

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253081

研究課題名(和文) 幹細胞可視化システムに基づいた難治性消化器癌の先端的治療開発

研究課題名(英文) Innovative treatment of refractory digestive cancers based on the stemness visualization system

研究代表者

田中 真二 (Tanaka, Shinji)

東京医科歯科大学・医歯(薬)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) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：高効率幹細胞可視化システムを構築し(Clin Cancer Res, in press)、膵癌幹細胞が高肝転移能を示すことを明らかにして、転移規定遺伝子としてDCLK1を同定した。ノックダウンにより肝転移が完全に抑制され、臨床検体の転移巣における特異的発現を検出した。クロマチン変動による発現機序を解明し、治療標的を明らかにした(PLoS One 2016)。また膵神経内分泌腫瘍幹細胞からCD73を同定し、阻害剤の効果と臨床的意義を明らかにした(Int J Oncol 2016)。さらに同システム導入TGマウス解析によって膵発癌予防の新規標的を同定し(投稿中)臨床応用へ展開できる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：A real-time visualization system for cancer stem cells (CSCs) was established (Clin Cancer Res, in press). We found that human pancreatic CSCs were highly metastatic and dominantly localized at the invading margins in liver metastasis. Microarray and siRNA screening assays showed that DCLK1 was predominantly expressed with histone modification in pancreatic CSCs with invasive and metastatic potential. Overexpression of DCLK1 led to amoeboid morphology which promotes the migration of pancreatic cancer cells. Knockdown of DCLK1 profoundly suppressed in vivo liver metastasis of pancreatic CSCs. Clinically, the specific expression of DCLK1 was detected in the metastatic tumors in patients with pancreatic cancer. Our studies identified DCLK1, that is essential for the metastatic properties of CSCs, as a promising epigenetic and therapeutic target in human pancreatic cancer (PLoS One 2016). In addition, we revealed transgenic mice with this system are useful for cancer prevention strategies.

研究分野：消化器外科学、分子腫瘍医学

キーワード：癌 幹細胞 トランスレーショナルリサーチ 転移 治療標的 がん予防 外科 再生医学

### 1. 研究開始当初の背景

申請者は基盤研究 (A) 平成 22-24 年度 (研究代表者) により、難治性癌の中にプロテアソーム活性に依存しない癌幹細胞が内在することを明らかにして、この特性を可視化することにより癌幹細胞の動態をリアルタイムに捉えることに世界で初めて成功した。癌幹細胞の非対称性分裂を機能面から可視化した例は今までになく、さらに生体内における極めて高い造腫瘍性を検出している (Adikrisna, Tanaka et al. *Gastroenterology* 2012, Muramatsu, Tanaka et al. *Hepatology* 2013)。本成果を基盤として「がん」の転移メカニズムの本態を解析する。

### 2. 研究の目的

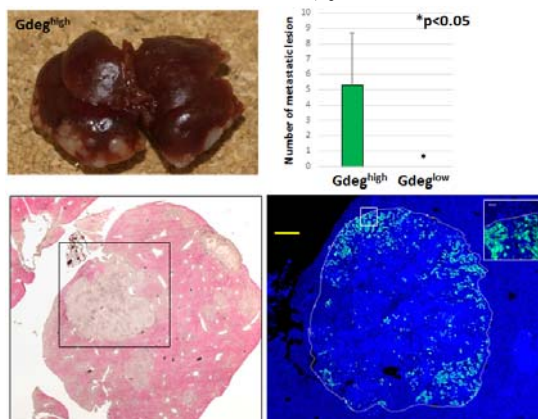
本研究は 幹細胞可視化システムによる難治性癌の分子的基盤解析と、その臨床応用を目指した先端的治療開発の二点を特徴とする。  
 (1) 可視化システムによる消化器癌幹細胞の分子的基盤解析  
 ヒト消化器癌細胞に幹細胞可視化システムを導入し、浸潤能解析、生体内転移解析を行う。可視化癌幹細胞と、非対称性分裂によって生まれた非癌幹細胞を対比し、網羅的遺伝子解析を行ない、siRNA スクリーニングによって浸潤および転移規定遺伝子を同定する。  
 (2) 難治性癌細胞に対する先端的治療の開発  
 ヒト消化器癌幹細胞の転移能制御を検証するとともに、発現メカニズムを解析する。マウスモデルを用いた前臨床試験によって治療効果および癌予防効果を検証する。

### 3. 研究の方法

(1) 可視化システムによる消化器癌幹細胞の分子的基盤解析  
 ヒト膵癌細胞から幹細胞可視化システムを導入し可視化癌幹細胞をソーティングする。細胞培養による浸潤能解析に加え、脾注入による門脈を介した肝転移モデルを用いた解析を施行する。さらに DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析によって、複数の細胞株で共通して高発現する遺伝子候補群を抽出し siRNA スクリーニングによって浸潤能を特異的に抑制する候補遺伝子を同定する。さらに shRNA の恒常的導入膵癌幹細胞を作成する。またヒト膵神経内分泌腫瘍細胞から癌幹細胞を同定し、網羅的遺伝子発現解析によって、その規定遺伝子を同定する。  
 (2) 難治性癌細胞に対する先端的治療の開発  
 ヒト膵癌細胞の転移規定遺伝子 shRNA による転移能制御を検証するとともに、エピゲノム制御 (DNA メチル化、ヒストン修飾) による発現メカニズムを解析する。またヒト膵神経内分泌腫瘍細胞の癌幹細胞に対する特異的阻害剤を同定し、マウス腫瘍モデルを用いた前臨床試験によって治療効果を検証する。さらに可視化システム・トランスジェニックマウスを用いて、膵発癌モデルによる検証を進める。

### 4. 研究成果

本研究ではユビキチン非依存性プロテアソーム標的蛍光標識 ZsGreen-degron<sup>ODC</sup> (Gdeg) を導入した高効率レトロウイルスベクターを構築している (Munakata, Uemura, Tanaka et al. *Clin Cancer Res*, in press)。  
 ヒト膵癌細胞株に癌幹細胞可視化システム Gdeg レトロウイルスを導入し、膵癌幹細胞のスフェア形成能、高浸潤能、造腫瘍性を確認した。肝転移モデルを用いた解析では、非癌幹細胞は全く転移しなかったのに比べて、癌幹細胞は高い肝転移能を示すこと、転移巣において肝組織への浸潤像を認めることを可視化によって明らかにした (図示)。網羅的遺伝子発現解析および siRNA スクリーニングを施行し、膵癌幹細胞浸潤能を特異的に抑制する候補遺伝子を抽出した結果、セリンスレオニンキナーゼ doublecortin-like kinase 1 (DCLK1) を同定した。DCLK1 発現ベクターの導入によって、膵癌細胞がアメーバ様運動能を示して浸潤能を獲得すること、逆に shRNA を用いた恒常的 DCLK1 ノックダウンによって、膵癌幹細胞の浸潤能、肝転移能が完全に抑制されることを見出した。さらに膵癌臨床症例を用いて検証した結果、全例において転移巣における DCLK1 発現亢進を検出した。DCLK1 プロモーターの解析によって、クロマチン動態変化 (bivalent→open) を伴うエピゲノム制御による発現メカニズムの存在が明らかとなった。癌浸潤および転移は、膵癌患者の予後を決定する因子であり、DCLK1 が重要な治療標的となることが示された (Ito, Tanaka et al. *PloS One* 2016)。



またヒト膵神経内分泌腫瘍 (PNET) から癌幹細胞分画を抽出し、スフェア形成能や造腫瘍性が高いことを証明した。PNET 癌幹細胞の高発現分子として CD73 を同定し、CD73 阻害剤によってスフェア形成能、造腫瘍性が抑制されることを証明した。臨床検体の解析でも PNET における CD73 高発現を確認し、周囲組織への浸潤と有意な相関を認めており、治療標的としての意義が示唆された (Katsuta, Tanaka et al. *Int J Oncol* 2016)。  
 さらに癌幹細胞可視化システムを導入したトランスジェニックマウスの解析によって、膵発癌予防の新規標的が同定され (投稿中) 今後の展開が期待できる結果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計40件)(全て査読有)

- 1) Munakata K, Uemura M, [Tanaka S](#), Kawai K, Kitahara T, Miyo M, Kano Y, Nishikawa S, Fukusumi T, Takahashi Y, Hata T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikenaga M, Kato T, Murata K, Carethers JM, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Cancer stem-like properties in colorectal cancer cells with low proteasome activity. *Clin Cancer Res*, in press
- 2) Akahoshi K, [Tanaka S](#), Mogushi K, [Shimada S](#), Matsumura S, [Akiyama Y](#), [Aihara A](#), Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. Expression of connective tissue growth factor in the livers of non-viral hepatocellular carcinoma patients with metabolic risk factors. *J Gastroenterol*, in press
- 3) Oba A, Ban D, Matsumura S, Mitsunori Y, [Aihara A](#), Ochiai T, Kudo A [Tanaka S](#), Tanabe M. Clinical application of the biomarkers for the selection of adjuvant chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, in press
- 4) Katsuta E, Kudo A, Akashi T, Mitsunori Y, Matsumura S, [Aihara A](#), Ban D, Ochiai T, [Tanaka S](#), Eishi Y, Tanabe M. Macroscopic morphology for estimation of malignant potential in pancreatic neuroendocrine neoplasm. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016;142(6):1299-306. doi:10.1007/s00432-016-2128-1.
- 5) Kawai-Kitahata F, Asahina Y, [Tanaka S](#), Kakinuma S, Murakawa M, Sayuri Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinico-pathological features. *J Gastroenterol*, 2016; 51(5):473-86. doi:10.1007/s00535-015-1126-4
- 6) [Akiyama Y](#), Koda Y, Byeon S, [Shimada S](#), Nishikawaji T, Sakamoto A, Chen Y, Kojima K, Kawano T, Eishi Y, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y, [Tanaka S](#). Reduced expression of SET7/9, a histone mono-methyltransferase, is associated with gastric cancer progression. *Oncotarget*, 2016;7(4):3966-83. doi:10.18632/oncotarget.6681.
- 7) Katsuta E, [Tanaka S](#), Mogushi K, [Shimada S](#), [Akiyama Y](#), [Aihara A](#), Matsumura S, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H, Tanaka H, Nakayama K, Arii S, Tanabe M. CD73 as a therapeutic target for pancreatic neuroendocrine tumor stem cells. *Int J Oncol*, 2016;48(2):657-69. doi: 10.3892/ijo.2015.3299
- 8) Ito H, [Tanaka S](#), [Akiyama Y](#), [Shimada S](#), Adikrisna R, Matsumura S, [Aihara A](#), Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M. Dominant expression of DCLK1 in human pancreatic cancer stem cells accelerates tumor invasion and metastasis. *PLoS One*, 2016;11(1): e0146564. doi:10.1371/journal.pone.0146564
- 9) [Tanaka S](#). Molecular pathogenesis and targeted therapy of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016;23 Suppl 2:197-205. doi: 10.1245/s10434-015-4463-x
- 10) Sakamoto A, [Akiyama Y](#), [Shimada S](#), Zhu W-G, Yuasa Y, [Tanaka S](#). DNA methylation in the exon 1 region and complex regulation of Twist1 expression in gastric cancer. *PLoS One*, 2015;10(12):e0145630. doi:10.1371/journal.pone.0145630.
- 11) Miura T, Ban D, [Tanaka S](#), Mogushi K, Kudo A, Matsumura S, Mitsunori Y, Ochiai T, Tanaka H, Tanabe M. Distinct clinico-pathological phenotype of hepatocellular carcinoma with EOB-MRI hyperintensity: association with gene expression signature. *Am J Surg*, 2015;210(3):561-9. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.03.027
- 12) Matsunaga H, [Tanaka S](#), [Aihara A](#), Ogawa K, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, [Nakamura N](#), Arii S, Tanabe M. A novel therapeutic combination targeting sequentially Aurora B and Bcl-xL in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9): 3079-86. doi:10.1245/s10434-014-4292-3
- 13) Nakao K, [Tanaka S](#), Miura T, Sato K, Matsumura S, [Aihara A](#), Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. A novel Aurora/VEGFR dual kinase inhibitor as treatment for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2015;106(8):1016-22. doi:10.1111/cas.12701
- 14) Yasui K, Konishi C, Gen Y, Endo M, Dohi O, Tomie A, Kitaichi T, Yamada N, Iwai N, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, [Tanaka S](#), Arii S, Itoh Y. EVI1, a target gene for amplification at 3q26, antagonizes TGF- $\beta$ -mediated growth inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2015;106(7):929-37. doi:10.1111/cas.12694
- 15) Ban D, Kudo A, Ito H, Mitsunori Y, Matsumura S, [Aihara A](#), Ochiai T, [Tanaka S](#), Tanabe M, Itano O, Kaneko H, Wakabayashi G. The difficulty of laparoscopic liver resection. *Updates Surg*, 2015;67(2):123-8. doi:10.1007/s13304-015-0302-7.
- 16) Ban D, Kudo A, Irie T, Ochiai T, [Aihara A](#), Matsumura S, [Tanaka S](#), Tanabe M. Advances in reduced port laparoscopic liver resection. *Asian J Endosc Surg*, 2015;8(1):11-5. doi:10.1111/ases.12164.
- 17) Okajima C, Arii S, [Tanaka S](#), Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, [Nakamura N](#), Tanabe M. Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection. *Am J Surg*, 2015;209(1): 199-205. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.03.009
- 18) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota

- M, Yamamoto M, Kokudo N, [Tanaka S](#), Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res*, 2015;25(3): 328-37. doi:10.1101/gr.175240.114
- 19) [Tanaka S](#). Cancer stem cells as therapeutic targets of hepato-biliary-pancreatic cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015;22(7): 531-7. doi:10.1002/jhbp.248.
- 20) Kudo A, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, [Tanaka S](#), Arii S, Tanabe M. Does the Preoperative Alpha-fetoprotein Predict the recurrence and mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion in patients with normal liver function? *Hepatol Res*, 2014; 44(14):E437-46. doi:10.1111/hepr.12335.
- 21) Kudo A, [Tanaka S](#), Ban D, Matsumura S, Irie T, Ochiai T, [Nakamura N](#), Arii S, Tanabe M. Alcohol consumption and recurrence of non-B or non-C hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a propensity score analysis. *J Gastroenterol*, 2014; 49(9):1352-61. doi:10.1007/s00535-013-0899-6
- 22) Kudo A, Igari T, Kumagai J, [Tanaka S](#), Ban D, Noguchi N, Irie T, [Nakamura N](#), Arii S. A simple index to predict liver functional reserve after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 2014;61:712-6.
- 23) Miura T, Ban D, Koyama T, Kudo A, Ochiai T, Irie T, [Nakamura N](#), [Tanaka S](#), Arii S. Severe postoperative hemorrhage caused by antibody-mediated coagulation factor deficiencies: report of two cases. *Surg Today*, 2014;44(5): 976-81. doi:10.1007/s00595-013-0584-7
- 24) Kudo A, [Tanaka S](#), Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, [Nakamura N](#), Arii S. Anatomic resection reduces the recurrence of solitary hepatocellular carcinoma  $\leq 5$  cm without macrovascular invasion. *Am J Surg*, 2014; 207(6):863-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.06.009
- 25) Ito H, Kudo A, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, [Nakamura N](#), [Tanaka S](#), Tanabe M. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon progressed rapidly after hepatic rupture: report of a case. *Int Surg*, 2014;99(1): 40-4. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00161.1.
- 26) Kudo A, Mogushi K, Takayama T, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, [Nakamura N](#), Tanaka H, Anzai N, Sakamoto M, [Tanaka S](#), Arii S. Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Gastroenterol*, 2014; 49(3):502-10. doi:10.1007/s00535-013-0791-4
- 27) Kano Y, Konno M, Kawamoto K, Tamari K, Hayashi K, Fukusumi T, Satoh T, [Tanaka S](#), Ogawa K, [Mori M](#), Doki Y, Ishii H. Novel drug discovery system for cancer stem cells in human squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep*, 2014; 31(3):1133-8. doi: 10.3892/or.2013.2952
- 28) Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Matsunaga K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, [Tanaka S](#), Asahina Y, Enomoto N, Arii S, Izumi N. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Oncology*, 2014;86(1): 53-62. doi:10.1159/000356643
- 29) Katsuta E, [Tanaka S](#), Mogushi K, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, [Nakamura N](#), Tanaka H, Tanabe M, Arii S. Age-related clinicopathological and molecular features of patients received curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*, 2014; 208(3):450-6. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.01.015
- 30) Ogawa K, [Tanaka S](#), Matsumura S, Murakata A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, [Nakamura N](#), Tanabe M, Arii S. EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2014; 21(4):1314-22. doi:10.1245/s10434-013-3430-7
- 31) Obulhasim G, Yasen M, Kajino K, Mogushi K, [Tanaka S](#), Mizushima H, Tanaka H, Arii S, Hino O. Up-regulation of dbpA mRNA in hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. *Hepatol Int*, 2013;7(1): 215-25. doi:10.1007/s12072-012-9357-4
- 32) Ochiai T, Igari K, Furuyama T, Ito H, Mitsunori Y, [Aihara A](#), Kumagai Y, Iida M, Odajima H, [Tanaka S](#), Arii S, Yamazaki S. Favorable response after gemcitabine-radiotherapy for invasive pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm: a case report. *Int Surg*, 2013;98(4): 340-5. doi:10.9738/INTSURG-D-13-00031.1.
- 33) Ochiai T, Ohta K, Iida M, Kumagai Y, Mitsunori Y, [Aihara A](#), Noguchi N, [Tanaka S](#), Arii S, Yamazaki S. High resectability of colorectal liver metastases with aggressive chemotherapy in the era of molecular target-based agents. *Hepatogastroenterology*, 2013;60(125):955-60. doi:10.5754/hge121213.
- 34) Endo M, Yasui K, Zen Y, Gen Y, Zen K, Tsuji K, Dohi O, Mitsuyoshi H, [Tanaka S](#), Taniwaki M, Nakanuma Y, Arii S, Yoshikawa T. Alterations of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit-BRG1 and BRM in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 2013;33(1):105-17. doi: 10.1111/liv.12005
- 35) Dohi O, Yasui K, Gen Y, Takada H, Endo M, Tsuji K, Konishi C, Yamada N, Mitsuyoshi H, Naito Y, [Tanaka S](#), Arii S, Yoshikawa T. Epigenetic silencing of miR-335 and its host gene MEST in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2013;42(2):411-8. doi:10.3892/ijo.2012.1724
- 36) Mayinuer A, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Xieraili M, [Aihara A](#), [Tanaka S](#), Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Upregulation of protein tyrosine phosphatase type IVA member 3 associated with tumor differentiation and a poor prognosis in human hepatocellular

- carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2013; 20(1): 305-17. doi:10.1245/s10434-012-2395-2.
- 37) Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013;20(2): 234-42. doi: 10.1007/s00534-012-0507-9.
  - 38) Furuta M, Kozaki KI, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J. The Tumor-suppressive mir-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013;8(3):e60155. doi:10.1371/journal.pone.0060155
  - 39) Sato K, Tanaka S, Mitsunori Y, Mogushi K, Yasen M, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance. *Hepatology*, 2013;57(4):1436-47. doi:10.1002/hep.26122
  - 40) Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication. *Hepatology*, 2013;58(1):218-28. doi:10.1002/hep.26345
- [学会発表] (計 28 件)
- 1) Tanaka S. Symposium: Surgical oncology for identification of novel molecular targets in refractory cancers. 第 74 回日本癌学会総会、2015 年 10 月 9 日、名古屋国際会議場、名古屋
  - 2) Tanaka S, et al. Symposium (International Session): Molecular pathogenesis and targeted therapy for major vascular invasiveness of hepatocellular carcinoma. 第 13 回日本消化器外科学会大会、2015 年 10 月 8 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京
  - 3) 田中真二、他. ワークショップ・非B 非C 肝癌患者における代謝関連パスウェイと分子メカニズムの解明. 第51 回日本肝癌研究会、2015 年7 月23 日、神戸ポートピアホテル、神戸
  - 4) 田中真二、他. シンポジウム・難治性消化器癌の幹細胞性解析を基盤とした標的治療の前臨床試験. 第71 回日本消化器外科学会総会、2015 年7 月15 日、ホテルクラウンパレス、浜松
  - 5) 田中真二、他. シンポジウム・幹細胞特性の機能的解析に基づいた肝癌標的治療の前臨床試験. 第51 回日本肝臓学会総会、2015 年5 月21 日、ホテル日航熊本、熊本
  - 6) 田中真二、他. パネルディスカッション・高度脈管侵襲肝細胞癌に対する術後補助療法の意味と分子生物学的解析. 第 115 回日本外科学会定期学術集会、2015 年 4 月 17 日、名古屋国際会議場、名古屋
  - 7) Tanaka S, et al. A preclinical study of EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma with stem cell features. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 10, 2014, Boston, USA
  - 8) 田中真二、他. ワークショップ・隣神経内 分泌腫瘍の癌幹細胞解析に基づいた新規分子標的治療の開発. 第56 回日本消化器病学会大会、2014 年10 月24 日、神戸国際会議場、神戸
  - 9) 田中真二、他. ワークショップ・高齢者肝 癌切除症例の臨床病理と遺伝子発現パターン解析に基づいた応用展開. 第18 回日本肝臓学会大会、2014 年 10 月 23 日、神戸国際会議場、神戸
  - 10) 田中真二、他. シンポジウム・難治性肝癌を予測するバイオマーカーの探索と治療応用. 第12 回日本消化器外科学会大会、2014 年 10 月 22 日、神戸国際会議場、神戸
  - 11) Tanaka S, et al. Symposium: Visualized cancer stem cells for analysis of heterogenic expansion and microenvironments with tumor-host interaction. 第 73 回日本癌学会総会、2014 年9 月 25 日、パシフィコ横浜、横浜
  - 12) 田中真二、他. ワークショップ・肝癌臨床および代謝解析に基づく難治性機序解明と癌幹細胞性を標的とする前臨床試験. 第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 17 日、ホテルハマツ、郡山
  - 13) 田中真二、他. シンポジウム・肝細胞癌の門脈侵襲の遺伝子シグネチャーに基づいた分子標的治療の開発. 第 26 回日本肝胆膵外科学会、2014 年 6 月 12 日、アバローム 紀ノ国、和歌山
  - 14) Tanaka S. “Invited lecture” Novel molecular targets and therapeutic combinations in hepatocellular carcinoma; rationale and significance. 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium, June 8, 2014, Kyoto International Conference Center, Kyoto
  - 15) 田中真二、他. パネルディスカッション・肝切除症例における非ウイルス性 DM 関連肝癌の分子特異性の解明. 第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年5 月29 日、京王プラザ、東京
  - 16) 田中真二、他. パネルディスカッション・高度進行肝細胞癌に対する conversion 治療の解析と術後高度進行再発に対する治療開発. 第 100 回日本消化器病学会総会、2014 年4 月25 日、東京国際フォーラム、東京
  - 17) 田中真二、他. プレナリーセッション・肝細胞癌の腫瘍形態に基づく新たな治療アルゴリズムの提唱と遺伝子発現パターンの応用. 第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 3 日、国立京都国際会館、京都
  - 18) Tanaka S, et al. Preclinical studies of EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma with specific inhibition of stem cell features. 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Apr 6, 2014, San Diego, USA

- 19) 田中真二, パネルディスカッション「指定演題」肝細胞癌に対する分子標的薬の現状と展望. 第75回日本臨床外科学会総会、2013年11月23日、名古屋国際会議場、名古屋
- 20) 田中真二, 他, パネルディスカッション・肝癌の再発治療の解析: 再発パターンに基づく新規分子標的治療の開発. 第75回日本臨床外科学会総会、2013年11月21日、名古屋国際会議場、名古屋
- 21) Tanaka S, et al. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma; tumor-host Interaction and clinical impact. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 5, 2013, Washington DC, USA
- 22) 田中真二, 他, シンポジウム・臨床検体に基づく肝細胞癌再発機序の解明と新規分子標的治療への応用展開. 第51回日本癌治療学会学術集会、2013年10月26日、国立京都国際会館、京都
- 23) 田中真二, 他, ワークショップ・可視化癌幹細胞に基づいた分子生物学的特徴の解明と治療開発への展開. 第11回日本消化器外科学会大会、2013年10月12日、グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 24) 田中真二, 他, シンポジウム・腫瘍形態に基づく肝細胞癌の遺伝子解析と特異的分子標的による治療戦略. 第17回日本肝臓学会大会、2013年10月10日、品川プリンスホテル、東京
- 25) Tanaka S, et al. English Oral Sessions: Characteristics of cancer stem cell. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma and tumor-host interaction. 第72回日本癌学会総会、2013年10月3日、パシフィコ横浜、横浜
- 26) 田中真二, ワークショップ「招待講演」光る癌幹細胞から「がん」の難治性メカニズムを視る. 第54回日本組織細胞化学会総会・学術集会、2013年9月28日、航空会館、東京
- 27) 田中真二, 他, パネルディスカッション「指定演題」肝細胞癌の再発様式に基づく新規分子標的治療の開発. 第113回日本外科学会定期学術集会、2013年4月12日、福岡国際会議場、福岡
- 28) Tanaka S, et al. Real-time imaging of pancreatic cancer stem cells for identification of the selectively targeting therapy. 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Apr 10, 2013, Washington, DC, USA

〔図書〕(計2件)

- 1) Tanaka S. Cancer stem cells as therapeutic targets. in *Human Stem Cell Toxicity*, ed. Sherley JL. Royal Society of Chemistry, in press.
- 2) Sakai S, Tanaka S, Kawakami K, Arii S. Cell-enclosing microparticles and microcapsules production using a water-immiscible fluid under laminar flow and application to cell therapy. in *Bioencapsulation of Living Cells for Diverse Medical Applications*, ed. Brandtner EM, Dangerfield JA. Pp153-177, Bentham Science Publishers, 2013

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)  
 名称: Compositions and methods for detection and treatment of hepatocellular carcinoma  
 発明者: Shinji Tanaka & Glen MacDonald  
 権利者: Viventia Bio Inc.  
 種類: 国際特許出願 (カナダ)  
 番号: PCT/CA2014/050373  
 出願年月日: 04/14/2014  
 国内外の別: 国外

名称: Compositions and methods for detection and treatment of hepatocellular carcinoma  
 発明者: Shinji Tanaka & Glen MacDonald  
 権利者: Viventia Bio Inc.  
 種類: 米国特許出願  
 番号: US 61/811,360  
 出願年月日: 04/12/2013  
 国内外の別: 国外

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/index.html>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

森 正樹 (MORI, Masaki)  
 大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号: 70190999

中村 典明 (NAKAMURA, Noriaki)  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
 研究者番号: 10372442  
 (平成25年度まで)

藍原 有弘 (AIHARA, Arihiro)  
 東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
 研究者番号: 90451939  
 (平成26年度から)

秋山 好光 (AKIYAMA, Yoshimitsu)  
 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: 80262187  
 (平成27年度から)

島田 周 (SHIMADA, Shu)  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
 研究者番号: 20609705  
 (平成27年度から)