

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10689

研究課題名(和文) 膵癌の進展様式に基づいたバイオマーカー探索と前向き臨床試験による検証

研究課題名(英文) Analysis based on the progression of pancreatic cancer and validation by prospective clinical trial

研究代表者

伴 大輔 (Ban, Daisuke)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：40376736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：進行膵癌の中にも手術治療が奏功する症例がある可能性が示唆されている。一般的に切除が有用な症例は遠隔転移がなく、局所にとどまっている性質を持つ腫瘍と考えられる。過去の臨床検体と進行膵癌に対して前向きに外科治療を導入する臨床試験において検討した。臨床試験において遠隔転移がない症例を対象として企図したが、実施後の結果として遠隔転移を来す症例が多く、本研究の対象としては適さず除外した。過去のオリゴ転移例を検討すると遺伝子変異プロファイルの縦断的な解析を行った。プロファイルの系統樹による解析から、転移巣から次の転移巣が生じていること、また転移先で新たなサブクローンが形成されていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、遠隔転移を伴う膵癌や局所進行膵癌に対する標準治療は化学療法であるが、根治性が得られる治療選択はなく、予後も不良である。本研究の目的はそのような進行膵癌であっても根治性が期待できるような、あるいは予後に有効な外科的治療介入の可能性を探索することであった。切除後に再発を来した膵癌であってもオリゴ転移と考えて良い過去の再発巣切除例の遺伝子プロファイルを検討することによって、その機序と遺伝子プロファイルの一端を明らかにできたことは今後の患者選択を検討する上での基盤を提供することによって、さらさらこれら研究を進めていくことによって臨床に実装されることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that there may be cases in which surgical treatment is successful even in advanced pancreatic cancer. In general, cases that would benefit from resection are considered to be tumors of a localized nature with no distant metastases. It was examined in oligo metastases cases, and in clinical trial to introduce surgical treatment for advanced pancreatic cancer.

Although we intended to include patients with no distant metastases in the clinical trial, some patients developed distant metastases as a result of the study were found to be unsuitable for this study. A longitudinal analysis of the gene mutation profile was performed by reviewing previous cases of oligo metastasis. Phylogenetic analysis of the profile revealed that the next metastasis arose from a metastasis and that a new subclone was formed at the metastasis.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵癌 局所進行膵癌 オリゴ転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、切除不能進行膵癌においても FOLFIRINOX などの新しいレジメン、nab-Paclitaxel など新規の抗がん剤の登場によって化学療法の占める役割が重くなり、膵癌の集学的治療の環境は大きく変わった。現在、術前化学療法に関して様々な臨床試験が世界でも本邦でも盛んに行われている。術前化学療法を行う意図のひとつに、当初切除可能な局所病変と考えていたが早期に遠隔転移を来す症例を局所治療の対象から除外するための経過観察期間を設けるという効果もある。これは当初切除不能局所進行膵癌とされた症例に化学療法を行い根治的切除可能となるまで奏功した症例に関して切除を行うという Conversion Surgery においても同様である。本邦の多施設共同研究の報告では 8 ヶ月以上の術前化学療法を行った場合に長期予後が得られると報告された (Satoi et al. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013)。これらは経過観察した結果として患者選択を行っているが、局所に限局する腫瘍の性質が反映されている。言い換えると遠隔転移をきたしにくい膵癌の患者選択でもある。

我々のこれまでの経験で膵癌切除後 5 年以上の長期生存例 (n=28 2016 年 9 月現在) においては、再発がある症例が 15 例 (53%)、再発がない症例が 13 例 (47%) であり、初回切除時のステージも Stage I / II / III / IV : 3 / 5 / 6 / 7 (膵癌取扱い規約第 6 版による) の内訳であり病期が早い症例という訳ではない。術後の補助化学療法や再発治療が奏功していることも背景にあると考えられたが、我々の検討してきた化学療法の感受性マーカーの相関は長期生存例においては明らかでなかった。すなわち切除後に再発もしにくいし、再発後も遠隔転移を来しにくい一連の疾患群があり、単に化学療法が奏功する群ということではないと考えられた。切除可能な比較的小さい膵癌であっても手術後早期に遠隔転移を発症することや、上述した局所進行症例や再発症例においても想定外に局所に限局した経過を示す症例をしばしば経験する。その進行様式に注目し、腫瘍の局所限局性、あるいは転移性を予測する機序を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

現在、遠隔転移を伴う膵癌や局所進行膵癌に対する標準治療は化学療法であるが、根治性が得られる治療選択はなく、予後も不良である。本研究の目的はそのような進行膵癌であっても根治性が期待できるような、あるいは予後に有効な外科的治療介入の可能性を探索することである。膵癌の局所限局性、あるいは遠隔転移性の進行様式に基づいて解析し、過去の臨床検体を用いて関連するバイオマーカーを探索、その機序を解明することである。

膵癌転移症例のうちオリゴ転移例 (転移巣の数が少ない症例) や肺転移単独例に対し手術により良好な成績が得られたとする報告があり、膵癌転移症例中にも手術治療が走行する症例がある可能性が示唆されている。既存の臨床例で遺伝子変異プロファイルの縦断的な解析を行い、オリゴ転移症例の転移形式について検討を行う。

3. 研究の方法

1) 膵癌の進行様式に基く臨床病理学的解析

当院で 2005 年 1 月より 2016 年 9 月までに膵癌に対して根治的手術を施行し、臨床検体と研究に関する包括同意が得られている 172 例を対象にして後ろ向き観察研究を行う。局所限局性は病変が単発で 6 ヶ月以上局所にとどまり遠隔転移を発生しないことを条件とする。各患者の背景や基礎疾患、画像所見、腫瘍マーカーなどの臨床因子、病理所見を解析する。

2) 切除不能膵癌の Conversion surgery 症例の解析

切除不能局所進行膵癌 (NCCN2016 ガイドラインによる) に対して Conversion Surgery を企図する臨床試験 (UMIN 登録番号: 000023217) を平成 28 年 9 月より行っている。本研究は切除不能局所進行膵癌に対して導入化学療法として Gemcitabine と nab-Paclitaxel の導入化学療法と、さらに化学放射線療法を行って 6 ヶ月以上局所限局を継続し、切除可能と判断されるまで奏功した患者に対して Conversion Surgery を行いその有効性を検証する。その患者群は化学療法が奏功したということだけではなく、局所限局性が高かったという性質ももっていたと思われるので、本臨床検体を用いて解析する。

3) 膵癌切除後オリゴ転移症例を解析する

膵癌切除後の再発に対して、オリゴ転移の経過をとった 2 症例に対して、再発巣を 2 回切除した 2 症例の切除検体を用いて、それぞれ原発、再発巣のエクソームシーケンスを行った。

4. 研究成果

1) 膵癌の進行様式に基く臨床病理学的解析

切除症例においては切除後の経過、とくに再発時期と再発様式、さらに再発後の経過を詳細に観察する。また、開腹後切除不能例においても病理組織が採取できている症例においては、その後の進行様式に注目して経過を観察する。本研究に先行して行

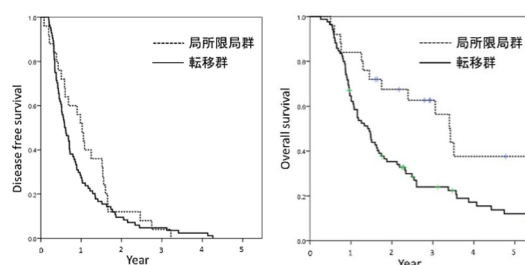


図 1 膵癌の進行様式での 2 群の比較

った検討では、再発症例 109 例のうち局所限局性の再発経過をとった 23 例と 106 例を比較すると、それぞれの臨床病理学的背景について差はなが、無再発生存期間についても差が出なかった。しかし、全生存期間は有意に局所限局群において長かった。

膵癌における局所限局性を示すバイオマーカーの候補として、SMAD4、pSMAD2、RUNX4 系、OPP 系、転移性のバイオマーカーの候補として我々が報告した DCLK1 などの発現を解析したところ、SMAD4 にわずかに関連を認めるものの、他は有意な結果が得られなかった。

2) 切除不能膵癌の Conversion surgery 症例を解析

局所進行膵癌に対して化学療法、および放射線科学療が奏功した症例を Conversion surgery を行う臨床試験において、再発がなく予後良好な症例は遠隔転移を来さず局所進行性が高い症例という仮説の元に臨床検体の遺伝子プロファイルを検討する予定であった。しかしながら、本研究期間中に同時進行した臨床試験で 17 例の症例登録があり、う

ち 10 例の症例に対して Conversion surgery を行ったが、5 例に術後遠隔転移再発（肝転移、肺転移など）を認め、必ずしも遠隔転移を来さない局所進行性が高い症例群とは言えないことが明らかとなった。そのため、本研究の対象としては適さないと考えられ、本臨床試験の症例について解析を断念した。

3) 膵癌切除後オリゴ転移症例を解析

これまでの膵癌切除例で再発症例の中でオリゴ転移と考え、2 回以上再発巣を切除し長期生存が得られた症例に関して、縦断的に遺伝子プロファイル解析した。

[症例 1]原発巣、転移巣（肝）、再転移巣（肝）

[症例 2]原発巣、腹膜播種、転移巣（肺）

各手術時に得られた FFPE 検体から DNA 抽出を行い、全エクソームシーケンスを行った。

（Hiseq2000、タカラパイオ社受託）変異アレル頻度の検討を行うため平均 depth は x50 を基準とした。解析は GATK Best Practices（Broad Institute）に準じて行い、変異解析は Mutect2 にて施行した。

検出された変異数の中央値は 85.5 個、ドライバー遺伝子は症例毎に概ね共有されていることを確認した。（図 2）変異プロファイルの系統樹による解析から、症例 1 では原発 肝転移、肝転移 再肝転移の順に飛び石状に転移が起こったことが示唆された。（図 3 上段）症例 2 では腹膜播種と肺転移は原発の別のクローンから生じた可能性が示唆された。肺転移は腹膜播種と比較し原発との divergence が大きく、比較的長期の時間が経過して新たなサブクローンが形成されてから起こった可能性が示唆された。（図 3 下段）

膵癌オリゴ転移症例の縦断的遺伝子変異プロファイル解析によりオリゴ転移症例の転移形式につ

いて検討を行った。観察された結果から、症例 1 では転移巣から次の転移巣が生じていること、症例 2 では転移先で新たなサブクローンが形成されていることが示唆された。これらはオリゴ転移症例が次の転移巣を形成するまでタイムラグをもつ理由として妥当なものであると考えられる。上記については近日論文投稿する予定である。

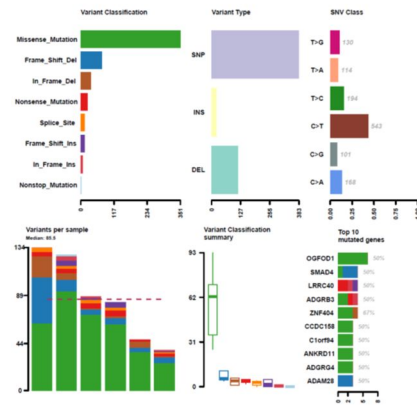


図 2. 検出されたドライバー遺伝子

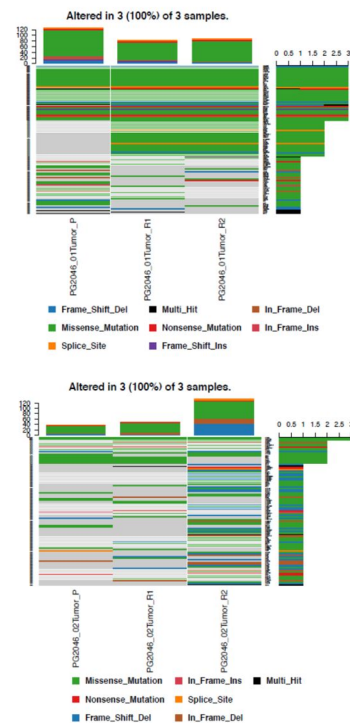


図 3. 各症例の変異プロファイルの系統樹解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshino J, Ban D, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Clinical Implications of Peripancreatic Fluid Collection After Distal Pancreatectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00268-019-05009-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Liu B, Kudo A, Kinowaki Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Akashi T, Tanabe M.	4. 巻 -
2. 論文標題 A simple and practical index predicting the prognoses of the patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-019-01570-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebiom.2018.12.058.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 145
2. 論文標題 Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 192-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32072.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi K, Ono H, Akasu M, Ban D, Kudo A, Konta A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 231
2. 論文標題 Rapid growth speed of cysts can predict malignant intraductal mucinous papillary neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Surg Res	6. 最初と最後の頁 195-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2018.05.056.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohtsuka T, Ban D, Nakamura Y, Nagakawa Y, Tanabe M, Gotoh Y, Velasquez VVDM, Nakata K, Sahara Y, Takaori K, Honda G, Misawa T, Kawai M, Yamaue H, Morikawa T, Kuroki T, Mou Y, Lee WJ, Shrikhande SV, Tang CN, Conrad C, Han HS, Palanivelu C, Asbun HJ, Kooby DA, Wakabayashi G, Takada T, Yamamoto M, Nakamura M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Difficulty scoring system in laparoscopic distal pancreatectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci.	6. 最初と最後の頁 489-497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.578.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakata K, Shikata S, Ohtsuka T, Ukai T, Miyasaka Y, Mori Y, Velasquez VVDM, Gotoh Y, Ban D, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Minimally invasive preservation versus splenectomy during distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci.	6. 最初と最後の頁 476-488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.569.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ban D, Ogura T, Akahoshi K, Tanabe M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Current topics in the surgical treatments for hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 137-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12065.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Y, Ehara K, Yamada T, Matsuzawa N, Arai S, Ban D, Kudo A, Tanabe M, Kawashima Y, Sakamoto H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Three-dimensional computed tomography analysis of the vascular anatomy of the splenic hilum for gastric cancer surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 841-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-018-1679-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Y, Ban D, Watanabe S, Akahoshi K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Splenic artery as a simple landmark indicating difficulty during laparoscopic distal pancreatectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12485.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Y, Kudo A, Akashi T, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Tateishi U, Tanabe M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1155-1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2636-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Suganami T, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 188
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 1213-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1016/j.ajpath.2018.01.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Y, Shimada S, Akiyama Y, Watanabe S, Aida T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 8
2. 論文標題 DEPDC5 deficiency contributes to resistance to leucine starvation via p62 accumulation in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18323-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ban Daisuke, Ogura Toshiro, Akahoshi Keiichi, Tanabe Minoru	4. 巻 2
2. 論文標題 Current topics in the surgical treatments for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 137 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12065	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Yoshiya, Ban Daisuke, Watanabe Shuichi, Akahoshi Keiichi, Ono Hiroaki, Mitsunori Yusuke, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Splenic artery as a simple landmark indicating difficulty during laparoscopic distal pancreatectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Yuki, Kudo Atsushi, Akashi Takumi, Akahoshi Keiichi, Ogura Toshiro, Ogawa Kosuke, Ono Hiroaki, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Tanaka Shinji, Tateishi Ukihide, Tanabe Minoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2636-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroki, Akiyama Yoshimitsu, Shimada Shu, Mogushi Kaoru, Serizawa Misaki, Matsumura Satoshi, Mitsunori Yusuke, Aihara Arihiro, Ban Daisuke, Ochiai Takanori, Kudo Atsushi, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 25
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroki, Akiyama Yoshimitsu, Shimada Shu, Mogushi Kaoru, Serizawa Misaki, Matsumura Satoshi, Mitsunori Yusuke, Aihara Arihiro, Ban Daisuke, Ochiai Takanori, Kudo Atsushi, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 25
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chiyonobu Norimichi, Shimada Shu, Akiyama Yoshimitsu, Mogushi Kaoru, Itoh Michiko, Akahoshi Keiichi, Matsumura Satoshi, Ogawa Kosuke, Ono Hiroaki, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Kudo Atsushi, Aii Shigeki, Suganami Takayoshi, Yamaoka Shoji, Ogawa Yoshihiro, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 188
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Yuki, Shimada Shu, Akiyama Yoshimitsu, Watanabe Shuichi, Aida Tomomi, Ogawa Kosuke, Ono Hiroaki, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Kudo Atsushi, Arie Shigeki, Yamaoka Shoji, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 8
2. 論文標題 DEPDC5 deficiency contributes to resistance to leucine starvation via p62 accumulation in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18323-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oba Atsushi, Kudo Atsushi, Akahoshi Keiichi, Kishino Mitsuhiro, Akashi Takumi, Katsuta Eriko, Iwao Yasuhito, Ono Hiroaki, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Tanaka Shinji, Eishi Yoshinobu, Tateishi Ukihide, Tanabe Minoru	4. 巻 52
2. 論文標題 A simple morphological classification to estimate the malignant potential of pancreatic neuroendocrine tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1140 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1349-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Yoshiya, Ban Daisuke, Matsumura Satoshi, Mitsunori Yusuke, Ochiai Takanori, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru	4. 巻 24
2. 論文標題 Surgical pitfalls of jejunal vein anatomy in pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 394 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohata Yoshiteru, Shimada Shu, Akiyama Yoshimitsu, Mogushi Kaoru, Nakao Keisuke, Matsumura Satoshi, Aihara Arihiro, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Ochiai Takanori, Kudo Atsushi, Arie Shigeki, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 16
2. 論文標題 Acquired Resistance with Epigenetic Alterations Under Long-Term Antiangiogenic Therapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1155 ~ 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0728	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oba Atsushi, Shimada Shu, Akiyama Yoshimitsu, Nishikawaji Taketo, Mogushi Kaoru, Ito Hiromitsu, Matsumura Satoshi, Aihara Arihiro, Mitsunori Yusuke, Ban Daisuke, Ochiai Takanori, Kudo Atsushi, Asahara Hiroshi, Kaida Atsushi, Miura Masahiko, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 66
2. 論文標題 ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 942 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2016.12.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroki, Ban Daisuke, Kudo Atsushi, Ochiai Takanori, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru	4. 巻 41
2. 論文標題 Refractory Long-Term Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1882 ~ 1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-017-3912-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 伴大輔、大井啓司、工藤敏文、齋藤一隆、巖康仁、松村聡、光法雄介、小野宏晃、落合高德、工藤篤、水野友裕、田中真二、藤井靖久、井上芳徳、荒井裕国、田邊稔
2. 発表標題 下大静脈高度腫瘍浸潤・腫瘍栓症例に対する多領域外科の協力による総合戦略
3. 学会等名 第117回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Ban, Minoru Tanabe
2. 発表標題 How to set up difficulty scoring system in laparoscopic liver resection
3. 学会等名 6th A-PHPBA 29th JSHBPS (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Ban, Jun Yoshino, Toshiro Ogura, Kosuke Ogawa, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Atsushi Kudo, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Safely expanding of the laparoscopic liver resection according to difficulty scoring system
3. 学会等名 The 63rd Annual Congress of International College of Surgeons Japan Section (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ban Daisuke, Ogura Toshiro, Yoshino Jun, Akahoshi Keiichi, Mitsunori Yusuke, Ono Hiroaki, Kudo Atsushi, Tanabe Minoru
2. 発表標題 Safely expanding of the laparoscopic liver resection according to difficulty scoring system
3. 学会等名 International Laparoscopic Liver Society 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伴 大輔、浅野 大輔、吉野 潤、渡辺 秀一、水野 裕貴、千代延 記道、赤星 径一、小倉 俊郎、小川 康介、小野 宏晃、光法 雄介、工藤 篤、田中 真二、田邊 稔
2. 発表標題 BR膵癌のCT画像膵外進展評価における淡い網目状高吸収所見の意義
3. 学会等名 第48回 日本膵臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伴大輔、吉野潤、加藤智敬、赤須雅文、赤星径一、小川康介、小野宏晃、光法雄介、工藤篤、田中真二、田邊稔
2. 発表標題 膵体尾部切除における膵液瘻予防のためのBest Practice ~ 断端被覆と管理の変遷
3. 学会等名 第44回 日本膵切研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伴大輔、加藤智敬、赤須雅文、吉野潤、渡辺秀一、千代延記道、水野裕貴、赤星径一、小倉俊郎、小川康介、小野宏晃、光法雄介、工藤篤、田中真二、田邊稔
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除におけるDifficulty Scoring Systemの課題と今後の展望
3. 学会等名 第30回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 秀一 (Watanabe Shuichi) (20771827)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (12602)	
研究分担者	田中 真二 (Tanaka Shinji) (30253420)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	田邊 稔 (Tanabe Minoru) (50197513)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	