

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01055

研究課題名(和文) 難治性がん多様性メカニズムの解明に基づく先端的治療開発

研究課題名(英文) Clarification of diversity mechanisms for innovation of refractory cancer treatment

研究代表者

田中 真二 (Tanaka, Shinji)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：多様性は癌の本質的特徴の1つであり、難治性・治療抵抗性を齎す要因である。難治性消化器癌のサブタイプ多様性と癌幹細胞多様性の解明に基づく先端的治療開発を目的として、難治性がんサブタイプの多重ゲノム編集解析と治療開発、癌幹細胞の生体内治療抵抗性因子を標的とした治療開発を行った。本研究により、ARID1A変異胆管癌がヒストンアセチル化亢進を介して癌幹細胞性を獲得し悪性化すること、CTNNB1変異肝癌が樹状細胞活性化サイトカイン等の抑制を介して免疫応答から逃れていることを明らかにした。各サブタイプのバイオマーカーとして有用であるだけでなく、サブタイプ特異的な新規治療開発を示す成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンサーなどゲノム解析技術の発展によって様々な癌腫における遺伝子異常の多様性が解明され、分子サブタイプ分類に基づいたゲノム医療、プレジジョンメディシンへの応用が期待されている。消化器癌においても難治性特異的な分子サブタイプの存在が明らかになったが、各々の分子生物学的意義が不明なため治療標的の開発には至っていない。本研究は、我々が開発した新規多重ゲノム編集技術を応用し、難治性がんサブタイプ治療を開拓する革新的課題である。その成果によって、各サブタイプ特異的なエピゲノム阻害剤およびmRNA医薬などの有用性が示唆され、現在サブタイプ特異的な治療開発を進めている。

研究成果の概要(英文)：Diversity is one of the essential characteristics of malignancies and causes the therapeutic difficulty and resistance. To develop advanced therapies based on the understanding of subtype diversity and cancer stem cell diversity in refractory digestive cancers, we performed multiple genome editing analysis of refractory cancer subtypes and therapeutic development, and targeted in vivo therapeutic resistance factors in cancer stem cells. This study revealed that ARID1A-mutant cholangiocarcinoma acquires cancer stemness and becomes malignant via enhancement of histone acetylation, and CTNNB1-mutant hepatocellular carcinoma escapes immune response via suppression of cytokines that can activate dendritic cells. The results are not only useful as biomarkers for each subtype, but also indicate the development of novel subtype-specific therapies.

研究分野：消化器外科学、分子腫瘍医学

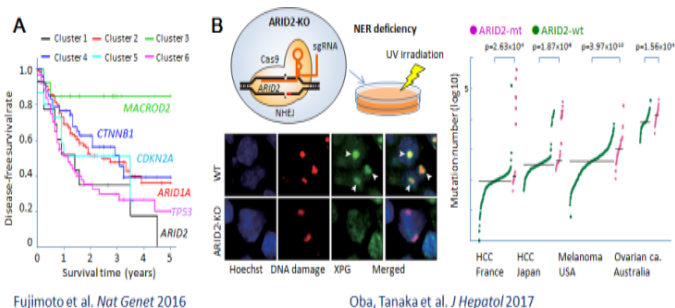
キーワード：多様性 サブタイプ がん幹細胞 ゲノム医療 免疫治療 ゲノム編集 オルガノイド 樹状細胞活性化

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多様性は癌の本質的特徴の1つであり、難治性・治療抵抗性を齎す要因である。次世代シーケンサーなどゲノム解析技術の発展によって様々な癌種における遺伝子異常の多様性が解明され、分子サブタイプ分類に基づいたゲノム医療、プレジジョンメディシンへの応用が期待されている。消化器癌では CDH1/RHOA 変異スキルス胃癌 (Kakiuchi et al. *Nat Genet* 2014)、ARID2/TP53 変異肝癌 (Fujimoto et al. *Nat Genet* 2016)、KDM6A/TP53 変異膵癌 (Bailey et al. *Nature* 2016) など難治性特異的な分子サブタイプの存在が明らかになったが、各々の分子生物学的意義が不明なため治療標的の開発には至っていない。申請者は基盤研究 A H28-30 年度にて、最も予後不良なサブタイプである ARID2 変異肝癌をゲノム編集により作成し、DNA 修復異常が惹起されること、臨床検体では高頻度突然変異 hyper-mutation を呈することを証明した (上図; *J Hepatol* 2017)。腫瘍変異負荷は免疫チェックポイント阻害剤感受性との強い相関が認められ (Le et al.

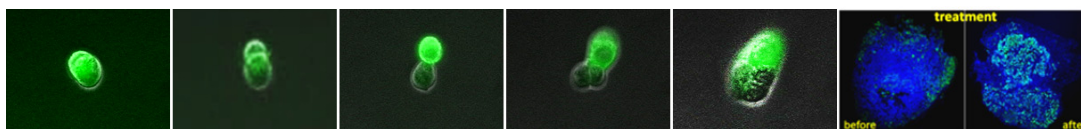


Fujimoto et al. *Nat Genet* 2016

Oba, Tanaka et al. *J Hepatol* 2017

NEJM 2015; Riaz et al. *Cell* 2017)、最近 ARID2 と複合体因子の異常が免疫チェックポイント阻害効果と相関すること (Miao et al. *Science* 2018; Pan et al. *Science* 2018)、ARID1A 変異が高頻度変異を誘導し免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなることが臨床症例解析から相次いで報告され (Shen et al. *Nat Med* 2018)、我々の研究成果の先駆性が実証されている。

近年 肝癌や胃癌などに対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床的有効性が明らかとなったが [CheckMate040-trial, ATTRACTION-2-study]、単独投与の奏効率は 10-20% に留まり (El-Khoueiry et al. *Lancet* 2017; Kang et al. *Lancet* 2017)、抗癌剤や分子標的治療等との併用療法に対する期待が高まっている (Sharma & Allison. *Cell* 2015)。しかしながら現時点では正常免疫下における精密な前臨床評価系が確立されていないため、どのサブタイプに、どのような組み合わせで、どのタイミングが最適であるか不明なままである。各サブタイプの腫瘍微小環境、宿主免疫反応を正確に把握することが、ゲノム医療の実装化には必須である。本研究は、我々が開発した新規多重ゲノム編集技術を応用し、正常免疫同系統移植モデルにより難治性がんサブタイプ治療を開拓する革新的課題である。



生体内の多様性を担う幹細胞は「非対称性」に分裂し多様な細胞を生み出す特性を持つが、癌細胞集団にも同様の階層システムが存在し、治療抵抗性、再発・転移の根源となるとされている。申請者は新学術領域研究、基盤研究 A H28-30 年度にて、幹細胞プロテアソーム特性に基づいた癌幹細胞の蛍光可視化に成功し、膵癌、肝癌、大腸癌などの癌幹細胞の生体内治療抵抗性をリアルタイムに可視化モニタリングする画期的システムを構築した (*Gastroenterology* 2012, 2013, *Clin Cancer Res* 2016; 上図: 癌幹細胞非対称分裂の可視化)。癌幹細胞可視化によって、治 *Hepatology* 療前後の生体内挙動や転移プロセス等のリアルタイムなモニタリングが可能となり (上右図)、生体内で癌幹細胞性を獲得する機序を解明し、臨床症例の治療抵抗性バイオマーカーとして有用であることを報告した (*Mol Cancer Ther* 2017)。さらに本システムを導入した癌幹細胞可視化マウス (Degron)、Cdh1/Trp53 double conditional knockout (DCKO) スキルス胃癌マウスを独自に開発し (*Gut* 2012, *Sci Rep* 2016, *Br J Cancer* 2018)、ヒト NASH 臨床検体との類似性が高い代謝関連 (メタボリック) 肝癌マウス (MC4RK0) の開発も進めており (*Am J Pathol* 2018)、前臨床検証に競争的有利性を認める。本研究は、難治性がんサブタイプの多重ゲノム編集解析、がん幹細胞の生体内治療抵抗性解析により、難治性がん多様性メカニズムを解明し先端的治療開発を展開する実践的課題である。

2. 研究の目的

難治性消化器癌のサブタイプ多様性と癌幹細胞多様性の解明に基づく先端的治療開発を目的として、難治性がんサブタイプの多重ゲノム編集解析と治療開発、癌幹細胞の生体内治療抵抗性因子を標的とした治療開発を行う。ヒト臨床検体によって予後不良および免疫抵抗性の変異サブタイプを解析し、ヒトおよびマウス癌細胞を構築し、免疫治療を組込む新規併用療法を開発する。またスキルス胃癌マウス及び肝癌マウスを用いて、生体内における癌幹細胞解析によって根治的治療法を開発する。がん多様性解明と臨床検体検証を基盤として、難治性消化器癌治療へ展開する実践的課題である。

3. 研究の方法

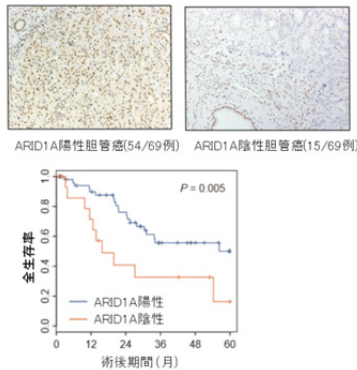
胆管癌、肝細胞癌の外科切除症例を用いて、予後不良および免疫抵抗性サブタイプを解析した。その結果、予後不良な変異サブタイプとして同定された ARID1A 変異胆管癌および免疫抵抗性サブタイプとして同定された CTNNB1 変異肝癌をゲノム編集および多重ゲノム編集によって構築し、機能変化および治療標的を同定した。またスキルス胃癌マウスおよび肝癌マウスの癌幹細胞性と免疫抵抗性を解析し、分子機序解明による治療応用を検証した。

4. 研究成果

ARID1A 変異胆管癌におけるヒストンアセチル化を介した癌幹細胞性の獲得機序解明

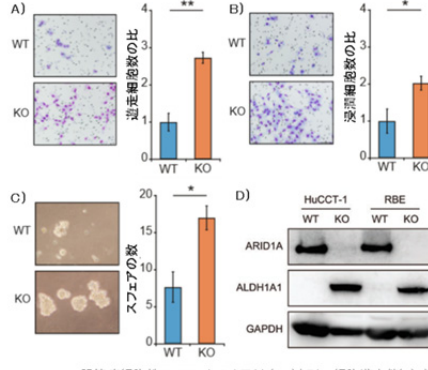
外科切除検体を用いた解析の結果、ARID1A は正常胆管細胞と腫瘍細胞の核で発現していた。ARID1A 発現は胆道癌 120 例中 21 例で陰性 (17.5%) であり、その内訳は肝内胆管癌が 15/69 例 (21.7%)、肝外胆管癌が 4/34 例 (11.8%)、胆嚢癌は 2/17 例 (11.8%) であり、肝内胆管癌において ARID1A 発現陰性の割合が高かった。臨床病理学的諸性状との関連について検討した結果、予

図1 肝内胆管癌臨床検体におけるARID1A発現



肝内胆管癌の臨床検体では、69例中15例(21.7%)でARID1Aの発現が低下しており(上図)。ARID1A陰性群の予後はARID1A陽性群に比べて有意に悪化していた(下図)。

図2 ARID1Aノックアウト細胞を用いた機能解析

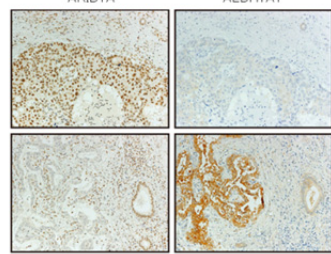


HuCCT-1胆管癌細胞株でARID1Aをノックアウト(KO)すると、細胞遊走能(A)、浸潤能(B)および幹細胞性に関与するスフェア形成能(C)が有意に亢進した(*P<0.05, **P<0.01)。2種類のARID1A-KO胆管癌細胞では、幹細胞遺伝子ALDH1A1発現がタンパク質レベルでも顕著に増加した(D)。

後因子のみに有意差が認められ、ARID1A 陰性例の方が陽性例よりも有意に予後が悪かった ($P=0.005$)。ARID1A-KO 細胞 2 株では野生型 (wild type; WT) 細胞に比べて遊走能、浸潤能、スフェア形成能は有意に亢進していた。ARID1A を siRNA でノックダウンした細胞株でも同様の結果が得られた。HuCC-1 細胞の Microarray 解析では、ARID1A-KO 後、59 遺伝子が 32 倍以上発現亢進し、130

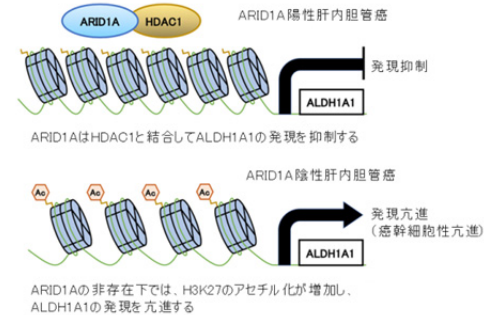
遺伝子が 32 倍以上発現低下した。その中でも幹細胞遺伝子である ALDH1A1 遺伝子の発現亢進が最も顕著であり、その変化は ARID1A を KO した RBE 細胞において同様であった。また GESA 解析では SPP1, TM4SF4 を含む stem cell-like genes の発現が亢進しており、ARID1A 発現消失が癌幹細胞に関わる可能性が示唆された。HuCC-1 と RBE 細胞は ALDH1A1 遺伝子発現陰性であったが、ヒストン脱アセチル化阻害剤を処理するとその発現が誘導され、ALDH1A1 発現にはヒストンアセチル化の亢進が重要であることが明らかとなった。そこで、ARID1A-WT 細胞と ALDH1A1 発現陽性 ARID1A-KO 細胞の ChIP 解析を行い、ALDH1A1 遺伝子プロモーター領域における ARID1A とヒストン修飾の関与を検討した。ARID1A-WT 細胞では ALDH1A1 プロモーター領域に ARID1A がリクルートし、H3K27 アセチル化レベルは低下していた。更にヒストン脱アセチル化酵素 histone deacetylase 1 (HDAC1) が同領域にリクルートされた。一方、ARID1A-KO 細胞において、HDAC1 は ALDH1A1 プロモーター領域にリクルートされず、H3K27 アセチル化は強かった。Co-IP 解析の結果、ARID1A と HDAC1 はタンパク質レベルで結合することが明らかになった。肝内胆管癌における ALDH1A1 の免疫染色では、54 例中 32 例で ALDH1A1 が陽性であり、ARID1A の発現と逆相関を示した ($P=0.018$)。ALDH1A1 の陽性群と陰性群では臨床病理学的諸性状に差は認められなかったが、ARID1A 陰性かつ ALDH1A1 陽性群はそれ以外の症例群に比べて予後が悪かった ($P=0.002$)。

図3 ヒト胆管癌組織ではARID1AとALDH1A1の発現が逆相関する



胆管癌患者の組織検体において、ARID1AとALDH1A1発現は逆相関した。このタイプの胆管癌患者の予後は特に悪いことが明らかとなった。

図4 ARID1A陰性肝内胆管癌における癌幹細胞性亢進のメカニズム



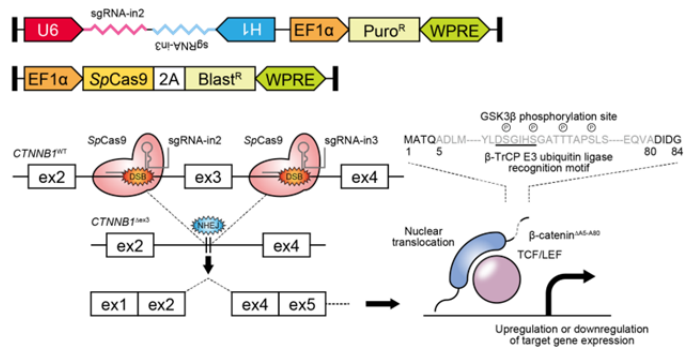
本研究により、ARID1A 変異胆管癌はヒストン H3K27 アセチル化により癌幹細胞性を獲得することが明らかとなった。ARID1A は HDAC1 と結合して、ALDH1A1 のプロモーター

領域にリクルートされ、ヒストン修飾を変化させることでその遺伝子発現を抑制していた。ARID1A と ALDH1A1 の逆相関は組織検体でも有意に認められ、肝内胆管癌の予後予測において有用なバイオマーカーであった。ヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase: HAT) は肝癌や肺癌においても腫瘍促進的に作用することが報告されており、近年 様々な HAT 阻害剤の開発が進められている (Poziello et al. *Epigenetics* 2021)。ARID1A 欠失胆管癌の幹細胞性に対する分子標的治療候補として HAT 阻害剤は有望であり、新たな治療開発の可能性を示唆する結果が得られた (Yoshino, Tanaka, et al. *Carcinogenesis* 2020)。

β-catenin シグナルの内在的活性化による肝癌の免疫回避機序解明

肝癌臨床検体解析によって、CTNNB1 変異サブタイプが著しい免疫排除を呈することを見出した (Shimada, Tanaka et al. *EBioMedicine* 2019)。本研究では、多重ゲノム編集法を応用して exon skipping による in-frame 変異を導入し、ヒト・マウス CTNNB1 内因性変異肝癌細胞を構築した。Feng Zhang から提供された lentiGuide-Puro プラスミドを改変し、sgRNA 発現コンポーネントをタンデムに挿入し、エクソンスキッピングに高効率な CRISPR/Cas9 を基盤とする多重ゲノム編集システムを新たに開発した。CTNNB1 遺伝子のイントロン 2 およびイントロン 3 の発現プラスミドを構築、それらが同時に発現するレンチウイルスベクターを作成し、HuH7 細胞に感染させた。遺伝子操作した HuH7 細胞 (HuH7-CTNNB1 Δex3) および C57BL/6 由来 3H3 肝細胞 (3H3-CTNNB1 Δex3) を作成し、CTNNB1 Δex3 アレルと β-catenin ΔA5-A80 タンパク質を検出した。

次に HuH7-CTNNB1 Δex3 および A 3H3-CTNNB1 Δex3 の細胞プールからサブクローンを樹立した。細胞質・核内のタンパク質における western blotting 解析により、β-catenin

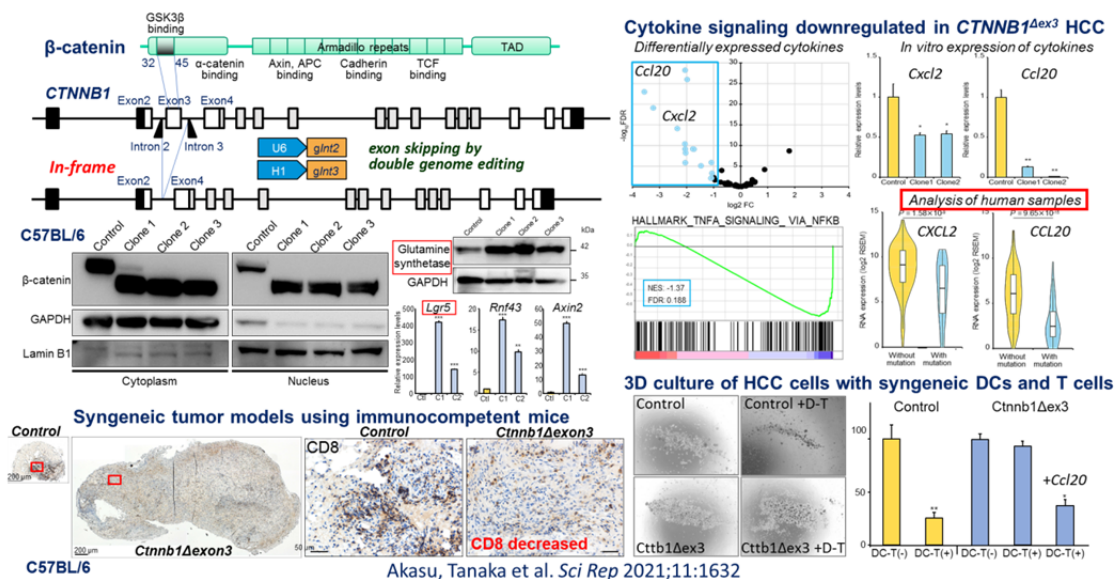


タンパク質の核内移行の促進が、TOPFlash assay により Wnt/β-catenin シグナル伝達経路の活性化が示された。HuH7-CTNNB1 Δex3 および 3H3-CTNNB1 Δex3 細胞では、LGR5 の発現上昇などシグナル伝達経路の下流遺伝子の発現変化が見られた。さらに細胞増殖活性の亢進を認めた。CRISPR/Cas9 システムを介した β-catenin エクソン 3 スキッピングは、β-catenin シグナルの活性化を、分子的にも生物学的にも模倣することを可能とした。

HuH7-CTNNB1 Δex3 細胞と 3H3-CTNNB1 Δex3 細胞の RNA-seq 解析を行い、GSEA によるパスウェイ解析の結果、β-catenin シグナルの活性化と免疫関連遺伝子セットの低下との間に密接な関係があることが明らかになった。β-catenin シグナルの活性化が免疫回避に寄与していることを示唆した。114 種類のサイトカイン遺伝子のうち、ヒトおよびマウスの CTNNB1 Δex3 では、それぞれ 16 種類、8 種類のサイトカイン遺伝子が抑制させ、CCL20、CXCL2 などの 4 種類の共通した発現抑制を認めた。TCGA データを解析した結果、CTNNB1 のエクソン 3 に変異がある肝癌臨床検体では CCL20 および CXCL2 発現の有意な低下を確認した。

次に、3H3-Ctnnb1 Δex3 よび 3H3-Ctrl1 を C57BL6/J マウスに皮下移植して、腫瘍形成能を評価した。3H3-Ctnnb1 Δex3 の移植腫瘍において、glutamine synthetase の発現亢進、腫瘍サイズの増大を認め、腫瘍組織内 CD8+T 細胞の浸潤が減少し、Ccl20 および Cxcl2 の発現低下が認められた。

さらに、3H3-Ctnnb1 Δex3 とコントロール肝癌細胞 (3H3) オルガノイドに対する T 細胞の細胞傷害性を評価した。樹状細胞・T リンパ球とのオルガノイド共培養実験の結果、T 細胞の細胞傷害性によってコントロール肝癌細胞が減少したが、3H3-Ctnnb1 Δex3 では細胞数の減少は認められなかった。Ccl20 および Cxcl2 を発現させた 3H3-Ctnnb1 Δex3 細胞では、T 細胞の細胞傷害性が誘導されることから、サイトカイン導入による新たな治療開発の可能性が示唆された。

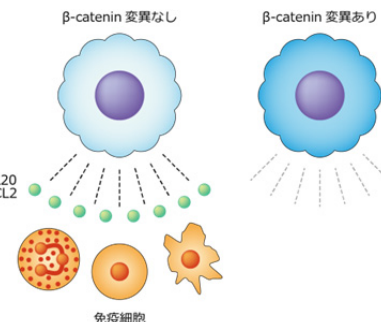


Akasu, Tanaka et al. *Sci Rep* 2021;11:1632

これまでの研究では、変異 β-catenin を外因性に過剰発現させた人為的なモデルを用いて、Wnt/β-catenin シグナル伝達経路と免疫監視の関係が検討されてきた。本研究では、lentiCas9-Blast と改良型 lentiGuide-Puro プラスミドによる新規の多重 CRISPR/Cas9 媒介ゲノム編集システムを確立し、エクソン 3 スキッピングによって β-catenin シグナルの内因性活

性を模倣する新しいモデルを構築した。CTNNB1 変異肝細胞癌は、免疫チェックポイント阻害剤耐性群に多く集積していることが明らかになっている (Harding et al. *Clin Cancer Res* 2019)。β-catenin シグナルは、免疫チェックポイント分子ではなく、サイトカインの制御に関与している可能性があると考えられる。本研究では、内因性の活性化型 β-catenin がヒトおよびマウスの肝癌細胞において免疫関連のシグナル伝達経路を抑制すること、腫瘍内在性の β-catenin の活性化が CCL20 等サイトカインの分泌抑制を介して T 細胞の細胞傷害性を抑制することが示された。

一般に CCL20 は肝癌細胞で高発現しており、CCL20 とその受容体である CCR6 は、免疫応答の初期段階において未熟な樹状細胞の抗原侵入部位へのリクルートと T リンパ球の内皮への停留を促進することが報告されている (Kohli et al. *Cancer Gene Ther* 2022)。本研究では、β-catenin シグナル亢進が、CCL20 等サイトカインレベルの低下を介して免疫応答を抑制する可能性を明らかにした。サイトカイン mRNA 医薬による抗腫瘍効果が報告されており ((Hotz et al. *Sci Transl Med* 2021)、樹状細胞活性化によるサブタイプ特異的複合免疫治療開発の可能性が示唆された (Akasu, Tanaka. *Sci Rep* 2021)。



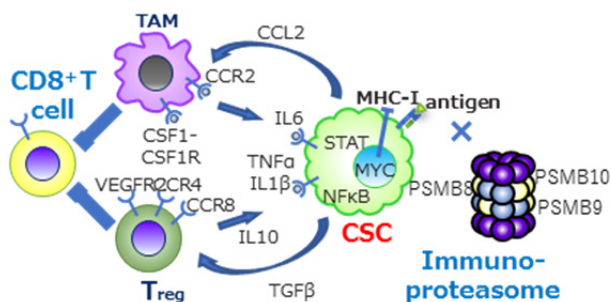
難治性癌幹細胞における腫瘍免疫抵抗性の解明

申請者らが開発した可視化癌幹細胞システム Degron を、当研究室にて開発した DCK0 スキルス胃癌細胞 (C57BL/6) へ導入して、同系統 C57BL/6 の正常免疫マウスに移植し、腫瘍微小環境を解析した。その結果、(1) Degron 陽性スキルス胃癌細胞は陰性細胞と比べて高度な免疫抵抗性を呈すること、(2) Degron 陽性スキルス胃癌細胞周囲には D8 陽性 T 細胞が有意に減少することを見出した。Degron 陽性細胞と陰性細胞を FACS にてそれぞれ単離し RNA-seq 解析を行った結果、プロテアソーム・サブユニット PSMB8, PSMB9, PSMB10 が特異的に抑制されていることを明らかにした。PSMB8, PSMB9, PSMB10 は免疫プロテアソーム・サブユニットの特異的サブユニットであり、OVA 発現系を用いた解析によって、Degron 陽性細胞では抗原性が低下することを見出している。

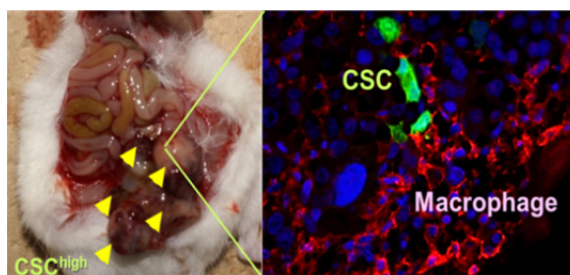
臨床解析では PSMB8, 9, 10 低発現腫瘍では抗原性の抑制を認め、免疫チェックポイント阻害剤が無効であるという結果が報告されており (Kalaora et al. *Nat Commun* 2020)、腫瘍抗原提示を誘導する免疫プロテアソーム活性化剤の開発も進んでいる (Xu et al. *J Clin Invest* 2021, Jhunjhunwala et al. *Nat Rev Cancer* 2021)。

Degron システムは幹細胞のプロテアソーム非依存性を指標としているが (Hernebring et al. *PNAS* 2006, Vlashi et al. *JNCI* 2009)、Degron 陽性細胞における免疫プロテアソーム以外の発現は保たれており、生体内における癌幹細胞の免疫回避メカニズムの 1 つとして、免疫抗原性抑制による immunological ignorance 機序が存在することが明らかとなった (manuscript in preparation)。

さらにゲノム編集によって作成した NASH 変異肝癌細胞の解析では、解糖系遺伝子群の亢進を有意な認め、癌幹細胞性を獲得することを見出した。NASH 変異肝癌細胞では乳酸産生能が有意に亢進しており (p<0.001)、同系統 C57BL/6 の正常免疫マウスに移植した結果、免疫抵抗性による高度な造腫瘍性を示した。免疫微小環境の解析の結果、腫瘍組織内の CD8 T 細胞が減少し、M2 マクロファージ、制御性 T 細胞 (Treg) が顕著に増加することが明らかとなった。



可視化癌幹細胞システムを用いた解析でも、Degron 陽性肝癌細胞の周囲に M2 マクロファージがリクルートされる現象を認めている。乳酸 (lactate) 由来のラクチル基共有結合=ラクチル化 (lactylation) によるヒストン修飾は、M1 マクロファージから M2 マクロファージへの遺伝子発現を誘導することも報告され (Zhang et al. *Nature* 2019, Irizarry-Caro et al. *PNAS* 2020, Dichtl et al. *Sci Adv* 2021)、ワールブルグ効果の新規機序として注目されている (Moreno-Yruela et al. *Sci Adv* 2022, Watson et al. *J Clin Invest* 2022)。現在ラクチル化ヒストン H3K18lac の ChIP 解析を行い、制御遺伝子群を同定中である。また腫瘍内 Treg では乳酸の取り込みが上昇しており、機能維持に必須であることが報告された (Watson et al. *Nature* 2021)。また組織内の乳酸によってエフェクター T 細胞の PD-1 発現が低下するが、腫瘍内 Treg 細胞の PD-1 発現は亢進することが報告されている (Kumagai et al. *Cancer Cell* 2022)。乳酸を多く産生する肝腫瘍病変では免疫チェックポイント阻害治療により、むしろ急速に増悪することが示唆されており (hyper-progressive disease; HPD)、メカニズム解明による治療開発を進めている (Shimada, Tanaka. *Int J Clin Oncol*, in press)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Akasu M, Shimada S, Kabashima A, Akiyama Y, Shimokawa M, Akahoshi K, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Intrinsic activation of β -catenin signaling by CRISPR/Cas9-mediated exon skipping contributes to immune evasion in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96167-0	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 Aramaki O, Takayama T, Moriguchi M, Sakamoto H, Yodono H, Kokudo N, Yamanaka N, Kawasaki S, Sasaki Y, Kubota K, Otsuji E, Tanaka S, Matsuyama Y, Fujii M, for the ACE500 study group.	4. 巻 157
2. 論文標題 Arterial chemoembolisation with cisplatin versus epirubicin for hepatocellular carcinoma (ACE 500 study): A multicentre, randomised controlled phase 2/3 trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 373-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2021.08.027	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 Murase Y, Kudo A, Akahoshi K, Maekawa A, Ishikawa Y, Ueda H, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 692-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12458	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 Ishida H, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ueda H, Morimoto K, Yamashita H, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 100
2. 論文標題 Laparoscopic distal pancreatectomy in a patient with aberrant splenic artery originating from the superior mesenteric artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025704	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 Sugawara T, Ban D, Nishino J, Watanabe S, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma after resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0249885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249885	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 Kato T, Ono H, Fujii M, Y, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Cytoplasmic RRM1 activation as an acute response to gemcitabine treatment is involved in drug resistance of pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0252917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252917	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 Ono H, Kato T, Murase Y, Nakamura Y, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Akiyama Y, Tanaka S, Ito H, Tanabe M.	4. 巻 11
2. 論文標題 C646 inhibits G2/M cell cycle-related proteins and potentiates anti-tumor effects in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89530-8	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 該当する

1. 著者名 Taniat T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4570-4579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15123	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 Murase Y, Ono H, Ogawa K, Yoshioka R, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibitor library screening identifies ispinesib as a new potential chemotherapeutic agent for pancreatic cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4641-4654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15134	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 Zhang M, Sugita I, Komura D, Katoh H, Shimada S, Inazawa J, Tanaka S, Ishikawa S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Genomic landscape of a mouse model of diffuse-type gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 83-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01226-0	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 Wang J, Hirose H, Yokoyama Y, Ikeshima R, Tsujimura N, Bonkobara S, Takeda K, Hata T, Inoue A, Hiraki M, Ohtsuka M, Nishida N, Takahashi H, Haraguchi N, Tanaka S, Wu X, Mori M, Yamamoto H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Functional assessment of miR?1291 in colon cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2022.5303	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 Maekawa A, Kudo A, Kishino Mitsuhiro, Murase Y, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda Hiroki, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Kinowaki Y, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 Hormonal tumor mapping for liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a novel therapeutic strategy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 697-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03650-2	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 Kato T, Kudo A, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 A novel classification of portal venous tumor invasion to predict residual tumor status after surgery in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 931-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03660-0	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 Asano D, Kudo A, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Curative Surgery and Ki-67 Value Rather than Tumor Differentiation Predict the Survival of Patients with High-grade Neuroendocrine Neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004495	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 Shimada S, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular targeted drugs, comprehensive classification and preclinical models for the implementation of precision immune oncology in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02174-0	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 Yoshino J, Akiyama Y, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S	4. 巻 41
2. 論文標題 Loss of ARID1A induces a stemness gene ALDH1A1 expression with histone acetylation in the malignant subtype of cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 734-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz179	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 Kabashima A, Shimada S, Shimokawa M, Akiyama Y, Tanaka S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular and immunological paradigms of hepatocellular carcinoma: Special reference to therapeutic approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 62-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.874	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 Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 143791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.143791	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 Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, Ogawa Y.	4. 巻 44
2. 論文標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1002-1011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-0864	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 Sugawara T, Ban D, Nishino J, Watanabe S, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma after resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0249885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249885	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 Murase Y, Kudo A, Akahoshi K, Maekawa A, Ishikawa Y, Ueda H, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 692-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12458	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 Maekawa A, Kudo A, Kishino Mitsuhiro, Murase Y, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda Hiroki, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Kinowaki Y, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 Hormonal tumor mapping for liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a novel therapeutic strategy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 697-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03650-2	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 Kato T, Kudo A, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 A novel classification of portal venous tumor invasion to predict residual tumor status after surgery in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 931-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03660-0	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 Ono H, Kato T, Murase Y, Nakamura Y, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Akiyama Y, Tanaka S, Ito H, Tanabe M.	4. 巻 11
2. 論文標題 C646 inhibits G2/M cell cycle-related proteins and potentiates anti-tumor effects in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89530-8	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 Shimada S, Tanaka S.	4. 巻 54
2. 論文標題 A new era for understanding genetic evolution of multistep carcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 667-668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01576-8	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 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 International Journal of 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, Ban D, Kuboki R, Oba A, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Orotate phosphoribosyltransferase as a predictor of benefit from S-1 adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1108-1115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14477	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 Yoshino J, Ban D, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 43
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 Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 2069-2076
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsui S, Kudo A, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 145
2. 論文標題 Does sunitinib have a patient-specific dose without diminishing its antitumor effect on advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2097-2104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-019-02947-7	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 Liu B, Kudo A, Kinowaki Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Akashi T, Tanabe M.	4. 巻 54
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 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 819-828
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 Qian Y, Wu X, Yokoyama Y, Okuzaki D, Taguchi M, Hirose H, Wang J, Hata T, Inoue A, Hiraki M, Ohtsuka M, Takahashi H, Haraguchi N, Mizushima T, Tanaka S, Mori M, Yamamoto H.	4. 巻 110
2. 論文標題 E-cad-Fc-matrix enhances cancer stem-like properties and induces mesenchymal features in colon cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3520-3532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14193	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 Asakawa M, Itoh M, Suganami T, Sakai T, Kanai S, Shirakawa I, Yuan X, Hatayama T, Shimada S, Akiyama Y, Fujiu K, Inagaki Y, Manabe I, Yamaoka S, Yamada T, Tanaka S, Ogawa Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56039-0	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 Kato T, Ban D, Tateishi U, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Reticular pattern around SMA in CT imaging predicting poor prognosis of pancreatic head cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 114-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.700	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 Matsui S, Ogura T, Ban D, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Position of the pancreas division line and postoperative outcomes after distal pancreatectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1244-1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-019-05305-3	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 Ono H, Kudo A, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 146
2. 論文標題 Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 793-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-019-03109-5	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 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 271
2. 論文標題 Downregulated pancreas beta cells genes decide poor prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 732-739
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 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto A, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, Nakagawa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659	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 Kabashima A, Matsuo Y, Ito S, Akiyama Y, Ishii T, Shimada S, Masamune A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 cGAS-STING signaling encourages immune cell overcoming of fibroblast barricades in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における癌研究と治療展開 (シンポジウム: 基調講演)
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における難治性消化器がんの治療戦略 (統合プログラム)
3. 学会等名 第18回日本消化器外科学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二、吉野潤、奥野圭佑、赤須雅文、金本栄美、渡辺秀一、伴大輔、工藤篤、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における複合免疫治療の開発と外科臨床研究の重要性(ワークショップ)
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 外科臨床に基づいた癌多様性の解明と治療開発(特別企画:指定講演)
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中真二、島田周、秋山好光、大庭篤志、渡辺秀一、奥野圭祐、水野裕貴、上田浩樹、吉野潤、菅原了子、小倉俊郎、小川康介、光法雄介、小野宏晃、伴大輔、工藤篤、大久保憲一、小嶋一幸、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代におけるプレジジョン免疫複合療法WS-25-6(ワークショップ:基調講演)
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Tanaka, Shuichi Watanabe, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Novel genetic and immunological classification of hepatocellular carcinoma for the subtype-specific precision immunotherapy (International Symposium)
3. 学会等名 17th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Surgical oncology to develop novel targeted and immunotherapies for hepato-biliary-pancreatic cancer (Award Session)
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Stemness and heterogeneity of liver cancer
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 多様性と科学の発展
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 島田周、田中真二	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8/270
3. 書名 免疫療法のリバーストランスレーショナル研究 - 消化器がん (肝・胆・膵がん), 実験医学増刊「新・腫瘍免疫学」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

第23回日本肝がん分子標的治療研究会（主催：オンライン）
<https://site2.convention.co.jp/kangan23/>
 分子腫瘍医学研究室ホームページ
<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/>
 ARID1A欠失は胆管癌の悪性化を促し、ヒストン修飾を介して幹細胞遺伝子の発現亢進に働く
http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20191106_1.pdf
 Bile duct biomarker? Protein found to pinpoint
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-12/tmad-bdb120519.php
 -catenin活性化型肝がんの免疫回避機構を解明
<https://www.tmd.ac.jp/press-release/20210824-1/>

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	島田 周 (Shimada Shu) (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	秋山 好光 (Akiyama Yoshimitsu) (80262187)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
研究分担者	新部 彩乃 (榊嶋) (Kabashima-Niibe Ayano) (20445448)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	森 正樹 (Mori Masaki) (70190999)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

米国	Brown University	MD Anderson Cancer Center		
フランス	Institut Cochin INSERM			
韓国	Seoul ASAN Medical Center	Seoul National University		
中国	Peking University			