

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390355

研究課題名（和文） 生物学的特性に基づいた多経路制御による膵癌治療の基盤的研究

研究課題名（英文） Fundamental research for treatment strategy of pancreatic cancer by regulating multiple biological pathways

研究代表者

土井 隆一郎 (DOI RYUICHIRO)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：20301236

研究成果の概要（和文）：トレイルには強いアポトーシス誘導作用があるが、膵癌ではアポトーシス回避機構が優勢である。本研究では膵癌のアポトーシス回避機構の修飾により、トレイル経路による癌細胞死を誘導する戦略を開発した。膵癌のアポトーシス回避機構は言い換えれば生存シグナルであるが、膵癌組織では IAP (inhibitor of apoptosis) の一つであるサバイビンの発現が強い。サバイビン発現を標的として、サバイビン発現細胞のみで殺細胞性に働く腫瘍溶解性ウイルスベクターを開発し、治療につながる癌の抑制効果を得た。

研究成果の概要（英文）：TRAIL induces cancer cell apoptosis, but pancreatic cancer cells have a mechanism to strongly avoid apoptosis. In this study, we tried to develop a strategy to induce apoptotic cell death by modifying the mechanism to avoid apoptosis in pancreatic cancer cells so that TRAIL can induce pancreatic cancer cell death. The mechanism to avoid apoptosis in pancreatic cancer cell is, in other words, a survival signal. Pancreatic cancer tissue strongly expresses survivin, an inhibitor of apoptosis. We have successfully developed oncolytic virus that acts only in cells expressing survivin.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2009年度	3,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	13,200,000	4,260,000	17,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：膵臓外科学

1. 研究開始当初の背景

膵癌は日本人の食生活の変化、これに伴う生活習慣病である糖尿病の罹患率の増加に伴い、発生数、死亡数ともに増加の一途をたどっている。最新の統計では年間発生数、年間死亡数ともに2万人を越えており、消化器癌のなかで最も根治が困難な癌腫である。また、膵癌は早期発見が困難であり、われわれの施設で行った320例の膵癌切除例の解析で

は進行した stage IV の患者割合は75%と高率であった。

膵癌の生存率は少しずつ改善してはいるが、外科手術のみでは依然として根治が困難である。一方、膵癌は手術以外の治療に対しても治療抵抗性を示す。現在膵癌の化学療法は塩酸ゲムシタビンに頼らざるを得ないが、唯一有効性を示す DNA チェーンターミネーターである塩酸ゲムシタビンを用いた化学

療法や放射線治療にも膵癌は抵抗性であり、若干の生存期間の延長を認めるにすぎない。この大きな原因の一つに膵癌細胞の治療抵抗性、すなわち強いアポトーシ回避機構がある。

癌細胞に直接強いアポトーシスを誘導する化合物として TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand)がある。最適化した recombinant TRAIL は、ヒト正常肝細胞に細胞障害をきたさず、またマウスやヒト以外の霊長類に投与しても、肝臓はじめ他の臓器障害は認めない。したがって TRAIL は新しい抗腫瘍剤としての応用が期待される。しかしアポトーシ回避機構が強力に働く膵癌では、TRAIL 単独では抗腫瘍効果が弱いことが容易に予想され、TRAIL を膵癌に有効な治療手段とするためには新たな戦略が必要である。

アポトーシ回避機構は、言い換えれば癌にとっての生存シグナルである。これまでにわれわれの施設で切除した膵癌組織では IAP (inhibitor of apoptosis) の一つである survivin が強く発現しており、survivin の発現が予後不良と相関する；すなわち survivin 発現が膵癌の治療抵抗因子となっていることが明らかになっている。これに対抗する手段として治療抵抗因子である survivin 発現そのものを直接阻害する考え方もある。survivin 発現を標的として、survivin 発現細胞のみで殺細胞性に働く腫瘍溶解性ウイルスベクターによる治療法を開発できれば、膵癌治療の新しい治療戦略を生み出すことが可能である。

2. 研究の目的

膵癌における TRAIL のアポトーシ誘導効果と抵抗性機序について明らかにする。また survivin 発現を標的として、survivin 発現細胞のみで殺細胞性に働く腫瘍溶解性ウイルスベクターによる治療法を完成させる。

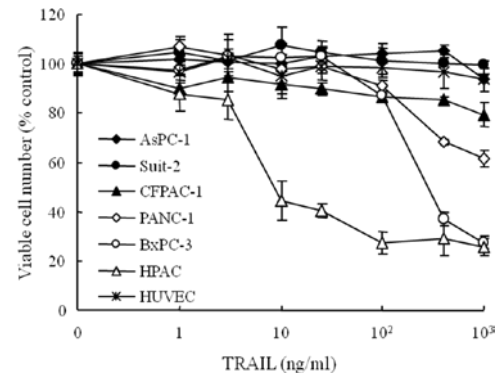
3. 研究の方法

研究方法は、①培養細胞系、②動物実験系、③膵癌手術切除標本を材料とした研究に大別し、研究内容は大きく TRAIL シグナル経路の修飾による膵癌治療実験、腫瘍溶解性制限増殖型単純ヘルペスウイルス (HSV-1) ベクター開発実験に分けて行った。TRAIL シグナル経路の修飾を種々の方法で検討し、TRAIL による膵癌のアポトーシスを効率的に誘導する方法を検討した。また、癌にだけ発現する survivin promoter 存在下で腫瘍細胞溶解をひき起こす HSV-1 ベクターを開発し、単独ならびに従来治療との併用につき検討した。

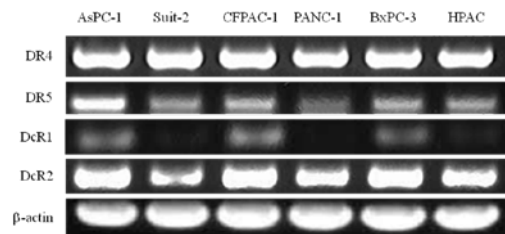
4. 研究成果

①膵癌細胞株 AsPC-1, PANC-1, BxPC-3,

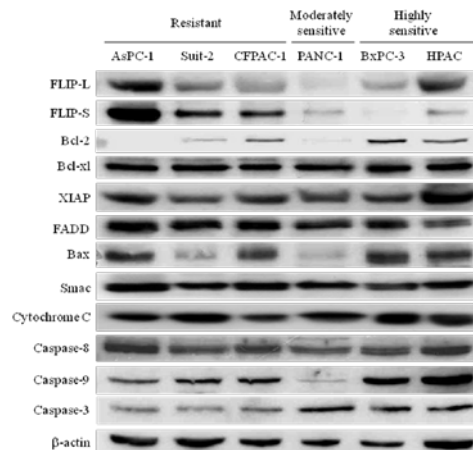
CFPAC-1, MiaPaCA-2, L3.6pl, SUIT-2, HPAC, および HUVEC (コントロール) の TRAIL に対する感受性試験を行った (下図)。



IC50 で高感受性株 (BxPC-3, HPAC) と低感受性株 (AsPC-3, SUIT-2, CFPAC-1) に分類し、機能性 TRAIL 受容体である DR4, DR5, decoy 受容体である DcR1, DcR2 発現を RT-PCR で検討した (下図)。

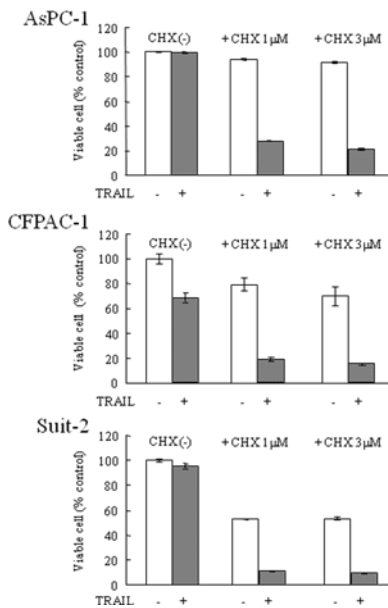


②アポトーシ促進蛋白である FADD, Bax, Smac, cytochrome C, caspase-8, caspase-9, caspase-3、アポトーシ抑制蛋白である FLIP-L, FLIP-S, Bcl-2, Bcl-XL, XIAP の発現を検討した (下図)。

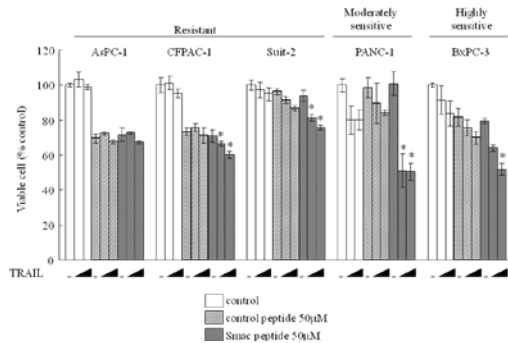


③膵癌の TRAIL 抵抗性細胞における cycloheximide の TRAIL 誘導アポトーシスの増強効果と、cycloheximide によるアポトーシ関連蛋白の発現の変化を検討し、TRAIL 抵抗性分子を同定した。低感受性株 (AsPC-3, SUIT-2, CFPAC-1) は cycloheximide によりアポトーシ促進し、caspase-8, caspase-9, caspase-3 の cleaved form が強く発現、一方

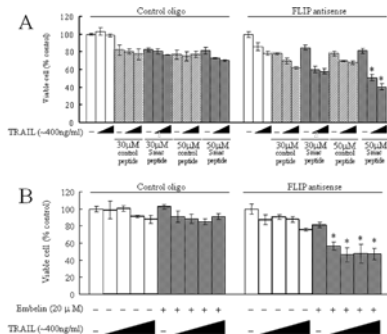
FLIP-S, XIAP は cycloheximide により発現が 減弱した。



④Smac -polyarginine peptide による XIAP の抑制を検討した。Smac peptide 導入で低感受性株の TRAIL 感受性は増強した。FLIP antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers 作成し、Smac peptide と FLIP antisense の同時処理による増感作用を検討した。

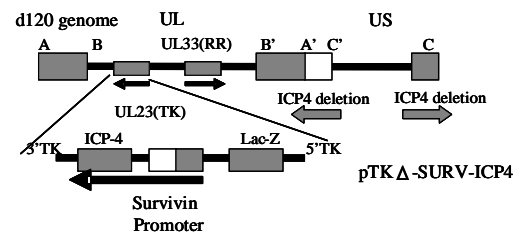


⑤embelin 処理、embelin + Smac peptide、embelin + FLIP antisense 処理による TRAIL 感受性の増強効果を評価した。



⑥ Ly294002 (PI3-kinase inhibitor)、Akt inhibitor による FLIP-S, XIAP の活性低下を観察した。

⑦ HSV-1 (herpes simplex virus-1) の mutant 株である d120 をベースに、survivin promoter により HSV-1 の初期転写因子である ICP4 がドライブされる制限増殖型 HSV-1 ベクター (d120. surv) を作成した。d120 は ICP4 gene を欠く。d120. surv では survivin promoter 存在下のみで ICP4 が発現し腫瘍選択的に細胞破壊をおこす。さらに survivin promoter の上流に 4f2 enhancer を組み込んだ d120. survE を作成した。



膀胱癌細胞株で survivin とその isoform である survivin ΔE3 の mRNA 発現を確認した。いくつかの株で survivin2B の発現を確認した。PANC-1, AsPC-1 は X 線照射後 survivin2B の mRNA 発現増大は認めず、survivin, survivin ΔE3 の mRNA 発現が増大した。放射線耐性細胞株 PANC-1/RAD-15, AsPC-1/RAD-10 は、元株に比し survivin 蛋白の発現が増大することを確認した。

⑧ PANC-1, AsPC-1, MIAPaCa-2, HPAC, BxPC-3, Capan-2, CFPAC-1 を 2×10⁵/well 播種、24 時間後に pGL3surv Vector (survivin promoter-luciferase) 1.0 μg, pRL-TK Vector (HSVTK promoter-R luciferase) 0.1 μg/well を transfection、48 時間後に dual luciferase assay を行った。397bp survivin promoter 活性は膀胱癌細胞株の survivin mRNA 発現量と相関することを確認した。放射線耐性株 Panc-1/Rad15, AsPC-1/Rad10 は元株に比して survivin 蛋白が強発現しており、survivin promoter 活性が増大していることを確認した。

⑨ ICP4 gene が欠損している d120, d120. surv, d120. survE は ICP4 非存在下では自己複製しない。膀胱癌細胞株 2×10⁶/well を播種、24 時間後に各ベクターを MOI 0.1 で感染させ、72 時間後に細胞を回収、蛋白を抽出した。Western blot で ICP4 蛋白 (IE175) 発現を評価した。

⑩膀胱癌細胞は survivin promoter が発現し、ICP4 gene がドライブされるため LacZ が発現する。これによりウイルスの増殖を確認する。膀胱癌細胞株を 2×10⁵/well を播種し、24 時間後に d120. surv、d120. survE を様々の MOI で 1 時間感染、72 時間後に X-gal 染色を施行し

た。

①膵癌細胞と HUVEC (対照) を 1×10^5 /well 播種、24 時間後に d120, d120.surv, d120.survE, HrR3 を MOI 0.1 で 1 時間感染させ、以降一定時間後に virus を収穫。各々を ICP4 が存在する E5 細胞で titer を測定し、感染させた細胞 4 株の PFU/well を決定。d120 は複製不可能であった。膵癌細胞では d120.surv, d120.survE, HrR3 は複製可能であり、survivin 陰性の HUVEC では複製不可能であった。

②48 時間後に virus を収穫、Galacto-Light Plus で α -galactosidase 活性を定量した。細胞の survivin promoter 活性に比例して、 α -galactosidase 活性が増加した。

③3 日目、6 日目に生細胞数を計測する。HUVEC の生細胞数は不変または増加に対し、膵癌細胞は MOI 依存性に生細胞が減少した。殺細胞効果は株細胞の survivin promoter 活性の強さに比例した。

④47 例の膵癌切除組織について 32 例 (68%) に survivin の強発現を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 74 件)

1. Inamura, M., Komoto, I., Ota, S., Hiratsuka, T., Kosugi, S., Doi, R., et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol.* 17(10): 1343-53, 2011 (査読有).
2. Shibuya, K., Oya, N., Fujii, T., Doi, R., Nakamura, A., Matsuo, Y., Mitsumori, M., Hiraoka, M. *Am J Clin Oncol.* 34(2):115-9, 2011 (査読有).
3. Yamao, K., Yanagisawa, A., Takahashi, K., Kimura, W., Doi, R., et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas.* 40(1):67-71, 2011 (査読有).
4. Ito, T., Doi, R., Yoshizawa, A., Sakikubo, M., Nagai, K., Kida, A., Koizumi, M., Masui, T., Kawaguchi, Y., et al. The distribution of atypical epithelium in main-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18(2):241-9, 2011 (査読有).
5. Ito, T., Sasano, H., Tanaka, M., Osamura, R. Y., Sasaki, I., Kimura, W., Takano, K., Obara, T., Ishibashi, M., Nakao, K., Doi, R., et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol.* 45 (2): 234-243, 2010 (査読有).
6. Imai, H., Doi, R., Kanazawa, H., Kamo, N., Koizumi, M., Masui, T., Iwanaga, Y., Kawaguchi, Y., et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 15(3): 294-300, 2010 (査読有).
7. Masui, T., Doi, R., et al. A diagnostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission in pancreatic neuroendocrine tumor with a special reference to the World Health Organization classification. *Oncol Lett* 1(1): 155-159, 2010 (査読有).
8. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., Padbury, R., Moore, M. J., Gallinger, S., Mariette, C., Wente, M. N., Izbicki, J. R., Friess, H., Lerch, M. M., Dervenis, C., Oláh, A., Butturini, G., Doi, R., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 304(10):1073-81, 2010 (査読有).
9. Nagai, K., Doi, R., Koizumi, M., Masui, T., Kawaguchi, Y., et al. Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm with paraaortic lymph node metastasis: Report of a case. *Surgery Today* 41(1):147-52, 2010 (査読有).
10. 土井隆一郎, 木田睦士, 伊藤達雄, 崎久保守人, 伊東大輔, 藤本康二, 上本伸二. 膵癌における PI3K-Akt-mTOR pathway 制御による治療展開. *肝胆膵* 61(1): 47-53, 2010.
11. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Tudur Smith, C., Bassi, C., Ghaneh, P., Owen, E., Moore, M., Padbury, R., Doi, R., Smith, D., Büchler M. W. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 100(2):246-50, 2009 (査読有).
12. Nagai, K., Doi, R., Katagiri, F., Ito, T., Kida, A., Koizumi, M., Masui, T.,

- Kawaguchi, Y., Tomita, K., Oishi, S., Fujii, N., Uemoto, S. Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 28:9, 2009 (査読有).
13. Nagai, K., Doi, R., Ito, T., Kida, A., Koizumi, M., Masui, T., Kawaguchi, Y., et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16(3):353-8, 2009 (査読有).
14. Kanai, M., Morita, S., Matsumoto, S., Nishimura, T., Hatano, E., Yazumi, S., Sasaki, T., Yasuda, H., Kitano, T., Misawa, A., Ishiguro, H., Yanagihara, K., Ikai, I., Doi, R., Fukushima, M. A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. *Ann Oncol* 20(8):1397-401, 2009 (査読有).
15. Ueno, H., Kosuge, T., Matsuyama, Y., Yamamoto, J., Nakao, A., Egawa, S., Doi, R., et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 101(6), 908-15, 2009 (査読有).
16. 土井隆一郎. 膵部分切除. *Digestive Surgery Now.* No. 4 胆・膵外科標準手術－操作のコツとトラブルシューティング. pp102-115. メジカルビュー社. 東京. 2009.
17. 土井隆一郎, 上本伸二. 特集／膵縮小手術の最前線. 脾温存尾側膵切除術. *手術* 63(1): 51-56, 2009.
18. 土井隆一郎, 瀬尾智, 上和広, 上本伸二. 特集／消化器がんにおける PET 診断 update. 各臓器・疾患における PET 診断の意義. *肝胆膵. 臨床消化器内科* 24(3): 325-337, 2009.
19. 土井隆一郎, 増井俊彦, 上本伸二. 膵癌治療の新しい展開. 浸潤性膵管癌に対する塩酸ゲムシタピンと TS-1 による術前化学療法. *消化器科* 48(2): 229-233, 2009.
20. 木田睦士, 土井隆一郎, 伊藤達雄, 長井和之, 小泉将之, 増井俊彦, 上本伸二. 肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的治療の現況と展望, 前臨床研究. mTOR 阻害剤を用いた悪性腫瘍に対する治療戦略. *肝胆膵* 58(3): 389-393, 2009.
21. 土井隆一郎, 小泉将之, 増井俊彦, 川口義弥, 高田泰次. 術前画像から見た膵頭十二指腸切除術の実際. *手術* 63(7): 979-987, 2009.
22. 小川晃平, 土井隆一郎, 上本伸二. 脾静脈離断を先行する直視下膵外神経叢郭清法. *手術* 63(11): 1673-77, 2009.
23. 土井隆一郎. 左 No. 16 リンパ節郭清を先行する膵体尾部切除術. IV. 膵癌におけるリンパ節郭清の Knack & Pitfalls. *Knack & Pitfalls 膵脾外科の要点と盲点* (第2版, 木村理編). pp165-167, 文光堂, 2009.
24. 土井隆一郎. 膵癌の診断と治療. *Medical Technology* 37(12): 1317-1321, 2009.
25. 土井隆一郎, 増井俊彦, 小泉将之, 川口義弥, 上本伸二. 長期生存膵癌の条件. *癌の臨床* 577-580, 2009.
26. Nagai, K., Doi, R., Kida, A., Kami, K., Kawaguchi, Y., et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinicopathological characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg* 32(2):271-278, 2008 (査読有).
27. Seo, S., Hatano, E., Higashi, T., Nakajima, A., Nakamoto, Y., Tada, M., Tamaki, N., Iwaisako, K., Mori, A., Doi, R., Ikai, I., Uemoto, S. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 143(6): 769-77, 2008 (査読有).
28. Doi, R., Kami, K., Kida, A., Nagai, K., Ogawa, K., Kawaguchi, Y., Egawa, H., Uemoto, S. A new technique for intraoperative continuous biliary drainage during pancreatoduodenectomy. *Digestive Surgery* 25:179-184, 2008 (査読有).
29. Toyoda, E., Doi, R., Kami, K., Mori, T., Ito, D., Koizumi, M., Kida, A., Nagai, K., Ito, T., Masui, T., et al. Midkine promoter-based conditionally replicative adenovirus therapy for midkine-expressing human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 27:30, 2008 (査読有).
30. Doi, R., et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 38(11):1021-1028, 2008 (査読有).

31. Seo, S., Doi, R., Machimoto, T., Kami, K., Masui, T., et al. Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15(6):634-9, 2008 (査読有).
 32. Toyoda, E., Doi, R., Kami, K., Mori, T., Ito, D., Koizumi, M., Kida, A., Nagai, K., Ito, T., Masui, T., et al. Adenovirus vectors with chimeric type 5 and type 35 fiber proteins exhibit enhanced transfection of human pancreatic cancer cells. Int J Oncol. 33(6):1141-7, 2008 (査読有).
 33. 土井隆一郎. 膵癌, 外科治療. 最新医学別冊/新しい診断と治療のABC 54. 膵炎・膵癌, (下瀬川徹編), pp197-207, 最新医学社, 大阪, 2008.
 34. 土井隆一郎. 特集/膵癌の外科治療は進歩したか. 膵癌外科治療の臨床試験について. 外科 70 (6): 585-591, 2008.
 35. 土井隆一郎. 膵癌 stage IVa の治療方針. 消化器癌の外科治療, 2. 肝・胆・膵, こんなときどうする Q&A (上西紀夫、中尾昭公編), pp167-171, 中外医学社, 東京, 2008.
 36. 土井隆一郎. 術中照射 (IOR). 消化器癌の外科治療, 2. 肝・胆・膵, こんなときどうする Q&A (上西紀夫、中尾昭公編), pp216-219, 中外医学社, 東京, 2008.
- [学会発表] (計 57 件)
1. 土井隆一郎, 増井俊彦, 小泉将之, 川口義弥, 上本伸二. (シンポジウム) 長期生存膵癌の条件 長期生存膵癌の条件. 2009 年第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009 年 4 月 2 日-4 日. 福岡.
 2. 増井俊彦, 土井隆一郎, 川口義弥, 小川晃平, 上和弘, 小泉将之, 上本伸二. GEM, TS1 時代の膵癌外科治療 局所進行膵癌に対する術前 GEM/S1 併用療法適応症例の検討. 2009 年第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009 年 4 月 2 日-4 日. 福岡.
 3. 加茂直子, 土井隆一郎, 今井寿, 増井俊彦, 岩永康裕, 川口義弥, 高田泰次, 上本伸二. 膵癌手術における術中腹腔洗浄細胞診の意義. 2009 年第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009 年 4 月 2 日-4 日. 福岡.
 4. 今井寿, 土井隆一郎, 渡邊栄一郎, 加茂直子, 増井俊彦, 岩永康裕, 川口義弥, 高田泰次, 上本伸二. 浸潤性膵管癌における大動脈周囲リンパ節転移の術前画像診断の意義と限界. 2009 年第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009 年 4 月 2 日-4 日. 福岡.
 5. 増井俊彦, 土井隆一郎, 川口義弥, 小泉将之, 上本伸二. 80 歳以上の高齢者に対する膵頭十二指腸切除術の適応. 2009 年 6 月 10 日-12 日, 名古屋.
 6. 土井隆一郎, 瀬尾智, 待本貴文, 増井俊彦, 安近健太郎, 新田隆士, 小川晃平, 上本伸二. 膵癌検出における FDG-PET の有用性. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 2008 年 5 月 15 日-17 日, 長崎.
 7. 土井隆一郎. (特別企画) 膵癌領域における臨床研究の動向: 質の高いエビデンスの構築に向けて. 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008 年 7 月 16 日-18 日, 札幌.
 8. 土井隆一郎. 膵切除術後の重症合併症の治療とその発生防止対策. 土井隆一郎, 小川晃平, 安近健太郎, 泰浩一郎, 岩永康裕, 川口義弥, 新田隆士, 増井俊彦, 江川裕人, 上本伸二. 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008 年 7 月 16 日-18 日, 札幌.
 9. 土井隆一郎, 小川晃平, 上本伸二. (シンポジウム・膵癌; 切除・Gemcitabine・S-1 療法) Gemcitabine と S-1 併用療法の術前化学療法としての実行可能性. 第 50 回日本消化器病学会大会, 2008 年 10 月 1 日-4 日, 東京.
 10. 上和広, 土井隆一郎, 小泉将之, 増井俊彦, 安近健太郎, 小川晃平, 岩永康裕, 川口義弥, 江川裕人, 上本伸二. S-1 による膵管癌術後化学療法の検討. 第 50 回日本消化器病学会大会, 2008 年 10 月 1 日-4 日, 東京.
 11. 上和広, 土井隆一郎, 増井俊彦, 川口義弥, 上本伸二. ワークショップ: PET はどれだけが治療に貢献しているか. 転移・再発診断への応用. FDG-PET による膵癌診断. 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 名古屋.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
土井 隆一郎 (DOI RYUICHIRO)
京都大学・医学研究科・非常勤講師
研究者番号: 20301236
 - (2) 研究分担者
川口 義弥 (KAWAGUCHI YOSHIYA)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 60359792
増井 俊彦 (MASUI TOSHIHIKO)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 20452352