

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17403

研究課題名（和文）エピゲノム薬と環境因子の相互作用による肝癌治療の基礎的検討と臨床応用

研究課題名（英文）Basic research and Clinical Application of Hepatocellular Carcinoma Therapy by Interaction of Epigenetic Drugs and Environmental Factors

研究代表者

長岡 克弥（Nagaoka, Katsuya）

熊本大学・病院・助教

研究者番号：00759524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：分子標的治療薬ソラフェニブ（SFN）耐性肝癌細胞株の解析により、細胞内エネルギーレベルの低下、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ/プロテインキナーゼB経路の代償性活性化、プリン代謝のde novo経路の抑制、salvage経路の活性化を見出した。さらにSFN耐性肝癌細胞株はSFN再投与に反応して脂質代謝に関わる転写因子の発現が上昇していることを見出した。43種類のエピゲノム修飾阻害薬と8種類のシグナル標的阻害薬を用いて薬剤スクリーニングを行い、耐性株に対して増殖抑制効果を示す4種類の候補薬剤を同定した。本成果は分子標的治療薬に抵抗性を示す肝癌に対する新しい治療薬の開発につながり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SFNは進行肝細胞癌に対する標準的治療のひとつで、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の禁忌症例やC型肝炎ウイルス陽性症例においては有益であり、長期投与可能な症例も多い。一方でSFN治療耐性における細胞生物学的機序はよくわかっていない。本研究の結果は、SREBP-1cの機能阻害とSIRT2阻害はSFN耐性肝癌に効果的な可能性を示唆している。またメタボローム解析により見出されたプリン代謝salvage経路の活性化は将来的に新しい治療標的となり得る。

以上より、本成果は分子標的治療薬に抵抗性を示す肝癌に対する新しい治療薬の開発につながり得るため、潜在的な社会的意義がある成果であったと考える。

研究成果の概要（英文）：Analysis of molecular targeted therapy sorafenib (SFN)-resistant hepatocarcinoma cell lines revealed decreased intracellular energy levels, compensatory activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway, suppression of the de novo pathway and activation of the salvage pathway of purine metabolism. In addition, SFN-resistant hepatocellular carcinoma cell lines showed increased expression of transcription factors involved in lipid metabolism in response to re-administration of SFN. 43 epigenome modification inhibitors and 8 signal target inhibitors were used in drug screening, and 4 candidate drugs were identified that showed growth inhibitory effects against the resistant lines. These results may lead to the development of new therapeutic agents for liver cancer that is refractory to molecularly targeted therapies.

研究分野：消化器内科学

キーワード：肝癌 エピゲノム薬 分子標的治療薬 治療抵抗性獲得機序

1. 研究開始当初の背景

エピゲノム制御は、ゲノムの印付けによることで DNA の塩基配列を変更することなく可逆的な遺伝子発現の調節を可能にしている。なかでも DNA を巻き付ける役割をもつヒストンと呼ばれるタンパク質の複合体はエピゲノム制御機構の中核をなしている。DNA のメチル化は遺伝子発現抑制と関連し、H3/H4 のアセチル化修飾やヒストン H3 の 4 番目のリジン(H3K4)のメチル化修飾は遺伝子発現活性化と関連している。

近年、DNA メチル化とヒストン修飾の異常が腫瘍の発症に関与することが明らかとなってきた。血液腫瘍や固形癌において、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) やヒストン脱メチル化酵素(KDM)の過剰発現が指摘されており、いくつかの HDAC 阻害薬はすでに実臨床で成果をあげている。

肝癌においても HDAC の一種 HDAC3 や、KDM の一種 LSD1 の発現は癌悪性度との相関があり、肝癌に対してもエピゲノム薬の治療効果の解析が進められている。新規 HDAC 阻害薬レスミノスタットの第 I/II 相試験(SHELTER study) が、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブ(SFN)非奏功の難治性肝癌患者に対して行われ、単独治療群ならびに SFN との併用群において一定の治療効果を示した。一方で、レスミノスタット単独の first-line 療法は効果が十分でなく、このことはレスミノスタットが SFN など他の薬剤と相乗的に作用し得ることを示唆している。しかしながら治療効果に影響を与える因子の詳細は未だ不明である。

我々は先行研究において、脂肪肝との関連が報告されている転写因子 HNF4 の修飾状態が、脂肪酸負荷下で培養した肝癌細胞株で変化することを見出している。また自験例の SFN 不応患者血清の解析から、SFN 無効例にて発現上昇が認められた候補分子群は、エネルギー代謝や低酸素応答の変化を介して、肝癌の細胞代謝に影響している可能性がある。

現状のエピゲノム薬は、エピゲノム修飾酵素を阻害するものの、その作用は遺伝子非特異的である。本研究では、エピゲノム機構と環境応答性因子の相互作用とその下流の標的遺伝子群の変動を踏まえ、より転写制御機構特異的な肝発癌抑制機序の解明を視野に入れる。

このことにより、従来の治療法に抵抗性を示す難治性肝癌の克服を視野に入れた新規肝癌治療の構築を目指す(図1)。

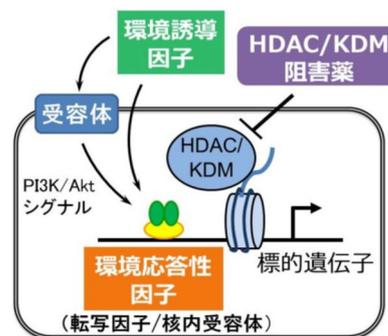


図1 エピゲノム薬と環境誘導因子の相互作用

2. 研究の目的

本研究では肝癌を対象に、ヒストン脱修飾酵素と細胞環境との分子レベルでの関連を解析することで、新規治療法の開発につなげることを目的とする。なかでもエピゲノム薬と相互作用する環境応答性因子としての転写因子/核内受容体に焦点を当て、肝癌が、環境や抗がん剤に反応して、どのようにその環境に適応し増殖をつづけるか、さらにそれを抑えるにはどのような方法があるかを解明する目的で研究を実施する。

3. 研究の方法

(1)メタボローム・トランスクリプトーム解析による SFN 耐性獲得機構

SFN 長期曝露によって樹立した SFN 耐性 HepG2 細胞(HepG2-SR)を作製する。細胞ライセー

トを回収し、細胞内のエネルギーレベルを解析する。引き続き、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析(CE - TOFMS)によるメタボローム解析を行う。一方細胞より mRNA を抽出、トランスクリプトーム解析を行い、網羅的に遺伝子発現解析を行う。加えて、バイオインフォマティクス解析を加えることで発現変化している遺伝子群を拾い上げた。トランスクリプトーム解析においては HepG2-SR に 24 時間の SFN 休薬後 SFN を再投与した場合の変化も観察した。

(2) SFN 耐性肝癌細胞におけるエピゲノム薬による耐性克服機序

43 種類のエピゲノム修飾阻害薬と 8 種類のシグナル標的阻害薬によるスクリーニングにて、SFN 耐性克服のためのドラッグリポジショニング候補を検討する。具体的には、SFN 耐性 HepG2 細胞 (HepG2-SFN-R) を用いて、肝癌細胞親株と SFN 耐性株に前述のスクリーニング薬を段階希釈し添加・培養後、MTT 試験を行い 50 %阻害濃度 (IC50) を計算する。

4. 研究成果

(1)メタボローム・トランスクリプトーム解析による SFN 耐性獲得機構

SFN耐性肝癌細胞株の樹立

c-Raf, b-Raf のセリン・スレオニンキナーゼ活性と c-Kit, VEGFR などのチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ (SFN) を用いて肝癌細胞株 HepG2 細胞を長期培養することで、SFN 耐性肝癌細胞株 (HepG2-SR) を樹立した (図2)。

HepG2-SR の細胞内エネルギー状態の解析

エネルギー状態の解析では HepG2-SR において AMP/ATP 比、ADP/ATP 比 (エネルギー消費の指標 (図3)) が上昇 (図はマイナスで示す) し、細胞内のエネルギー飢餓状態が示唆された。

HepG2-SR のシグナル経路・トランスクリプトーム解析

この細胞の細胞内シグナル経路の変化を調べた結果、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ/プロテインキナーゼ B (PI3K/PKB) 経路の代償性活性化が生じていることが分かった。さらに SFN 耐性肝癌細胞株は SFN 再投与に反応して脂質代謝に関わる転写因子の発現が上昇していることを見出した (図4左)。加えて遺伝子マイクロアレイ解析にて、上記転写因子の下流にある多くの遺伝子の発現が変動していることを確認した。

HepG2-SR のメタボローム解析

メタボローム解析では、HepG2-SR にてプリンヌクレオチド合成の土台となる 5-ホスホリボシル-1a-ニリン酸の著明な低下を認め、プリン代謝の de novo 経路の抑制が示唆された。一方で、プリン代謝の de novo 経路の最終産物で、AMP や GMP といった核酸の原料となるイノシン酸 (IMP) はむしろ HepG2-SR 細胞にて増加していた。HepG2-SR 細胞では IMP 合成の別経路の原料であるヒポキサンチン、グアニンの増加を認め、プリン代謝の salvage 経路の活性化が示唆された。

HepG2-SR における SFN 再刺激と転写因子の解析

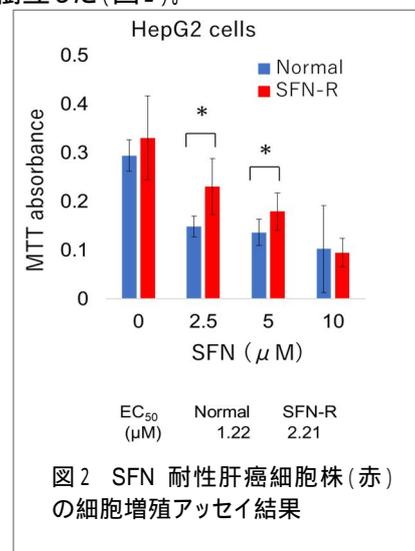


図2 SFN 耐性肝癌細胞株 (赤) の細胞増殖アッセイ結果

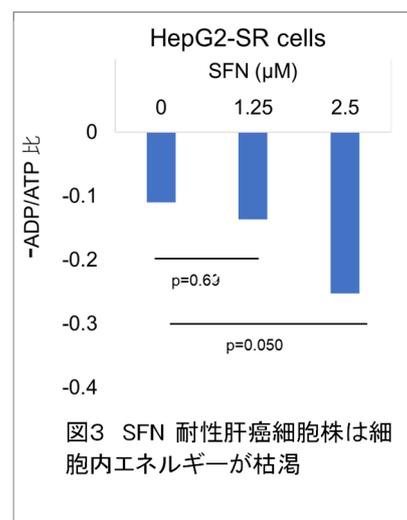


図3 SFN 耐性肝癌細胞株は細胞内エネルギーが枯渇

HepG2-SR において、通常培地で 24 時
 休薬後、SFN 再刺激による遺伝子発現の
 変化を親株 (感受性株) と比較検討した。
 その結果、SFN 刺激により脂質代謝関連
 遺伝子群は両株とも有意に変化していた。
 また、Gene set enrichment analysis (GSEA)
 を用いた転写因子予測解析の結果、SFN
 耐性株において転写因子 SREBP1c の標

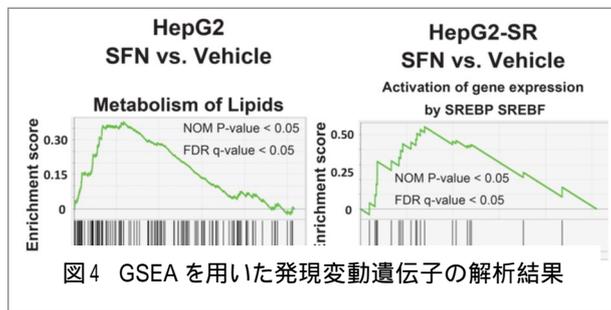


図4 GSEA を用いた発現変動遺伝子の解析結果

的遺伝子群の有意な発現変化が認められた (図4右)。siRNA を用いた SREBP1c の knock-down 実験より、SREBP1c は標的遺伝子である分泌型 Clusterin の発現を介して肝癌細胞のアポトーシス抵抗性獲得や細胞増殖にも関与することが明らかになった。

(2) SFN 耐性肝癌細胞におけるエピゲノム薬による耐性克服機序

肝癌細胞親株と SFN 耐性株 に、43 種類のエピゲノム修飾阻害薬と 8 種類のシグナル標的阻害薬を用いて薬剤スクリーニングを行った。その結果、SFN 耐性肝癌細胞株において、親株より増殖抑制効果を示す 4 種類の候補薬剤を同定した。内訳としては、エピゲノム修飾阻害薬に関しては 3 種類の HDAC 阻害薬と、1 種類の SIRT 阻害薬、ならびに 1 種類のシグナル標的阻害薬 (生存シグナル PI3K/mTOR 阻害薬) であった。

SFN 耐性肝癌細胞の細胞内シグナル経路の変化を調べた結果、(1) PI3K/Akt/mTOR 経路の代償性活性化 (2) SFN 再投与に反応して脂質代謝関連転写因子 SREBP-1c の発現上昇とその下流の標的遺伝子の発現変動を認めたが、前述のスクリーニングと SREBP-1c ノックダウンを組み合わせることで再度行い、肝癌細胞株の合成致死性を誘導するエピゲノム薬の候補 (SIRT 2 阻害薬) を同定した。

SFN は PI3K/Akt/mTOR 経路の代償性活性化と脂質代謝関連転写因子 SREBP-1c の発現上昇を惹起するため、SREBP-1c の機能阻害と SIRT2 阻害は SFN 耐性肝癌に効果的な可能性があることが考えられた。

まとめ

分子標的治療薬ソラフェニブ (SFN) 耐性肝癌細胞株のトランスクリプトーム・メタボロームによる統合的な解析により、細胞内エネルギーレベルの低下、PI3K/PK/mTOR/SREBP-1c 経路およびプリン代謝の salvage 経路の代償的活性化を見出した。エピゲノム修飾阻害薬と 8 種類のシグナル標的阻害薬を用いて薬剤スクリーニングを行い、耐性株に対して増殖抑制効果を示す候補薬剤を同定した。本研究成果は、分子標的治療薬に抵抗性を示す肝癌に対する新しい治療薬の開発につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Narahara Satoshi, Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya, Fujimoto Nahoko, Furuta Yoki, Tanaka Kentaro, Tokunaga Takayuki, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Setoyama Hiroko, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito, Sasaki Yutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Clusterin and Related Scoring Index as Potential Early Predictors of Response to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1872	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 Arima Y, Nakagawa Y, Takeo T, Ishida T, Yamada T, Hino S, Nakao M, Hanada S, Umemoto T, Suda T, Sakuma T, Yamamoto T, Watanabe T, Nagaoka K, Tsujita K et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Bai Xuewei, Zhang Hongyu, Zhou Yamei, Nagaoka Katsuya, Meng Jialin, Ji Chengcheng, Liu Dan, Dong Xianghui, Cao Kevin, Mulla Joud, Cheng Zhixiang, Mueller William, Bay Amalia, Hildebrand Grace, Lu Shaolei, Wallace Joselynn, Wands Jack R., Sun Bei, Huang Chiung Kuei	4. 巻 73
2. 論文標題 Ten Eleven Translocation 1 Promotes Malignant Progression of Cholangiocarcinoma With Wild Type Isocitrate Dehydrogenase 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1747 ~ 1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31486	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 Hayashi Sanae, Nagaoka Katsuya, Tanaka Yasuhito	4. 巻 22
2. 論文標題 Blood-Based Biomarkers in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma, Including the Viral Genome and Glycosylated Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11051 ~ 11051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222011051	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 Nagaoka Katsuya, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito	4. 巻 51
2. 論文標題 Mac 2 binding protein and its glycan isomer: Where does it come from? Where is it going?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1026 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13697	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 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Sasaki Yutaka, Tanaka Yasuhito	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin-bilirubin grade to predict eligibility for second-line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922 ~ 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Tokunaga Takayuki, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Sasaki Yutaka, Tanaka Yasuhito	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01501-x	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 Nagaoka Katsuya, Mulla Joud, Cao Kevin, Cheng Zhixiang, Liu Dan, William Mueller, Bay Amalia, Hildebrand Grace, Lu Shaolei, Huang Chiung-Kuei	4. 巻 4
2. 論文標題 The metabolite, alpha-ketoglutarate inhibits non-alcoholic fatty liver disease progression by targeting lipid metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Research	6. 最初と最後の頁 94 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.livres.2020.04.001	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 Takase Ryuta, Hino Shinjiro, Nagaoka Katsuya, Anan Kotaro, Kohroggi Kensaku, Araki Hirota, Hino Yuko, Sakamoto Akihisa, Nicholson Thomas B., Chen Taiping, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Lysine specific demethylase 2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5300 ~ 5311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801422RR	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 -

[学会発表] 計17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Katsuya Nagaoka, Chengcheng Ji, Xuewei Bai, Kevin Cao, Joud Mulla, Amalia Bay, William Mueller, Grace Hildebrand, Yasuhiro Tanaka, Jack R Wands, Chiung-Kuei Huang
2. 発表標題 Elevated 2-oxoglutarate antagonizes chemotherapeutic effects in cholangiocarcinoma by targeting DNA damage response signaling pathways.
3. 学会等名 The 72nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡克弥、HuangChiung-Kuei、田中靖人
2. 発表標題 肝内胆管癌におけるAspartate -hydroxylase阻害剤とDNA合成阻害剤による相乗的なDNA損傷と抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、榎原哲史、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕、田中靖人
2. 発表標題 ヒストン修飾酵素LSD2による肝脂質代謝制御と栄養環境対応性の発現変化 ~ NAFLDの病態解明を目指して ~
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki, Yasuhito Tanaka
2. 発表標題	A NOVEL SERUM BIOMARKER, CLUSTERIN, AND RELATED PREDICTIVE INDEX SCORING COULD BE AN EARLY PREDICTOR OF RESPONSE TO SORAFENIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
3. 学会等名	Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Yasuhito Tanaka
2. 発表標題	PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PROGRESSED ON LENVATINIB THERAPY, PREMISING SUBSEQUENT CHEMOTHERAPY
3. 学会等名	Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	徳永堯之、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、佐々木裕
2. 発表標題	進行肝細胞癌に対する集学的なソラフェニブ治療戦略
3. 学会等名	JDDW 2020 (第28回 日本消化器関連学会週間)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	田中健太郎、徳永堯之、榎原哲史、川崎剛、長岡克弥、瀬戸山博子、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	当科における切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブ治療の初期経験
3. 学会等名	第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 切除不能進行肝細胞癌に対するソラフェニブを基軸とした集学的治療戦略
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Naoe, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Norie Araki, Jiro Fujimoto, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 MULTI-OMICS ANALYSES IDENTIFY NUCLEOPHOSMIN AS A KEY REGULATOR OF APOPTOSIS RESISTANCE IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 THE LIVER MEETING 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Yoko Yoshimaru, Tekeshi Kawasaki, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 OPTIMAL STRATEGY OF SWITCHING FROM TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 THE LIVER MEETING 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 UPREGULATION OF SECRETORY CLUSTERIN IN RESPONSE TO SORAFENIB LINKS TO ACQUIRED TREATMENT RESISTANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 THE LIVER MEETING 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長岡克弥、佐々木裕
2. 発表標題 Aspartate -hydroxylaseを標的とした隣肝癌における抗体薬剤複合体の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 切除不能進行肝細胞癌に対するソラフェニブを基軸とした集学的治療戦略
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎原哲史、渡邊丈久、長岡克弥、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、直江秀昭、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術から分子標的治療への適切な切り替えタイミングの検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長岡克弥、Chiung-Kuei Huang、佐々木裕、Jack R Wands
2. 発表標題 胆管癌におけるAspartate- -hydroxylaseに対する分子標的薬とDNA合成阻害剤の相乗的な抗腫瘍効果
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会・学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、佐々木裕
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する集学的なソラフェニブ治療戦略
3. 学会等名 JDDW 2019 (第27回 日本消化器関連学会週間)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------