

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293359

研究課題名(和文) 小児肝がん国際共同臨床試験に向けた新たな治療戦略のための分子基盤の構築

研究課題名(英文) Molecular analysis for new therapeutic strategies in global cooperative clinical study for childhood hepatic tumors

研究代表者

小倉 薫 (OGURA, Kaoru)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10346653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：JPLTプロトコル治療された約200例の肝芽腫検体と、肝芽腫細胞株を用いた。腫瘍および正常DNAをSNPアレイで検索ところ、1p、1q、2q染色体に欠失と増加が認められた。また、網羅的遺伝子発現をマイクロアレイにて検索し、ゲノム異常のある部位から予後不良例で有意に発現が変動している遺伝子を12個抽出した。これらを蛍光リアルタイムPCR法で検証したところ、3つ遺伝子で有意差を認め、Wntシグナル、MAPKへの関与とAFPやムチンなどに関わるパスウェイの活性化が見出された。選別された遺伝子を肝芽腫細胞株に導入したところ2株で増殖速度が増加し、分子標的となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：About 200 Tissue samples of the cases treated by JPLT-2 protocol and several hepatoblastoma cell lines were used. SNP array analysis revealed the high frequency of gain and loss at chromosomes 1p, 1q and 2q. Whole genome expression analysis using microarray detected 12 significantly upregulated genes located the aberrant chromosomes in poor prognostic cases. Among them, fluorescent real-time PCR confirmed 3 genes significantly upregulated in these unfavorable cases and these were involved in Wnt and MAPK signals and correlated with activation of mucin and AFP production. These genes inserted into hepatoblastoma cell lines and 2 of them showed upregulated cell growth, suggesting that these genes might be molecular targets of hepatoblastoma.

研究分野：小児外科学、小児腫瘍学

キーワード：小児 癌 トランスレーショナルリサーチ 薬剤反応性 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

小児悪性肝腫瘍の中で80%以上を占める肝芽腫は、従来、外科的切除が第一で、根治切除できない症例の予後はきわめて不良であった。肝芽腫は、本邦では1991年から、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) として、全国で統一した治療ガイドラインを示し、化学療法の有効性を明らかにしてきたが、また、現在では肝移植という新たな治療手段が加わり、肝芽腫の治療戦略は変遷を続けている。一方、世界に先立って、切除検体を保存し、これらを用いた分子生物学的研究により、肝芽腫の多くが カテニンをはじめとする Wnt シグナルの活性化が生じていること (業績 1)、また、細胞の不死化と関連したテロメラーゼや TERT の活性化と悪性度が関連していることが我々の基礎研究から明らかとなり、さらに最近、TERT が カテニンに作用してプロモーター領域に結合することが示された。そこで、本研究は、肝芽腫の治療戦略を構築する上で、臨床上、最も問題となる肝内進展と遠隔転移の両者を規定している遺伝子変化を、現在我々が有している網羅的遺伝子解析法にて検索し、広島大学特有のセロミクス (1細胞プロテオミクス) にてその反応を検討し、さらに動物を用いたアニマルテストングで適した治療戦略を構築することをめざしている。広島大学および浜松医科大学では、SNPs アレイ、あるいはマイクロアレイによる網羅的遺伝子変化・発現の継続的研究がなされ、多くの実績がある (業績 3)。また、実際に治療に当たっている臨床医がこうしたトランスレショナルリサーチをめざして、一体となって研究し、現場が求める多くの成果が期待できる。すなわち、本研究の成果から、悪性度の低い腫瘍は化学療法を軽減して晩期合併症を最小限にした治療を目指す一方、悪性度の高い肝芽腫を肝内進展しやすい腫瘍と遠隔転移しやすい腫瘍に判別し、前者は局所のコントロールとして肝移植も含めた十分な外科的根治療法を行うこと、後者は大量化学療法による転移巣の制御が第一とその制御として外科治療を位置づけることで異なる治療戦略を策定する。すなわち、本研究は、肝芽腫に対する外科的治療も含めた悪性度別のテーラーメイド療法をめざしており、さらに局所進展や転移に直接関与する遺伝子が判明すれば、分子標的が見出されてくる可能性も高く、世界的にも重要かつ切望されている研究である。

2. 研究の目的

小児特有の肝芽腫は、本邦並びに欧米の臨床試験によって化学療法の有効性が示され、切除可能な腫瘍は予後良好であるが、一方、遠隔転移のある腫瘍は未だに予後不良例があり、現在、欧米とともにデータベースを構築してリスク層別化した臨床試験を計画中であるが、リスクを規定している生物学的因子が明かでない。そこで、データベースに加えて JPLT (日本小児肝癌スタディグループ)

及び国外の検体を用いて、網羅的遺伝子解析、テロメラーゼ及び Wnt シグナルの検討から、リスク層別化因子を検索し、予後良好例の中で化学療法が不要な低リスク群を層別する因子と局所進展し切除困難な中間リスク群、さらに遠隔転移例のような高リスク群では、これらの腫瘍進展あるいは転移能を規定する分子標的を見出し、これらを盛り込んだ新たな臨床試験を構築するために基礎データの収集を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

JPLT-2 及び当科で、全国統一の治療プロトコール (JPLT-1 及び-2) で治療され、予後が判明し、さらに腫瘍が保存されている約 200 例の腫瘍や核酸をと、肝芽腫細胞株として HepG2 と JPLT で樹立した JPHB-1, 2, 3 を用いる。

- 1) 網羅的遺伝子変化の検索：肝芽腫腫瘍 DNA を Gene Chip システムによるマイクロアレイを用いて、全染色体上にある約 100 万個の SNPs のシグナルを検出する。同一患者の正常組織から得た DNA を対象とし、腫瘍の全ゲノムでの増幅、欠失、ヘテロ接合性の消失について検討した。
- 2) 網羅的遺伝子発現の検索：網羅的遺伝子発現を既存全ゲノム型のアレイにて検索し、ゲノム異常のある部位や、予後不良例 (肝内再発例、遠隔転移例) で有意に発現が変動している遺伝子の抽出を試みた。抽出された遺伝子は、既存の蛍光リアルタイム PCR 法で検証する
- 3) Wnt シグナル異常、テロメラーゼとネットワーク解析：カテニン異常、予後と関連するテロメラーゼ活性や TERT (telomerase reverse transcriptase) の発現、さらにこの両者と結合する *BRG1* の発現レベルを検討し、これらが制御する遺伝子群を 1)、2) のデータをもとに解析ソフト (IPA: Ingenuity Pathways Analysis など) を用いて解析した。
- 4) 次世代シーケンス解析：1)、2) で高頻度に認められた異常や遺伝子発現の差のある領域にライブラリーを作成し、メチル化も踏めて、現有の次世代シーケンサーにて変異や欠失、メチル化を解析した。さらに、miRNA 発現も解析を試みた。
- 5) 臨床病理分類、リスク分類との関連：病理分類と上記の 1 - 4 の結果を比較し、標準、中間、高リスクと判定された各症例の臨床経過と、遺伝子変化、遺伝子発現から、層別化する因子を明らかにする。
- 6) セルテストング：選別された分子標的に対し、その siRNA を肝芽腫細胞株 (HepG2、並びに JHB1, 2, 3) に導入し、その効果を判定した。また、パスウェイから阻害剤候補を検討した。

4. 研究成果

肝芽腫症例の腫瘍および正常組織由来の DNA を対象に、マイクロアレイを用いて、全染色体上にある約 100 万個の SNPs のシグナルを検出したところ、1p, 1q, 2q, 4, 6, 11, 13, 17, 19 番染色体に欠失あるいは増加が認められた (図 1)。

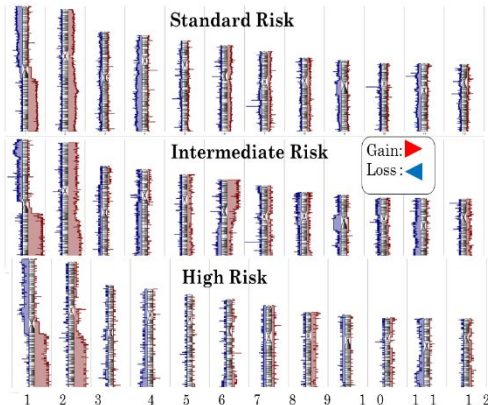


図 1: 肝芽腫の 1-12 番染色体の SNP コピー数の増減

インフォームドコンセントを得て採取されている両親の DNA があり、腫瘍の欠失部位が染色体の 1, 2 に認められた 13 組についても検討した。SNP アレイにて検索した遺伝子異常の部位から高頻度に欠失あるいは二本が同一親由来のホモとなっている領域は一番染色体長腕の約 200MB 領域と二番染色体の長腕の約 520MB 領域が同定できた (図 2)。この部位での両親の SNP 検索を行うと、母方由来の SNP が多く認められ、有意に父方由来の欠失であった。そこでこの部位にて、インプリンティング遺伝子候補の探索をおこなったところ、それぞれの領域に 4, 7 遺伝子が見出された。

また、腫瘍由来の RNA を用いて、遺伝子発現を全ゲノム型の遺伝子発現解析アレイにて検索し、ゲノム異常のある部位や、予後不良例 (肝内再発例、遠隔転移例) で有意に発現が変動している遺伝子を 12 個抽出した。これらを、既存の蛍光リアルタイム PCR 法で検証し、3 つ遺伝子で有意差を認めた。

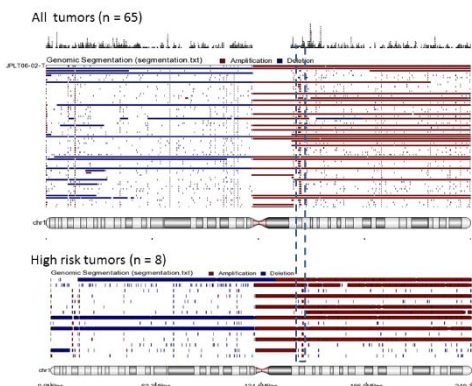


図 2: 肝芽腫及び高リスク群の一番染色体

長腕の共通した変異部位

さらに、カテニン異常およびテロメラーゼ高活性や TERT 高発現腫瘍でのパスウェイ検討から、Wnt シグナルのみならず、MAPK の関与が示された。

次に、次世代シーケンス解析によるエクソーム解析にて 20 例で変異や欠失を検索したところ、共通欠失部位が 14 か所見出されたが一部に多型が存在していた。臨床病理分類との関連からは特に有意な関連は見出されていなかったが、高分化型では Wnt シグナル関連遺伝子以外の遺伝子変異がほとんど見出せなかった。一方、低分化型等の検討やリスク別の検討から、Wnt シグナル活性化に加えて、中間リスク、高リスクではムチン関連遺伝子の発現が認められた。これらの遺伝子はパスウェイ解析から、フェトプロテインの経路と共通した活性化が認められた。

画像所見と手術所見および臨床経過からの分類で、標準リスク群、中間リスク・高リスク群として解析したところ、高リスク群である遠隔転移例で有意に変異が見出された部位が 2 か所に認められた。この部位の遺伝子を同定し、その siRNA を作成した。その siRNA を細胞株 (HepG2 並びに JPHB1, 2, 3) に導入し、その効果を判定したところ、HepGe2 と JPHB3 で濃度依存性に増殖が抑制され、細胞増殖にかかわる遺伝子候補であると考えられた。そこで、細胞内代謝を検討するセロミクス解析を試みたが、有意な細胞内代謝物は見出せなかった。

そこで、網羅的遺伝子発現アレイのデータから発現上昇を認めた 3 遺伝子について遺伝子の変異や欠失をエクソーム解析から検討したが、この部位には複数の症例での変異や欠失はなく、メチル化の関与が示唆された。一方、カテニン異常、TERT、BRG1 が制御する遺伝子群のシグナル伝達系から、これらのネットワークとの関連は、検索した範囲内では認められなかった。病理分類や臨床のリスク分類との関連を検討したが、リスクの層別化する分子生物学的因子として有意な遺伝子は見出されず、これらの遺伝子の欠失やメチル化と予後との関連も見出せなかった。選別された遺伝子の状況を肝芽腫細胞株 (HepG2、並びに JPHB1, 2, 3) にて検討したところ、1 株で欠失、2 株で高度のメチル化が認められた。上記の 3 遺伝子について、この遺伝子の導入を行ったが細胞形態には特に変化がなかったが、1 遺伝子については 2 株で細胞分裂速度の上昇が見出された。そこで、この遺伝子を 2 種類 siRNA で発現抑制するところの 2 株で増殖速度が低下した。現在、得られてこの遺伝子と先に変異解析から得ている 2 遺伝子は、肝芽腫の発生や悪性度を規定している可能性が高く、これらは診断および治療の分子標的となる遺伝子候補と考

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 13 件)

1. Honda S, Minato M, Suzuki H, Fujiyoshi M, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamiyo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of DNA methylation in hepatoblastoma: Four novel tumor suppressor candidates. *Cancer Science*. 査読有. in press, 2016.
2. Czauderna P, Haerberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *European Journal of Cancer*. 査読有. 1, 2016, pp92-101, 10.1016/j.ejca.2015.09.023.
3. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials. *Journal of Pediatric Surgery*, 査読有, 50, 2015, pp2098-2101, 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.035.
4. Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y, Sueda T, Ohta E, Morihara N, Hirano S, Irisuna F, Hiyama E. Circulating free DNA as non-invasive diagnostic biomarker for childhood solid tumors. *Journal of Pediatric Surgery*, 査読有, 50, 2015, pp2097-2097, 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.033.
5. 檜山 英三, 上田 祐華, 栗原 将, 肝芽腫の分子生物学, 小児外科, 査読有, 47, 2015, pp181-188, <http://www.fujisan.co.jp/product/1281683463/b/1230692/>
6. Hiyama E, Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment, *Translational Pediatrics*, 査読有, 3, 2014, pp293-299, 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.09.01.
7. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Haerberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL, Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy, *Current Opinion in Pediatrics*, 査読有, 26, 2014, pp19-28, 10.1097/MOP.000000000000046.
8. Kanda A, Sotomaru Y, Nobukiyo A, Yamaoka E, Hiyama E, Characterization of common marmoset (*Callithrix jacchus*) bone marrow-derived mesenchymal stem cells, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 査読有, 51, 2013, pp292-299, 10.5603/FHC.2013.0040.
9. Hiyama E, Current therapeutic strategies for childhood hepatic malignant tumors, *International Journal of Clinical Oncology*, 査読有, 18, 2013, pp943-945, 10.1007/s10147-013-0607-9.
10. Hiyama E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Oue T; Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor, A cisplatin plus pirarubicin-based JPLT2 chemotherapy for hepatoblastoma: experience and future of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT), *Pediatric Surgery International*, 査読有, 29, 2013, pp1071-1075, 10.1007/s00383-013-3399-0.
11. Kojima M, Hiyama E, Fukuba I, Yamaoka E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Sueda T, Detection of MYCN amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and prediction of prognosis in neuroblastoma, *Pediatric Surgery International*, 査読有, 29, 2013, pp1139-1145, 10.1007/s00383-013-3374-9.
12. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ, Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium, *Modern Pathology*, 査読有, 2013, 2013, pp1-20, 10.1038/modpathol.2013.80.
13. Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamiyo T, Okada T, Taketomi A, RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients, *Pediatric Surgery International*, 査読有, 29, 2013, pp1147-1152, 10.1007/s00383-013-3371-z.

[学会発表](計 39 件)

1. Hiyama E, Exome sequencing of hepatoblastoma identifies biological signatures and potential therapeutic targets, *International Pediatric Liver Tumor Symposium*, 2016年02月25日~2016年02月27日, Texas, USA.
2. 本多昌平, 湊 雅嗣, 宮城 久之, 檜山 英三, 武富 紹信, 肝芽腫の化学療法抵抗

性に関わる DNA メチル化異常解析, 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2015 年 11 月 27 日 ~ 2015 年 11 月 29 日, 山梨県甲府市.

3. Watanabe K, Hishiki T, Ida K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Iehara T, Koh K, Tanaka Y, Hiyama E, Congenital hepatoblastoma in JPLT-2 study, SIOP 2015, 2015 年 10 月 08 日 ~ 2015 年 10 月 11 日, Cape Town, South Africa.

4. Hiyama E, Kurihara S, Onitake Y, Ueda Y, Morihara N, Fukuba I, Komatsu R, Integrated exome analysis in childhood hepatoblastoma: Biological approach for molecular targeting, SIOP 2015, 2015 年 10 月 08 日 ~ 2015 年 10 月 11 日, Cape Town, South Africa.

5. Hiyama E, Hishiki T, Ida K, Watanabe K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Iehara T, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Prediction of prognosis by preoperative chemotherapy response in hepatoblastoma patients treated by JPLT-2 protocol, SIOP 2015, 2015 年 10 月 08 日 ~ 2015 年 10 月 11 日, Cape Town, South Africa.

6. 小松 和幸, 北形 綾一, 川上 領太, 坂口 公祥, 坂口 孝宣, 川原 央好, 小倉 薫, SIOPEL-4 regimen を用いて治療を行った両側肺転移を伴う肝芽腫の 1 例, 第 51 回静岡小児血液・がん研究会, 2015 年 07 月 04 日, 静岡県静岡市.

7. Hiyama E, Kurihara S, Ueda Y, Hishiki T, Ida K, Iehara T, Oue T, Yano M, Watanabe K, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Survival and late effects in the risk-stratified hepatoblastoma patients treated by JPLT-2 protocol, 2015 ASCO Annual Meeting, 2015 年 05 月 29 日 ~ 2015 年 06 月 02 日, Chicago, U.S.A.

8. 菱木 知郎, 家原 知子, 井田 孔明, 大植 孝治, 康 勝好, 田中 祐吉, 星野 健, 矢野 道広, 渡邊 健一郎, 檜山 英三, 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT), 小児期発症肝細胞がんの現状と切除不能例に対する治療戦略の展望 ~ JPLT2 登録症例の後方視的解析を通して, 第 52 回日本小児外科学会学術集会, 2015 年 05 月 28 日 ~ 2015 年 05 月 30 日, 兵庫県神戸市.

9. 小倉 薫, 川原央好, 大石 彰, 上野大蔵, 飯嶋重雄, 坂口公祥, 緒方 勤, 伊東宏晃, 新生児期に手術を行った後腹膜腫瘍の 2 例, 第 52 回日本小児外科学会学術集会, 2015 年 05 月 28 日 ~ 2015 年 05 月 30 日, 兵庫県神戸市.

10. 湊 雅嗣, 本多 昌平, 小林 希, 三次 早香, 鈴木 拓, 岡田 忠雄, 宮城久之, 檜山 英三, 武富 紹信, OCIAD2 は DNA メチル化により制御される肝芽腫の新規癌抑制遺伝子である, 第 52 回日本小児外科学会学術集会, 2015 年 05 月 28 日 ~ 2015 年

05 月 30 日, 兵庫県神戸市.

11. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y, Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: experience of JPLT (Japanese study group for pediatric liver tumor) trials, 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 年 05 月 17 日 ~ 2015 年 05 月 21 日, Jeju, South Korea.

12. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Outcome and morbidity of primary resection of hepatoblastoma in JPLT-1 and 2 protocols, SIOP2014, 2014 年 10 月 22 日 ~ 2014 年 10 月 25 日, Toronto, Canada.

13. 本多 昌平, 湊 雅嗣, 鈴木 拓, 春田 雅之, 金子 安比古, 檜山 英三, 武富 紹信, DNA メチル化解析による肝芽腫の新規予後予測マーカーの確立, 第 73 回日本癌学会学術集会, 2014 年 09 月 25 日, 神奈川県横浜市.

14. 栗原 将, 鬼武 美幸, 小倉 薫, 檜山 英三, 肝芽腫の縦隔再発に対して ICG 蛍光法を使用した経験, 第 55 回日本中国四国小児がん研究会, 2014 年 4 月 26 日, 広島県福山市.

15. 檜山 英三, 小児肝腫瘍に対する診断と治療, 第 39 回北海道小児がん研究会, 2014 年 2 月 28 日. 京王プラザ (北海道札幌市).

16. 檜山 英三, 希少小児がんである肝芽腫に対する薬剤開発戦略としての国際共同臨床試験に関する研究, 平成 25 年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会 (研究者向け), 国際研究交流会館国際会議場 (東京都中央区).

17. 小倉 薫, 檜山 英三, 鬼武 美幸, 上田 祐華, 千々松 郁枝, 世羅 康彦, 小林 正夫, Wilms 腫瘍を合併した縦隔奇形腫の 1 例, 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013 年 11 月 29 日 ~ 2013 年 12 月 01 日, ヒルトン福岡シーホーク (福岡県福岡市).

18. 本多 昌平, 岡田 忠雄, 湊 雅嗣, 春田 雅之, 金子 安比古, 檜山 英三, 武富 紹信次世代シーケンサーを用いた肝芽腫のメチル化解析による予後予測マーカー確立の試み, 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013 年 11 月 29 日 ~ 2013 年 12 月 01 日, ヒルトン福岡シーホーク (福岡県福岡市).

19. 江藤 昌平, 古江 綾, 千々松 郁枝, 三木 瑞香, 世羅 康彦, 川口 浩史, 中村 和洋, 上田 祐華, 鬼武 美幸, 小倉 薫, 檜山 英三, 小林 正夫, 高用量シスプラチン療法後に腫瘍全摘を行った門脈浸潤を伴う肝芽腫の一例, 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013 年 11 月 29 日 ~

2013年12月01日, ヒルトン福岡シーホーク (福岡県福岡市).

20. 栗原 将, 鬼武 美幸, 小倉 薫, 上田 祐華, 檜山 英三, 世羅 康彦, 三木 瑞香, 中村 和洋, 小林 正夫, 肺転移巣手術のタイミングに苦慮した高リスク肝芽腫の一例, 第2回せとうち小児がんセミナー, 2013年10月05日~2013年10月05日, ホテルグランヴィア岡山 (岡山県岡山市).

21. Honda S, Okada T, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hiyama E, Taketomi A, Epigenetic analyses to establish a molecular-genetic marker for treatment outcome in hepatoblastomas, 第72回日本癌学会学術集会, 2013年10月03日~2013年10月05日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

22. Hiyama E, Ueda Y, Onitake Y, Ida K, Ogura K, Kondo S, Kamijyo T, Watanabe K, Que T, Hishiki T, Tajiri T, Horie H, Inoue T, Tanaka Y, FURTHER STUDY: IDENTIFICATION OF NEW CANDIDATE GENES IN PROGRESSION OF HEPATOBLASTOMA USING GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY, 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology, 2013年09月25日~2013年09月28日, Hong Kong Convention and Exhibition Centre(中国 香港).

23. Meyers R, Haberle B, Hiyama E, Maibach R, Krailo M, Feng Y, Yoshimura K, Rinaldi E, Ortali M, Saraceno D, Rangaswami A, Malogolowkin M, Perilongo G, Watanabe K, Schmid I, Aronson D, Von Schweinitz D, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Tanaka Y, Czauderna P, CHILDREN'S HEPATIC TUMOR INTERNATIONAL COLLABORATION (CHIC): NEW HEPATOBLASTOMA INTERNATIONAL RISK GROUPS (HB-IRG), 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology, 2013年09月25日~2013年09月28日, Hong Kong Convention and Exhibition Centre(中国 香港).

24. Hiyama E, Kamimatsuse A, Onitake Y, Ueda Y, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Que T, Survival, surgical respectability, and late effects in the hepatoblastoma patients treated by cisplatin plus pirarubicin(CITA) chemotherapy. (Abstract 10038), ASCO Annual '13 Meeting, 2013年05月31日~2013年06月04日, McComick Place (アメリカ シカゴ).

25. 小倉 薫, 檜山 英三, 上松瀬 新, 鬼武 美幸, 上田 祐華, 術後に心不全の改善を認めた静脈管開存症の1例, 第50回日本小児外科学会学術集会, 2013年05月30日~2013年06月01日, 京王プラザホテル (東京都新宿区).

26. 鬼武 美幸, 檜山 英三, 小倉 薫, 上松瀬 新, 中村 和洋, 古江 綾, 18トリソミ

ーに合併した肝芽腫の1例 染色体異常を合併した JPLT 登録症例の検討を併せて, 第50回日本小児外科学会学術集会, 2013年05月30日~2013年06月01日, 京王プラザホテル (東京都新宿区).

27. 本多 昌平, 岡田 忠雄, 宮城 久之, 檜山 英三, 武富 紹信, 網羅的メチル化解析による肝芽腫の分化度からみた予後予測マーカーを確立する取組み, 第50回日本小児外科学会学術集会, 2013年05月30日~2013年06月01日, 京王プラザホテル (東京都新宿区).

28. 小倉 薫, 檜山 英三, 鬼武 美幸, 上田 祐華, 谷 守通, 2度の再発を来した脂肪芽腫の1例, 第54回中国四国小児がん研究会, 2013年05月11日~2013年05月11日, 岩国医療センター (山口県岩国市).

29. Hiyama E, Ueda Y, Kamimatsuse A, Onitake Y, Ogura K, Hiyama K, Wnt Signaling and telomerase activation in hepatoblastoma, AACR Annual Meeting 2013, 2013年04月06日~2013年04月10日, Walter E. Washington Convention Center (アメリカ ワシントン).

〔図書〕(計1件)

上條 岳彦, 檜山 英三, 日本臨牀社, 肝芽腫の診断と治療. 「最新肝臓学」, 2015, 8.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小倉 薫 (OGURA, Kaoru)

浜松医科大学・医学部付属病院・特任講師
研究者番号: 10346653

(2)研究分担者

檜山 英三 (HIYAMA, Eiso)

広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授
研究者番号: 00218744

上田 祐華 (UEDA, Yuka)

広島大学・病院・医科診療医

研究者番号: 70624641

(平成25年4月1日~9月29日)

鬼武 美幸 (ONITAKE, Yoshiyuki)

広島大学・病院(医)・病院助教

研究者番号: 10448269

(平成25年度~26年度)

栗原 将 (KURIHARA, Sho)

広島大学・病院(医)・医科診療医

研究者番号: 4072489

(平成26年度~27年度)