

令和元年5月24日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10618

研究課題名(和文) 高次生物機能中分子創製法を応用した難治性膵癌の根絶技術と糖鎖医薬の具現化

研究課題名(英文) Clinical impact of viable circulating tumor cells (v-CTC) detection and PD-L1 expression on v-CTC in the patients with resectable pancreatic cancer

研究代表者

種村 匡弘 (Tanemura, Masahiro)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：30379250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：切除可能膵癌患者(PK)末梢血の循環癌細胞(CTC)をTelomeScan F35を応用しviabilityを加味したv-CTC検出に成功した。本研究ではPK患者でのv-CTCの臨床的意義、v-CTC上のPD-L1発現を解析した。PK 39例を対象にSurgery first群[S群]、NACRT群[N群]に分け解析した。[S群]24例。術前/後を通してv-CTC陰性の症例は6例で5例無再発生存した。[N群]15例。5例でv-CTCを認めず無再発生存した。[PD-L1発現]S群:CTCの術前/後での陽性率は各々97%、81%であった。N群:NACRT後で96%が陽性、術後50%が陽性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

v-CTC検出の有無から見た切除可能膵癌に対する治療方針として、術前v-CTC陰性例ではNACRTまたはNACを先行し根治切除を行い術後補助療法を追加する。

一方、術前v-CTC検出陽性例では、術前化学療法を行い、その後根治切除を実施する治療選択が予後改善につながる可能性が示唆された。

膵癌患者の末梢血中で検出されたv-CTC上にはPD-L1発現を高率(約90%)に確認でき、切除膵癌の原発腫瘍巣でのPD-L1発現率(<1% [negative]:9例, 10%:6例, 20%:4例, 40%:2例)と大きな差を認めた。膵癌根治をめざす治療戦略として免疫チェックポイント阻害剤の有効性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We tested novel methods for viable CTCs (v-CTC) isolation in pancreatic cancer (PC) as "liquid biopsy". We analyzed the PD-L1(L1) expression in both PC tumors and v-CTCs.

To detect v-CTCs, we employed a telomerase-specific replication-selective adenovirus expressing GFP. To assess L1 expression in PC tissues (IHC) and v-CTCs, L1 IHC kit and anti-human L1 mAb were employed.

S group: 24 pts were enrolled. No v-CTCs were detected in 6 pts at both before and after resection, and 5 of 6 pts survived without recurrence. N group: 15 PC pts were enrolled. No v-CTCs were detected in 5 pts, and 5 pts survived without recurrence. Marked increase in CTC counts was observed after NACRT in 5 of 6 CTC-positive pts before NACRT, and 3 of 5 pts developed liver metastasis and died. PD-L1 expression: 89% of detectable v-CTCs were positive for L1-expression.

In conclusion, viable CTC detection appears as a promising prognostic marker. Immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 Abs may target v-CTCs.

研究分野：外科学

キーワード：膵癌 微小循環癌細胞 腹腔内遊離癌細胞 テロメスキャン バイオマーカー 糖鎖

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は、過去25年前に比べ罹患率、死亡率は3倍に増加した悪性腫瘍である。本邦では年間2万人以上が膵癌で死亡し、増加の一途をたどっている。根治療法の第1選択は外科切除であり、抗癌剤、放射線療法などを併用した集学的治療の普及により膵癌術後の予後は改善されつつある。しかし5年生存率は治癒切除例でも20~35%に留まり、多くの患者は早期転移・再発をきたし癌死を余儀なくされている(Hepatogastroenterology. 2013; 60: 904-11)。また、膵癌患者の60~70%の大多数は診断時、すでに遠隔転移、動脈浸潤などを伴う切除不能進行膵癌として発見され、放射線や化学療法を駆使した治療が行われているが満足いく治療成績は得られていない。したがって、膵癌切除患者および非切除患者両者にとって予後改善に向けた新しい角度からの治療法開発が急務であり、本プロジェクトで転移・再発の真のメカニズムを解明することで、膵癌細胞の根治技術の具現化につながると考えられる。

Vogelsteinらは、膵癌の原発巣と転移巣におけるクローン解析したところ、遠隔転移クローン集団は原発巣内にすべて認められ、この転移集団は元の非転移性の親クローンから遺伝的に変化したものであることを示した(Nature. 2010; 467(7319):1114-7)。したがって、原発巣から転移再発をきたす際に、転移癌細胞はゲノムレベルで何らかの変異を獲得し、転移再発をきたすクローン集団にのみ検出される変異が存在することが予測される。

申請者は、手術症例、術後転移再発症例、切除不能症例を含めた全ての膵癌患者の膵癌原発巣 - リンパ節などの転移巣 - CTC - PTC における癌細胞ゲノム解析を行い、遺伝子のみならず非コードRNAおよび非コードDNA領域を包括解析することで転移再発機構を明らかにでき、新規治療法の開発に寄与できると考えた(右図)。

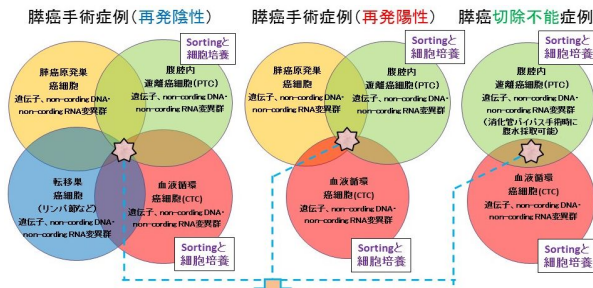
2. 研究の目的

本プロジェクトでは、(1)新規 CTC 検出法であるテロメスキャン F35 を応用し膵癌患者の末梢血中に遊離した生きた CTC を特異的に検出、sorting、さらには培養し、転移再発陰性例に比し陽性例の CTC にのみ認められるゲノムレベルでの変異を同定し、その発現量と共に別のサブグループを用いて転移陽性例と陰性例の間で比較・検討し真の転移再発マーカーとしての意義を明確にする。さらに膵癌の主たる再発形式として腹膜播種がある。テロメスキャン F35 を応用し生きた腹腔内遊離癌細胞(peritoneal tumor cells: PTC)の検出法も独自開発しており膵癌原発腫瘍 - リンパ節などの転移巣 - CTC - PTC における癌細胞すべての塩基変異を網羅解析する

ことにより転移再発の機序を明らかにする。(下図)(2)医薬品など生物機能分子として分子量 500~3000 程度の中分子領域の化合物が注目されている。われわれは分子量、粒子径を精密に制御した多分岐多糖(グルカンデンドリマー:GD)を設計・合成する技術を確立しており(右図)、そのGD非還元末端に選択的にα-gal エピトープを修飾したα-gal-GD を合成することができる。α-gal-GD を CTC、PTC の細胞表面に自由に結合させヒトに対して抗原性を高めることができる。その結果、ヒト自然抗体、B cells、NK cells による細胞補足効率を格段に向上させ、未知の CTC、PTC 標的マーカーの認識・同定を行う。(3)現在使用されている癌分子標的薬にα-gal-GD を結合させた複合体を合成し、このα-gal-GD 癌分子標的薬複合体を担癌患者に投与することで、癌細胞選択的にα-gal 転化できる(次項下図)。このα-gal 転化により生体内に蔓延している癌細胞は、ヒト自然免疫を介して特異的に攻撃され癌細胞撲滅につながる。本研究ではこのような新しいアプローチでの糖鎖医薬創薬を目指す。

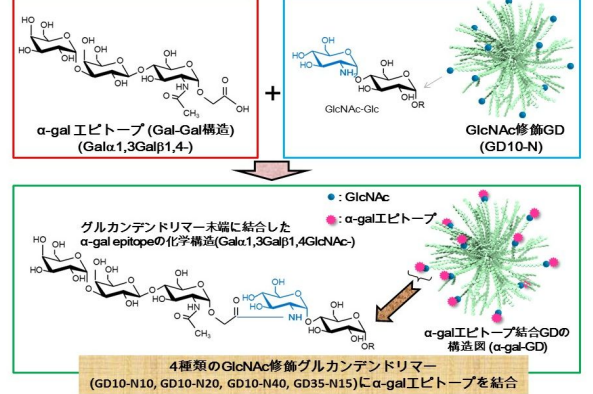
3. 研究の方法

(1) F35 TelomeScan を応用した viability を加味した CTCs 検出法の開発  
CTCs 検出方法は、アメリカの FDA にも認可されている CellSearch システムを用いるが従来方法である。本研究では、生きた癌細胞のみ特異的に検出するために、癌細胞の無限増殖能に必須なテロメラーゼ活性を持った癌細胞を特異的に検出できるアデノウイルスを独自に開発した。また、癌細胞への特異性を高めるために白血球特異的マイクロRNA配列を含み、さらにアデノウイルスの感染性を高めるため 35 type fiber の遺伝子配列を搭載した F35 TelomeScan (OBP-1101) を開発した(右図)。

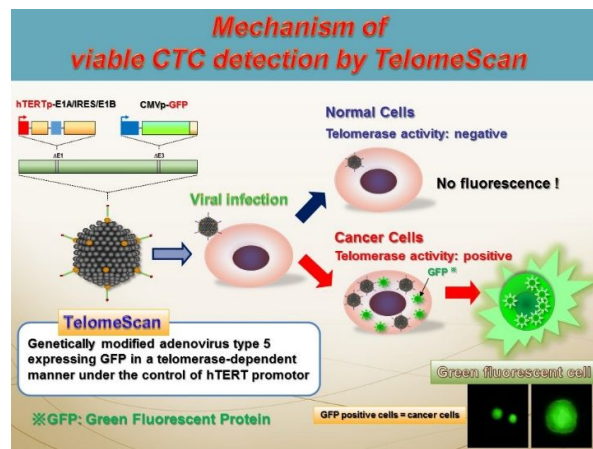


- 転移関連・薬剤耐性関連候補遺伝子、ncDNAおよびncRNA突然変異の同定
- ① テロメスキャンF35による生きた膵癌CTC、PTCの特異的検出と臨床的意義の解析
  - ② 膵癌転移機構の機序解明(CTC、PTCにおけるEMT、METマーカーの発現など)
  - ③ 膵癌原発腫瘍-転移巣-CTC-PTCの全遺伝子の包括解析を行い、転移を誘発する原因遺伝子変異を有するクローンを明らかにし転移巣形成のメカニズムを解明する
  - ④ 薬剤・放射線耐性獲得の機序解明と感受性予測法の構築

生物機能中分子α-galエピトープ結合グルカンデンドリマー(α-gal-GD)の創製



4種類のGlcNAc修飾グルカンデンドリマー(GD10-N10, GD10-N20, GD10-N40, GD35-N15)にα-galエピトープを結合



(2) 免疫チェックポイント阻害剤有効性の key molecule である PD-L1 molecule の発現確認  
 これまでの報告では、膵癌切除標本における PD-L1 の発現頻度は低いとされてきた。本研究では、F35 TelomeScan で検出した viable CTCs 細胞上の PD-L1 発現を解析(anti-human PD-L1 mAb [clone MIH1, Invitrogen])した。また、同時に膵癌切除標本での PD-L1 発現を解析(PD-L1 IHC kit, clone 22C3)し両者の発現状況を比較検討した。

(3) v-CTCs 検出実験デザイン

2013年1月から2018年4月まで国立病院機構呉医療センターおよび大阪警察病院で根治切除した膵癌症例 39 例を対象とした。門脈浸潤など局所進行膵癌に対し IMRT 60 or 50 Gy + GEM (800mg/m<sup>2</sup>) + S-1(80mg/m<sup>2</sup>)による術前化学放射線療法(NACRT)を実施した。v-CTC の検出は NACRT の前・後、さらに膵癌根治術後の3点で CTC 値を測定した(N 群)。また同時期の膵癌に対し手術先行治療を行った PK surgery first 症例においても手術前・後に v-CTC 値を測定した(S 群)。

4. 研究成果

右表に示すように膵癌切除症例 39 例を対象に解析した。症例の内訳は Surgery first 群(S 群)で 24 例、NACRT (N 群)で 15 例であった。39 例の臨床病理学的因子は表にまとめた通りであり、両群間に有意差は認めなかった。

Clinical characteristics of 39 patients who received either NACRT or Surgery first at baseline

Characteristics	NACRT group	Surgery first group	p value
No. of Patients (IMRT doses: 50 Gy/60 Gy)	15 (50 Gy: 7/60 Gy: 8)	24	-
Age, years (median, range)	69, 44-77	72, 53 - 85	0.08
Gender (Male/Female)	4/11	12/12	0.15
PS (0/1)	15/0	24/0	-
Tumor location (Head/Body/Tail)	8/7/0	18/6/0	0.16
Operation (PD/DP/TP)	7/5/3	14/7/3	0.73
UICC stage* (IA/IB/IIA/IB/IIIV)	0/1/10/4/0/0	0/0/9/14/1/0	0.12
Tumor size, mm (median, range)	21.9, 15-39	25.8, 14-65	0.07
CA19-9, U/l (median, range)	280.5, 2 - 1694	150.7, 2 - 1746	0.76
CEA, ng/ml (median, range)	3.3, 1.2 - 6.4	4.1, 1.0 - 10.2	0.04
Follow-up period, months (median, range)	48.0 (8-63)	28.5 (6-71)	0.05

【結果】

[N 群]男：女 = 4：11、計 15 例、年齢中央値は 67 歳。全例根治切除できた。5 例で 3 点を通して v-CTC を認めず全例無再発生存した。3 点の内、いずれかの検出点で v-CTC 陽性を示した 10 例では 3 例のみ再発し、S 群より有意に予後良好であった。NACRT 前より v-CTC 値陽性例 6 例では、5 例が NACRT 後に v-CTC 数が有意に増加し、内 3 例で早期肝転移再発をきたし NACRT による v-CTC 血管内播種誘発の可能性が示唆された(下表にまとめた)。

Characteristics of patients, treatments and CTC detection observed in 15 patients treated with NACRT

No	IMRT dose	Local response	CTC detection for NACRT patients			Alive / dead	Site of failure
			Pre-NACRT	Post NACRT	Post operation		
1	50	SD	2 (vim+CK: 2)	4 (vim+CK: 4)	2 (vim+CK: 2)	Dead (8 mo)	Liver meta
2	50	SD	1 (vim+CK: 1)	0	0	Dead	Other reason
3	50	SD	0	2 (vim+CK: 2)	0	Alive	-
4	60	PR	1 (vim+CK: 1)	56 (vim+CK: 50) (vim+CK: 6)	27 (vim+CK: 10) (vim+CK: 17)	Alive (8 mo after ope=0 CTC)	-
5	50	SD	2 (vim+CK: 2)	5 (vim+CK: 5)	22 (vim+CK: 19) (vim+CK: 3)	Alive (4 Yr after ope=7 CTCs)	Liver meta (4 Yr after ope)
6	60	PR	0	0	0	Alive	-
7	50	PR	0	0	0	Alive	-
8	60	SD	0	0	0	Alive	-
9	60	SD	0	0	1 (vim+CK: 1)	Alive	-
10	60	SD	0	1 (vim+CK: 1)	0	Alive	-
11	60	SD	0	0	0	Alive	-
12	60	SD	0	1 (vim+CK: 1)	1 (vim+CK: 1)	Alive (6 mo after ope=0 CTC)	-
13	50	SD	2 (vim+PD-L1+: 2)	25 (vim+PD-L1+: 25)	1 (vim+PD-L1+: 1)	Dead (8 mo) (4 mo after ope=4 CTCs (vim+PD-L1+: 1) (vim+PD-L1+: 2) (vim+PD-L1+: 1))	Liver meta + peritoneal recurrence
14	60	SD	0	0	0	Alive	-
15	50	SD	2 (vim+PD-L1+: 2)	3 (vim+PD-L1+: 2) (vim+PD-L1+: 1)	1 (vim+PD-L1+: 1)	Dead (6 mo after ope)	Mediastinal LN meta (1 Yr after ope)

[S 群]男/女 = 12/12、計 24 例、年齢中央値 73 歳、全例根治切除できた。術前/後を通して v-CTC 検出陰性の症例は 6 例のみで腹膜再発 1 例を除く 5 例全例無再発生存していた。一方、術前/後のいずれか、または術前/後両測定点で v-CTC 陽性例は 18 例で、内 13 例は根治切除に関わらず術後早期再発した。術前 v-CTC 陽性で術後 v-CTC 陰性化または v-CTC が減少した症例 10 例でも、9 例が術後再発した。一方、術前/後を通して v-CTC 陽性を維持した症例は 5 例で、S-1 補助療法で遠隔期 v-CTC 値が陰性化した 3 例を除く 2 例は再発死亡した。また術前 v-CTC 陰性で術後 v-CTC が陽性化した症例は 3 例で内 2 例は術後遠隔転移し死亡、残り 1 例は S-1 補助療法を追加後 v-CTC 陰性を確認し無再発生存した(下表にまとめた)。

Characteristics of patients, treatments and CTC detection observed in 24 patients treated with Surgery First

No	Surgical margin (R0/R1)	CTC detection for Surgery first patients			Alive / dead	Site of failure
		Pre ope	Post ope	Distal port post ope		
1	RO	1 (vim+CK: 1)	1 (vim+CK: 1)	0 (vim+CK: 0)	Alive (6 mo after ope=0 CTC)	-
2	RO	4 (vim+CK: 4)	0	0	Dead (6 mo)	Lung meta
3	RO	0	0	0	Alive	-
4	RO	0	0	0	Alive	-
5	RO	0	0	0	Alive	-
6	RO	0	4 (vim+CK: 4)	0	Alive (8 mo after ope=14 CTCs (vim+14) 9 mo after ope=6 CTCs (vim+6))	LN meta (14 mo)
7	RO	4 (vim+PD-L1+: 4)	9 (vim+PD-L1+: 9)	0	Alive (6 mo after ope=0 CTC)	-
8	RO	0	0	0	Alive	-
9	RO	3 (vim+PD-L1+: 3)	0	0	Dead (10 mo)	Liver meta
10	RO	1 (vim+PD-L1+: 1)	0	0	Dead (1 Yr)	Lung meta
11	RO	0	1 (vim+PD-L1+: 1)	0	Alive (4 mo after ope=0 CTC)	-
12	RO	0	0	0	Alive	-
13	RO	0	1 (vim+PD-L1+: 1)	0	Dead (9 mo)	Liver and LN meta
14	RO	11 (vim+PD-L1+: 11)	1 (vim+PD-L1+: 1)	0	Alive	-
15	R1 (16N meta)	2 (vim+PD-L1+: 2)	3 (vim+PD-L1+: 2) (vim+PD-L1+: 1)	0	Dead (6 mo)	Liver meta

No	Surgical margin (R0/R1)	CTC detection for Surgery first patients			Alive / dead	Site of failure	
		Pre-ope	Post-ope	Distant post-ope			
16	R0	1 (vim+PD-L1+)	0	TS-1	N.D.	Alive	LN meta (1 Yr)
17	R0	1 (vim+PD-L1+)	0	TS-1	N.D.	Dead (1 Yr)	Liver meta
18	R0	0	0	TS-1	N.D.	Alive	-
19	R0	3 (vim+PD-L1+)	0	TS-1	N.D.	Dead (18 mo)	Liver meta
20	R0	1 (vim+PD-L1+)	1 (vim+PD-L1+)	TS-1	4 mo after ope=0 CTC	Alive	Reoperation for residual pancreas recurrence (2 Yrs)
21	R0	3 (vim+PD-L1+2)	1 (vim+PD-L1+)	TS-1	4 mo after ope=7 CTCs (vim+PD-L1+6)	Dead (7 mo)	LN meta + peritoneal recurrence
22	R0	3 (vim+PD-L1+)	4 (vim+PD-L1+2)	TS-1	N.D.	Alive	-
23	R1 (#16 LN meta)	3 (vim+PD-L1+)	1 (vim+PD-L1+)	TS-1	N.D.	Dead (18 mo)	Liver meta
24	R0	2 (vim+PD-L1+)	0	TS-1	N.D.	Dead (11 mo)	Liver meta

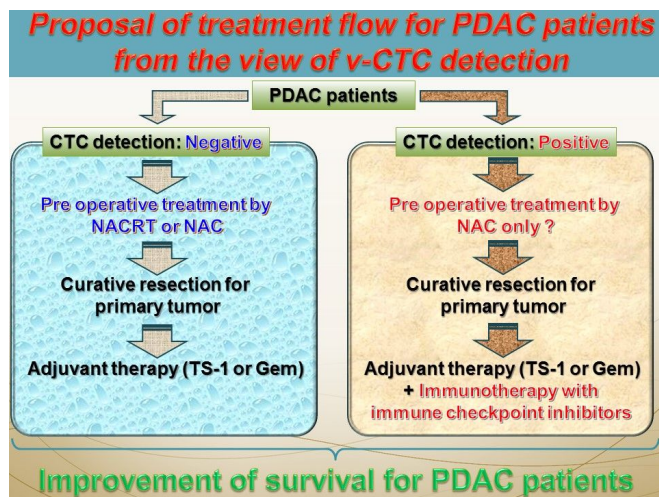
N.D.: not done

**[PD-L1 発現]** S 群:18 例(内 3 例 CTC 陰性)、N 群:3 例(内 1 例 CTC 陰性)で解析した。S 群 CTC の術前/後での発現率は各々、術前で計 38 cells 中 37 cells(97%)が陽性、術後で計 16 cells 中 13 cells(81%)が陽性であった。N 群 CTC の NACRT 前/後/術後での発現率は各々、NACRT 前で 4 cells 中 2 cells(50%)が陽性、NACRT 後で 28 cells 中 27 cells(96%)が陽性、術後 CTC で 2 cells 中 1 cell(50%)が陽性であった。一方、膵癌切除標本での PD-L1 発現では、免疫チェックポイント阻害剤が有効と判定される PD-L1 高発現症例は認められず、12 例で PD-L1 低発現で、9 例では PD-L1 の発現は認められなかった(下表にまとめた)。  
したがって、CTC 上の PD-L1 発現と腫瘍内 PD-L1 発現の程度には大きな差があり、現在行われている原発巣での PD-L1 発現による免疫チェックポイント阻害剤の効果予測は、膵癌症例では当てはまらない可能性があると考えられた。

PD-L1 expression in either primary PDAC tumor or v-CTCs					
	Patient no	Total number of detected CTCs	Number of PD-L1+ CTCs	Positive rate of PD-L1+ CTCs (%)	PD-L1 expression in primary PDAC tumor (v of PD-L1+ PDAC cells)
NACRT patients	13	32	31	97	negative
	14			No CTCs detection	negative
	15	6	2	33	negative
	7	9	9	100	Low (10)
	8			No CTCs detection	negative
	9	3	3	100	Low (10)
Surgery first patients	10	1	1	100	negative
	11	1	1	100	Low (10)
	12			No CTCs detection	negative
	13	3	2	67	Low (10)
	14	12	12	100	Low (20)
	15	5	4	80	Low (10)
	16	1	1	100	negative
	17	1	1	100	Low (20)
	18			No CTCs detection	negative
	19	3	3	100	negative
	20	2	2	100	Low (40)
	21	11	9	82	Low (10)
	22	7	5	71	Low (40)
	23	4	4	100	Low (30)
	24	2	2	100	Low (30)
Total 21 cases		103/92 = 89% PD-L1+ CTCs		Low=12, negative=9	

**【結語】**

v-CTCs 検出の有無を考慮した切除可能膵癌に対する治療選択では、術前 v-CTC 陰性例では NACRT または NAC を先行し根治切除を行う、一方術前 v-CTC 値陽性例では NAC を先行し根治切除を行う治療選択が予後改善につながる可能性が示唆された(下図)。  
また、切除膵癌の原発腫瘍には PD-L1 は低発現であったが、v-CTC 上には PD-L1 発現を高率に確認でき、免疫チェックポイント阻害剤による v-CTCs の targeting、ひいては遠隔転移抑制が期待できる。



**5 . 主な発表論文等**

[雑誌論文](計 10 件)以下の論文はすべて査読あり

- 1, Eguchi H, Yamada D, Iwagami Y, Gotoh K, Kawamoto K, Wada H, Asaoka T, Noda T, Takeda Y, **Tanemura M**, Sakai D, Satoh T, Kudo T, Isohashi F, Mori M, Doki Y. Prolonged Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Dig Surg.* 2018; 35 (1):70-76. doi: 10.1159/000475477. [Epub ahead of print] PMID: 28482348
- 2, Yamashita S, **Tanemura M**, Sawada G, Moon JH, Shimizu Y, Yamaguchi T, Kuwai T, Urata Y, Kuraoka K, Hatanaka N, Yamashita Y, Taniyama K. Impact of endoscopic stent insertion on

- detection of viable circulating tumor cells for obstructive colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2018, 15: 400-406. DOI: 10.3892/ol.2017.7339
- 3, Shinke G, Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Asaoka T, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. The role of histone deacetylase 1 in distant metastasis of pancreatic ductal cancer. *Cancer Sci*. 2018 Aug; 109 (8): 2520-2531. doi: 10.1111/cas.13700. Epub 2018 Jul 23. PMID: 29917299
  - 4, Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Sakamoto T, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Hypoxia-Induced PLOD2 is a Key Regulator in Epithelial-Mesenchymal Transition and Chemoresistance in Biliary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018, 25 (12): 3728-3737. doi: 10.1245/s10434-018-6670-8. PMID: 30105440
  - 5, Tomihara H, Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Noda T, Asaoka T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. MiR-181b-5p, ETS1 and c-Met pathway exacerbates the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after radiation therapy. *Cancer Sci*. 2017;108 (3):398-407. doi:10.1111/cas.13159. doi: 10.1111/cas.13159. PMID: 28064436
  - 6, Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, Hasegawa S, Kishimoto T, Tomimaru Y, Asaoka T, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. MicroRNA-155 Controls Exosome Synthesis and Promotes Gemcitabine Resistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2017;7: 42339. doi: 10.1038/srep42339. PMID: 28198398.
  - 7, Yamada D, Eguchi H, Asaoka T, Tomihara H, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. The basal nutritional state of PDAC patients is the dominant factor for completing adjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2017; 47 (11): 1361-1371. doi: 10.1007/s00595-017-1522-x. [Epub ahead of print] PMID: 28421348.
  - 8, Fukuda Y, Yamada D, Eguchi H, Hata T, Iwagami Y, Noda T, Asaoka T, Kawamoto K, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. CT Density in the Pancreas is a Promising Imaging Predictor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24 (9): 2762-2769. doi: 10.1245/s10434-017-5914-3. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28634666
  - 9, Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Mukai Y, Hashimoto Y, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. Patients Treated with Preoperative Chemoradiation for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma have Impaired Bone Density, a Predictor of Distant Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2017, 24 (12): 3715-3724. doi: 10.1245/s10434-017-6040-y. [Epub ahead of print] PMID: 28849575
  - 10, Furukawa K, Tanemura M, Miyoshi E, Eguchi H, Nagano H, Matsunami K, Nagaoka S, Yamada D, Asaoka T, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Goto K, Taniyama K, Mori M, Doki Y. A practical approach to pancreatic cancer immunotherapy using resected tumor lysate vaccines processed to express  $\alpha$ -gal epitopes. *PLOS ONE*. 2017 Oct 27; 12 (10): e0184901. doi: 10.1371/journal.pone.0184901. eCollection 2017. PMID: 29077749

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1, **Masahiro Tanemura (Presenter)**, Kenta Furukawa, Eiji Miyoshi, Hidetoshi Eguchi, Hiroaki Nagano, Katsuyoshi Matsunami, Satoshi Nagaoka, Kentaro Kishi, Hiroki Akamatsu, Masaki Mori, Yuichiro Doki, A practical strategy to pancreatic cancer immunotherapy using resected human lysate vaccines remodeled to express  $\alpha$ -gal epitopes, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 (国際学会)、2018
- 2, 種村匡弘 (筆頭演者)、ヒト膵癌切除標本を応用した糖鎖リモデリング tumor lysate 癌ワクチンの開発と臨床応用、日本外科学会定期学術集会、2017 年
- 3, 種村匡弘 (筆頭演者)、切除可能膵癌における微小循環癌細胞の可視化 Live Circulating Tumor Cells (L-CTC)の遊出とその臨床的意義、日本消化器外科学会総会、2017 年
- 4, **Masahiro Tanemura (Presenter)**, Kenta Furukawa, Tomoki Hata, Hidetoshi Eguchi, Kentaro Kishi, Hiroki Akamatsu, Masaki Mori, Yuichiro Doki, A novel approach to immunotherapy in pancreatic cancer using resected tumor lysate vaccine, processed to express  $\alpha$ -gal Epitopes, アジア太平洋肝胆膵外科学会・日本肝胆膵外科学会学術集会 (APHPBA 2017) (国際学会)、2017
- 5, **Masahiro Tanemura (Presenter)**, Kenta Furukawa, Soichiro Mori, Masahisa Otsuka, Youzo Suzuki, Mitsuyoshi Tei, Toru Masuzawa, Kentaro Kishi, Yasuo Urata, Hiroki Akamatsu, Clinical impact of modified telomerase-specific adenovirus-based identification of viable-peritoneal tumor cells in peritoneal lavage fluid in patients with potentially resectable pancreatic cancer, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017 (国際学会)、2017

〔図書〕(計 1 件)

著者名：Kiyomi Taniyama, Wataru Kamiike  
 出版社：Bentham Science Publishers  
 書名：Advances in Modern Medicine  
 発行年：2017  
 総ページ数：529

上記図書の中で下記の 4 編の項目を執筆した

- 1, Tanemura M, Miyoshi E, Nagano H, Taniyama K, Mori M, Doki Y. Discovery of  $\alpha$ -gal epitope/natural anti-Gal antibody reaction and its clinical relevance to immunotherapy for pancreatic cancer. *Advances in Modern Medicine*, 2017, Chapter 12, 112-125. ISBN: 978-1-68108-024-6.
- 2, Irei T, Tanemura M, Inoue M, Shimizu Y, Tominaga H, Hatanaka N. Clinical outcome of liver resection in single ceter experience: laparoscopic versus open procedure. *Advances in Modern Medicine*, 2017, Chapter 10, 87-98. ISBN: 978-1-68108-024-6.
- 3, Yamashita S, Tanemura M, Kuwai T, Shimizu Y, Tominaga H, Hatanaka N, Influence of endoscopic stent insertion on detection on circulating tumor cells from obstructing colon cancer. *Advances in*

*Modern Medicine*, 2017, Chapter 9, 80-86. ISBN: 978-1-68108-024-6.  
4, Inoue M, **Tanemura M**, Irei T, Hatanaka N, Matsuzaka Y, Kuraoka K, Eosinophilic Pancreatitis with Psoriasis Vulgaris. *Advances in Modern Medicine*, 2017, Chapter 46, 438-446. ISBN: 978-1-68108-024-6.

〔産業財産権〕  
出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
特記事項なし

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者  
研究分担者氏名：三善 英知  
ローマ字氏名：MIYOSHI Eiji  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：医学系研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：20322183

研究分担者氏名：江口 英利  
ローマ字氏名：EGUCHI Hidetoshi  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：医学系研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：90542118

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。