

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10162

研究課題名(和文) 形質転換と階層的複製能よりみた治療抵抗性肝癌に対する個別化治療についての研究

研究課題名(英文) Research on personalized medicine against treatment-resistant liver cancer from the viewpoint of epithelial-Mesenchymal Transition and hierarchical replication ability

研究代表者

永野 浩昭 (NAGANO, Hiroaki)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10294050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：既存治療抵抗性病巣の特徴を、これまでの臨床経験に基づく臨床検体を十分に活用し、in-vitroでの肝癌細胞株を用いた検索結果とあわせて検討した。その結果、既存治療抵抗性肝細胞癌の特徴について、肝細胞癌に対する低酸素状況下における上皮間葉系形質転換、既存治療抵抗性病巣の癌幹細胞様階層的複製能、についての関与について確認した。その上で、これらの肝癌細胞の特徴に関して、癌幹細胞の表面マーカーの高発現と癌幹細胞に特異的なmiRNAが関与しており、miRNAのリプログラミング手法を応用することで、新規治療法への開発の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Clinical specimens based on clinical experiences have been fully utilized as features of existing treatment resistant lesions, and the results were also examined together with in vitro retrieval results using hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines. The following involvements were confirmed; Epithelial mesenchymal transformation under hypoxic conditions against hepatocellular carcinoma, Cancer stem cell-like hierarchical replication ability of existing treatment resistant lesions. With respect to the characteristics of existing treatment resistant hepatocellular carcinoma, high expression of surface markers and miRNAs specific for cancer stem cells were involved. In addition, we demonstrated the possibility of development to a novel treatment method, by applying the reprogramming method of miRNA, regarding the characteristics of these HCC.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝細胞癌 治療抵抗性 形質転換 癌幹細胞 個別化治療

1. 研究開始当初の背景

本研究では、現在までに施行してきた約 500 例の既存治療無効進行肝癌に対する治療経験とこれらの肝切除標本を含む臨床検体をもとに、この既存治療無効病巣の生物学的特性を、“上皮間葉系形質転換”と癌幹細胞に特異的な“階層的複製能”の点により明らかにする。この着目点については、肝細胞癌の既存治療抵抗性病巣が、RFA や TACE などの反復局所治療の結果、出現することによる。つまり、これら既存治療は壊死効果により抗腫瘍効果を得るため低酸素状況を作りだ

し、そのことが一部の癌細胞の形質転換を誘発しそのため癌幹細胞様の治療抵抗性癌細胞の出現を助長し、最終的に抵抗性を獲得する可能性が高い。

現在までに我々は、癌細胞の形質転換と癌幹細胞様の階層的複製能についての基礎的研究をすでに幹細胞癌で進行中であり、特に既存治療抵抗性病巣の特徴を、“上皮間葉系形質転換”との関係より解明しつつある。さらに、癌幹細胞の作成モデルとして、教室から既報の方法を用いて、研究を発展している。

2. 研究の目的

近年、肝細胞癌治療は肝切除、RFA などの局所療法の発達により、その成績は改善したが、依然として進行癌に対する有効な治療法は未だ確立されていない。我々は、現在までに肝切除やインターフェロン - (IFN-) の皮下投与と化学療法 (IFN 併用化学療法) を応用した集学的治療を展開し、既存治療抵抗性進行肝癌に対して一定の治療効果をあげてきたが、その有効性には限界がある。その原因として肝細胞癌治療抵抗性成立の生物学的特性の理解が不十分であることより、根拠の無い治療選択を繰り返してきたことによる。本研究では、これら無効症例の克服を課題とし、上皮間葉系形質転換と癌幹細胞の特性である階層的複製能よりみた進行肝癌の特異性を解明するとともに、これまでの豊富な治療経験に基づいて個別化治療へと応用する。

3. 研究の方法

< 概要 >

既存治療抵抗性肝癌の成立機序の解明

- ・既存治療抵抗性肝癌の臨床検体を用いた epigenetic 変化に検討
- ・既存治療抵抗性肝癌の臨床検体を用いた癌幹細胞に関する検討
- ・肝癌不応答株を用いた獲得耐性に関する検討
- ・抗悪性腫瘍薬剤の治療抵抗性病変に対する薬剤感受性の検討
- ・各種分子標的治療薬による効果増強に関する検討

(1) 既存治療抵抗性肝癌の臨床検体を用いた epigenetic 変化に関する検討

既存治療抵抗性肝癌については、従来の TACE、RFA などの肝癌局所療法を反復施行することにより、低酸素状況を誘発することが知られている。現在までに教室では、この低酸素状況にて誘発される HIF-1、JMJD1A、EFNA、PLOD2、などの分子に関して肝細胞癌切除症例での治療成績との関与について報告してきた。

これらの研究結果をもとに、既存治療抵抗性病巣の典型例である門脈内腫瘍栓切除症例の臨床検体を用いて初発肝癌切除症例を対象として、これら低酸素状況関連因子との関係を明らかにする。

さらに、これら低酸素状況については、上皮間葉系形質転換誘発との関係も指摘されており、E-CAD、N-CAD、VIMENTIN、SNAIL、FIBRINECTIN などの種々の上皮・間葉系マーカーの発現について解析する。

(2) 既存治療抵抗性肝癌の臨床検体を用いた癌幹細胞に関する検討

上記(1)において、低酸素状況より誘発される上皮間葉系形質転換を示した癌細胞は、他の消化器癌においては、癌幹細胞に特有の階層的複製能を有すると考えられている。この点について、肝細胞癌においても、既存治療抵抗性病巣における癌幹細胞様の変化が認められるかについて、CD133、CD13、などの肝癌特異的な癌幹細胞マーカーの発現について確認する。

(3) 肝癌不応答株を用いた獲得耐性に関する検討

現在までに、肝癌細胞株を用いた IFN 不応答

株を作成してきた。同様の手法を用いて、5FU、CDDP、ソラフェニブに対する不応答株を順次作成し、クローニングする。これらの不応答株は、先述した既存治療抵抗性肝癌に治療に対する治療として次に考えられる抗悪性腫瘍剤治療については、薬剤不応答性の機序について検討する必要がある。まず、これらの不応答株について親株を対象とし、トランスクリプトーム、miRNA の両方より、オミクス解析を行い、これら不応答性に関与する遺伝子と miRNA について探索する。

(4)低酸素状況と既存治療抵抗性肝癌と上皮間葉系形質転換・癌肝細胞との関連
肝癌細胞株を用いて、低酸素状況において培養し、関連するトランスクリプトーム、miRNA、exosomal-miRNA についてオミクス解析を用いて探索する。これらの検討においてピックアップされた関与遺伝子については、ネットワーク解析を施行し、DNA とタンパク質、miRNA のレベルでの既存治療抵抗性に関する因子の詳細について解析する。

4 . 研究成果

すでに進行中であった、各種消化器癌での癌細胞の形質転換と癌幹細胞様の階層的複製能についての基礎的研究の結果をふまえ、既存治療抵抗性病巣の特徴を、これまでの臨床経験に基づく臨床検体を十分に活用し、in-vitro での肝癌細胞株を用いた検索結果とあわせて検討してきた。

その結果、既存治療抵抗性肝細胞癌の特徴について、肝細胞癌に対する低酸素状況下における上皮間葉系形質転換、既存治療抵抗性病巣の癌幹細胞様階層的複製能、の二つについての関与について確認した。その上で、これらの肝癌細胞の特徴に関する Key-molecule についてオミクス解析を応用し、この現象に関与するトランスクリプトーム、miRNA などについて検討したところ、治療抵抗性に関する機序については、癌幹細胞の表面マーカーの高発現と癌幹細胞に特異的な miRNA が関与しており、miRNA のリプログラミング手法を応用することで、新規治療法への開発の可能性を示した。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 25 件)

1. Tanaka H, Hazama S, Iida M, Tsunedomi R, Takenouchi H, Nakajima M, Tokumitsu Y, Kanekiyo S, Shindo Y, Tomochika S, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Ueno T, Hamamoto Y, Fujita Y, Tanaka H, Tahara K, Shimizu R, Okuno K, Fujita K, Kuroda M, Nakamura Y, Nagano H. miR-125b-1 and miR-378a are predictive biomarkers for the efficacy of vaccine treatment against colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2017 Nov; 108(11): 2229-2238. 査読有. doi:10.1111/cas.13390
2. Furukawa K, Tanemura M, Miyoshi E, Eguchi H, Nagano H, Matsunami K, Nagaoka S, Yamada D, Asaoka T, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Goto K, Taniyama K, Mori M, Doki Y. A practical approach to pancreatic cancer immunotherapy using resected tumor lysate vaccines processed to express α -gal epitopes. *PLoS One.* 2017 Oct 27; 12(10): e0184901. 査読有. doi:10.1371/journal.pone.0184901
3. Matsui H, Hazama S, Sakamoto K, Shindo Y, Kanekiyo S, Nakashima M, Matsukuma S, Tokuhisa Y, Iida M, Suzuki N, Yoshimura K, Takeda S, Ueno T, Yoshino S, Oka M, Nagano H. Post-Operative Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer with Gemcitabine and Adoptive Immunotherapy. *Pancreas.* 2017 Sep; 46(8): 994-1002. 査読有. doi:10.1097/MPA0000000000000880
4. Konagai A, Yoshimura K, Hazama S, Yamamoto N, Aoki K, Ueno T, Fujioka M, Iijima H, Kato M, Uchida M, Wada T, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Kuramasu A, Kamei R, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Oka M, Nagano H. Correlation Between NKG2DL Expression and Antitumor Effect of Protein-bound Polysaccharide-K in Tumor-bearing Mouse Models. *Anticancer Res.* 2017 Aug; 37(8): 4093-4101. 査読有. doi:10.21873/anticancer.11796
5. Tsunedomi R, Hazama S, Okayama N, Oka M, Nagano H. Rapid and sensitive detection of UGT1A1 polymorphisms associated with irinotecan toxicity by a novel DNA microarray. *Cancer Sci.* 2017 Jul;108(7):1504-1509. 査読有.

- doi:10.1111/cas.13272
6. Shindo Y, Hazama S, Nakamura Y, Inoue Y, Kanekiyo S, Suzuki N, Takenouchi H, Tsunedomi R, Nakajima M, Ueno T, Takeda S, Yoshino S, Okuno K, Fujita Y, Hamamoto Y, Kawakami Y, Oka M, Nagano H. miR-196b, miR-378a and miR-486 are predictive biomarkers for the efficacy of vaccine treatment in colorectal cancer. *Oncology Letters* 2017; 14: 1355-1362. 査読有.
doi:10.3892/ol.2017.6303
 7. Inoue Y, Hazama S, Suzuki N, Tokumitsu Y, Kanekiyo S, Tomochika S, Tsunedomi R, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Takeda S, Ueno T, Yoshino S, Nagano H. Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2017 Mar; 108(3): 455-460. 査読有.
doi:10.1111/cas.13162
 8. Shindo Y, Hazama S, Suzuki N, Iguchi H, Uesugi K, Tanaka H, Aruga A, Hatori T, Ishizaki H, Umeda Y, Fujiwara T, Ikemoto T, Shimada M, Yoshimatsu K, Takenouchi H, Matsui H, Kanekiyo S, Iida M, Koki Y, Arima H, Furukawa H, Ueno T, Yoshino S, Fujita T, Kawakami Y, Nakamura Y, Oka M, Nagano H. Predictive biomarkers for the efficacy of peptide vaccine treatment: based on the results of a phase II study on advanced pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Feb 28; 36(1): 36. 査読有.
doi:10.1186/s13046-017-0509-1
 9. Suzuki N, Hazama S, Iguchi H, Uesugi K, Tanaka H, Hirakawa K, Aruga A, Hatori T, Ishizaki H, Umeda Y, Fujiwara T, Ikemoto T, Shimada M, Yoshimatsu K, Shimizu R, Hayashi H, Sakata K, Takenouchi H, Matsui H, Shindo Y, Iida M, Koki Y, Arima H, Furukawa H, Ueno T, Yoshino S, Nakamura Y, Oka M, Nagano H. Phase II clinical trial of peptide cocktail therapy for patients with advanced pancreatic cancer: VENUS-PC study. *Cancer Sci.* 2017 Jan; 108(1): 73-80. 査読有.
doi:10.1111/cas.13113
 10. Suehiro Y, Sakai K, Nishioka M, Hashimoto S, Takami T, Higaki S, Shindo Y, Hazama S, Oka M, Nagano H, Sakaida I, Yamasaki T. Highly sensitive stool DNA testing of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for detection of colorectal tumours in a Japanese population. *Ann Clin Biochem.* 2017 Jan; 54(1): 86-91. 査読有.
doi:10.1177/0004563216643970
 11. Kijima T, Hazama S, Tsunedomi R, Tanaka H, Takenouchi H, Kanekiyo S, Inoue Y, Nakashima M, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Ueno T, Yamamoto S, Yoshino S, Okuno K, Nagano H. MicroRNA-6826 and -6875 in plasma are valuable non invasive biomarkers that predict the efficacy of vaccine treatment against metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2017 Jan; 37(1): 23-30. 査読有.
doi:10.3892/or.2016.5267
 12. 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. *Hepatol Res.* 2016 Dec; 46(13): 1285-1293. 査読有.
doi:10.1111/hepr.12684
 13. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, Sakamori R, Nozaki Y, Sakane S, Shiode Y, Nakabori T, Saito Y, Hiramatsu N, Tabata K, Kawabata T, Hamasaki M, Eguchi H, Nagano H, Yoshimori T, Takehara T. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology.* 2016 Dec; 64(6): 1994-2014. 査読有.
doi:10.1002/hep.28820
 14. Kitahara M, Hazama S, Tsunedomi R, Takenouchi H, Kanekiyo S, Inoue Y, Nakajima M, Tomochika S, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Ueno T, Yamamoto S, Yoshino S, Nagano H. Prediction of the efficacy of immunotherapy by measuring the integrity of cell-free DNA in plasma in colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2016 Dec; 107(12): 1825-1829. 査読有.
doi:10.1111/cas.13085
 15. Wada H, Eguchi H, Noda T, Ogawa H, Yamada D, Tomimaru Y, Tomokuni A, Asaoka T, Kawamoto K, Gotoh K, Marubashi S, Umeshita K, Nagano H, Doki Y, Mori M. Selection criteria for

- hepatic resection in intermediate-stage (BCLC stage B) multiple hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2016 Nov; 160(5): 1227-1235. 査読有. doi:10.1016/j.surg.2016.05.023
16. Akita H, Ritchie SA, Takemasa I, Eguchi H, Pastural E, Jin W, Yamazaki Y, Goodenow DB, Nagano H, Monden M, Mori M, Doki Y. Serum Metabolite Profiling for the Detection of Pancreatic Cancer: Results of a Large Independent Validation Study. *Pancreas* 2016 Nov; 45(10): 1418-1423. 査読有. doi:10.1097/MPA.0000000000000680
 17. Matsukuma S, Yoshimura K, Ueno T, Oga A, Inoue M, Watanabe Y, Kuramasu A, Fuse M, Tsunedomi R, Nagaoka S, Eguchi H, Matsui H, Shindo Y, Maeda N, Tokuhisa Y, Kawano R, Furuya-Kondo T, Itoh H, Yoshino S, Hazama S, Oka M, Nagano H. Calreticulin is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells. *Cancer Sci*. 2016 Nov; 107(11): 1599-1609. 査読有. doi:10.1111/cas.13061
 18. Kaibori M, Sakai K, Ishizaki M, Matsushima H, De Velasco MA, Matsui K, Iida H, Kitade H, Kwon AH, Nagano H, Wada H, Haji S, Tsukamoto T, Kanazawa A, Takeda Y, Takemura S, Kubo S, Nishio K. Increased FGF19 copy number is frequently detected in hepatocellular carcinoma with a complete response after sorafenib treatment. *Oncotarget*. 2016 Aug 2; 7(31): 49091-49098. 査読有. doi:10.18632/oncotarget.10077
 19. Kajihara J, Tomimaru Y, Eguchi H, Yamada D, Wada H, Tomokuni A, Asaoka T, Kawamoto K, Marubashi S, Nagano H, Umeshita K, Doki Y, Mori M. The Clinical Impact of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE)-Induced c-Met Upregulation on TACE Refractoriness in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun; 61(6): 1572-1581. 査読有. doi:10.1007/s10620-015-4018-9
 20. Eguchi S, Furukawa H, Uemoto S, Umeshita K, Imamura H, Soyama A, Shimamura T, Isaji S, Ogura Y, Egawa H, Kawachi S, Kasahara M, Nagano H, Ku Y, Ohdan H, Maehara Y, Sato S, Inomata Y. Outcomes of Living Donor Liver Transplantation Alone for Patients on Maintenance Renal Replacement Therapy in Japan: Results of a Nationwide Survey. *Transplant Direct*. 2016 May; 2(6): e74. 査読有. doi:10.1097/TXD.0000000000000587
 21. Maekawa T, Kamada Y, Ebisutani Y, Ueda M, Hata T, Kawamoto K, Takamatsu S, Mizutani K, Shimomura M, Sobajima T, Fujii H, Nakayama K, Nishino K, Yamada M, Kumada T, Ito T, Eguchi H, Nagano H, Miyoshi E. Serum Mac-2 binding protein is a novel biomarker for chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 May 7; 22(17): 4403-4410. 査読有. doi:10.3748/wjg.v22.i17.4403
 22. Kanekiyo S, Takeda S, Nakajima M, Nishiyama M, Kitahara M, Shindou Y, Michihisa I, Abe T, Yoshino S, Hazama S, Nagano H. Efficacy and Safety of Biweekly Docetaxel in Combination with Nedaplatin as Second-line Chemotherapy for Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Apr; 36(4):1923-1927. 査読有. PMID:27069181
 23. Kano Y, Iguchi T, Matsui H, Adachi K, Sakoda Y, Miyakawa T, Doi S, Hazama S, Nagano H, Ueyama Y, Tamada K. Combined adjuvants of poly(I:C) plus LAG-3-Ig improve antitumor effects of tumor-specific T cells, preventing their exhaustion. *Cancer Sci*. 2016 Apr; 107(4): 398-406. 査読有. doi:10.1111/cas.12861
 24. Tomimaru Y, Eguchi H, Gotoh K, Kawamoto K, Wada H, Asaoka T, Noda T, Yamada D, Ogawa H, Umeshita K, Nagano H, Doki Y, Mori M. Platelet count is more useful for predicting posthepatectomy liver failure at surgery for hepatocellular carcinoma than indocyanine green clearance test. *J Surg Oncol*. 2016 Apr; 113(5): 565-569. 査読有. doi:10.1002/jso.24166
 25. Ueda M, Kamada Y, Takamatsu S, Shimomura M, Maekawa T, Sobajima T, Fujii H, Nakayama K, Nishino K, Yamada M, Kobayashi Y, Kumada T, Ito T, Eguchi H, Nagano H, Miyoshi E. Specific increase in serum core-fucosylated haptoglobin in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016 Mar-Apr; 16(2):238-243. 査読有. doi:10.1016/j.pan.2016.01.004
- 〔学会発表〕(計 12 件)
1. 兼清信介、裕彰一、恒富亮一、松井洋人、鈴木伸明、中島正夫、田中宏典、徳光幸

- 生、友近忍、徳久善弘、飯田通久、坂本和彦、武田茂、山本滋、吉野茂文、上野富雄、玉田耕治、永野浩昭 少数例におけるネオアンチゲン探索の経験(由来エピトープペプチドに対する新規免疫療法の開発)第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2017/11/30、岐阜
2. 鈴木伸明、裕彰一、中島正夫、北原正博、松井洋人、兼清信介、徳光幸生、友近忍、徳久善弘、飯田通久、坂本和彦、武田茂、山本滋、吉野茂文、玉田耕治、上野富雄、永野浩昭 負の免疫病態(免疫チェックポイント)を制御する新規アジュバントを用いたがんペプチド療法の開発 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2017/11/30、岐阜
 3. 松井洋人、裕彰一、中島正夫、松隈聡、兼清信介、徳光幸生、新藤芳太郎、恒富亮一、友近忍、飯田通久、徳久善弘、坂本和彦、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、玉田耕治、上野富雄、永野浩昭 肝細胞癌(HCC)に対する術後補助療法としてのHSP70-mRNA導入樹状細胞療法第1/11相試験(中間報告)第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2017/11/30、岐阜
 4. 恒富亮一、吉村清、松隈聡、兼清信介、友近忍、徳久善弘、飯田通久、坂本和彦、鈴木伸明、武田茂、山本滋、吉野茂文、裕彰一、上野富雄、永野浩昭 幹細胞様細胞における抗癌剤耐性に影響を及ぼす遺伝子の同定 第55回日本癌治療学会学術集会 2017/10/22、神奈川
 5. 恒富亮一、吉村清、松隈聡、兼清信介、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、裕彰一、上野富雄、永野浩昭 肝細胞癌幹細胞様 Sphere 細胞における抗癌剤耐性に関わる遺伝子の同定 第76回日本癌学会学術総会 2017/9/29、神奈川
 6. 松隈聡、吉村清、坂本和彦、小賀厚徳、恒富亮一、布施雅規、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、裕彰一、江口英利、上野富雄、永野浩昭 膵癌幹細胞様細胞に高発現した分子の同定と解析 第76回日本癌学会学術総会 2017/9/29、神奈川
 7. Matsui H, Hazama S, Tamada K, Udaka K, Koki Y, Uematsu T, Arima H, Furukawa H, Miyakawa T, Doi S, Kitahara M, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Nagano H. A phase I study of novel multi-HLA-binding peptides and a new combination of immune adjuvants against solid tumors. 2017 ASCO Annual Meeting, 2017/6/5, Chicago USA.
 8. 中島正夫、吉野茂文、飯田通久、兼清信介、前田訓子、西山光郎、北原正博、徳光幸生、友近忍、徳久善弘、坂本和彦、鈴木伸明、武田茂、山本滋、裕彰一、上

野富雄、永野浩昭 胃癌患者における腫瘍周囲間質の SPARC 高発現は予後良好因子である 第117回日本外科学会定期学術集会 2017/4/29、神奈川

9. 恒富亮一、永野浩昭、他 肝細胞癌幹細胞様 Sphere 細胞における転移能亢進及び CD44 アイソフォーム発現 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6日~8日、横浜市
10. 松隈聡、永野浩昭、他 Calreticulin は膵癌幹細胞様細胞に高発現し膵癌患者の予後不良因子である 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6日~8日、横浜市
11. 恒富亮一、永野浩昭、他 肝転移能亢進を示す癌幹細胞様細胞における CD44 isoforms の発現 第27回日本消化器癌発生学会総会、2016年9月15日~16日、鹿児島市
12. 松隈聡、永野浩昭、他 膵癌幹細胞様細胞に高発現する分子の同定と同分子の臨床的意義に関する検討 第27回日本消化器癌発生学会総会、2016年9月15日~16日、鹿児島市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

永野 浩昭 (NAGANO, Hiroaki)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10294050

(2)研究分担者

和田 浩志 (WADA, Hiroshi)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・消化器外科副部長

研究者番号：00572554

浅岡 忠史 (ASAOKA, Tadafumi)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60528470

江口 英利 (EGUCHI, Hidetoshi)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90542118