が関連している可能性が示唆された。

12. タイト結合膜蛋白occludinの膜貫通領域のジスルフィド結合は細胞増殖性に関与する

○田中　敏[1]，岩崎沙理[2]，宮武由甲子[2]，谷口浩二[2]（北大・院医・死因究明センター病理[1]，北大・院医・統合病理[2]）

【背景】Occludinはタイト結合に存在する4回膜貫通型蛋白で、分子内の7か所にシステイン（Cys）を持つ。これまでに細胞外Cys変異occludinの低酸素での不安定化が認められ、酸化還元環境に対する反応性に何らかの機能を持つと推測されている。今回は主に膜貫通領域内の3か所のCysついて、その性質と細胞機能への影響を検討した。【方法】ヒトoccludinの野生型及び膜貫通部分のCys変異型を用いて、ジスルフィド結合の有無、サイクロヘキサマイド（CHX）処理状態や塩化コバルトによるHIF-1a安定化状態での変異型occludinの安定性を検討した。さらに、細胞増殖性のへの影響をMTTアッセイなど用いて検討した。【結果】-SH基ラベリングによりoccludin膜貫通領域の3か所のCysが安定したジスルフィド結合を持つことが示された。CHX処理では安定性の変化は明らかでなかったが、塩化コバルト処理では野生型occludinに比して膜貫通領域Cys変異型occludinの安定性が増強し、特に細胞膜上での安定性増強がみられた。さらに、膜貫通領域Cys変異型occludin発現細胞は軽微ながら野生型occludin発現細胞より高い細胞増殖性を示す傾向がみられた。この増殖性は塩化コバルト処理ではキャンセルされる傾向にあった。以上よりoccludinの膜貫通領域のジスルフィド結合は、その安定性を介し細胞増殖性に関与している可能性が考えられたが、細胞増殖性に関してさらなる解析が必要と考える。

13. 肝内胆管細胞における脂質ホスファターゼSHIP2の細胞核内機能

○藤井裕美子，後藤正憲，田中宏樹，上小倉佑機，岡田陽子，西川祐司（旭川医科大学　病理学講座　腫瘍病理分野）

SHIP2は細胞膜の構成成分であるホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸［PI（3,4,5）P_3］を脱リン酸化するイノシトール5-ホスファターゼで、細胞増殖刺激を受けると細胞質から細胞膜周辺に集まり、PI（3,4,5）P_3をホスファチジルイノシトール3,4-二リン酸［PI（3,4）P_2］に変換することが知られる。これらのホスファチジルイノシトールは細胞増殖や細胞運動などの制御に関わることから、SHIP2の発現異常はがんの発生や悪性化に関与すると考えられている。本研究では、肝がんとSHIP2の関与を検討することを目的とした。肝がん患者の手術検体においてSHIP2の発現を免疫組織化学的に解析したところ、肝細胞がんではSHIP2は細胞膜に集積していたのに対し、肝内胆管がんの多くの検体では予想外に細胞の核に集積していた。このSHIP2の核内集積は非がん部の一部の肝内胆管細胞においても観察された。SHIP2の細胞核内における機能を明らかにするため、肝内胆管細胞株においてSHIP2をノックアウトしたところ、エトポシドを処理することで誘導されるDNA二本鎖切断からのDNA修復の過程が遅延した。二本鎖切断などの損傷を受けたDNAはセンサーキナーゼとして働くATMおよびATRによって認識され、ATM･ATRが下流のエフェクター分子をリン酸化することでDNA修復が開始される。肝内胆管細胞株にエトポシドを処理すると、ATM・ATRによりSHIP2がセリンリン酸化を受けることが明らかになった。これらのことから、SHIP2は肝内胆管細胞においてDNAの修復機構に関与することが示唆され、この核内機能の異常ががんの発生や悪性化に寄与する可能性が考えられた。

14. 胃癌におけるAT-rich interactive domain-containing protein 5A（Arid5A）の機能解析

○田中秀五，浜田和也，黒須博之，河北一誠，熊谷健太郎，中園謙介，宮武由甲子，岩崎沙理，田中　敏，谷口浩二（北海道大学　統合病理学教室）

【目的】胃癌においてIL-6は癌の発生や進展を促進するとされている。サイトカインの産生レベルの調節機構の一つとしてRNA結合タンパクが知られており、その一種であるArid5aはIL-6 mRNAと結合し安定性と発現調節に重要であると報告されている。癌細胞における炎症性サイトカインの発現調節機構の解明は、炎症を標的とした新たな治療法の開発に重要である。そこで本研究では、胃癌細胞におけるArid5aの機能解明を目的として実験を行なった。
【方法】Arid5a knockdown胃癌細胞株をMKN45, MKN74, KATOIII, NUGCとレンチウイルスベクターの系を用いて作製した。MTT assay, Annexin V/Propidium Iodide（PI）二重染色法、wound healing assay, transwell assay, sphere formation assayにて解析を行った。さらにRNA-seqを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。
【結果】Arid5a knockdown実験では、MKN45においてTAZおよびSTAT3発現の減少を認めた。また、Annexin V/ PI共染色を用いたApoptosis AssayによりMKN45およびMKN74にてApoptosisが増加していることを確認した。Arid5a knockdown細胞を強拡大にて観察したところ、コントロール細胞と比較して細胞膜が不整で細胞内が不均質でありやや膨化した細胞も見受けられた。機械式細胞計測機を用いて細胞の増殖率に変化があるかを調べたところ、MKN45およびMKN74にて有意に増殖率が低下していた。Sphere formation assayではspheroid形成が有意に抑制された。仮説ではArid5a knockdownによりIL-6の発現の減少を生じて表現型を呈すると考えたが、Arid5a knockdown細胞のIL-6発現は一定の変化を認めなかった。したがってArid5aのknockdownによってApoptosisの増加とspheroidの形成抑制が生じる一方で、IL-6の発現とは相関しないことが明らかとなった。
【結語】胃癌細胞において、Arid5aはApoptosisと幹細胞性をIL-6非依存的に制御していることが示唆された。

15. HOXB7を標的としたペプチドワクチン療法

○小松田浩樹[1,2]，長門利純[2]，小林博也[2]（旭川医科大学　耳鼻咽喉科・頭頸部外科[1]，旭川医科大学　病理学講座　免疫病理分野[2]）

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の登場により，再発・転移を有する頭頸部癌に対する新たな治療戦略が確立されてきた．ただし，その奏功率は2割程度と限定的であり，癌免疫療法の奏功率の改善は重要な課題である．ICIは腫瘍非特異的に免疫を賦活化させるため，我々は腫瘍特異的なT細胞を増殖させるペプチドワクチン療法に着目している．今回は，免疫原性の高い腫瘍関連抗原としてHomeoboxB7（HOXB7）に注目し，HOXB7を標的としたペプチドワクチン療法の開発と，さらに効果的な免疫アジュバントとしてMEK阻害薬の併用効果について検討した．コンピューターアルゴリズム解析を用いてHLA class2分子への結合能の高いHOXB7アミノ酸配列を同定しペプチドとして合成した後に，これを用いてHOXB7特異的CD4陽性ヘルパーT細胞（HTL）を誘導した．誘導したHTLとIFN-γ処理によりHLA class2の発現が上昇した腫瘍細胞株を共培養すると抗腫瘍活性の存在を確認できた．ただし，実際の腫瘍微小環境においては，腫瘍は免疫逃避のためHLA class2の発現を抑制していると考えられる．この免疫逃避機構の一部としてMAPK経路に注目し，その経路をMEK阻害薬で遮断した場合の抗腫瘍効果について最後に検討した．未処理の腫瘍細胞株とHTLの共培養では抗腫瘍効果を確認できなかったが，MEK阻害薬で前処理した腫瘍細胞株とHTLを共培養すると抗腫瘍活性が確認できた．以上から，HOXB7は頭頸部癌における免疫療法の標的となり得る事、MAPK経路の阻害はペプチドワクチン療法との併用効果が期待でき，特に腫瘍微小環境における免疫応答のトリガーとして有効である可能性が示唆された．

16. B細胞リンパ腫におけるアラキドン酸5-リポキシゲナーゼ発現の免疫組織化学的分析

○久保輝文[1]，菊地智樹[2,3]，小幡雅彦[2]，廣橋良彦[1]，一宮慎吾[4]，中村直哉[3]，鳥越俊彦[1]（札幌医科大学　医学部　病理学第一講座[1]，旭川赤十字病院　病理診断科[2]，東海大学　医学部基盤診療学系　病理診断学[3]，札幌医科大学　医学部附属フロンティア研究所　免疫制御医学部門[4]）

約 35 年前、当教室は免疫組織化学またはフローサイトメトリーによってB細胞を特徴付けるためのLシリーズモノクローナル抗体を開発した。一連の抗体のうち抗CD20抗体であるL26は、B細胞リンパ腫の診断に広く使用されている。しかし、L22抗体が認識する抗原は開発当時には同定されていなかった。我々は後に、L22抗原がアラキドン酸 5-リポキシゲナーゼ（ALOX5）であることを同定した。ALOX5は、強力な免疫調節脂質メディエーターであるロイコトリエンの合成における重要な酵素である。我々は以前、ALOX5がヒトリンパ組織のマントル領域のBリンパ球に発現し、機能的にマウスにおける Alox5 遺伝子の欠失が濾胞性 Bヘルパー T細胞の発達と抗体産生を著しく阻害することを報告した。しかし、B細胞リンパ腫における ALOX5の発現は知られていなかった。我々はホルマリン固定パラフィン包埋標本に使用できる市販の抗ALOX5 抗体を用いた免疫組織化学により、代表的なB細胞リンパ腫および非腫瘍性リンパ組織におけるALOX5 の発現を検討した。興味深いことに、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫では検討した全例がALOX5を発現していた。節外辺縁帯リンパ腫/粘膜関連リンパ組織リンパ腫または結節辺縁帯リンパ腫の症例の一部がALOX5 陽性であった。一方で、びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫の症例では、胚中心 B 細胞（GCB）型か非GCB型かに関係なく、ALOX5を発現しなかった。これらの結果はALOX5がB細胞リンパ腫の起源細胞を同定するための新規マーカーである可能性を示唆すると考える。

17. CD8陽性細胞の浸潤の有無が進展型小細胞肺癌の初回治療としての化学療法・免疫チェックポイント阻害薬併用療法の効果を予測する

○四十坊直貴[1]，久保輝文[2]，佐々木健太[2]，廣橋良彦[2]，鳥越俊彦[2]（札幌医科大学　呼吸器アレルギー内科[1]，札幌医科大学　病理学第一講座[2]）

小細胞肺癌（SCLC）は肺癌の約15％をしめ,多くは進行して発見される予後不良な疾患である。進展型SCLC（ED-SCLC）の初回治療でも免疫チェックポイント阻害薬（ICI）と化学療法の併用が行われているが奏功するのは一部に限られている。SCLCは転写因子の発現状況により4つのサブタイプに分類され,その中でもASCL1,NEUROD1を発現するサブタイプが神経内分泌系SCLC（NE-SCLC）に分類される。SCLCではMHC classIの発現がともに低いとされているが,サブタイプや神経内分泌分化によって異なることが報告されている。多くの報告は手術可能な病期の症例で外科切除検体を用いた報告であり,実臨床においてICIと化学療法の併用が行われた症例での検討は少ない。今回我々は,初回治療としてICIと化学療法の併用療法を行われたED-SCLCと診断した時の組織検体を用い,サブタイプ別にMHC classIの発現やCD8陽性細胞の浸潤などと無増悪生存期間、全生存期間などとの関連を検討し，MHC classIが高発現であること,CD8陽性細胞の浸潤があることにより予後予測が可能であった。

18. Nod様受容体とSTINGを標的とした腫瘍免疫療法の可能性評価

○大栗敬幸，小坂　朱，氏家菜々美，小松田浩樹，長門利純，小林博也（旭川医科大学　病理学講座　免疫病理）

【目的】生物は、病原体を構成する共通パターンを認識する複数のセンサーを用いて病原体に対する免疫応答を活性化させる。感染防御に関わる免疫活性化機構はがん免疫分野でも利用されているが、そのほとんどは1種類のセンサーのみを標的とした場合が多い。本研究では、細胞内センサーであるNod様受容体（NLR）（NOD1もしくはNOD2）およびStimulator of interferon genes（STING）を同時に活性化させることによる免疫賦活作用とその抗腫瘍効果について検討したので報告する。【方法】NOD1およびNOD2、STINGに対するアゴニストにはTri-DAP、Murabutide、2'3'-cGAMPをそれぞれ用いた。in vitroにおける検討では、C57BL/6マウス骨髄由来マクロファージおよびマウスマクロファージ様細胞株RAW264.7を各アゴニストで刺激し、24時間後の培養上清中のサイトカイン濃度をELISAで評価した。in vivoにおける検討では、マウス乳がん細胞株E0771を移植されたC57BL/6マウスに各アゴニストを腫瘍内投与し経時的に腫瘍径を測定した。【結果】STINGアゴニスト単独でも免疫賦活作用が認められたが、NLRアゴニストを併用することによって、より強い免疫賦活作用が誘導された。一方で、NLRアゴニスト単独では免疫賦活作用はほとんど認められなかった。【結論】生体による病原体の排除が成功しているのは、病原体が完全なる非自己であるということ以外に、病原体が複数の免疫センサーを刺激し活性化させているからと考えられる。がん免疫分野においても複数のセンサーを利用して免疫系を複合的に活性化させることで高い抗腫瘍効果が得られると期待される。