

出國報告(出國類別：國際會議)

Tenth AACR-JCA Joint Conference on
Breakthroughs in Cancer Research
第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：聶鑫、科主任

派赴國家：美國夏威夷

出國時間：105 年 2 月 15 日至 2 月 21 日

報告日期：105 年 2 月 24 日

摘要

目的：「標靶第三十三號細胞素及其受體 IL33/CXCR4 對頭頸癌進展之影響」。

近期癌症治療有長期足夠的發展，但對於預防頭頸部鱗狀上皮癌(HNSCC)的復發仍是有限的。因為局部浸潤與淋巴轉移，從而導致 HNSCC 有較差的預後。先前的報告顯示出，癌相關纖維母細胞(CAF)誘導的 IL-33，通過旁分泌作用有助於癌症進展。為了闡明腫瘤及其微環境之間複雜的分子機制，並找到一個新的治療策略，以在腫瘤微環境中調節腫瘤進展，值得進一步解析。在這份報告中，我們建立了一個穩定的 IL-33 過表現 HNSCC 細胞，來模仿誘導 IL-33 的自分泌訊號。經由 IL-33 的調控，HNSCC 與 stable-clones 中，會因為上皮-間質轉化(EMT)及增加侵襲與遷移能力而有形態學上的改變。除了過表達的癌症幹細胞代表標記和增加球體形成能力，在上升的耐藥和抗凋亡基因時，增強抗輻射和化療抗性也可見。在體內試驗中，使用 stable clones 的 IL-33 過表達 HNSCC 細胞，再次確認 IL-33 促成腫瘤與轉移的能力。利用降低 CXCR4 與 AMD3100 去削弱 IL-33 活性，降低 HNSCC 的侵略性，EMT 及球體形成能力。針對 IL-33/CXCR4 這個信號軸去削弱應該被當成一個治療策略，以改善 HNSCC 的預後。

(參加 2016 年第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議)

目 錄

	頁 碼
壹、目的.....	3
貳、會議緣起.....	4
參、會議過程.....	4
一、題目.....	4
二、研究背景.....	4
三、研究方法與步驟.....	4
四、結果.....	4
五、結論.....	5
肆、會議心得（對應會議過程）.....	6
伍、回單位後報告情形.....	7
陸、建議事項.....	7
柒、參加此會議對單位之貢獻.....	8
捌、附件資料.....	9
一、第十屆AACR-JCA癌症聯合會議出席證明.....	9
二、第十屆AACR-JCA癌症聯合會議海報之摘要.....	10

壹、目的

職奉國人管理字第 1050001963 號令，應邀赴美國-夏威夷出席第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議(Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research)，出國時間為一零五年二月十五日至二月二十一日，為期共 6 天。以海報展示，題目為「IL33/CXCR4 對頭頸癌進展之影響」。參加癌症聯合會議，美其名是學術之饗宴，事實上是檢驗世界各地學術發展的重要指標與競技場，也是希望直接經由國際學者的演講和世界各地的壁報展示，彼此觀摩與學習國際最新癌症治療相關知識的走向，也希望經由參加會議後，再將此國際最新知識帶回國內，並且也可以從他人的報告中獲得其研究構思和最新臨床技術的重點。

AACR-JCA 癌症聯合會議主要是美國組織，可追溯到 1989 年，Dr.Enrico 及 Dr. Takasha 發起，每三年擴大舉行聯合交流，由美國癌症協會和日本癌症協會互相舉辦，今年在美國夏威夷茂伊島 Hyatt Regency Hotel 舉辦，目的在結合全球癌症研究團隊在基礎醫學研究上的成果和國際學者的演講來帶動主辦國癌症相關知識的進步與學習，如此一方面增進當地癌症治療的臨床應用，另外也可透過當地癌症醫學相關組織的合作一起建立和發展癌症治療促進新展望。在經由主辦國的會議的安排及在學術研究報告做一相關的整合，及各界學者交流互動，方能達到此次國際會議的主要目的。

AACR-JCA 癌症聯合會議乃是由各國的壁報展示和演講，讓全世界了解醫療知識及未來醫療方向、二方面可同時增進全世界有一致性的癌症學術和健康政策促進方案。目前國內與癌症相關之公共衛生健康服務制度也都希望朝向癌症新穎的治療促進和癌症疾病的預防的全球政策性發展。醫界同仁也應該竭盡全力朝向此醫療研究及努力。

本人榮幸能獲科技部之補助參加本屆盛大的第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議。利用海報展示與國際各界學者互動交流交換，癌症相關研究成果，並藉此良機汲取醫學新知，深深銘感於心。

貳、會議緣起

第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議主旨係承促進國際間癌症治療與預防之學術交流，聯絡全球癌症研究團隊之彼此情誼，延聘許多國際知名的學者蒞臨演講及透過報展示，提供目前醫學新資訊及研究導向。

每年皆選定國際中各大新興發展城市為會場，今年訂在美國夏威夷茂伊島為會議主要城市，會期為期 6 日。

參、會議過程

一、題目：

「標靶第三十三號細胞素及其受體 IL33/CXCR4 對頭頸癌進展之影響」。(Targeting Interleukin-33-CXCR4 Signaling Axis Attenuates the Aggressiveness and Improves Prognosis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)

二、研究背景：

近年來癌症治療有相當程度的發展，但對於預防頭頸部鱗狀上皮癌(HNSCC)的復發仍是有限的。因為局部浸潤與淋巴轉移，從而導致 HNSCC 有較差的預後。先前的報告顯示出，癌相關纖維母細胞(CAF)誘導的 IL-33，通過旁分泌作用有助於癌症進展。為了闡明腫瘤及其微環境之間複雜的分子機制，並找到一個新的治療策略，以在腫瘤微環境中調節腫瘤進展，值得進一步解析。

三、研究方法與步驟

在這份報告中，我們建立了一個穩定的IL-33過表現HNSCC細胞，來模仿誘導IL-33的自分泌訊號。

四、結果

在這份報告中，我們建立了一個穩定的IL-33過表現HNSCC細胞，來模仿誘導IL-33的自分泌訊號。經由IL-33的調控，HNSCC與stable-cloned中，會因為上皮-間質轉化及增

加侵襲與遷移能力而有形態學上的改變。除了過表達的癌症幹細胞（CSC）代表標記和增加球體形成能力，在上升的耐藥和抗凋亡基因時，增強抗輻射和化療抗性也可見。在體內試驗中，使用stable clones的IL-33過表達HNSCC細胞 再次確認IL-33促成腫瘤與轉移的能力。利用降低CXCR4與AMD3100去削弱IL-33活性，降低HNSCC的侵略性，EMT及球體形成能力。

五、 結論

針對IL-33/CXCR4這個信號軸以標靶第三十三號細胞素及其受體IL33/CXCR4之影響去削弱應對頭頸癌進展成為一個調整腫瘤微環境之治療策略，以改善HNSCC的預後。

肆、 會議心得（對應會議過程）

會議中共篩選來自各國之學者精英共有 500 位國際學者及研究人員參與，除了多項精彩的演講及口頭報告外，尚有三階段超過三百篇之海報展示，總共有 11 個報告主題，穿插於口頭報告與海報展示中，讓此次會議增色不少。

本人以海報展示發表之文獻為主要基於頭頸癌發生率在台灣及全世界都有著顯著上升的趨勢。每年約有三十萬人患有頭頸癌，就性別而言，以東南亞、西歐、東歐及澳大利亞、紐西蘭，頭頸癌在男性有較高的發生比率；反觀在女性，只有在南亞有相對高的發生比率，此種現象顯示頭頸癌有著地域的差異存在。然而，此種結果意味著危險因子也有著相同的地域分佈，例如：在西歐、南歐及南非主要的危險因子是吸食煙草及過量飲酒，而在南亞及馬來西亞主要的危險因子是嚼食檳榔。同樣地，有關頭頸癌造成的死亡比例，在已開發國家及開發中國家也有不同。根據統計，頭頸癌仍然屬於男性的主要疾病。

但是，近年來隨著生活形態的改變，女性得到頭頸癌的比率也有逐漸升高的趨勢。此外，癌症的發生通常與年齡也有相關性，以美國為例，以往大部分被診斷為頭頸癌的病人年齡約六十至七十歲，尤其以六十五歲以上居多；然而，近幾年的研究發現，美國白人年

齡低於四十歲以下，患有頭頸癌的病人，有顯著攀升的趨勢。這種現象也造成頭頸癌在全球惡性腫瘤的發生率排行第八名，在亞洲而言，則排行第三名，因此，世界衛生組織（WHO）估計未來的十年，世界各地包括台灣，頭頸癌的發生率及死亡率仍然會持續的攀升中，其中又以口腔與口咽鱗狀上皮癌(Oral squamous cell carcinoma, OSCC) 最為嚴重。在台灣，檳榔的食用情形尤其普遍，為造成國人罹患 OSCC 的機會遽增，除此之外，還會有其他併發症，例如：黏膜下纖維化(submucosal fibrosis)、癌前期病變(precancerous lesions)。近年研究發現在頭頸癌之腫瘤微環境對頭頸癌之進展有著相當大的影響，我們由臨床病理切片也可以看到侵襲前哨之癌細胞與周圍之纖維母細胞有明顯之互動；因此激發我們進一步探討腫瘤微環境中纖維母細胞是如何影響頭頸癌之進展。

本屆聯合年會共有 500 位國際學者及研究人員參與，除了多項精彩的演講及口頭報告外，尚有三階段超過三百篇之海報展示，總共有 11 個報告主題，穿插於口頭報告與海報展示中。11 個報告主題分別為：

1. 癌症的基因學
2. 癌症相關之 DNA 損傷與修補
3. 與訊息傳導相關之治療策略
4. 癌症的外基因學
5. 腫瘤微環境
6. 腫瘤的代謝
7. 癌症的預防及分子流行病學
8. 腫瘤之非編碼微小 RNA
9. 癌症的免疫治療
10. 癌幹細胞特性與轉移
11. 抗藥性以及分子標靶治療

本人被安排在第二天之第二梯次編號第八十二之海報展示區。海報展示過程中，由於本團隊之研究目標為腫瘤微環境中纖維母細胞對癌症之影響，為本大會 11 個主題中最重

要之子題之一，具備獨特性及新穎性，也因而引起多位國際學者關注，紛紛對本次海報展示內容觀望詢問，展現高度興趣，本人並與多位學者進行口頭討論；其中來自日本的 Dr. Yu-ichiro Koma，其研究目標與本研究團隊類似，Dr. Koma 的研究目標為腫瘤微環境中的 Macrophage 能夠經由 IL-6 與 p38 MAPK kinase 刺激癌細胞生長，其提供了或許能將由巨噬細胞分泌之 IL-6 及纖維母細胞分泌之 IL-33 對癌症之進展進行一連串之研究；另一位來自日本的 Dr. Tetsuya Shindo 之研究主軸為 microRNA 對膀胱癌之 cisplatin 抗藥性之相關研究，他也提供了或許能夠分析癌纖維母細胞之 microRNA 的表現差異對癌細胞之抗藥性有關連性。另外，本人也抽空參加了兩場本聯會之演講，談及癌症之幹細胞特性可能是將來標靶幹細胞治療癌症策略的選項，另外一場引人入勝之演講主軸為 NK 細胞在腫瘤微環境中扮演監督及強化宿主免疫能力之主角。總而言之，此行參與 AACR-JCA 癌症聯合年會，收穫頗豐，除了接收到許多來自各地的癌症研究新知，與各地學者討論之過程中，也得到了許多嶄新的研究啟發。

伍、回單位後報告情形

如期出發、如期回返、過程順利，並建立國民外交宣揚台灣在國際醫學界之知名度。

陸、建議事項

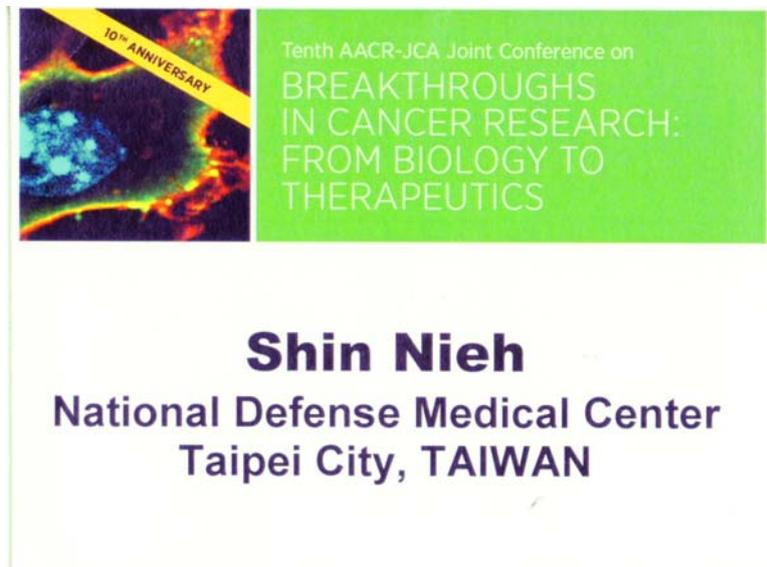
每次參加國際醫學會議的感想，就是敬佩當地政府的重視和支持，加上 AACR-JCA 癌症聯合會議工作人員的協助與對大會的準備工作，在會議中場地標示清楚，工作人員態度表現佳，讓外國來的我們感到溫馨，就是他(她)們對事務的投諸很多的心力。台北國際會議廳及各大飯店亦可在台北提供很好的場地，但更殷切需要的是籌辦國際會議的心思及人力灌注。希望有關學術單位能適時的爭取主辦權。更期盼上級多能鼓勵屬下參加類似的國際醫學會議，嶄露頭角，並增廣見聞。並可透過舉辦國際會議，增加台灣的曝光度及知名度，及增進台灣的醫療資訊，進而及時跟上世界潮流。

柒、參加此會議對單位之貢獻

本人榮幸能獲科技部之補助參加本屆盛大的第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議。以海報向國際醫界發表研究成果，同時藉此良機汲取醫學新知，銘感於心，並深切瞭解醫學界之國際脈動及潮流。

捌、附件資料

一、第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議出席證明



二、第十屆 AACR-JCA 癌症聯合會議展示海報之摘要

(被列冊於大會文稿)

Pancreatic stellate cells (PSCs) are key fibrotic mediators observed in the desmoplastic reaction of pancreatic cancer. Activated PSCs generate fibrotic scaffold that creates a hypoxic microenvironment and that impairs effective drug perfusion to cancer cells, which fuel chemoresistance. However, the details of initial PSCs activation in normoxia remain less investigated. CCAAT/enhancer-binding protein delta (CEBPD) is an inflammation-responsive transcription factor. Recently, we successfully demonstrated that CEBPD serves an important role in cancer microenvironments and inflammation. In this study, we found that the levels of CEBPD and α -smooth muscle actin (α -SMA) were induced in transforming growth factor β 1 (TGF β 1)-treated PSCs which involved in initial PSCs activation. Interestingly, CEBPD can induce hypoxia-inducible factor 1- α (HIF1- α) expression in normoxia. We also found that hepatoma-derived growth factor (HDGF) was a downstream product of HIF1- α and activated PSCs via an autocrine manner, leading to increased anti-apoptosis and fibrosis. This study underscores the importance of cross talk between PSCs and pancreatic cancer and also provides a novel target to improve the efficacy of anti-cancer drugs by disturbing the cancer-stellate cell interactions.

B082 Targeting interleukin-33-CXCR4 signaling axis attenuates the aggressiveness and improves prognosis of head and neck squamous cell carcinoma. Shin Nieh, National Defense Medical Center & Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

Current treatments for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) are of limited efficacy in preventing tumor recurrence and progression. The prognosis of HNSCC is poor despite recent therapeutic advances due to local invasion and frequent regional lymph node metastases. Our previous report showed that carcinoma-associated fibroblasts (CAFs)-induced interleukin-33 (IL-33) contributes to cancer progression via a paracrine effect. However, the molecular mechanisms underlying the complex communication network between the tumor microenvironment and tumor proper leading to the possible progression of cancer cells and induction of relevant cancer stem cell properties need to be further dissected. In this report, we established stable clones of overexpressed IL-33 HNSCC cells to validate the autocrine effect of IL-33. There were gradual morphological alterations with epithelial-mesenchymal transformation and increased invasion and migration abilities shown by organotypic culture in stable-cloned or HNSCC cells with administration of IL-33. In addition to overexpression of cancer stem cell (CSC)-representative markers and

sphere formation, enhancement of radio- and chemoresistance, upregulation of drug resistance and anti-apoptotic genes were also evidently seen. In vivo study using stable clones of overexpressed IL-33 HNSCC cells also reconfirmed the functional role of IL-33 with expressions of CSC properties, tumorigenesis, and metastatic capability. Co-immunoprecipitation assay justified the relationship and existence of IL-33 and CXCR4 axis. Most importantly, counteracting CXCR4 to IL-33 activity reduced the aggressiveness of HNSCC cells and diminished ability of sphere formation. Linear regression showed a close relationship between IL-33 and CXCR4. Immunohistochemical study of clinical tissue samples validated that co-expressions of IL-33 and CXCR4 in HNSCC cells represented a worst outcome. Besides paracrine signaling from CAFs-induced IL-33, we clearly verified that CAFs-induced IL-33 also reciprocally stimulated the cancer cells with induction of self-producing IL-33 via an autocrine route, synergistically leading to advanced progression. Targeting interleukin-33-CXCR4 signaling attenuates the aggressiveness and may be considered as a treatment strategy to improve prognosis in patients with HNSCC.

B083 Infiltrating macrophages may promote early esophageal carcinogenesis via p38 MAP kinase and IL-6 signaling. Yu-ichiro Koma, Nobuhisa Takase, Noriaki Arai, Himiko Kodaira, Masayoshi Hosono, Yumi Ichihara, Mari Nishio, Manabu Shigeoka, Hiroshi Yokozaki. Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.

Tumor-associated macrophages (TAMs) are known to be involved in progression of various cancers. We previously reported that increased infiltrating numbers of TAMs were associated with angiogenesis, progression and poor disease free survival of human esophageal squamous cell carcinomas. However, roles of macrophages (M ϕ s) in the early esophageal carcinogenesis are still unclear. Here we report that the number of CD68 $^{+}$, CD163 $^{+}$ or CD204 $^{+}$ M ϕ s within the unit length of high grade intraepithelial neoplasias was significantly higher than that of the corresponding non-neoplastic squamous epithelia. Coculture of immortalized esophageal epithelial cells (Het-1A cells) with M ϕ s induced Het-1A cell proliferation/migration and phosphorylation of p38 MAP kinase. The p38 MAP kinase inhibitor suppressed cell proliferation/migration of Het-1A cells cocultured with M ϕ s. In addition, IL-6 was the most significantly increased cytokine in coculture supernatants. The neutralizing antibody to IL-6 suppressed cell proliferation of Het-1A cells cocultured with M ϕ s. These results suggested that infiltrating M ϕ s may promote early stages of esophageal carcinogenesis via p38 MAP kinase and IL-6 signaling.