

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05791

研究課題名（和文）包括的統合的アプローチによる日本人早期膵癌の高精度診断の具現化

研究課題名（英文）Achievement of highly accurate diagnosis of early pancreatic cancer in Japanese patients through a comprehensive/integrated approach

研究代表者

森 正樹 (MORI, Masaki)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70190999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 156,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、全国のハイボリュームセンター（21施設）でネットワークを構築し、極めて発見の難しい早期（ステージI）膵癌症例の臨床検体を収集した上で、膵癌を早期発見するための新規診断法の開発を行った。その結果、末梢血中に存在するマイクロRNAのメチル化率が早期膵癌で上昇していること、および唾液中の2種類の代謝産物の量が早期膵癌で有意に増加していることが示された。また、本邦の膵癌患者で特徴的な遺伝子多型も同定した。これらの方法は早期膵癌を高精度に診断するためのプラットフォームとなりえるものであり、膵癌による死亡率の劇的低下に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで早期癌の状態で見つけることが難しく、それゆえに研究するための検体や臨床情報すら不足していたステージI膵癌の臨床像、遺伝子/蛋白発現プロファイルが明らかになった。また、低侵襲で正確に早期膵癌を診断する方法を樹立することができ、本方法をさらに実臨床で検証すれば、本研究の成果が膵癌の早期発見と予後改善に寄与出来るものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we constructed a network of high-volume centers (21 facilities) nationwide, and collected clinical samples of early (stage I) pancreatic cancer patients that were extremely difficult to diagnose. Using these samples, we developed a new diagnostic method for early detection of pancreatic cancer. As the results, we showed that the methylation rate of microRNAs in peripheral blood was elevated and that the amount of two metabolites in saliva were significantly increased. We also identified polymorphisms characteristic of Japanese pancreatic cancer patients. These methods can serve as a platform for diagnosing early pancreatic cancer with high accuracy, and are expected to contribute to a dramatic reduction in mortality due to pancreatic cancer.

研究分野：医歯薬学

キーワード：早期膵癌 遺伝子多型 環境 バイマーカー 腫瘍遺伝子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本人における癌死亡の 65%は消化器癌であり、その中で最難治の代表格は膵癌である。本研究が開始された 2015 年度に利用可能であった資料をもとに記述すると、全膵癌の罹患数は増加しており(国立がん研究センター統計による 2017 年の罹患数予測 = 39,800 人)、2011 年の膵癌全症例の死亡数は 28,829 人で、膵癌全症例の 5 年生存率は 7%、診断時からの平均生存期間はわずかに 14 ヶ月である。このうち診断時に進行癌と診断されたものは 96%で、特に早期癌の段階で診断される膵癌は極めて少ない。ただし、少ないながらも早期癌の段階(UICC 分類第 7 版 pStage IA)で診断されれば、5 年生存率は 69%と比較的良好である。

以上から明らかなように、膵癌の治療成績向上のためには「早期診断」が喫緊の課題であり、そのためには新規バイオマーカー開発による早期診断と適切な医療介入が重要である。ところが現実の問題として、早期の膵癌症例はそもそも発見される症例数が極めて少なく、それらの症例から得られる臨床検体および臨床情報が不足しているため、研究そのものが実施できないという問題がある。実際、日本膵臓学会の膵癌登録データベースを参照すると、膵内に限局した 2cm 以下の膵癌(pStage IA [5 年生存率 69%])は 23,000 例中 370 例(1.6%)と極めて少なく、膵内に限局した 2cm を越す pStage IB [5 年生存率 59.7%]まで含めても症例数が少ないため、それらを対象とする研究は実施困難である。これらの膵癌を対象とした研究を行うためには、オールジャパン体制で戦略的・体系的に早期の膵癌症例を集積し高精度に解析する必要がある。中でも術後の病理学的検査でも転移なしと診断された真の「早期膵癌」症例(pStage IA)にさらに的を絞って解析し、その特徴を明確にすることが膵癌の早期診断法を確立するためには不可欠である。

### 2. 研究の目的

【P+E+T 因子】本研究では早期の膵癌に焦点を当て、全国から収集した早期膵癌の臨床検体(血液・唾液・尿)を用いて、マイクロ RNA(miRNA)と生理活性物質に関して最先端技術を駆使してその異常(「腫瘍関連因子(T 因子)」)を高精度に解析する。また膵癌の遺伝的多型因子(P 因子)情報を活用しながら、「環境因子(E 因子)」を応用可能なレベルにまで情報を掘り下げて研究し、3 因子(P+E+T)を統合した高精度の精密医療による早期診断を具現化することが目的である。本研究では、pStage IA 膵癌として全国より 50 例を収集することを目標とした。

【P 因子】日本人膵癌の遺伝子多型の GWAS メタ解析により、早期膵癌の発生要因となるゲノム情報を統計的に推定する。

【T 因子】早期膵癌を含めた全膵癌関連の患者から、体液(血清、尿)を採取してマイクロ RNA の発現量を網羅的に検討し、さらに最新の質量分析装置によりマイクロ RNA の分子内のメチル化修飾を計測することにより、リキッドバイオプシーとして腫瘍の状態を評価する。また最新の超高密度のシングル細胞レベルの遺伝子発現解析技術である VISIUM を用いて膵癌の腫瘍組織を網羅的に調べて、早期膵癌の発生と進展に関わる要因を検討する。

【E 因子】早期膵癌の患者から詳細なアンケート調査を実施して環境要因との関連性を検討し、未知の要因を明らかにして定量化する。

### 3. 研究の方法

現在の医療技術を上回る感度と特異度で早期膵癌の高精度診断の新規バイオマーカーを開発するために、期間内に可能な限り全国から日本人検体(腫瘍因子(T) = 早期膵癌の血液・唾液・尿)を収集して先端技術で計測し、三位一体として環境因子(E)、遺伝的背景(P)を吟味して俯瞰的な理解を進める必要がある。そこで大阪大学消化器外科及び全国で膵癌の診療を行っているハイボリューム・センター(全 21 施設)において、術前の画像診断を含む臨床データに基づき早期膵癌(またはその疑い)であると診断された患者から臨床検体等を収集した。検体の品質を担保するため、登録症例の全例において、トレーニングを受けた本研究の担当者が全国の検体提供病院に出張し、対面式で検体の採取および生活習慣アンケートを行った。担当者としては、大阪大学大学院医学系研究科消化器外科の教員 29 名と大学院生・研究生・医員 83 名(全員が医師)が本計画に従事し、採取方法、保存条件、インフォームドコンセントの取得法などに留意し、徹底した品質管理に努めた。さらに、手術所見および病理所見により pStage IA と確認された症例を早期膵癌とし、術後の検体や予後情報なども収集した。

本研究では全国の検体提供病院との連携が極めて重要であるため、小規模の個別会議に加えて、定期的な全体会議、メールを用いた頻繁なリマインド(毎週)を実施して情報を共有した。

収集した検体の解析に関しては、exosome 濃縮と miRNA の解析は落谷ら(国立がん研究センター、東京医科大学)、唾液のメタボローム解析は杉本ら(慶応大学)、膵癌の前臨床研究による POC 確認は石井ら(大阪大学)、また exome シークエンスは三森ら(九州大学)が実施した。

【P 因子】愛知医大・愛知県がんセンター連合、バイオバンクジャパン、国立がん研究センターの 3 グループにおける膵臓癌 GWAS メタ解析を実施し、その中で有意な関連が認められた候補遺伝子座に関して、大阪大学消化器外科・愛知県がんセンター連合、愛知医大・愛知県がんセンター連合、J-MICC 研究、JPHC 研究、米国の他人種コホート研究日本人データ、中国の上海症例対照研究による検証研究を実施した(松尾、石井ら)。

【T 因子】(1)空間情報を有するシングルセル解析手法である VISIUM を用いて解析を実施し、1 切片の各プロット部位(約 1000 箇所)においてそれぞれ RNA Seq(約 8000 遺伝子)を解析した。健常組織・膵がん検体において組織所見に伴う遺伝子発現 profile を視認した。ゲノム変異と隣接する微小環境における遺伝子群の発現プロファイルについて組織切片においてマッピングして可視化した。特に、膵がんの 4 ドライバー(*KRAS*, *P53*, *SMAD4*, *P16*)とコピー数変異に対して、腫瘍免疫応答(免疫寛容)、サイトカインなど悪性度獲得に寄与する遺伝子 profile についても包括的に解析することで、ゲノム進化に伴う微小環境と位置関係を明らかにした(三森ら)。(2)ゲノムシーケンス(WGS)で数ミリの隣接検体で検討した(三森ら)。(3)進化のゲノム系統樹と隣接する遺伝子群の変異: VISIUM で抽出される組織中の遺伝子 profile データベースとゲノムの解析結果とを照合することによりゲノム変異により影響を受ける遺伝子領域について明らかにする。特に発がんに寄与するケモカイン・サイトカインに注目している。さらに発現に合わせたマルチオミックス解析として iMPAQT(in vitro proteome-assisted MRM for protein absolute quantification)法を実施し、18000 種類以上の組み換え蛋白のデータベースで、従来の MRM よりも高出力・高網羅性で、ショットガン法よりも高い定量性と再現性で蛋白を定量した(三森ら)。(4)早期膵癌の血清と尿から東レ社の 3D gene マイクロアレイ(2565 種類のプローブを搭載)を用いて術前血清 141 例、術後血清 95 例を解析した。内部標準プローブには miR-149-3p, 2861, 4463 を用いた。同様に血清中エクソソームを超遠心法によって回収し、ウェスタンブロッティングで解析した(落谷ら)。(5)同じく血清と尿から相補的オリゴで捕捉して質量分析法(MALDI-TOF-MS)で腫瘍由来のマイクロ RNA のメチル化を計測した。特にアデニンのメチル化に着目した(石井ら)。(6)pStage 1 (2cm 以下)の膵癌の症例の切除標本を用いて症例独自のネオアンチゲンの同定や膵癌幹細胞のマーカーの同定を施行し、個別化治療を推進した。

【E 因子】環境情報を GWAS 取得の時の情報と照合させると共に、大容量の言語データの機械学習法による情報処理で早期膵癌に関わる要因を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 早期膵癌 (pStage IA 膵癌) の臨床検体収集

大阪大学医学部附属病院および全国の検体提供病院での倫理審査の承認を得て、2015 年 10 月より臨床検体収集を開始した。収集した検体は、術前検体として末梢血(血清および有核細胞)、唾液、尿、生活習慣アンケートであり、術後検体としては末梢血(血清)、唾液、尿、また病理学的情報および予後も順次回収した。症例集積の目標を 50 例と設定して収集を開始した。本研究では、stage IA 膵癌の可能性のある症例(対象候補症例)に対して検体回収に動員した(図 1、青ライン)。これらの症例では術前検体回収後に手術が行われ、切除標本の病理学的検索がなされた。その結果、病理学的に通常型膵癌であり、しかも pStage IA であることが確定した症例が 2020 年度末までの累計で 66 例と、目標数を大幅に上回る症例数となった(図 1、緑ライン)。また、画像検査では見逃されることの少ない小型膵癌(2cm 以下、膵癌取扱い規約による TS1)であることが病理学的に確定された症例は累計で 109 例であった(図 1、赤ライン)。これまでに回収した症例の中には、本報告書作成時点で病理学的診断が完了していない症例もあるため、実際には pStage IA 膵癌症例数および小型膵癌症例はさらに多い見込みである。ただし、当初から想定されたことではあるが、臨床医が pStage IA 膵癌と予想して検体を収集しても、実際に切除してみると遙かに進行している症例が大多数を占めるということも明らかとなった。

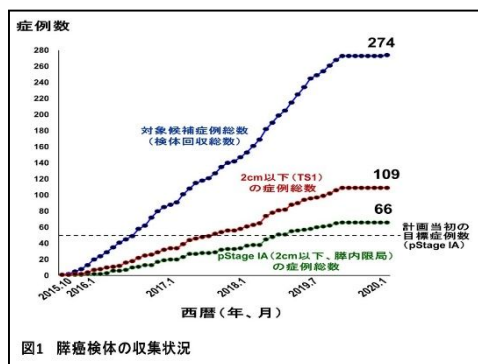


図1 膵癌検体の収集状況

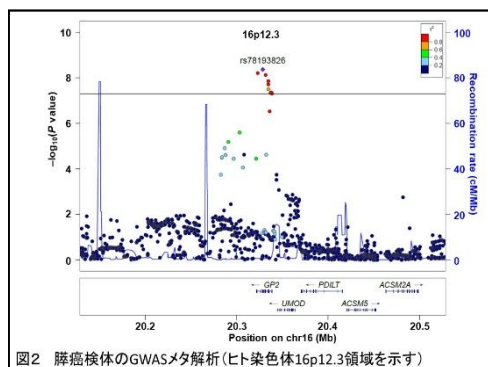


図2 膵癌検体のGWASメタ解析(ヒト染色体16p12.3領域を示す)

##### (2) P+E+T 因子の解析

【P 因子】GWAS メタ解析により、ヒト染色体 16p12.3 領域 GP2 遺伝子に有意な遺伝子座を同定した。最も有意な関連を認めたと rs78193826 は日本人でアミノ酸置換を起こす遺伝子多型であり、欧米人では多型性が無いものであった。検証研究により、rs78193826 はリスクア

レルが一層増える毎に 1.29 (95%信頼区間 1.11-1.49)倍膵臓癌リスクが上昇する遺伝子座である事が判明した(図2)(Nature Comm, 2020, in press)。

【T因子】膵がん症例(3例)の(健常部を含む)癌組織より、VISIUM用スライスとゲノム解析用隣接切片に分割しVISIUM解析を実施して膵癌の発現プロファイルを8000箇所以上の高密度に明らかにした。またゲノムシーケンスでマッピング、ゲノム進化のゲノム系統樹と隣接する遺伝子群の変異とケモカイン・サイトカインを検討した(三森ら)。

miRNAは膵癌から exosome として分泌される。収集した検体のうち 20 症例の術前および術後血清(40 検体)を用いて、検体の品質チェックおよび miRNA の網羅的解析を施行した。網羅的解析は東社製 3D-Gene を用い、同社の推奨するプロトコルに従って検体の処理と解析を行った。Principal Component Analysis (PCA) マッピングにより miRNA 発現を overview したところ、術前血清と術後血清のいずれも十分に解析に耐えうる品質を有しており、また術前と術後の miRNA の発現パターンを比較すると、症例間の差異よりも術前/術後間の差異が大きいたことが明らかとなった(図3A)。末梢血での早期膵癌のマーカーを同定するため、術前血清と術後血清で発現量が異なる miRNA を網羅的に解析した(図3B)。多くの miRNA の発現は術後に低下しており、そのうち発現量が2倍以上で有意( $p < 0.05$ )に発現量が変化している miRNA は 190 種であった。pStage IA の症例に共通して術前/術後の発現が有意に変化している miRNA は 11 種であった(図3C)。11 種のうち 4 種は切除術後に有意に上昇し、7 種は有意に低下していた。また、小膵癌(2cm 以下)の 8 例で術後に有意に変化していた miRNA は 30 種であった(図3D)。

これら 30 種の miRNA の中には pStage IA の症例で選択された 11 種の miRNA が全て含まれていた。これら 30 種の miRNA の発現を全 20 症例で検討したところ、ほとんどの miRNA の発現量は進行膵癌でも同様に変化することが明らかとなり(図3E)、この miRNA の手術前後の変化は、早期膵癌から進行膵癌までの広い範囲でマーカーとして使用できる可能性が示唆された(落谷ら)。

さらに、miRNA マイクロアレイ解析では、膵腫瘍の手術前後において血中 miRNA のプロファイルが大きく変動していることを見出した。臨床的に、stage I 以下の膵癌と、stage II 以上の膵癌とでは手術後の再発リスクが異なることから、stage I 以下の膵癌における手術前後の変動と、stage II 以上の膵癌における手術前後の変動との間に差のある miRNA を leave-one-out cross validation 法を用いて選択した。結果、5 つの miRNA が選択され、そのうち特に miR-4492、miR-762 は健常人よりも膵癌患者において有意に低値を示し(AUC=0.87、0.73)、手術によって回復、その回復幅が早期膵癌のほうが大きいという理想的な挙動を示した。エクソソームタンパク質の解析においては、健常人の血中エクソソームと比較しても膵臓がん患者血清中には標的タンパク質が有意に多く含まれていることが明らかとなった(図4)(落谷ら)。

本研究では、miRNA のアデニンのメチル化に着目し(図5A)、質量分析器(MALDI-TOF-MS)を用いて、メチル化 miRNA を検出する方法を開発した(図5B、C)。この方法を用いて miR-17-5p のメチル化を解析したところ、ポジション 19 のアデニンのメチル化が確認された(図5D)。膵癌患者および健常人の血液中の miRNA のアデニンのメチル化を測定したところ、膵癌患者ではメチル化率が上昇していた。この方法を用いて pStage I、II の膵癌症例の miRNA のアデニンのメチル化率を測定したところ、健常人に比べて有意にメチル化率が上昇していることが示され

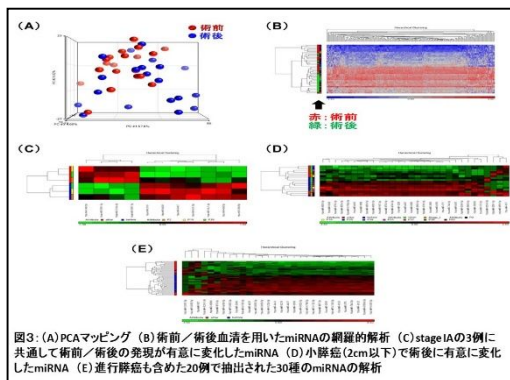


図3: (A) PCAマッピング (B) 術前/術後血清を用いたmiRNAの網羅的解析 (C) stage IAの3例に共通して術前/術後の発現が有意に変化したmiRNA (D) 小膵癌(2cm以下)で術後に有意に変化したmiRNA (E) 進行膵癌も含めた20例で抽出された30種のmiRNAの解析

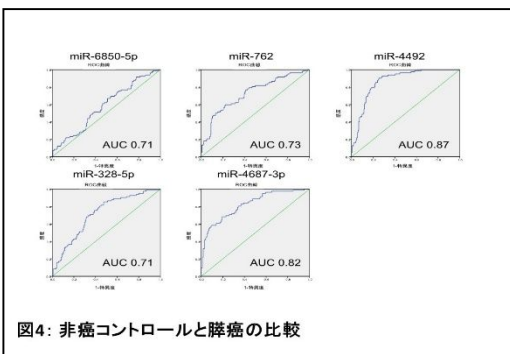


図4: 非癌コントロールと膵癌の比較

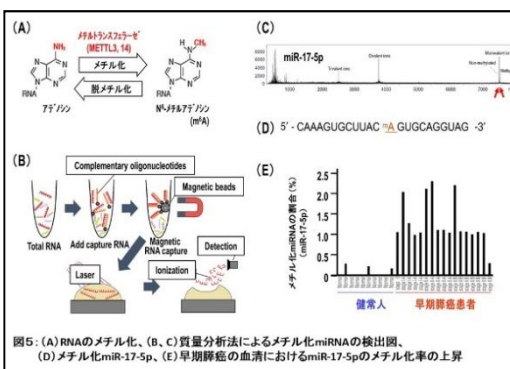


図5: (A) RNAのメチル化、(B、C)質量分析法によるメチル化miRNAの検出、(D)メチル化miR-17-5p、(E)早期膵癌の血清におけるmiR-17-5pのメチル化率の上昇

た(図5E)。この方法を用いれば、現在臨床で使用されている腫瘍マーカーであるCA19-9やCEAに比べてより効率的にがんを検出することができる可能性が示唆される(石井ら)。

また早期膵癌の診断のためのメタボローム解析として、収集した症例のうち131症例(通常型膵癌 pStage IA=20例、pStage IB以上で直径2cm以下=27例、pStage IB以上で直径2cmを越す=37例、健常人47例)をdiscovery phaseの症例として、その唾液検体を用いてCE-TOFMSとLC-QqMSの両方でメタボロミクス解析を行い検討した。CE-TOFMSは外部標準法を、LC-QqMSは内部標準法で定量した。PCA解析の結果を図6に示す。代謝産物の解析結果のうち検出率が80%以上で、切除術前と比較して切除術後に有意に低下する物質を34種同定し、このうち健常人に比べて膵癌症例で有意に上昇している物質として22種の代謝産物を同定した。さらにこれらのうち年齢により変化しない物質として10物質を同定した。同定した10個の代謝産物によるpStage IA膵癌の検出能を評価するためにROC曲線を描画したところ(図7)、(S)-2-Aminobutanoate (AUC=0.7639311)およびCadaverine(AUC=0.733536)が良好な正診率を示すことが明らかとなった。

良好な正診率を示した2つの代謝産物を用いて、これらを組み合わせて使用することによりAUCは0.7412614となり(図8A)、pStage IA膵癌を90%(18例/20例)の正診率で診断可能であることが示された(図8B)。上述の2つの代謝産物により膵癌を正確に診断可能かどうか評価するため、validation症例として独立した36例を用いて同様のメタボロミクス解析を行ったところ、36例中29例(81%)で膵癌が診断可能で、pStage IA症例でも12例中10例(83%)で膵癌の診断が可能であった(図8B)。

さらにiMPAQT法で非癌部に比べて癌部において過剰発現する蛋白を同定し、解糖系では癌部においてPGK1やPKM2といった酵素の発現が有意に上昇していたのに対してクエン酸回路や酸化的リン酸化の酵素は正常組織において発現が高かった。Warburg効果に矛盾しない結果であることを確認し新規分子を探索した(三森ら)。

【E因子】環境情報をPN社の機械学習で統合を進めている。

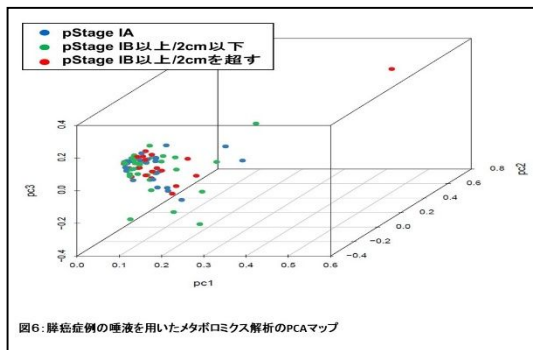


図6: 膵癌症例の唾液を用いたメタボロミクス解析のPCAマップ

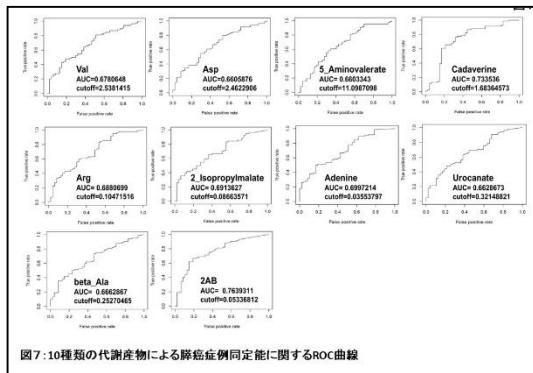


図7: 10種類の代謝産物による膵癌症例同定能に関するROC曲線

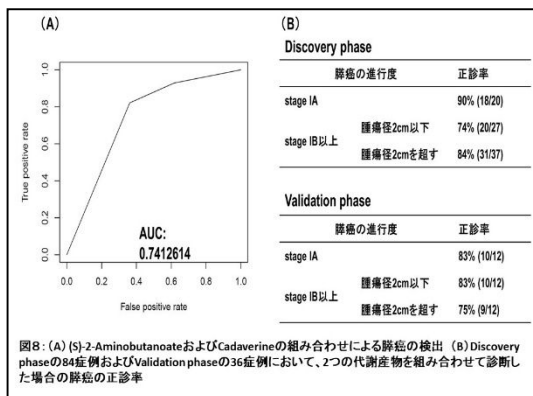


図8: (A) (S)-2-AminobutanoateおよびCadaverineの組み合わせによる膵癌の検出 (B) Discovery phaseの84症例およびValidation phaseの36症例において、2つの代謝産物を組み合わせて診断した場合の膵癌の正診率

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計60件（うち査読付論文 60件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 60件）

1. 著者名 Miyo, M., Konno, M., Colvin, S. H., Nishida, N., Koseki, J., Kawamoto, K., Tsunekuni, K., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 37
2. 論文標題 The importance of mitochondrial folate enzymes in human colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol. Rep.	6. 最初と最後の頁 417-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2016.5264.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Nishizawa, Y., Nishida, N., Konno, M., Kawamoto, K., Asai, A., Koseki, J., Takahashi, H., Haraguchi, N., Nishimura, J., Hata, T., Matsuda, C., Mizushima, T., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical significance of histone demethylase N066 in invasive colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann. Surg. Oncol.	6. 最初と最後の頁 841-849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-016-5395-9.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Tominaga, K., Shimamura, T., Kimura, N., Murayama, T., Matsubara, D., Kanauchi, H., Niida, A., Shimizu, S., Nishioka, K., Tsuji, E., Yano, M., Sugano, S., Shimono, Y., Ishii, H., Saya, H., Mori, M., Akashi, K., Tada, K., Ogawa, T., Tojo, A., Miyano, S., Gotoh, N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1276-1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.293.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sawada, G., Niida, A., Uchi, R., Hirata, H., Shimamura, T., Suzuki, Y., Shiraishi, Y., Chiba, K., Imoto, S., Takahashi, Y., Iwaya, T.,...Mori, M., Mimori, K. et al.	4. 巻 150
2. 論文標題 Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 1171-1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2016.01.035.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogawa, H., Konno, M., Kawamoto, K., Nishida, N., Koseki, J., Mizushima, T., Satoh, T., Eguchi, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fetal Hepatocyte Derived Culture Medium Elicits Adipocyte Differentiation to Bile Duct Cell Lineages in Mouse.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Reports.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Noguchi, K., Konno, M., Eguchi, H., Kawamoto, K., Mukai, R., Nishida, N., Koseki, J., Wada, H., Akita, H., Satoh, T., Marubashi, S., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 c-Met Affects Gemcitabine Resistance over Carcinogenesis in a Mouse Model of Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncol. Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Colvin, S. H., Nishida, N., Konno, M., Haraguchi, N., Takahashi, H., Nishimura, J., Hata, T., Kawamoto, K., Asai, A., Tsunekuni, K., Koseki, J., Mizushima, T., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Oncometabolite D-2-hydroxyglurate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 36289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep36289.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Miyo, M., Konno, M., Nishida, N., Sueda, T., Noguchi, K., Matsui, H., Colvin, H., Kawamoto, K., Koseki, J., Haraguchi, N., Nishimura, J., Hata, T., Gotoh, N., Mastuda, F., Saatoh, T., Mizushima, T., Shimizu, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Metabolic adaptation to nutritional stress in human colorectal cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 38415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep38415.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mikamori, M., Miyamoto, A., Asaoka, T., Maeda, S., Hama, N., Yamamoto, K., Hirao, M., Ikeda, M., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M., Nakamori, S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Postoperative Changes in Body Composition After Pancreaticoduodenectomy Using Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Gastrointest. Surg.	6. 最初と最後の頁 611-618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-015-3055-1.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mukai, Y., Wada, H., Eguchi, H., Yamada, D., Asaoka, T., Noda, T., Kawamoto, K., Gotoh, K., Takeda, Y., Tanemura, M., Umeshita, K., Hori, Y., Morii, E., Doki, Y., Mori, M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with Wilson's disease: a case report.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Surg. Case. Rep.	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-016-0156-3.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Marubashi, S., Nagano, H., Eguchi, H., Wada, H., Asaoka, T., Tomimaru, Y., Tomokuni, A., Umeshita, K., Doki, Y., Mori, M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Minimum graft size calculated from preoperative recipient status in living donor liver transplantation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Liver Transpl	6. 最初と最後の頁 599-606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.24388.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hara, H., Takahashi, T., Serada, S., Fujimoto, M., Ohkawara, T., Nakatsuka, R., Harada, E., Nishigaki, T., Takahashi, Y., Nojima, S., Miyazaki, Y., Makino, T., Kurokawa, Y., Yamasaki, M., Miyata, H., Nakajima, K., Takiguchi, S., Morii, E., Mori, M., Doki, Y., Naka, T.	4. 巻 115
2. 論文標題 Overexpression of glypican-1 implicates poor prognosis and their chemoresistance in oesophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Br. J. Cancer.	6. 最初と最後の頁 66-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bjc.2016.183.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 Mizushima, T., Takahashi, H., Takeyama, H., Naito, A., Haraguchi, N., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Yamamoto, H., Doki, Y., Mori, M.	4. 巻 46
2. 論文標題 A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 835-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-015-1246-8.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Saito, T., Nishikawa, H., Wada, H., Nagano, Y., Sugiyama, D., Atarashi, K., Maeda, Y., Hamaguchi, M., Ohkura, N., Sato, E., Nagase, H., Nishimura, J., Yamamoto, H., Takiguchi, S., Tanoue, T., Suda, W., Morita, H., Hattori, M., Honda, K., Mori, M., Doki, Y., Sakaguchi, S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat. Med	6. 最初と最後の頁 679-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4086.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sakamoto, T., Kobayashi, S., Yamada, D., Nagano, H., Tomokuni, A., Tomimaru, Y., Noda, T., Gotoh, K., Asaoka, T., Wada, H., Kawamoto, K., Marubashi, S., Eguchi, H., Doki, Y., Mori, M.	4. 巻 11
2. 論文標題 A Histone Deacetylase Inhibitor Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition and Attenuates Chemoresistance in Biliary Tract Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0145985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0145985.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Konno, M., Ishii, H., Koseki, J., Tanuma, N., Nishida, N., Kawamoto, K., Nishimura, T., Nakata, A., Matsui, H., Noguchi, K., Ozaki, M., Noguchi, Y., Shima, H., Gotoh, N., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Pyruvate kinase M2, but not M1, allele maintains immature metabolic states of murine embryonic stem cells.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Regen. Therap.	6. 最初と最後の頁 63-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2015.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogawa, H., Wu, X., Kawamoto, K., Nishida, N., Konno, M., Koseki, J., Matsui, H., Noguchi, K., Gotoh, N., Yamamoto, T., Miyata, K., Nishiyama, N., Nagano, H., Yamamoto, H., Obika, S., Kataoka, K., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 MicroRNAs induce epigenetic reprogramming and suppress malignant phenotypes of human colon cancer cells.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0127119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0127119.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogawa, H., Nagano, H., Konno, M., Eguchi, H., Koseki, J., Kawamoto, K., Nishida, N., Colvin, H., Tomokuni, A., Tomimaru, Y., Hama, N., Wada, H., Marubashi, S., Kobayashi, S., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H.	4. 巻 3
2. 論文標題 The combination of the expression of hexokinase&nbsp;2 and pyruvate kinase M2 is a prognostic marker in patients with pancreatic cancer.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Mol. Clin. Oncol.	6. 最初と最後の頁 563-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Konno, M., Koseki, J., Kawamoto, K., Nishida, N., Matsui, H., Dewi, DL., Ozaki, M., Noguchi, Y., Mimori, K., Gotoh, N., Tanuma, N., Shima, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Embryonic MicroRNA-369 Controls Metabolic Splicing Factors and Urges Cellular Reprograming.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0132789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0132789.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Noguchi, K., Eguchi, H., Konno, M., Kawamoto, K., Nishida, N., Koseki, J., Wada, H., Marubashi, S., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 106
2. 論文標題 Susceptibility of pancreatic cancer stem cells to reprogramming.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1182-1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.12734.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Asukai, K., Kawamoto, K., Eguchi, H., Konno, M., Nishida, N., Koseki, J., Noguchi, K., Hasegawa, S., Ogawa, H., Yamada, D., Tomimaru, Y., Tomokuni, A., Asaoka, T., Noda, T., Wada, H., Gotoh, K., Marubashi, S., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Prognostic Impact of Peritumoral IL-17-Positive Cells and IL-17 Axis in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Ann. Surg. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1524-1531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-015-4782-y.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hasegawa, S., Nagano, H., Konno, M., Eguchi, H., Tomokuni, A., Tomimaru, Y., Wada, H., Hama, N., Kawamoto, K., Kobayashi, S., Marubashi, S., Nishida, N., Koseki, J., Gotoh, N., Ohno, S., Yabuta, N., Nojima, H., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cyclin G2: A novel independent prognostic marker in pancreatic cancer.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.	6. 最初と最後の頁 2986-2990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomimaru, Y., Eguchi, H., Tatsumi, M., Kim, T., Hama, N., Wada, H., Kawamoto, K., Kobayashi, S., Morii, E., Mori, M., Doki, Y., Nagano, H.	4. 巻 157
2. 論文標題 Clinical utility of 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in predicting World Health Organization grade in pancreatic neuroendocrine tumors.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Surgery.	6. 最初と最後の頁 269-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2014.09.011.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomimaru, Y., Ito, T., Marubashi, S., Kawamoto, K., Tomokuni, A., Asaoka, T., Wada, H., Eguchi, H., Mori, M., Doki, Y., Nagano, H.	4. 巻 47
2. 論文標題 De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Transplant. Proc.	6. 最初と最後の頁 742-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2014.11.052.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomimaru, Y., Kobayashi, S., Wada, H., Hama, N., Kawamoto, K., Eguchi, H., Kira, T., Morii, E., Doki, Y., Mori, M., Nagano, H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Intrahepatic cholangiocarcinoma in a worker at an offset color proof-printing company: An autopsy case report.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Hepatol. Res.	6. 最初と最後の頁 488-493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12363.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tanida, T., Tanemura, M., Miyoshi, E., Nagano, H., Furukawa, K., Nonaka, Y., Akita, H., Hama, N., Wada, H., Kawamoto, K., Kobayashi, S., Eguchi, H., Mori, M., Doki, Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Pancreatic cancer immunotherapy using a tumor lysate vaccine, engineered to express -gal epitopes, targets pancreatic cancer stem cells.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 78-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2014.2717.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Wakasugi, M., Tori, M., Shimizu, J., Kim, YK., Noda, T., Dono, K., Takeda, Y., Yamamoto, T., Oshima, S., Morimoto, Y., Asaoka, T., Eguchi, H., Nagano, H., Mori, M., Doki, Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Efficacy of preoperative dexamethasone for postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a large-scale, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.	6. 最初と最後の頁 802-809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.285.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogawa, H., Nagano, H., Konno, M., Eguchi, H., Koseki, J., Kawamoto, K., Nishida, N., Colvin, H., Tomokuni, A., Tomimaru, Y., Hama, N., Wada, H., Marubashi, S., Kobayashi, S., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H.	4. 巻 3
2. 論文標題 The combination of the expression of hexokinase 2 and pyruvate kinase M2 is a prognostic marker in patients with pancreatic cancer.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Mol. Clin. Oncol.	6. 最初と最後の頁 563-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Iwagami, Y., Eguchi, H., Wada, H., Tomimaru, Y., Hama, N., Kawamoto, K., Kobayashi, S., Mori, M., Doki, Y., Nagano, H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Implications of peritoneal lavage cytology in resectable left-sided pancreatic cancer.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Surg, Today.	6. 最初と最後の頁 444-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-014-0964-7.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Konno, M., Koseki, J., Kawamoto, K., Nishida, N., Matsui, H., Dewi, DL., Ozaki, M., Noguchi, Y., Mimori, K., Gotoh, N., Tanuma, N., Shima, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Embryonic MicroRNA-369 Controls Metabolic Splicing Factors and Urges Cellular Reprograming.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0132789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0132789.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K., Nakayama, KI.	4. 巻 125
2. 論文標題 F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 621-635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI78782.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsui, H., Hazama, S., Shindo, Y., Nagano, H.	4. 巻 18(12)
2. 論文標題 Combined treatment of advanced pancreatic cancer using novel vaccine and traditional therapies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Expert. Rev. Anticancer. Ther.	6. 最初と最後の頁 1205-1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737140.2018.1531707.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Clayton, A, (27名略), Ochiya, T., (7名略), Nieuwland, R.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Summary of the ISEV workshop on extracellular vesicles as disease biomarkers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Extracell. Vesicles.	6. 最初と最後の頁 1473707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1080/20013078.2018.1473707.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Saito, T., (33名略) Mori, M., (5名略), Mimori, K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05226-0.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ohashi, T., Eguchi, H., (17名略), Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 39(3)
2. 論文標題 Mitochondrial pyruvate carrier modulates the epithelial-mesenchymal transition in cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol. Rep.,	6. 最初と最後の頁 1276-1282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2017.612.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 26.Noguchi, K., Konno, M., Eguchi, H., (10名略), Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 16(2)
2. 論文標題 c-Met affects gemcitabine resistance over carcinogenesis in a mouse model of pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.,	6. 最初と最後の頁 1892-1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8793.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Toshiyama, R., Konno, M., Eguchi, H., (15名略), Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of iron metabolic enzyme hepcidin expression levels with the prognosis of pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.,	6. 最初と最後の頁 8125-8133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8357.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Toshiyama, R., Konno, M., Eguchi, H., (20名略), Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 Poly(ethylene glycol)-poly(lysine) block copolymer-ubenimex conjugate targets aminopeptidase N and exerts an antitumor effect in hepatocellular carcinoma stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene,	6. 最初と最後の頁 244-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0406-x.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawamoto, K., (7名略), Eguchi, H., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Cell-free culture conditioned medium elicits pancreatic cell lineage-specific epigenetic reprogramming in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.,	6. 最初と最後の頁 3255-3259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9008.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kosaka, N., (5名略), Ochiya, T.	4. 巻 51(3)
2. 論文標題 Exploiting the message from cancer: the diagnostic value of extracellular vesicles for clinical applications.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Mol. Med.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-019-0219-1.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Akazawa, Y., (4名略), Ochiya, T., Nakamoto, Y., Nakatsura, T.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Usefulness of serum microRNA as a predictive marker of recurrence and prognosis in biliary tract cancer after radical surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42392-7.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sudo, K., (12名略), Ochiya, T.	4. 巻 2(5)
2. 論文標題 Development and Validation of an Esophageal Squamous Cell Carcinoma Detection Model by Large-Scale MicroRNA Profiling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open.	6. 最初と最後の頁 e194573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2019.4573.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kikuchi, S., Yoshioka, Y., Prieto-Vila, M., Ochiya, T.	4. 巻 20(10)
2. 論文標題 Involvement of extracellular vesicles in vascular-related functions in cancer progression and metastasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 2584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20102584.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Naito, Y., (12名略), Ochiya, T.	4. 巻 38(28)
2. 論文標題 Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 5566-5579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0832-4.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 Kurahara, H., (10名略), Nagano, H., (9名略), Nakamura, M.	4. 巻 404(2)
2. 論文標題 Significance of neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langenbecks, Arch. Surg.	6. 最初と最後の頁 167-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-019-01754-5.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Katsuda, M., (16名略), Nagano, H., (2名略), Yamaue, H.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 A double-blind randomized trial to evaluate safety and efficacy of dendritic cell vaccine in pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials.	6. 最初と最後の頁 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-019-3332-5.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsui, H., (18名略), Nagano, H.	4. 巻 42(7)
2. 論文標題 Identification of a promiscuous epitope peptide derived from HSP70.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Immunotherapy.	6. 最初と最後の頁 244-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000274.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Shindo, Y., Hazama, S., Tsunedomi, R., Suzuki, N., Nagano, H.	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 Novel biomarkers for personalized cancer immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11091223.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nakajima, M., Sakoda, Y., Adachi, K., Nagano, H., Tamada, K.	4. 巻 110(10)
2. 論文標題 Improved survival of CAR-T and tumor-specific T cells caused by anti-PD-1 scFv-producing CAR-T cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3079-3088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14169.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kamiya, A., (8名略), Ochiya, T.	4. 巻 22(8)
2. 論文標題 Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1289-1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-019-0430-3.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawamura, Y., Sanchez, Calle, A., Yamamoto, Y., Sato, TA., Ochiya, T.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Extracellular vesicles mediate the horizontal transfer of an active LINE-1 retrotransposon.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Extracell, Vesicles,	6. 最初と最後の頁 1643214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20013078.2019.1643214.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hironaka-Mitsuhashi, A., Sanchez, Calle, A., Ochiya, T., Takayama, S., Suto, A.	4. 巻 8(9)
2. 論文標題 Towards Circulating-Tumor DNA-Based Precision Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Clin. Med.	6. 最初と最後の頁 1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8091365.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yokoyama, A., (31名略), Mimori, K., (6名略), Ogawa S.	4. 巻 565(7739)
2. 論文標題 Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature.	6. 最初と最後の頁 312-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0811-x.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Muto, Y., (7名略), Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y., Nakayama, KI.	4. 巻 216(4)
2. 論文標題 Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Exp. Med.	6. 最初と最後の頁 950-965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20180900.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sato, K., (10名略), Mimori, K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Novel oncogene 5MP1 reprograms c-Myc translation initiation to drive malignant phenotypes in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 387-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.05.058.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsushita, K., (18名略), Mori, M., Ishii, H., Obika, S.	4. 巻 14
2. 論文標題 A hydrogen peroxide-activatable gemcitabine prodrug for selective treatment of pancreatic adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Med. Chem.,	6. 最初と最後の頁 1384-1391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900324	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ueda, Y., (8名略), Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 10(52)
2. 論文標題 Application of <i>C. elegans</i> cancer screening test for the detection of pancreatic tumor in genetically engineered mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget,	6. 最初と最後の頁 5412-5418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27124	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Konno, M., (8名略), Eguchi, H., (2名略), Mimori, K., Ochiya, T., Doki, Y., Ofusa, K., Mori, M., Ishii, H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Distinct methylation of mature microRNAs in gastrointestinal cancers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 3888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11826-1.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Urabe, F., (4名略), Ochiya, T.	4. 巻 318(1)
2. 論文標題 Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am. J. Physiol Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 C29-C39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00280.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Liew, LC., (5名略), Ochiya, T.	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 MicroRNA-124a inhibits endoderm lineage commitment by targeting Sox17 and Gata6 in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 504-515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3136.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森正樹
2. 発表標題 未来へつなく消化器病学 消化器外科の立場から
3. 学会等名 第102回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森正樹、石岡千加史
2. 発表標題 消化器癌領域における指針の医療研究開発
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森正樹
2. 発表標題 リキッドバイオプシー 最近の動向
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 和田浩志、江口英利、富丸慶人、友國晃、浅岡忠史、川本弘一、丸橋繁、梅下浩司、土岐祐一郎、森正樹、永野浩昭
2. 発表標題 高度脈管侵襲を伴った進行肝細胞癌に対する肝切除を基軸とした治療戦略
3. 学会等名 第27回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 和田浩志、江口英利、富丸慶人、友國晃、浅岡忠史、川本弘一、丸橋繁、梅下浩司、土岐祐一郎、森正樹、永野浩昭
2. 発表標題 肉眼的脈管侵襲や遠隔転移を伴った進行肝細胞癌 (BCLC advanced stage) に対する肝切除術の適応
3. 学会等名 第51回日本肝癌研究会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 森正樹、石井秀始、浜部敦史、今野雅允、長谷川慎一郎、江口英利、土岐祐一郎
2. 発表標題 マイクロRNA導入による難治性癌の克服
3. 学会等名 第53回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	土岐 祐一郎  (DOKI Yuichiro)  (20291445)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	
研究分担者	永野 浩昭  (NGANO Hiroaki)  (10294050)	山口大学・大学院医学系研究科・教授   (15501)	
研究分担者	石井 秀始  (ISHII Hideshi)  (10280736)	大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)   (14401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三森 功士 (MIMORI Koushi) (50322748)	九州大学・大学病院・教授  (17102)	
研究分担者	杉本 昌弘 (SUGIMOTO Masahiro) (30458963)	慶應義塾大学・政策・メディア研究科（藤沢）・特任教授  (32612)	
研究分担者	落谷 孝広 (OCHIYA Takahiro) (60192530)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・プロジェクトリーダー  (82606)	