

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591766

研究課題名（和文）定量的プロテオミクスとメタボロミクスの融合による膵癌薬剤感受性予測と耐性克服

研究課題名（英文）The prediction to overcome the drug resistance in pancreatic cancers by proteomics and metabolomics.

研究代表者

元井 冬彦（MOTOI FUYUHIKO）

東北大学・病院・講師

研究者番号：30343057

研究成果の概要（和文）：

膵癌治療の第一選択薬(GEM)の耐性機構の解明のため、膵癌細胞と獲得耐性株を用いて網羅的
同時絶対定量法（LC-MS/MS）により、トランスポーター・代謝酵素を網羅的に定量した。GEM
による発育阻止濃度と発現量の相関、耐性株と親株の発現量の差、膵癌組織の発現量と生存期
間の相関を検討したところ、GEM 耐性機構に GEM リン酸化酵素（デオキシシチジンキナーゼ：
dCK）の発現低下が最も寄与していることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

To clarify the resistant mechanism of gemcitabine(GEM), which is a standard agent for
pancreatic cancer, a combination of targeted proteomic (LC-MS/MS) and metabolomic
analyses were applied. The Attenuation of GEM phosphorylation by suppression of
deoxycytidine kinase (dCK) was the most important mechanism for GEM resistance by using
acquired resistant model and comparison of tissue expression profile and survival.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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、膵癌、抗癌剤、プロテオミクス、メタボロミクス

1. 研究開始当初の背景

(1)膵癌の大半は、切除不能な進行癌であり、
切除可能であっても再発率は極めて高く、生
存期間中央値は局所進行癌で 8-10 ヶ月、転
移性癌で 3-6 ヶ月と報告され、他臓器の癌に
比べ非常に予後不良であり、21 世紀にその克
服が残された最難治癌である。膵癌の治療成
績向上のためには、切除不能例や再発例に対
する有効な化学療法の確立に加え、抗癌剤体

制メカニズムの解明が急務とされている。
(2)塩酸ゲムシタビン（GEM）が膵癌治療の第
一選択薬として広く使用されているが、単剤
での奏効率は 10%程度と極めて低く、その主
たる原因は薬剤耐性と考えられる。GEM を含
む核酸アナログ系抗癌剤は他の抗癌剤に比
べ、代謝酵素やトランスポーターの影響を受
けやすい特徴がある。また薬物トランスポ
ーターと代謝酵素は薬剤の臓器特異性、組織移

行性、細胞内効果の規定因子であり、その発現量情報は膀胱癌の抗癌剤耐性メカニズム解明において非常に重要である。これまでも耐性因子同定・メカニズムの解明が進められてきたが、耐性機構の解明に至っていなかった。(3)GEMの薬剤耐性機構は、複数因子が関与する複雑な機構であると考えられ、その解明には網羅的なスクリーニングが不可欠である。網羅的スクリーニングは、核酸(DNA, mRNA)を中心にマイクロアレイの手法が広く普及しているが、生体情報の中でも、生体内で機能を発揮する蛋白質を、定量的情報を含む網羅的スクリーニングの手法である高感度質量分析装置(LC-MS/MS法)による高感度同時絶対定量法を用いることで、耐性メカニズムの解明を目指すことが可能であると考えられた。

2. 研究の目的

膀胱癌細胞における薬物輸送単体蛋白、抗癌剤関連代謝酵素の蛋白発現量をLC-MS/MS法を用い、網羅的絶対定量することで、膀胱癌の抗癌剤耐性機構を解明し、薬物投与前の抗癌剤感受性予測を可能とすること、その過程で求められる各耐性因子の活性量や寄与率を利用し、阻害剤等の抗癌剤効果増強の期待できる併用薬を開発すること、を目的に研究を開始した。

3. 研究の方法

(1)培養膀胱癌細胞のGEM感受性の測定とGEM耐性細胞株の樹立：膀胱癌のGEMに対する感受性にはばらつきがあるため、10種の培養膀胱癌細胞を種々の濃度のGEM存在下に培養し、発育阻止指数(50%発育阻止濃度： IC_{50})を求めた(自然耐性株の同定)。GEM感受性細胞株を、求めた IC_{50} 値相当のGEM添加条件で6ヶ月間培養を行うことで、GEM耐性細胞株を樹立する(獲得耐性株の樹立)。(2)LC-MS/MSを用いたトランスポーター及びGEM関連代謝酵素の発現プロファイルの解明(定量的プロテオミクス)：培養細胞より蛋白質試料を抽出、還元・アルキル化の後、トリプシン消化を行って、ペプチドライブラリーを作成した。内部標準として安定同位体ペプチドを添加し、LC-MS/MS(multiplex MRM法)で解析し、ピーク比と先に作成しておいた検量線から、絶対定量値を求めた。

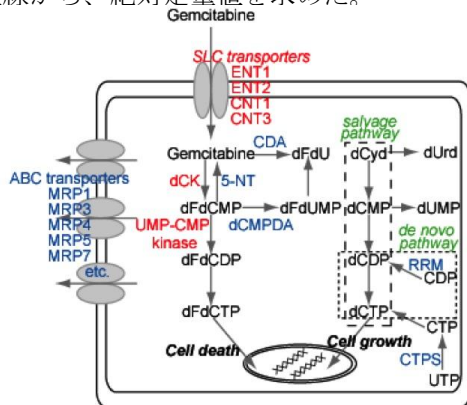


図1

測定したのはGEM感受性に影響を及ぼすと考えられる、GEMを含む核酸の細胞内外輸送に絡むトランスポーター(ENT1, 2, CNT1, 3, MRP1, 3, 4, 5, 7)及びGEM細胞内代謝関連酵素(CDA, dCK, 5-NT, UMP-CMP-kinase, dCMPDA, RRM, CTPS)である。上述の因子の関連図を図1に示す。

①培養膀胱癌細胞株のトランスポーター・代謝関連酵素の発現プロファイルの検討：培養細胞膀胱癌株10種において、各々絶対定量値とGEM添加下培養細胞で得られた IC_{50} 値(及び $1/IC_{50}$ 値)の相関を検討した。

②獲得耐性細胞株のトランスポーター・代謝関連酵素の発現プロファイルの検討：親株(PK9)と耐性株(RPK9)で絶対定量値を比較し、有意なものを抽出した。

(3)臨床情報の解析：膀胱癌で切除が行われたとしても、ほぼ全ての症例が再発をきたし、死の転帰を辿る。そのため、再発予防のための切除術後のGEMによる補助化学療法が標準治療となっている。補助化学療法施行例の生存期間が、抗癌剤感受性・耐性の指標となることが考えられるが、それ以外の予後因子を抽出することを目指し、東北大学肝胆膵外科で1989年～2008年までに切除された膀胱癌(浸潤性膀胱癌)症例の臨床情報から、既存の腫瘍マーカー(CA19-9, DUPAN-II, CEA)と予後の関係を、単変量(カプランマイヤー法/ログランク検定)及び多変量解析(コックス比例ハザードモデル)を行い、解析し、更に再発形式との関連も解析した。

(4)膀胱癌腫瘍組織における発現プロファイルの解析：肉眼的根治切除された膀胱癌のうち、術後GEM補助療法が行われた10例(図2)を対象に、切除主要組織から、蛋白試料を抽出し、LC-MS/MS解析を行った。

No.	Age	Gender	Survival time (month)
1	66	M	8.0
2	56	M	10.0
3	66	F	15.0
4	68	M	16.0
5	69	M	16.0
6	67	F	16.9
7	57	F	22.0
8	53	F	23.0
9	85	M	23.2
10	74	F	39.4

図2

得られた絶対定量値と図2の生存月数との相関を検討した。

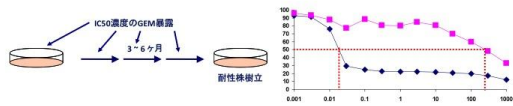
(5)メタボロミクスによる耐性因子の解明：GEMは細胞内でリン酸化され、抗腫瘍活性を發揮するため、その核酸代謝中間体を細胞内外で測定することで、獲得耐性細胞株でどの

ような代謝過程の阻害がおこっているかを同定した。
細胞内外の GEM, GEM の不活性化体 (dFdU) 濃度, を経時的に測定した。また, GEM 不活性化酵素 (CDA) の阻害剤 (THU) 添加条件下で, dFdU を同様に経時的に測定した。
細胞内の GEM 及び GEM のリン酸化体 (dFdCMP) を測定することで, GEM リン酸化酵素 (dCK), 脱リン酸化酵素 (cN) の酵素活性を測定した。また, リン酸化酵素添加条件下で, 酵素活性を測定した。

4. 研究成果

(1) 培養膀胱癌細胞の GEM 感受性の測定と GEM 耐性細胞株の樹立:

- ① GEM 感受性: 10 種の膀胱癌細胞培養株の GEM の IC₅₀ 値は, 11.6~1.34×10⁶nM の分布を示し, 薬剤感受性は通常培養条件下で細胞種により大きく差があることを見出した。
- ② GEM 耐性細胞株の樹立: 自然培養下で GEM に比較的感受性のある PK9 膀胱癌細胞を親株とし, GEM 添加長期間培養で, IC₅₀ 値 2.4×10⁴ 倍の GEM 耐性細胞 (RPK9) を樹立することに成功した (図 3)。



cell line	IC-50 (nM)	Resistant ratio
PK-9	11.6 ± 6.28	
RPK-9	2.79 × 10 ⁵ ± 32.3	2.40 × 10 ⁴

図 3

(2) LC-MS/MS を用いたトランスポーター及び GEM 関連代謝酵素の発現プロファイルの解明 (定量的プロテオミクス):

- ① 培養膀胱癌細胞株のトランスポーター・代謝関連酵素の発現プロファイルの検討: GEM に対する IC₅₀ 値との相関を表 1 に示す。特に高い相関を示すものとして, dCK, UMP-CMPK, ENT1 が抽出された。

Name	r value of expression levels	
	vs IC ₅₀	vs 1/IC ₅₀
dCK	-0.865	0.995*
UMP-CMPK	-0.721	0.926*
CDA	-	-
DCTD	0.048	-0.047
cN-II	-0.340	0.201
cN-III	0.887*	-0.912*
RRM1	-0.031	-0.029
RRM2	-	-
CTPS1	-0.528	0.216
CTPS2	-0.179	-0.060
ENT1	0.994*	-0.875

表 1

②獲得膀胱癌細胞株 (RPK9) のトランスポーター・代謝関連酵素の発現プロファイルの検討: GEM 獲得耐性膀胱癌細胞株 (RPK9) とその由来親株 (PK9) で LC-MS/MS によるトランスポーターを網羅的に低量したところ, 表 2 のような結果が得られた。有意な発現量の差を認められたのは, ENT1, MRP1, MRP4 であり, その発現量は RPK9 で PK9 に比べ, 各々 1.4, 1.7, 2.2 倍に増加していた (表 2)。

Alias(es)	Protein concentration in cells (fmol/ug membrane protein)				P-value	Expression Ratio (RPK9/PK9)
	PK9		RPK9			
	mean	SEM	mean	SEM		
ENT1	1.92	0.08	2.59	0.06	< 0.01	1.35
ENT2	< 2.00		< 2.00			
CNT1	< 0.20		< 0.20			
CNT2	< 0.20		< 0.20			
CNT3	< 0.20		< 0.20			
MRP1	1.39	0.16	2.30	0.25	< 0.05	1.65
MRP2	0.504	0.115	0.561	0.060		
MRP3	< 0.20		< 0.20			
MRP4	0.508	0.055	1.14	0.05	< 0.01	2.24
MRP5	< 2.00		< 2.00			
MRP6	< 0.20		< 0.20			
MDR1	< 0.20		< 0.20			
BCRP	0.352	0.040	0.376	0.026		

Membrane fraction from PK9 and RPK9 cells (50 µg protein)
Each value represents the means ± SEM (n = 3 - 4)

表 2

同様に, GEM 関連代謝酵素の発現量を比較すると, 表 3 のような結果が得られた。有意な発現量の差を認められたのは, dCK, CDA, RRM1, CTPS1, CTPS2 であり, dCK は RPK9 では検出限界以下であり, PK9 に比べ少なくとも 1/48 以下であった。CDA, RRM1, CTPS1, CTPS2 は, 各々 1.6, 1.9, 1.3, 1.2 倍に増加していた (表 3)。

Alias(es)	Protein concentration in cells (fmol/ug membrane protein)				P-value	Expression Ratio (RPK9/PK9)
	PK9		RPK9			
	mean	SEM	mean	SEM		
dCK	0.477	0.047	< 0.01			0.0210
UMP-CMP kinase	6.17	0.23	7.01	0.39		
CDA	0.276	0.018	0.454	0.032	< 0.01	1.64
DCTD	1.12	0.04	1.27	0.07		
cN-IA	< 0.05		< 0.05			
cN-IB	< 0.05		< 0.05			
cN-II	2.38	0.22	1.95	0.21		
cN-III	0.730	0.083	0.635	0.165		
RRM1	1.33	0.01	2.52	0.06	< 0.01	1.89
RRM2	< 0.10		< 0.10			
CTPS1	2.03	0.06	2.54	0.10	< 0.01	1.25
CTPS2	0.489	0.019	0.593	0.025	< 0.01	1.21

Cytosolic fraction from PK9 and RPK9 cells (50 µg protein)
Each value represents the means ± SEM (n = 3 - 4)

表 3

表 1, 2, 3 の結果から, トランスポーター: ENT1, 代謝酵素: dCK を耐性機構に関与する重要な因子の候補として抽出した。

(3) 臨床情報の解析:

過去の報告通り大部分の症例で CA19-9 などの糖鎖抗原を中心として, 腫瘍マーカーの上昇が認められた。切除術前後の腫瘍マーカー測定が行われた 194 例を解析したところ, 驚くべきことに, 約半数 (47.4%) の症例で肉眼的根治切除後も腫瘍マーカーが正常化し

ていないことが明らかになった。年齢、性別、病期（主腫瘍の進行度・リンパ節転移の有無）、手術術式、手術前の腫瘍マーカー、切除後の腫瘍マーカーの正常化の有無などを解析対象因子とし、術後生存期間との関連を解析したところ、多変量解析では、リンパ節転移の有無 (P=0.0227), 切除後の腫瘍マーカー正常化の有無 (P=0.025) の2因子が独立した予後規定因子であることが明らかになった。リンパ節転移陽性例の予後が不良であることは、過去に多数の報告があるが、多数例の検討で、切除術後の腫瘍マーカーの推移が独立した予後規定因子であることを初めて明らかにした。また、切除後も腫瘍マーカーが正常化しない例では、有意に肝転移再発のリスクが高まることから (P=0.0299)、切除時点で既に存在している不顕性の微小転移あるいは不顕性癌遺残を示している可能性が高いことを明らかにした (表4)。

variable	N	Median Survival (months)	95% CI (months)	P value by Logrank test	P value by Cox proportional hazards
Overall	194	19.7	17.1-23.7	-	-
Gender				0.131	-
Male	117	17.3	13.1-22.0		
Female	77	23.2	18.0-27.5		
Tumor Location				0.455	-
Head	148	19.0	16.6-30.3		
Body-Tail	46	22.0	13.8-30.3		
Tumor Stage				0.117	-
T1	4	-	-		
T2	14	28.7	-		
T3	168	18.8	16.6-22.8		
T4	8	23.7	-		
Nodal Stage				0.0091	0.0227
N0	56	26.0	15.5-43.6		
N1	138	18.0	16.6-22.8		
Metastases				0.536	-
M0	170	19.8	17.1-24.1		
M1	24	17.6	13.1-24.1		
Combined resection of portal vein				0.0484	0.181
Yes	77	14.9	11.3-23.2		
No	117	20.4	17.6-25.2		
en-bloc retroperitoneal clearance				0.032	0.134
Yes	94	23.2	17.2-30.3		
No	100	17.8	13.3-22.3		
Histologic differentiation				0.0963	-
Well	21	28.6	23.7-40.3		
Moderate	135	18.6	15.9-22.0		
Poor	15	14.9	6.2-28.7		
Other	23	23.2	-		
Residual tumor				0.0011	0.0810
R0	147	22.0	18.6-25.2		
R1	41	13.1	10.9-18.0		
R2*	6	26.3	-		
Preoperative therapy				0.4111	-
Yes	33	23.7	-		
No	161	18.6	16.9-22.8		
Intraoperative therapy				0.0553	-
Yes	103	17.8	14.9-21.8		
No	91	23.7	17.6-34.5		
Postoperative therapy				0.6739	-
Yes	164	20.4	17.2-24.1		
No	30	13.0	-		
Preoperative CA19-9				0.0017	0.352
low (<220 U/ml)	98	24.1	17.3-28.7		
high (≥220 U/ml)	96	17.8	12.5-20.4		
surgical RECISt				0.0008	0.0250
sCR	102	24.8	19.0-27.5		
sPR	92	14.9	11.9-19.8		

*The MST of R2-resected patients was 26.3 months; however the number of the patients was too small to determine 95% CI, and all 6 patients died within 4 years after surgery.

表4

(4) 膵癌腫瘍組織における発現プロファイルの解析:

膵癌組織から抽出した蛋白試料から得られた絶対定量値と術後生存月数の相関係数を示したものが、表5である。

Name	r value of expression levels	
	vs Survival time	
dCK	0.899*	
UMP-CMPK	0.341	
CDA	-0.229	
DCTD	0.435	
cN-II	0.337	
cN-III	0.238	
RRM1	-	
RRM2	-	
CTPS1	0.655*	
CTPS2	0.484	
ENT1	0.251	

表5

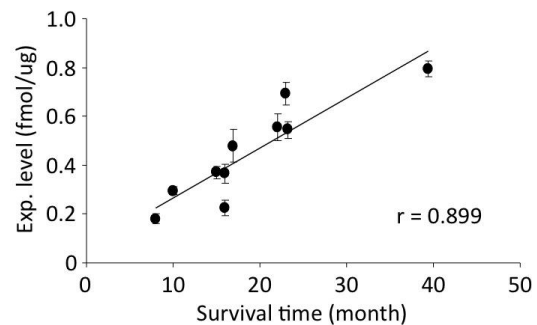


図4

中でも、術後生存月数と dCK の発現量は相関係数 0.899 と高い相関を示した (図4)。

(5) メタボロミクスによる耐性因子の解明:

①培養液中 (細胞外) GEM 濃度は、RPK9, PK9 とも同様に経時的に減少し (細胞内に取り込まれており)、細胞内への取り込みは獲得耐性への寄与は少ないと考えられた (図5)。

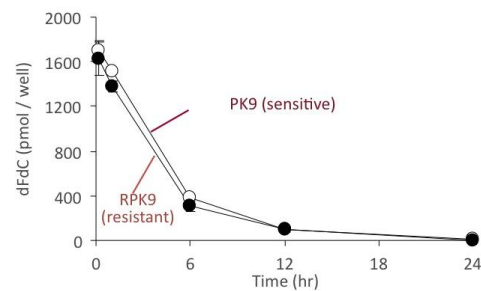


図5

②細胞外の GEM 不活性化体 (dFdu) 濃度は、RPK9 で PK9 に比べ有意に増加していた。その増加は、GEM 不活性化酵素阻害剤 (THU) の添加で消失した。しかしその条件下で、GEM の感受性に変化は認められなかったため、GEM の不活性化は、獲得耐性への寄与は少ないと

考えられた (図6)。

Sensitivity to dFdC in pancreatic cancer cell lines			
Cell	inhibitor	IC ₅₀ (nM)	Resistance ratio
PK9	-	3.53±0.82	1
RPK9	-	>1.0x10 ⁶	>2.8x10 ⁶
	500µM THU	>1.0x10 ⁶	>2.8x10 ⁶ ← CDA inhibition

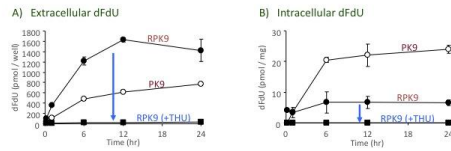


図6

③GEMのリン酸化酵素 (dCK) と脱リン酸化酵素 (cN) の酵素活性を測定すると、リン酸化酵素の活性は RPK9 では検出感度以下に低下していた。また、絶対定量値で得られた、dCK を添加することでその酵素活性は親株と同様まで回復した (図7)。

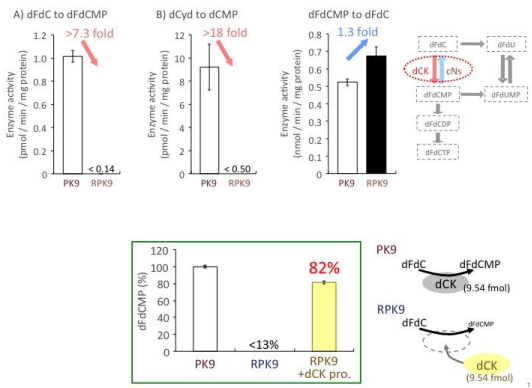


図7

上記①～③の結果から、GEMの獲得耐性にはdCKの発現量低下に伴う酵素活性の低下により、抗腫瘍活性を発現させる活性体 (リン酸化体) の細胞内濃度の低下が、最も重要に寄与していることが明らかにされた。

本研究から、膵癌におけるGEM獲得耐性のメカニズムとしGEMリン酸化酵素 (dCK) の発現低下とそれによるGEMリン酸化抑制が重要な関与をしていることが明らかにされた。dCKは過去にもGem感受性に関与している可能性が報告されているが、膵癌におけるGEM感受性の観点から、その寄与を明らかにしたものはなく、本研究の意義は大きいと考えられる。また、臨床検体を用いた解析でもその関与が裏付けられたことから、単に試験管内での人工的な系でのみ当てはまる現象ではなく、実臨床の現場でおこっているGEM耐性に基づく、治療効果の現弱を説明できる可能性が高い。

今後、前向きに採取されたバイアスの少ない試料と計画的に治療・観察された臨床情報

を集積し、本研究で得られた成果の追試を行う必要がある。更にもその際、本研究で明らかになった様に (表4)、腫瘍マーカー (CA19-9) を加味して適切な層別化を行った上で、解析することがバイアスを低下させ、臨床情報の正確な解釈につながると考えられる。また、dCKの発現低下を解除する併用薬については、本研究課題の期間内で明らかにすることが出来なかったため、今後の検討で明らかにする必要がある。また、GEMと非劣勢が示され、実臨床でも多く使用されてきたS1 (5FU) の薬剤耐性のメカニズムに関しても、同様に明らかにすることで、薬剤耐性打破による膵癌治療成績の向上につながる可能性がある。LC-MS/MS法を用いた蛋白質同時絶対定量量は、複数の蛋白質発現量の解析に優れ、代謝産物の測定 (メタボロミクス) と合わせ、膵癌のみならず他の癌腫も含めた抗癌剤の耐性メカニズムの解析に有用であると考えられた。

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11件)

① Motoi F, et al. Middle pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 査読あり、19巻、2012年、148-151.

② Motoi F et al. Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. Ann Surg Oncol. 査読あり、2011年、18巻、371-379.

③ Ohmine K, Kawaguchi K, Ohtsuki S, Motoi F, et al. Attenuation of Phosphorylation by Deoxycytidine Kinase is Key to Acquired Gemcitabine Resistance in a Pancreatic Cancer Cell Line: Targeted Proteomic and Metabolomic Analyses in PK9 Cells. Pharm Res. 査読あり、2012年、Epub ahead of print

④ Maeda S, Motoi F, et al. Paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer: a retrospective study. Int J Clin Oncol. 査読あり、16巻、2011年、539-545.

⑤ 元井冬彦, ほか、膵臓がん周術期. Nutrition care. 査読なし、4巻、2011年、128-141.

⑥ 元井冬彦, ほか、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術. 消化器外科. 査読なし、34巻、2011年、1009-1016

⑦ 元井冬彦, 川口桂, 大峰健, 大槻純男, 大塚英郎, 他. 膵癌の個別化医療 分子生物学的解析を中心に、外科、査読なし、2011年、73巻、1073-1078

- ⑧ 元井冬彦、ほか、膵癌に対する術前化学療法、日本消化器病学会雑誌、査読なし、2011年、108巻、1654-1660
- ⑨ 元井冬彦、ほか、Stage IV局所進行膵癌の治療戦略 術前治療(NAC)とR0切除を目的とした後腹膜一括切除(en-bloc dissection:EBD)。消化器内科。査読なし、2010年、50巻、288-296。
- ⑩ 元井冬彦、ほか、術前治療とR0切除をめざした後腹膜一括郭清。外科。査読なし、2010年、72巻、734-742。
- ⑪ 元井冬彦、ほか、病期群別解析による膵癌切除例の長期生存の条件。消化器内科。査読なし、2010年、51巻、173-179。

〔学会発表〕(計15件)

- ① 元井冬彦ほか、R0を目指した局所進行膵癌の治療戦略 術前治療と後腹膜・神経叢一括郭清による切除境界膵癌に対する治療戦略 R0切除率と切除後マーカー正常化を指標として、日本臨床外科学会、2011年11月1日東京
- ② 元井冬彦ほか、膵癌切除後、マーカー正常化生存期間(Marker Free Survival)の意義、第49回日本癌治療学会、2011年10月1日、名古屋
- ③ 元井冬彦ほか、大動脈周囲リンパ節転移陽性例と腹水洗浄細胞診陽性例に対して、第66回日本消化器外科学会総会、2011年7月13~15日、名古屋
- ④ 元井冬彦ほか、膵癌術前治療の有効性評価 Gemcitabine療法とGemcitabine+S1(GS療法)の比較から、日本膵臓学会、2011年7月1日、弘前
- ⑤ 元井冬彦ほか、胆膵領域癌における有用な術前、術後補助療法 膵癌術前治療の有効性検証を目指した多施設共同研究 術前療法としてのgemcitabine+S1療法(GS療法)の第II相試験(Prep-01)、第23回日本肝胆膵外科学会、2011年6月1日、東京
- ⑥ 元井冬彦ほか、全身投与化学療法による術前治療を用いた膵癌に対する治療戦略、第23回日本肝胆膵外科学会、2011年6月1日、東京
- ⑦ 元井冬彦ほか、膵癌術後補助療法の有効性予測を目的とした、バイオマーカーとしての血清CA19-9動態の重要性、第97回日本消化器病学会総会、2011.4.1、東京
- ⑧ 元井冬彦ほか、膵癌に対する術前治療の治療戦略としての意義。第48回日本癌治療学会学術集会、2010年10月30日、京都
- ⑨ Motoi F et al. The influence of postoperative tumor marker status on survival and recurrence after surgery for pancreatic cancer. 第69回日本癌学会、2010年9月22日、大阪
- ⑩ 元井冬彦ほか、膵癌術前化学療法としての

Gemcitabine+TS1療法(GS療法)の安全性・有効性の検証:NAC GS第II相臨床試験 第1次報告。第22回日本肝胆膵外科学会、2010年5月27日、仙台

- ⑪ 元井冬彦ほか、治療例の予後因子からみた膵癌術前治療の適応と意義。第96回日本消化器病学会総会、2010年4月23日、新潟
- ⑫ 元井冬彦ほか、膵癌切除後、腫瘍マーカー正常化維持期間の臨床的意義。第110回日本外科学会総会。2010年4月9日、名古屋
- ⑬ Kawaguchi K, Motoi F, Fujikawa N, Ariake K, Yokoyama S, Omura N, Otsuka H, et al. PROSPECTS OF TAILOR-MADE CHEMOTHERAPY BASED ON PROTEOMICS TECHNOLOGY、40th Anniversary Meeting of APA and JPS、2009年11月4日、ホノルル(米国)
- ⑭ 川口桂、元井冬彦、藤川奈々子、有明恭平、横山智、大塚英郎、力山敏樹、片寄友、大峰健、大槻純男ほか、プロテオミクス技術に基づくtailormade chemotherapyの展望、第47回日本癌治療学会学術総会、2009年10月24日、横浜
- ⑮ 川口桂、元井冬彦、大峰健、大槻純男、大塚英郎ほか、膵癌細胞における薬物輸送担体タンパク群及び関連代謝酵素の網羅的同時絶対定量解析に基づくGEM感受性・耐性規定因子の同定、第109回日本外科学会定期学術集会、2009年4月2日、福岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元井 冬彦 (MOTOI FUYUHIKO)
 東北大学・病院・講師
 研究者番号：30343057

(2) 研究分担者

大塚 英郎 (OTSUKA HIDEO)
 東北大学・病院・講師
 研究者番号：50451563

大槻 純男 (OOTSUKI SUMIO)
 熊本大学・生命科学研究部・教授
 研究者番号：60323036