

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10674

研究課題名(和文)肝内胆管癌における遺伝子変異と免疫学的解析による発癌機序解明と治療法確立

研究課題名(英文) Studies of treatment and carcinogenesis for intrahepatic cholangiocarcinoma by genomic and immunological analysis

研究代表者

久保 正二 (Kubo, Shoji)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：80221224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：職業性胆管癌症例での多発病変の遺伝子解析結果を比較、検討した結果、著明な遺伝子変異数が確認されるとともに、多中心性発癌と考えられる結節がみられた。免疫組織染色において胆管癌組織や細胞障害性T細胞などの浸潤免疫細胞においてPD-1抗体やPD-L1抗体の発現がみられた。Combined positive scoreを測定すると10-90%であり、通常の胆管癌と比較して極めて高いことが判明した。これらの結果から、職業性胆管癌症例では、強いネオアンチゲンの産生、PD-1やPDL1陽性、著明な免疫細胞浸潤がみられるなど、特異的な癌免疫応答が惹起されており、免疫チェックポイント阻害剤の有用性が推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は職業性胆管癌と通常の胆管癌における遺伝子解析および病理学的検討を行った結果、通常の胆管癌と比較し、職業性胆管癌では著明な遺伝子変異、著明なPD-1やPD-L1陽性を示す癌細胞や浸潤免疫細胞、著明な細胞障害性T細胞を含む免疫細胞浸潤など特徴的な免疫応答が惹起されていた。このことは、胆管癌発癌において特異的な免疫応答が惹起され、その特徴を活用した治療法が存在することが判明した。すなわち本研究によって胆管癌の発癌メカニズムやそれに伴う病態の解明と、新たな治療法の開発に結び付けることができた。

研究成果の概要(英文)：The gene analysis of occupational cholangiocarcinoma revealed a high mutation burden and a unique trinucleotide mutation signature and multicentric carcinogenesis. By immunohistochemical analysis, cholangiocarcinoma cells and massive invasion of immune cells including cytotoxic T cells were positive for PD-1 and PD-L1. The combined positive score was 10% to 90%, which was extremely higher than non-occupational cholangiocarcinoma. These findings indicate that occupational cholangiocarcinoma has characteristic immune response such as a high mutation burden, cancer immune cells positive for PD-1 and PD-L1, massive invasion of immune cells, which suggests the usefulness of immune checkpoint inhibitors.

研究分野：消化器外科

キーワード：職業性胆管癌 化学発癌 DNA傷害 多中心性発癌 癌免疫応答 免疫チェックポイント阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

高濃度 1,2-ジクロロプロパンやジクロロメタンの長期間曝露による職業性胆管癌について研究を進めてきたが、その中で広範囲の胆管が傷害され、前癌病変や早期癌病変を経て浸潤癌に至ること、胆管癌が多中心性に発生すること、それらが特徴的な画像所見を呈することなどが明らかとなってきた。一方、胆管癌の発癌メカニズムは完全には解明されていない。そこで、職業性胆管癌と通常の胆管癌を比較検討することにより、発癌メカニズムや癌免疫誘導について明らかにし、新たな治療法を検討する必要性がある。

## 2. 研究の目的

癌は細胞の遺伝子変異の蓄積により発生することから、非自己の抗原を有しており、免疫系の標的となる。このような癌組織に対しては、種々の免疫反応が惹起され、その病態が治療効果や予後に大きな影響を及ぼしている。その際、遺伝子変異が多い症例ほど neo-antigen として免疫応答が惹起されやすいことが明らかとなっている。そこで、化学発癌の典型例である職業性胆管癌を含む肝内胆管癌および前癌病変における遺伝子変異と免疫学的特徴を把握し、臨床病理学的特徴、治療成績や予後との関連を比較・検討する。それらの結果、肝内胆管癌の発癌過程における遺伝子変異と免疫応答の観点から発癌・進展機序などの病態解明と、外科的治療、化学療法や免疫チェックポイント阻害剤を含む免疫療法などによる集学的治療法の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 肝内胆管癌症例の臨床病理学的検討

職業性胆管癌症例を含む肝内胆管癌切除例における臨床病理学的所見を検討する。特に Biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) などの前癌病変について詳細に検討する。また、DNA 損傷や発癌過程を検討するため、 $\gamma$ -H2AX や S100p などの免疫組織学的検討を行う。

### (2) 肝内胆管癌症例の分子生物学的検討

職業性胆管癌症例を含む肝内胆管癌切除例におけるホルマリン固定標本から抽出したゲノム DNA の全エクソンシーケンスおよび全ゲノムシーケンスによって網羅的ゲノム解析を行う。この際、癌部、前癌病変部および非癌部の解析を行う。

### (3) 肝内胆管癌症例の腫瘍局所における免疫担当細胞および免疫担当因子の検討

職業性胆管癌症例を含む肝内胆管癌切除標本を用いた免疫組織学的手法により、癌部、前癌病変部および非癌部における免疫担当細胞について PD-1 や PD-L1 などの検討を行う。

### (4) 免疫担当細胞の機能解析

免疫担当細胞の抗原特異的および非特異的なサイトカイン産生および細胞障害活性を検討する。

### (5) 職業性胆管癌を含む肝内胆管癌に対する治療法の確立

これらの結果と、治療成績や予後との関係を検討し、外科的治療を中心として免疫療法を含めた治療法を確立する。

## 4. 研究成果

職業性胆管癌症例の検討の結果、従来より職業性胆管癌の特徴と報告されてきた、主腫瘍以外の広範囲の胆管に前癌病変や早期癌病変である biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) や intraductal neoplasm of the bile duct (IPNB) がみられ、さらに慢性胆管傷害像や  $\gamma$ -H2AX 陽性胆管上皮がみられることが明らかとなった。これらから、職業性胆管癌では DNA 傷害を伴う慢性胆管傷害が惹起され、前癌病変や早期癌病変を経て浸潤癌に至ると考えられた。一

方、職業性胆管癌症例での多発病変の遺伝子解析結果を比較、検討した結果、著明な遺伝子変異数が確認されるとともに、多中心性発癌と考えられる結節がみられ、臨床経過や病理学的検討から得られた結果を支持するものであった。胆管癌組織における PD-1 抗体や PD-L1 抗体の発現をみたところ、通常の胆管癌での発現は低かったが、職業性胆管癌でも発現がみられた。また、胆管癌組織あるいはその周囲組織には多くの CD4 や CD8 陽性リンパ球（細胞障害性 T 細胞）浸潤がみられ、それらのリンパ球では PD-L1 の発現がみられた。Combined positive score (PDL1 陽性腫瘍細胞 + リンパ球 + マクロファージ/生存腫瘍細胞数)を測定すると 10~90%であり、通常の胆管癌と比較して極めて高いことが判明した。これらの結果から、職業的胆管症例では、強いネオアンチゲンの産生、PD-1 や PDL1 陽性、著明な免疫細胞浸潤がみられるなど、特異的な癌免疫応答が惹起されており、免疫チェックポイント阻害剤の有用性が推測される。実際、通常の化学療法が無効となった職業性胆管癌 1 例で、ニボルマブを投与し、その有効性を確認できた。現在、職業性胆管癌に対するニボルマブ投与の医師主導型臨床試験を実施している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutation profiles  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Carcinogenesis   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/carcin/bgz120   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Watanabe Y, Matsuyama Y, Izumi N, Kubo S, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Kudo M  | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Effect of surgical margin width after R0 resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan                    | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Surgery  | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.surg.2019.12.009  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, Nakanuma Y, Sato S, Nakamori S, Arimoto A, Yamamoto T, Toyokawa H, Kubo S                | 4. 巻<br>19              |
| 2. 論文標題<br>The clinical significance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with occupational cholangiocarcinoma                               | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention   | 6. 最初と最後の頁<br>1753-1759 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Ito T, Tanaka S, Takemura S, Shinkawa H, Hamano G, Kurashima Y, Aota T, Koda M, Shibata T, Kubo S  | 4. 巻<br>64              |
| 2. 論文標題<br>Clinical significance of serum Duke pancreatic monoclonal antigen type 2 for diagnosing biliary tract cancer  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Osaka City Medical Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>87-97     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Aota T, Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Amano R, Kimura K, Yamazoe S, Shinkawa H, Ohira G, Shibata T, Horiike M | 4. 巻<br>3             |
| 2. 論文標題<br>Long-term outcomes after biliary diversion operation for pancreaticobiliary maljunction in adult patients    | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Annals of Gastroenterological Surgery   | 6. 最初と最後の頁<br>217-223 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ags3.12239  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Kinoshita M, Kanazawa A, Takemura S, Tanaka S, Kodai S, Shinkawa H, Shimizu S, Murata A, Nishio K, Hamano G, Ito T, Tsukamoto T, Kubo S | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Indications for laparoscopic liver resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma   | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>Asian Journal of Endoscopic Surgery   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/ases.12703  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Kinoshita M, Sato Y, Nebiki H, Tamamori Y, Ishii N, Inoue T, Hamano G, Kanazawa A, Kubo S   | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Occupational cholangiocarcinoma diagnosed 18 years after the end of exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane at a printing company: a case report | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Surgical Case Report  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s40792-019-0624-7   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Tanaka S, Kubo S  | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Programmed death-1 inhibitor for occupational intrahepatic cholangiocarcinoma caused by chlorinated organic solvents | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of HepatoBiliary Pancreatic Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jhbp.623  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>久保正二、三牧幸代、竹村茂一、田中肖吾、新川寛二、木下正彦、濱野玄弥、佐藤保則、中沼安二、土原一哉 | 4. 巻<br>78            |
| 2. 論文標題<br>職業性胆管癌における遺伝子変異                                  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>肝胆膵   | 6. 最初と最後の頁<br>773-779 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                              | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                      | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Y. Sato, M. Kinoshita, S. Takemura, S. Tanaka, G. Hamano, S. Nakamori, M. Fujikawa, Y. Sugawara, T Yamamoto, A. Arimoto, M. Yamamura, M. Sasaki, K. Harada, Y. Nakanuma, S. Kubo | 4. 巻<br>67            |
| 2. 論文標題<br>The PD-1/PD-L1 axis may be aberrantly activated in occupational cholangiocarcinoma  | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Pathology International  | 6. 最初と最後の頁<br>163-170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/pin.12511  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>K. Koyama, S. Kubo, A. Ueki, T. Shimono, S. Takemura, S. Tanaka, M. Kinoshita, G. Hamano, Y. Miki | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>MR imaging of occupational cholangiocarcinoma developing in printing company workers             | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Journal of Radiology   | 6. 最初と最後の頁<br>233-241 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11604-017-0626-y   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>S. Kubo, S. Takemura, S. Tanaka, H. Shinkawa, M. Kinoshita, G. Hamano, T. Ito, M. Koda, T. Aota   | 4. 巻<br>2            |
| 2. 論文標題<br>Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane | 5. 発行年<br>2017年      |
| 3. 雑誌名<br>Annals of Gastroenterological Surgery   | 6. 最初と最後の頁<br>99-105 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ags3.12051  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>圓藤吟史、久保正二、熊谷信二               | 4. 巻<br>47            |
| 2. 論文標題<br>胆管癌と職業                      | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>成人病と生活習慣病                    | 6. 最初と最後の頁<br>979-981 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Tanaka S, Kawaguchi Y, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, M. Kaibori M, Kojima T, Otsuka Y, Fuks D, Hasegawa K, Kokudo N, Kaneko H, Gayet B, Wakabayashi G |
| 2. 発表標題<br>Validation of IWATE criteria for laparoscopic liver resection   |
| 3. 学会等名<br>The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Yamazoe S, Ohira G, Nishioka T, Ito T, Miyazaki T, Ishihara A, Kubo S                         |
| 2. 発表標題<br>Surgical outcomes following open or laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching |
| 3. 学会等名<br>The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kawaguchi Y, Tanaka S, Fuks D, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, Kaibori M, Kojima T, Otsuka Y, Kubo S, Hasegawa K, Kokudo N, Kaneko H, Wakabayashi G, Gayet B |
| 2. 発表標題<br>Comparison of three-level procedure-based classification for laparoscopic liver resection with index-based IWATE criteria  |
| 3. 学会等名<br>The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>木下正彦, 佐藤保則, 根引浩子, 金沢景繁, 濱野玄弥, 石井真美, 井上 健, 久保正二 |
| 2. 発表標題<br>塩素系有機溶剤曝露終了18年後に診断された職業性胆管癌の1例                 |
| 3. 学会等名<br>第55回日本胆道学会学術集会                                 |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>三牧幸代, 久保正二, 土原一哉      |
| 2. 発表標題<br>職業性胆管がんの特異的な変異パターンの発見 |
| 3. 学会等名<br>第78回日本癌学会学術総会         |
| 4. 発表年<br>2019年                  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>木下正彦, 金沢景繁, 久保正二           |
| 2. 発表標題<br>塩素系有機溶剤による職業性胆管癌症例の特徴と治療成績 |
| 3. 学会等名<br>第55回日本肝臓学会総会               |
| 4. 発表年<br>2019年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 天野良亮, 木村健二郎, 山添定明, 大平 豪, 西岡孝芳, 伊藤得路, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二 |
| 2. 発表標題<br>肝切除術後感染症合併症に対する腹腔鏡下肝切除の意義   |
| 3. 学会等名<br>第119回日本外科学会定期学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山添定明, 天野良亮, 木村健二郎, 大平 豪, 田内 潤, 西村貞徳, 田中涼太, 新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 久保正二, 大平雅一 |
| 2. 発表標題<br>門脈浸潤陽性遠位胆管癌8例の検討  |
| 3. 学会等名<br>第119回日本外科学会定期学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伊藤得路, 新川寛二, 竹村茂一, 田中肖吾, 宮崎 徹, 青田尚哲, 江田将樹, 久保正二 |
| 2. 発表標題<br>肝内胆管癌術後予後予測因子としてのCRP/アルブミン比の検討                 |
| 3. 学会等名<br>第118回日本外科学会定期学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>伊藤得路, 河田則文, 久保正二                      |
| 2. 発表標題<br>肝炎ウイルス関連肝内胆管癌における肝炎ウイルス病態と抗ウイルス療法の必要性 |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝臓学会総会                          |
| 4. 発表年<br>2018年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>久保正二, 泉 並木, 熊田 卓, 高山忠利, 日本肝癌研究会 肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会 |
| 2. 発表標題<br>肝内胆管癌の疫学と危険因子                                      |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝癌研究会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>阪本良弘，國土典宏，久保正二，日本肝癌研究会 肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会  |
| 2. 発表標題<br>原発性肝癌取扱い規約第6版における肝内胆管癌の病期分類改訂点からみた診療上のポイント |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝癌研究会                                |
| 4. 発表年<br>2018年                                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本雅一，國土典宏，高山忠利，久保正二，有泉俊一，日本肝癌研究会 肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会 |
| 2. 発表標題<br>腫瘍形成型肝内胆管癌の外科的治療                                    |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝癌研究会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新川寛二，竹村茂一，田中肖吾，伊藤得路，青田尚哲，宮崎 徹，江田将樹，久保正二 |
| 2. 発表標題<br>肝内胆管癌における術後補助化学療法の意義                    |
| 3. 学会等名<br>第73回日本消化器外科学会総会                         |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>三牧幸代，渡辺雅彦，木下正彦，戸塚ゆ加里，柴田龍弘，落合淳志，中森正二，久保正二，土原一哉 |
| 2. 発表標題<br>職業性胆管がんの変異プロファイルより推定されたがん化に重要な遺伝子             |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術集会                                 |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新川寛二, 竹村茂一, 久保正二             |
| 2. 発表標題<br>肝内胆管癌に対する術後補助化学療法と抗ウイルス療法の意義 |
| 3. 学会等名<br>第22回日本肝臓学会大会                 |
| 4. 発表年<br>2018年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>三牧幸代, 渡辺雅彦, 木下正彦, 戸塚ゆ加里, 柴田龍弘, 落合淳志, 中森正二, 久保正二, 土原一哉 |
| 2. 発表標題<br>職業性胆管癌に発生した同時・異時多発病変の変異プロファイル比較により証明された多中心性発癌         |
| 3. 学会等名<br>第29回日本消化器癌発生学会総会                                      |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>S. Kubo, S. Takemura, S. Tanaka, G. Hamano, M. Kinoshita, T. Ito, Y. Kurashima, T. Aota, M. Koda  |
| 2. 発表標題<br>Development of cholangiocarcinoma in a printing company employee: Occupational cholangiocarcinoma |
| 3. 学会等名<br>The 6th Biennial Congress of the Asia-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>三牧幸代, 渡辺正彦, 久保正二, 土原一哉       |
| 2. 発表標題<br>化学物質大量曝露を伴う職業性胆管がんの遺伝子変異の特異性 |
| 3. 学会等名<br>第76回日本癌学会学術総会                |
| 4. 発表年<br>2017年                         |

〔図書〕 計1件

|                           |                 |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>田中肖吾、久保正二       | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>南山堂             | 5. 総ページ数<br>225 |
| 3. 書名<br>腹腔鏡下肝切除術ガイド：左葉切除 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                            | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 竹村 茂一<br>(Takemura Shigekazu)<br><br>(00322363) | 大阪市立大学・大学院医学研究科・講師<br><br>(24402)                |    |
| 研究分担者 | 土原 一哉<br>(Tsuchihara katsuya)<br><br>(00415514) | 国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長<br><br>(82606) |    |
| 研究分担者 | 佐藤 保則<br>(Yasunori Sato)<br><br>(30324073)      | 金沢大学・医学系・准教授<br><br>(13301)                      |    |
| 研究分担者 | 田中 肖吾<br>(Shogo Tanaka)<br><br>(50382114)       | 大阪市立大学・大学院医学研究科・講師<br><br>(24402)                |    |
| 研究分担者 | 富樫 庸介<br>(Yosuke Togashi)<br><br>(80758326)     | 国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・研究員<br><br>(82606) |    |