

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670583

研究課題名(和文) PD1阻害剤効果規定バイオマーカー探索と新規免疫チェックポイントシグナル分子同定

研究課題名(英文) Biomarker research for PD-1 inhibitor and new combination therapy anti-PD-1 and chemotherapeutic agents

研究代表者

前原 喜彦 (Maehara, Yoshihiko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80165662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：マウス大腸癌細胞株CT26を皮下移植したマウスを使い、FOLFIRI疑似療法とマウス抗PD-1抗体の併用検討を行った。Balb/c miceではFOLFIRI疑似療法と抗PD-1抗体のそれぞれが抗腫瘍効果を示すが、両者を併用すると非常に高い効果を示す。Balb/c nude miceを用いて同じ検討を行うと、FOLFIRI疑似療法のみ効果を示しPD-1の効果は全く認められなかった。さらにT細胞で産生されるIFN- $\gamma$ を検出するELISpotアッセイを行うと、CT26細胞を移植したマウスの脾臓では無治療状態でも癌特異的な細胞障害性T細胞が誘導されており、抗癌剤の投与がこれをさらに促進させていた。

研究成果の概要(英文)：The treatment of anti-PD-1 antibody and chemotherapy, FOLFIRI, showed synergistic tumor growth inhibition in wild type mice. The anti-tumor effects of anti-PD-1 antibody were cancelled in the Balb/c nude mice, suggesting the anti-tumor effects were dependent on T cells. Interestingly, PD-1-sensitive naturally occurring tumor reactive T cells were induced in untreated mice bearing CT26. On the other hand, high dose release of tumor antigens from cancer cells destroyed by chemotherapy could induce a number of PD-1/PD-L1-insensitive tumor reactive T cells in lymphoid organs. Furthermore, we found that in vivo anti-PD-1 antibody treatment had a novel effect; the recruitment of effector T cells in the tumor sites, in addition to local suppression of the effector function of T cells.

研究分野：消化器外科

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 大腸癌 バイオマーカー PD-1 PD-L1

1. 研究開始当初の背景

近年、免疫チェックポイント阻害剤という抗体製剤が注目されている。特に PD-1/PD-L1 に対する阻害抗体製剤の第一相試験では非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌の約 30% の症例において CR 及び PR が認められ、臨床的奏功率が持続したという結果が報告された (Topalian SL et al. N Engl J Med, 2012, 366: 2443-2454, Brahmer JR et al. N Engl J Med, 2012, 366: 2455-2465)。T 細胞上の PD-1 及び体細胞上に発現するリガンドの PD-L1 は、末梢のエフェクター T 細胞の抑制性副刺激関連分子で、腫瘍免疫及び慢性炎症における T 細胞応答の疲弊化に重要な因子であると考えられており (Barber et al, Nature 2006, 439: 682-687)、腫瘍免疫回避機構にもこの分子が重要な役割を担っていることが示唆されていた。現在のところ、ヒトの固形癌に対する PD-1/PD-L1 阻害抗体の臨床効果における免疫学的メカニズムの詳細は検討されておらず、その奏功率も、癌の種類や個人差があることが示されており、どのような因子が臨床効果の奏功規定因子になっているのかは全く不明のままである。本免疫チェックポイント分子は、腫瘍局所での T 細胞応答抑制であるため、その抗腫瘍効果機序と効果規定因子を明らかにするためには、腫瘍局所での腫瘍側ならびに宿主側の免疫応答の変化を解析することが必須であると考えた。

2. 研究の目的

- 1) ヒト固形癌の切除症例における PD-L1 発現の解析と臨床病理学的因子を検討する
- 2) ヒト固形癌における PD-L1 の発現機構解明と癌進展における腫瘍生物学的意義解明
- 3) ヒト固形癌における PD-1/PD-L1 阻害抗体による腫瘍内浸潤リンパ球及び末梢血リンパ球の特性と阻害効果による免疫応答変動の検討

3. 研究の方法

- 1) 胃癌における検討：144 例の胃癌に対して、抗 PD-L1 抗体 (Lifespan Bioscience) を用いた免疫染色にて PD-L1 の発現を評価し、臨床病理学的因子、予後、HER2 発現や PTEN の異常などとの関係も検討した。(目的 1 に対応)
- 2) 食道癌における検討：PD-L1・HLA class I 発現の検討：食道扁平上皮癌切除症例 90 例を対象に、免疫組織化学染色により癌細胞全体における PD-L1 と HLA class の発現と臨床病理学的因子との関係を検討した。さらに同例にて、免疫組織化学染色により腫瘍先進部における PD-L1 発現を評価し、上皮間葉移行 (EMT) 誘導因子 ZEB-1 の発現、EMT、臨床病理学的因子との関係を検討した。また、食道扁平上

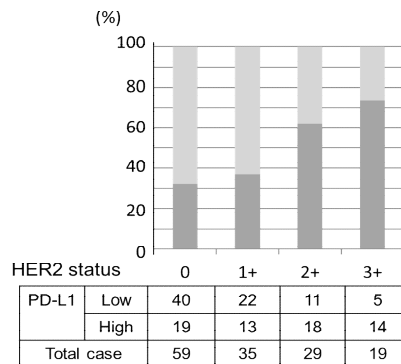
皮癌細胞株において PD-L1 発現調節と EMT との関係を検討した。(目的 2 に対応)

- 3) 大腸癌における検討：大腸癌を移植したマウスに化学療法を行い、腫瘍内浸潤リンパ球及び末梢血リンパ球の癌微少環境への影響を検討した。(目的 3 に対応)

4. 研究成果

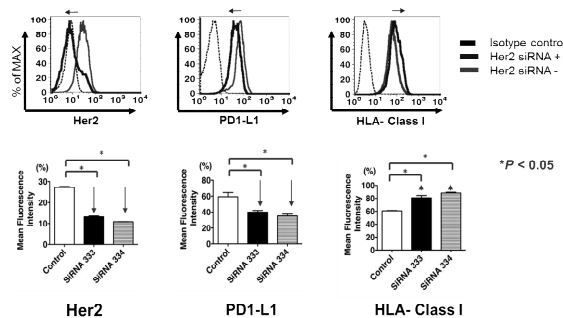
- 1) 胃癌における PD-L1 の発現と HER2 発現の関連性の検討：染色強度を 4 段階、プロポーションを 6 段階に分類し、合計 8 以上を PD-L1 の高発現とした。PD-L1 の高発現は 144 例中 65 例 (45%) の症例で観察され、癌の深達度、HER2 発現および PTEN の LOH と有意な相関を認めた。5 年生存率は高発現群が 36.7%、低発現群が 48.9% であり、有意差はないものの発現群が予後不良であった。

HER2 statusとPD-L1発現の関係



siRNA を用いて胃癌細胞株の HER2 を抑制したところ、細胞表面の PD-L1 の発現が低下することが観察された。

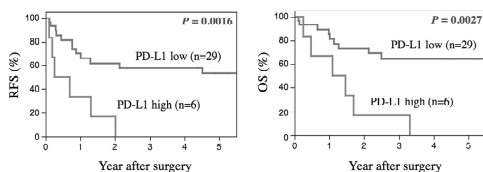
HER2発現抑制によるPD-L1発現の低下



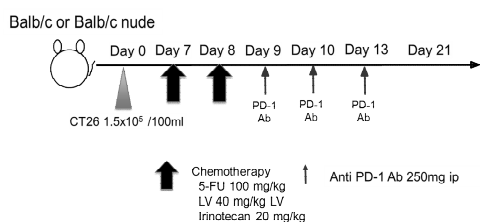
- 2) 食道扁平上皮癌の進展における PD-L1 発現の意義の検討：PD-L1 高発現群 (n=17) は低発現群 (n=73) に比べ、T 因子進行例 (P=0.0379)、リンパ節転移例 (P=0.0031) が多く、予後不良であった (全 5 年生存率：61% vs 29%, P=0.0110)。HLA class 発現で分類すると、HLA class 高発現群 (n=35) では、PD-L1 高発現群 (n=6) が低発現群 (n=29) に比べ予後不良であったが (P=0.0027)。

HLA class 低発現群 (n=55) では、PD-L1 発現で予後に差がなかった。多変量解析では、HLA class 高/PD-L1 高発現は、独立した予後不良因子であった(全生存率:HR 4.39, P=0.0128)。腫瘍先進部における PD-L1 高発現群 (n=57) は、T 因子進行例が多く (P=0.0021)、予後不良であった(全5年生存率:67% vs 39%, P=0.0110)。また、PD-L1、ZEB-1 発現はいずれも EMT と関連し、両者の発現は正の相関を認めた (P=0.0397)。EMT 株 (TE8) において、siZEB-1 により、PD-L1 発現低下と E-cadherin 発現上昇を認めた。非 EMT 株 (TE5, TE6, TE11) では、TGF- $\beta$ 1 刺激により、紡錘型への形態変化、E-cadherin 発現低下、Vimentin および PD-L1 発現の上昇を認めた(論文投稿中)。

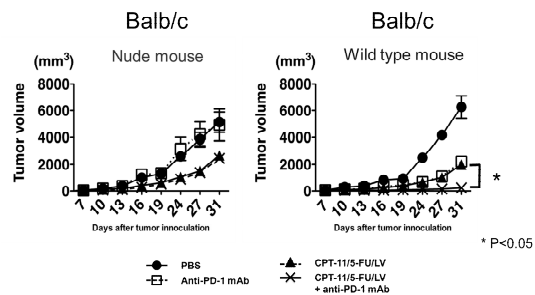
高HLA食道癌におけるPD-L1発現と予後



- 3) サイトカインと癌の微少環境の検討: マウス大腸癌細胞 CT26 が、PD-L1 と MHC class I を発現していることを FACScan で確認した。つまり CT26 細胞もヒトの癌と同様に MHC class I により癌特異的な細胞障害性 T 細胞により認識され、PD-L1 によりそれを回避していることが示唆された。次に、マウス大腸癌細胞株 CT26 を皮下移植したマウスを使い、FOLFIRI 疑似療法とマウス抗 PD-1 抗体の併用検討を行った。



Balb/c mice では FOLFIRI 疑似療法と抗 PD-1 抗体のそれぞれが抗腫瘍効果を示すが、両者を併用すると、非常に高い効果を示す。しかし、Balb/c nude mice を用いて同じ検討を行うと、予想通り FOLFIRI 疑似療法のみ効果を示し、PD-1 の効果は全く認められなかった。さらに T 細胞で産生される IFN- $\gamma$  を検出する ELISpot アッセイを行うと、CT26 細胞を移植したマウスの脾臓では無治療状態でも癌特異的な細胞障害性 T 細胞が誘導されており、抗癌剤の投与がこれをさらに促進させていた。(論文投稿中)



## 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 50 件)

- Ueda Y, Ikegami T, Soyama A, Akamatsu N, Shinoda M, Ishiyama K, Honda M, Marubashi S, Okajima H, Yoshizumi T, Eguchi S, Kokudo N, Kitagawa Y, Ohdan H, Inomata Y, Nagano H, Shirabe K, Uemoto S, Maehara Y, Simeprevir or telaprevir with peginterferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Hepatal Res* 2016.
- Uchiyama H, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Harimoto N, Itoh S, Kimura K, Okabe H, Maehara Y. Living donor liver transplantation for intrahepatic arteriovenous fistula with hepatic artery reconstruction using the right gastroepiploic artery. *Liver Transpl* 2016; 22(4):552-6.
- Uchiyama H, Shirabe K, Kimura K, Yoshizumi T, Ikegami T, Harimoto N, Maehara Y. Outcomes of adult-to-adult living donor liver transplantation in 321 recipients. *Liver Transpl* 2016; 22(3):305-15.
- Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Okie E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet* 2016; 12(2):e1005778.
- Tokunaga R, Imamura Y, Nakamura K, Ishimoto T, Nakagawa S, Miyake K, Nakaji Y, Tsuda Y, Iwatsuki M, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Saeki H, Yoshida N, Okie E, Watanabe M, Oda Y, Bass AJ, Maehara Y, Baba H. Fibroblast growth factor receptor 2 expression, but not its genetic amplification, is associated with tumor growth and worse survival in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016.
- Saeki H, Tsutsumi S, Yukaya T, Tajiri H, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y,

- Nakashima Y, Sugiyama M, Sonoda H, Ohgaki K, Oki E, Yasumatsu R, Nakashima T, Morita M, Maehara Y. Clinicopathological Features of Cervical Esophageal Cancer: Retrospective Analysis of 63 Consecutive Patients Who Underwent Surgical Resection. *Ann Surg* 2016.
7. Saeki H, Tsutsumi S, Tajiri H, Yukaya T, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y, Nakanishi R, Nakashima Y, Sugiyama M, Ohgaki K, Sonoda H, Oki E, Maehara Y. Prognostic Significance of Postoperative Complications After Curative Resection for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg* 2016.
  8. Okabe H, Kinoshita H, Imai K, Nakagawa S, Higashi T, Arima K, Uchiyama H, Ikegami T, Harimoto N, Itoh S, Ishiko T, Yoshizumi T, Beppu T, Monga SP, Baba H, Maehara Y. Diverse Basis of beta-Catenin Activation in Human Hepatocellular Carcinoma: Implications in Biology and Prognosis. *PLoS One* 2016; 11(4):e0152695.
  9. Oba MS, Teramukai S, Ohashi Y, Ogawa K, Maehara Y, Sakamoto J. The efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 after curative resection of gastric cancer: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastric Cancer* 2016; 19(2):616-24.
  10. Miwa K, Oki E, Emi Y, Saeki H, Kusumoto T, Akagi Y, Ogata Y, Samura H, Tokunaga S, Ishikawa H, Tanaka T, Sueyoshi S, Higashi H, Matsuda H, Touyama T, Maehara Y. Phase II trial of an alternating regimen consisting of first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab and FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: FIREFOX plus bevacizumab trial (KSCC0801). *Int J Clin Oncol* 2016; 21(1):110-7.
  11. Kasagi Y, Harada Y, Morodomi Y, Iwai T, Saito S, Yoshida K, Oki E, Saeki H, Ohgaki K, Sugiyama M, Onimaru M, Maehara Y, Yonemitsu Y. Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation. *Cancer Res* 2016; 76(2):347-57.
  12. Itoh S, Shirabe K, Yoshizumi T, Takeishi K, Harimoto N, Ikegami T, Kawanaka H, Nishie A, Kamishima T, Maehara Y. Skeletal muscle mass assessed by computed tomography correlates to muscle strength and physical performance at a liver-related hospital experience. *Hepatol Res* 2016; 46(4):292-7.
  13. Imamura Y, Oki E, Ohgaki K, Nakashima Y, Ando K, Tsutsumi S, Tsurumaru D, Saeki H, Baba H, Maehara Y. Real-Time Accurate Identification of Tumor Site Using a Mobile X-Ray Image-Intensifier System During Laparoscopic Gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2016; 222(2):e1-7.
  14. Iimori M, Watanabe S, Kiyonari S, Matsuoka K, Sakasai R, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. Phosphorylation of EB2 by Aurora B and CDK1 ensures mitotic progression and genome stability. *Nat Commun* 2016; 7:11117.
  15. Hisamatsu Y, Oki E, Otsu H, Ando K, Saeki H, Tokunaga E, Aishima S, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Effect of EGFR and p-AKT Overexpression on Chromosomal Instability in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(6):1986-92.
  16. Zaitzu Y, Oki E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of heterozygosity of PTEN (encoding phosphate and tensin homolog) associated with elevated HER2 expression is an adverse prognostic indicator in gastric cancer. *Oncology* 2015; 88(3):189-94.
  17. Yukaya T, Saeki H, Kasagi Y, Nakashima Y, Ando K, Imamura Y, Ohgaki K, Oki E, Morita M, Maehara Y. Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Quantitative Evaluation of Gastric Tube Perfusion in Patients Undergoing Esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2015; 221(2):e37-42.
  18. Yoshida R, Morita M, Shoji F, Nakashima Y, Miura N, Yoshinaga K, Koga T, Tokunaga E, Saeki H, Oki E, Oda Y, Maehara Y. Clinical Significance of SIP1 and E-cadherin in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8):2608-14.
  19. Yasuda M, Saeki H, Nakashima Y, Yukaya T, Tsutsumi S, Tajiri H, Zaitzu Y, Tsuda Y, Kasagi Y, Ando K, Imamura Y, Ohgaki K, Akahoshi T, Oki E, Maehara Y. Treatment results of two-stage operation for the patients with esophageal cancer concomitant with liver dysfunction. *J Med Invest* 2015; 62(3-4):149-53.
  20. Yamashita Y, Shirabe K, Aishima S, Maehara Y. Predictors of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 2015; 33(5):655-60.
  21. Yamashita Y, Imai D, Bekki Y, Kimura K, Matsumoto Y, Nakagawara H, Ikegami T, Yoshizumi T, Shirabe K, Aishima S, Maehara Y. Surgical Outcomes of Hepatic Resection for Hepatitis B Virus Surface Antigen-Negative and Hepatitis C Virus Antibody-Negative Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(7):2279-85.
  22. Yamashita Y, Ikeda T, Maehara Y. The Time Might Have Come to Change the Standard Procedure for Primary Hepatocellular Carcinomas within the Milan Criteria from the Open to Laparoscopic Approach for Skilled Surgeons: In reply to Di Carlo and Toro. *J Am Coll Surg* 2015; 220(5):975-6.
  23. Wakasa K, Kawabata R, Nakao S, Hattori H, Taguchi K, Uchida J, Yamanaka T, Maehara Y, Fukushima M, Oda S. Dynamic modulation of thymidylate synthase gene expression and fluorouracil sensitivity in human colorectal cancer cells. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123076.
  24. Uchiyama H, Morita K, Itoh S, Harimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Pancreatic Transection Using Tape Sling and

- Ultrasonic Aspirator Dissection Technique in Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy. *J Am Coll Surg* 2015; 221(5):e91-5.
25. Takahashi S, Kohashi K, Yamamoto H, Hirahashi M, Kumagai R, Takizawa N, Nakamura K, Maehara Y, Tanaka M, Takayanagi R, Oda Y. Expression of adhesion molecules and epithelial-mesenchymal transition factors in medullary carcinoma of the colorectum. *Hum Pathol* 2015; 46(9):1257-66.
  26. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62(6):1817-27.
  27. Saeki H, Watanabe M, Mine S, Shigaki H, Oya S, Ishiyama A, Tsuchida T, Fujisaki J, Baba H, Maehara Y, Sano T. Esophagectomy for superficial esophageal cancer after non-curative endoscopic resection. *J Gastroenterol* 2015; 50(4):406-13.
  28. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Maehara Y. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2015.
  29. Oki E, Emi Y, Miyamoto Y, Kabashima A, Higashi H, Ogata Y, Ikebe M, Saeki H, Tokunaga S, Shirabe K, Beppu T, Uchida S, Takatsuki M, Sakoda M, Eguchi S, Akagi Y, Kakeji Y, Baba H, Natsugoe S, Maehara Y. Phase II Trial of S-1 and Oxaliplatin Plus Cetuximab for Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases (KSCC1002). *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3:S1067-74.
  30. Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, Kon M, Ogata Y, Takahashi K, Ishida H, Saeki H, Sakaguchi Y, Yamanaka T, Kono T, Tomita N, Baba H, Shirabe K, Kakeji Y, Maehara Y. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(4):767-75.
  31. Oki E, Ando K, Saeki H, Nakashima Y, Kimura Y, Hiyoshi Y, Imamura Y, Ohgaki K, Ito S, Morita M, Ikeda T, Maehara Y. The Use of a Circular Side Stapling Technique in Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Experience of 30 Serial Cases. *Int Surg* 2015; 100(6):979-83.
  32. Okano S, Takahara M, Tanaka M, Nakahara T, Suzuki H, Fujii H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Furue M. Cutaneous epithelioid angiomatous nodule in a patient with a history of multiple pyogenic granulomas. *Eur J Dermatol* 2015; 25(3):268-9.
  33. Ninomiya M, Shirabe K, Facciuto ME, Schwartz ME, Florman SS, Yoshizumi T, Harimoto N, Ikegami T, Uchiyama H, Maehara Y. Comparative study of living and deceased donor liver transplantation as a treatment for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2015; 220(3):297-304.e3.
  34. Morodomi Y, Okamoto T, Takenoyama M, Takada K, Katsura M, Suzuki Y, Fujishita T, Kitahara H, Shimamatsu S, Kohno M, Tagawa T, Okano S, Taguchi K, Ichinose Y, Maehara Y. Clinical Significance of Detecting Somatic Gene Mutations in Surgically Resected Adenosquamous Cell Carcinoma of the Lung in Japanese Patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8):2593-8.
  35. Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, Tsukihara H, Watanabe S, Kiyonari S, Kiniwa M, Ando K, Tokunaga E, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Kitao H. Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G2 Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(4):1004-13.
  36. Maehara Y, Fernandez-Checa JC. Augmenter of liver regeneration links mitochondrial function to steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148(2):285-8.
  37. Konishi H, Shirabe K, Nakagawara H, Harimoto N, Yamashita Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Oda Y, Maehara Y. Suppression of silent information regulator 1 activity in noncancerous tissues of hepatocellular carcinoma: Possible association with non-B non-C hepatitis pathogenesis. *Cancer Sci* 2015; 106(5):542-9.
  38. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Harimoto N, Itoh S, Tsutsumi N, Matsumoto Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Laparoscopic Splenectomy with Technical Standardization and Selection Criteria for Standard or Hand-Assisted Approach in 390 Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension. *J Am Coll Surg* 2015; 221(2):354-66.
  39. Ikeda T, Kumashiro R, Oki E, Taketani K, Ando K, Aishima S, Akahoshi T, Morita M, Maehara Y. Evaluation of techniques to prevent colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res* 2015; 194(2):450-7.
  40. Iimori M, Kitao H, Maehara Y. Mad2 and BubR1: chemotherapeutic coordinators in gastric cancer. *Cell Cycle* 2015; 14(7):946.
  41. Ida S, Ozaki N, Araki K, Hirashima K, Zaito Y, Taki K, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Oki E, Morita M, Watanabe M, Maehara Y, Yamamura K, Baba H, Ohmuraya M. SPINK1 Status in Colorectal Cancer, Impact on Proliferation, and Role in Colitis-Associated Cancer. *Mol Cancer Res* 2015; 13(7):1130-8.
  42. Hiyoshi Y, Morita M, Kawano H, Otsu H, Ando K, Ito S, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Saeki H, Oki E, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Clinical significance of surgical resection for the recurrence of esophageal cancer after radical esophagectomy. *Ann*

- Surg Oncol* 2015; 22(1):240-6.
43. Hirotsu T, Sonoda H, Uozumi T, Shinden Y, Mimori K, Maehara Y, Ueda N, Hamakawa M. A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. *PLoS One* 2015; 10(3):e0118699.
  44. Baba H, Baba Y, Uemoto S, Yoshida K, Saiura A, Watanabe M, Maehara Y, Oki E, Ikeda Y, Matsuda H, Yamamoto M, Shimada M, Taketomi A, Unno M, Sugihara K, Ogata Y, Eguchi S, Kitano S, Shirouzu K, Saiki Y, Takamori H, Mori M, Hirata T, Wakabayashi G, Kokudo N. Changes in expression levels of ERCC1, DPYD, and VEGFA mRNA after first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: results of a multicenter study. *Oncotarget* 2015; 6(32):34004-13.
  45. Ando K, Oki E, Saeki H, Yan Z, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Otsu H, Kawano H, Kitao H, Morita M, Maehara Y. Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. *Cancer Med* 2015; 4(1):75-83.
  46. Wang Y, Kuramitsu Y, Tokuda K, Baron B, Kitagawa T, Akada J, Maehara S, Maehara Y, Nakamura K. Gemcitabine induces poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) degradation through autophagy in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9(10):e109076.
  47. Muto J, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Aishima S, Ishigami K, Yonemitsu Y, Ikeda T, Soejima Y, Maehara Y. The apelin-APJ system induces tumor arteriogenesis in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(10):5313-20.
  48. Kawano H, Saeki H, Kitao H, Tsuda Y, Otsu H, Ando K, Ito S, Egashira A, Oki E, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Chromosomal instability associated with global DNA hypomethylation is associated with the initiation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 4:S696-702.
  49. Ikegami T, Yoshizumi T, Kato M, Yamamoto S, Fukuhara T, Matsuura Y, Nakamura S, Itoh S, Shirabe K, Maehara Y. Reduced-dose telaprevir-based triple antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2014; 98(9):994-9.
  50. Edagawa M, Kawauchi J, Hirata M, Goshima H, Inoue M, Okamoto T, Murakami A, Maehara Y, Kitajima S. Role of activating transcription factor 3 (ATF3) in endoplasmic reticulum (ER) stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis through up-regulation of death receptor 5 (DR5) by zerumbone and celecoxib. *J Biol Chem* 2014; 289(31):21544-61.

[学会発表](多数)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前原 喜彦 (MAEHARA Yoshihiko)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：80165662

### (2) 研究分担者

池田 哲夫 (IKEDA Tetsuo)  
九州大学・大学病院・准教授  
研究者番号：60585701

川中 博文 (KAWANAKA Hirofumi)  
国立病院機構別府医療センター・その他・臨床研究部長  
研究者番号：10363334

沖 英次 (OKI Eiji)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：70380392

岡野 慎士 (OKANO Shinji)  
研究者番号：10380429

### (3) 連携研究者

なし