

令和元年6月3日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02670

研究課題名(和文) がん不均一性メカニズム解明に基づいた難治性癌の先進的治療開発

研究課題名(英文) Development of advanced therapy targeting tumor heterogeneity in refractory cancers

研究代表者

田中 真二 (TANAKA, Shinji)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、幹細胞可視化システムによる難治性癌の不均一性分子基盤解析と、その臨床応用を目指した先進的治療開発という二つの視点の特徴とする。

幹細胞可視化システムを用いた解析の結果、クロマチン動的変動の不均一性によって癌幹細胞転移能が制御されていることを見出し、生体内治療抵抗性が誘導されることを特異的マウスモデルにて明らかにした。ゲノム編集技術を用いてクロマチン・ヒストン制御異常を解析し、肝癌ARID2変異、膵癌KDM6A変異、膵神経内分泌腫瘍DAXX変異、胃癌PRMT6異常などの難治性メカニズムを解明し、サブタイプ特異的治療の開発へと展開している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、癌難治性克服におけるクロマチン・ヒストン制御の重要性を明らかにしたことである。高効率のゲノム編集技術の開発により、クロマチン・ヒストン異常のサブタイプ機序を解明しただけでなく、サブタイプ特異的治療も同定しており、予定以上の成果が得られた。さらに臨床検体の解析により新しい分子免疫サブタイプ分類を提唱し、新たな多重ゲノム編集技術の開発にも着手している。免疫正常モデルを用いたサブタイプ・パネルを構築し、どのサブタイプに対して、どのような組み合わせで、どのタイミングが最適であるかを明確にして、免疫複合治療への応用を進めている。

研究成果の概要(英文)：Heterogeneity is one of the essential hallmarks of malignancies. Our stemness-visualization system revealed that epigenetic heterogeneity in chromosomal dynamics and histone modifications can regulate in vitro and in vivo intractability of cancers. Using genome editing technology, we elucidated the biological role and clinical significance of ARID2 chromatin remodeling factor in hepatocellular carcinoma (J Hepatol 2017), DAXX heterochromatin regulator in pancreatic tumor (Endocr Relat Cancer 2018), KDM6A histone modifier in pancreatic cancer (Int J Cancer 2019), and PRMT6 histone arginine methylase in gastric cancer (Carcinogenesis 2019). Identification of molecular subtypes is expected to realize the precise medicine based on the subtype-specific molecules and immune microenvironments (EBioMedicine 2019). Development of multiplex genome editing system can design the actionable strategy and revolutionize advanced therapy targeting tumor heterogeneity in refractory cancers.

研究分野：消化器外科学、分子腫瘍医学

キーワード：癌 幹細胞 ゲノム編集技術 クロマチン動的変動 クロマチン再構築 ヒストン修飾 分子サブタイプ
ブ トランスレーショナルリサーチ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者は手術臨床検体の解析から新規遺伝子群を同定し、分子標的治療の開発によって前臨床・臨床試験を進めている(*Nat Med* 1997, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, *J Clin Invest* 1996, 1998, 1999, *Gastroenterology* 1998, 2002, 2003, 2004, *J Clin Oncol* 2004, *J Natl Cancer Inst* 2006, *J Hepatol* 2010, *Hepatology* 2011, 2013, *Genome Res* 2015)。新学術領域研究(計画研究代表者)、基盤研究(A)(研究代表者)により、難治性癌の中にプロテアソーム活性に依存しない癌幹細胞が内在することを見出し、この特性を可視化することにより癌幹細胞の動態をリアルタイムに捉えることに世界で初めて成功した。癌幹細胞の非対称性分裂を機能面から可視化した例は今までにない(特許出願)が、がん不均一性と難治性機序を解明する先駆的システムを開発した(*Gastroenterology* 2012, *Hepatology* 2013)。さらに本システムのトランスジェニックマウスを作成しており、これらの画期的成果を基盤として本研究課題を推進する。

2. 研究の目的

本研究は、幹細胞可視化システムによる難治性癌の不均一性分子基盤解析と、その臨床応用を目指した先進的治療開発という二つの視点の特徴とする。

(1)癌幹細胞可視化システムによる不均一性メカニズム解析

消化器癌の可視化癌幹細胞と、非対称性分裂によって生まれた非癌幹細胞を対比し、クロマチン変動による不均一性遺伝子発現機序を解析する。ゲノム編集によりクロマチン制御遺伝子を改変して不均一性変化を解析し、薬剤スクリーニングにより特異的阻害剤を同定する。さらに消化器癌の手術検体の解析により、臨床病理学的意義を検証する。

(2)特異的マウスモデルを用いた先進的治療の開発

申請者が作成した癌幹細胞可視化マウスを用いて、膵癌、肝癌、スキルス胃癌などの発癌および癌進展課程における癌幹細胞の挙動を解析する。当研究室では世界初のスキルス胃癌マウスモデルを開発しており、幹細胞性胃癌細胞に対する特異的阻害剤を同定し、前臨床試験によって検証する。研究(1)により同定したクロマチン変動と不均一性遺伝子発現を生体内で検証する。

3. 研究の方法

幹細胞可視化システムの利点は、可視化により癌幹細胞と非癌幹細胞を容易に判別でき、癌幹細胞に対する薬剤効果を即時的にモニタリングできること、培養細胞のみならず“生体内”における癌幹細胞の局在、維持および逸脱過程が、蛍光イメージングによりリアルタイムに生きたまま分析できることである。本研究では膵癌、肝癌、スキルス胃癌など難治性癌幹細胞の分子基盤を解明し、遺伝子改変マウス開発による生体内における治療開発、および臨床検体を用いた実践的解析という二重検証システムによって、実臨床に直結した戦略的手法を特徴とする。

4. 研究成果

(1)癌幹細胞可視化システムによる不均一性メカニズム解析

幹細胞可視化システムを用いた解析の結果、クロマチン動的変動の不均一性により癌幹細胞転移能が制御されていることを見出し(*PloS One* 2016)、クロマチン・ヒストン制御異常を解明するため Crisp/Cas9 ゲノム編集法による解析を進めた。クロマチン再構築複合体 SWI/SNF サブユニット ARID2 の変異肝癌は、全例が術後早期再発をきたす最も予後不良なサブタイプとして報告されている。我々は、ARID2 を欠損したヒト肝癌細胞をゲノム編集にて作製し、高い造腫瘍性を獲得すること、DNA 修復異常を起こすことを明らかにした。肝癌臨床検体の解析により、ARID2 変異症例が高頻度突然変異を呈することを明らかにした。腫瘍変異負荷は免疫チェックポイント阻害剤の効果と相関性も指摘されており、サブタイプ特異的治療を示す重要な成果が得られた(*J Hepatol* 2017)。近年、SWI/SNF ファミリー ARID1A (卵巣癌)、PBRM1 (腎癌) の変異が免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなるという臨床報告が相次いで発表されており、本研究の先駆性が証明されている。ヘテロクロマチン形成を制御する DAXX は脳神経内分泌腫瘍 PNET の特異的変異遺伝子として報告されたが、分子生物学的意義を解明するためゲノム編集技術を用いて DAXX 欠失ヒト PNET 細胞を作成した。その結果、幹細胞遺伝子プロモーター領域のヒストン H3.3 メチル化を介した発現制御機序が破綻し、癌幹細胞性・造腫瘍性を惹起することを見出した。臨床検体を用いた解析では DAXX 欠損と幹細胞因子発現が相関し、有意に無再発生存率の低下を認めた(*Endocr Relat Cancer* 2018)。ヒストン修飾因子 KDM6A は予後不良膵癌に特徴的な変異遺伝子として報告されており、我々はゲノム編集技術を用いて KDM6A 欠失ヒト膵癌細胞を作成し、ヒストンアセチル化酵素 p300 による癌抑制遺伝子の阻害機序(COMPASS 複合体)が破綻して癌幹細胞性・造腫瘍性を惹起すること、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC 阻害剤が特異的に著効することを見出し、サブタイプ特異的治療の可能性を明らかにした(*Int J Cancer* 2019)。さらにレンチウイルスベクターを用いた高効率ゲノム編集技術を新たに開発し、肝癌におけるロイシン欠乏性オートファジー因子 DEPDC5(*Sci Rep* 2018)、胃癌におけるヒストン修飾因子 PRMT6(*Carcinogenesis* 2019)など新規遺伝子異常メカニズムを解明し、分子サブタイプ特異的治療の開発へと展開している。

(2)特異的マウスモデルを用いた先進的治療の開発

申請者が作成した癌幹細胞可視化マウスを用いて、膵癌の発癌課程において特異的な酵素活性化

が必要であることを見出した(*Sci Rep* 2016)。当研究室で開発したスキルス胃癌マウスから胃癌幹細胞を単離して、特異的阻害剤をスクリーニングし、前臨床試験により有意な腫瘍抑制効果を示すことを証明した(*Br J Cancer* 2018)。抗血管新生治療の抵抗性機序を解明するため、ヒト肝癌細胞株の移植継代マウスを用いて、12クール治療による長期耐性獲得モデルを開発した。その結果、DNA 脱メチル化およびヒストン H3 活性型修飾を伴うクロマチン動的変動によって癌幹細胞性を獲得し、生体内治療抵抗性となることを見出し、肝癌臨床検体の検証によって抗血管新生治療の新規バイオマーカーとなることを明らかにした(*Mol Cancer Ther* 2017)。近年、メタボリック症候群症例に合併する非ウイルス性肝癌が急増している。我々は遺伝性肥満マウスを用いた NASH 肝癌モデルと、ヒトメタボリック肝癌症例の cross-species unsupervised transcriptome 解析を行い、共通して高発現する遺伝子群を同定した。その結果、FABP4 遺伝子がメタボリックサブタイプの癌部特異的に高発現すること、二重蛍光免疫染色解析により FABP4 は腫瘍内肝星細胞特異的に発現することを明らかとした。FABP4 導入によって肝星細胞内の NF- κ B 経路が活性化し、炎症性サイトカインの発現上昇に伴い、マクロファージ遊走を惹起した。別コホート臨床検体の validation 解析により、NASH 肝癌では腫瘍内肝星細胞に有意な FABP4 高発現を認め、メタボリック因子の重複により段階的に FABP4 が発現することが明らかとなった。FABP4 特異的阻害剤も開発も進んでおり、サブタイプ特異的バイオマーカーのみならず、標的治療や予防医療への展開が示唆された(*Am J Pathol* 2018)。また肝癌臨床検体および public database を用いて genome, transcriptome, methylome を含む統合ゲノム解析を施行した結果、TP53 変異があり、幹細胞性、染色体不安定性を呈する予後不良群 (MS1)、CTNNB1 変異があり、DNA メチル化レベルが高い群 (MS2)、肥満や糖尿病などメタボリック症候群と関連が強い群 (MS3) の 3 群に分類されることを明らかにした。さらに計算論的手法である CIBERSORT により免疫細胞成分を解析すると、MS1 では抑制性 T 細胞 (Treg) が集簇すること、MS2 では癌免疫が強く抑制されていること、MS3 には炎症反応が強く、免疫チェックポイント経路活性化群が存在することを見出した(*EBioMedicine* 2019)。

さらに膵癌、胃癌、大腸癌などの分子免疫サブタイプ解析を進め、新しい免疫チェックポイント経路の活性化群が存在する可能性を見出している。新たな多重ゲノム編集技術の開発にも着手しており、免疫正常モデルを用いたサブタイプ解析によって、免疫複合治療応用へと展開している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 36 件) 全て査読あり

Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S. Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine (Lancet)*, 2019; 40:457-470.

doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.058

Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S. Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality. *International Journal of Cancer*, 2019;145(1): 192-205. doi: 10.1002/ijc.32072.

Okuno K, Akiyama Y, Shimada S, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Yamaoka S, Kojima K, Tanaka S. Asymmetric dimethylation at histone H3 arginine 2 by PRMT6 in gastric cancer progression. *Carcinogenesis*, 2019;40(1):15-26. doi: 10.1093/carcin/bgy147

Fukamachi H, Kim S-K, Koh J, Lee HS, Sasaki Y, Yamashita K, Nishikawaji T, Shimada S, Akiyama Y, Byeon SJ, Bae DH, Okuno K, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Kawachi H, Tuchiya K, Kojima K, Tokino T, Eishi Y, Kim YS, Kim WH, Yuasa Y, Tanaka S. A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019;38(1):127. doi: 10.1186/s13046-019-1121-3

Ishikawa Y, Ban D, Matsumura S, Watanabe S, Akahoshi K, Ono H, Mitsunori Y, Ochiai T, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. The splenic artery as a simple landmark for difficulty in laparoscopic distal pancreatectomy. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 2019;12(1):81-87 doi. 10.1111/ases.12485

Shimada S, Tanaka S. A new era for understanding genetic evolution of multistep carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology*, in press. doi: 10.1007/s00535-019-01576-8.

Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M. Downregulated pancreas beta cells genes decide poor prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Annals of Surgery*, in press. doi:10.1097/SLA.0000000000002911

Liu B, Kudo A, Kinowaki Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Akashi T, Tanabe M. A simple and practical index predicting the prognoses of the patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Journal of Gastroenterology*, in press. doi:10.1007/s00535-019-01570-0

Akahoshi K, Ban D, Kuboki R, Oba A, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. Orotate phosphoribosyltransferase as a predictor of benefit from S-1 adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, in press. doi:10.1111/jgh.14477

Yoshino J, Ban D, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. The clinical

- implications of peripancreatic fluid collection after distal pancreatectomy. *World Journal of Surgery*, in press. doi. 10.1007/s00268-019-05009-8
- Tanaka S. Precision medicine based on surgical oncology in the era of genome-scale analysis and genome editing technology. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 2018;2:106-115. doi: 10.1002/ags3.12059.
- Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Nagasaki H, Fukamachi H, Yuasa Y, Tanaka S. Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models. *British Journal of Cancer*, 2018; 118(7):972-984. doi:10.1038/s41416-018-0008-y
- Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Suganami S, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S. FABP4 overexpression in intratumoral hepatic stellate cells within hepatocellular carcinoma with metabolic risk factors. *American Journal of Pathology*, 2018;188(5):1213-1224. doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.01.012
- Mizuno Y, Shimada S, Akiyama Y, Watanabe S, Aida T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S. DEPDC5 deficiency contributes to resistance to leucine starvation via p62 accumulation in hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*, 2018; 8:106. doi:10.1038/s41598-017-18323-9
- Ueda H, Akiyama Y, Shimada S, Serizawa M, Mogushi K, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S. Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*, 2018;25(6):619-631. doi. 10.1530/ERC-17-0328
- Mizuno Y, Kudo A, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Akashi T, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M. Sunitinib reduces pancreatic NET-G3 tumor as defined by WHO 2017 classification. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018;144(6):1155-1163. doi:10.1007/s00432-018-2636-2
- Akahoshi K, Ono H, Akasu M, Ban D, Kudo A, Atsuko Konta A, Tanaka S, Tanabe M. Rapid growth speed of cysts can predict malignant intraductal mucinous papillary neoplasms. *Journal of Surgical Research*, 2018;231(11):195-200. doi. 10.1016/j.jss.2018.05.056
- Tamari K, Konno M, Asai A, Koseki J, Hayashi K, Kawamoto K, Murai N, Matsufuji S, Isohashi F, Satoh T, Gotoh N, Tanaka S, Doki Y, Mori M, Ogawa K, Ishii H. Polyamine flux suppresses histone lysine demethylases and enhances ID1 expression in cancer stem cells. *Cell Death Discovery*, 2018;4:104. doi: 10.1038/s41420-018-0117-7
- Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S. ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Hepatology*, 2017;66(5):942-951. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.026.
- Ohata Y, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Nakao K, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Tanaka S. Acquired resistance with epigenetic alterations under long-term anti-angiogenic therapy for hepatocellular carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2017;16(6):1155-1165. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0728.
- 21 Oba A, Kudo A, Kishino M, Akashi T, Katsuta E, Akahoshi E, Iwao Y, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Eishi Y, Tateishi U, Tanabe M. A simple morphological classification to estimate the malignant potential of pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Gastroenterology*, 2017;52(10):1140-1146. doi: 10.1007/s00535-017-1349-7.
- 22 Ueda H, Ban D, Kudo A, Ochiai T, Tanaka S, Tanabe M. Refractory long-term cholangitis after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *World Journal of Surgery*, 2017;41(7):1882-1889. doi: 10.1007/s00268-017-3912-z.
- 23 Akahoshi K, Ochiai T, Takaoka A, Kitamura T, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. Emergency cholecystectomy for patients on antiplatelet therapy. *American Surgeon*. 2017;83(5):486-490.
- 24 Ishikawa Y, Ban D, Matsumura S, Mitsunori Y, Ochiai T, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. Surgical pitfalls of jejunal vein anatomy in pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*, 2017;24(7):394-400. doi: 10.1002/jhbp.451.
- 25 Tanaka S. Molecular pathogenesis and targeted therapy of pancreatic cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2016; 23:197-205. doi: 10.1245/s10434-015-4463-x.
- 26 Ito H, Tanaka S, Akiyama Y, Shimada S, Adikrisna R, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M. Dominant expression of DCLK1 in human pancreatic cancer stem cells accelerates tumor invasion and metastasis. *PlosOne*, 2016; 11: e0146564. doi:10.1371/journal.pone.0146564.
- 27 Furuyama T, Tanaka S, Shimada S, Akiyama Y, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H, Arii S, Kawaguchi Y, Tanabe M. Proteasome activity is required for the initiation of precancerous pancreatic lesions. *Scientific Reports*, 2016; 6:27044. doi: 10.1038/srep27044.
- 28 Watanabe Y, Honda S, Konishi A, Satoko Arakawa S, Murohashi M, Yamaguchi H, Torii S, Tanabe M, Tanaka S, Warabi E, Shimizu S. Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Nature*

- Communications*, 2016; 7:13508. doi: 10.1038/ncomms13508.
- 29 Munakata K, Uemura M, Tanaka S, Kawai K, Kitahara T, Miyo M, Kano Y, Nishikawa S, Fukusumi T, Takahashi Y, Hata T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikenaga M, Kato T, Murata K, Carethers JM, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Cancer stem-like properties in colorectal cancer cells with low proteasome activity. *Clinical Cancer Research*, 2016; 22:5277-5286. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1945.
- 30 Katsuta E, Tanaka S, Mogushi K, Shimada S, Akiyama Y, Aihara A, Matsumura S, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H, Tanaka H, Nakayama K, Arii S, Tanabe M. CD73 as a therapeutic target for pancreatic neuroendocrine tumor stem cells. *International Journal of Oncology*, 2016; 48:657-69. doi: 10.3892/ijo.2015.3299.
- 31 Akahoshi K, Tanaka S, Mogushi K, Shimada S, Matsumura S, Akiyama Y, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. Expression of connective tissue growth factor in the livers of non-viral hepatocellular carcinoma patients with metabolic risk factors. *Journal of Gastroenterology*, 2016; 51:910-22. doi: 10.1007/s00535-015-1159-8.
- 32 Akiyama Y, Koda Y, Byeon S, Shimada S, Nishikawaji T, Sakamoto A, Chen Y, Kojima K, Kawano T, Eishi Y, Deng D, Kim WH, Zhu WG, Yuasa Y, Tanaka S. Reduced expression of SET7/9, a histone mono-methyltransferase, is associated with gastric cancer progression. *Oncotarget*, 2016;7:3966-83. doi: 10.18632/oncotarget.6681.
- 33 Nishikawaji T, Akiyama Y, Shimada S, Kojima K, Kawano T, Eishi Y, Yuasa Y, Tanaka S. Overexpression of histone methyltransferase SETDB2 acts an oncogene in gastric cancer. *Oncotarget*, 2016;7:67251-67265. doi: 10.18632/oncotarget.11625.
- 34 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Sayuri Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *Journal of Gastroenterology*, 2016; 51:473-86. doi: 10.1007/s00535-015-1126-4.
- 35 Yamada N, Yasui K, Dohi O, Gen Y, Tomie A, Kitaichi T, Iwai N, Mitsuyoshi H, Sumida Y, Moriguchi M, Yamaguchi K, Nishikawa T, Umemura A, Naito Y, Tanaka S, Arii S, Itoh Y. Genome-wide DNA methylation analysis in hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 2016;35:2228-36. doi:10.3892/or.2016.4619.
- 36 Furuyama T, Kudo A, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Tanaka S, Tanabe M. Preoperative direct bilirubin to prothrombin time ratio index to prevent liver failure after minor hepatectomy. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*, 2016;23:763-770. doi: 10.1002/jhbp.400.

〔学会発表〕(計16件)

田中真二, 小川佳宏, 田邊稔. ワークショップ:代謝関連肝癌の特異的バイオマーカーおよび治療標的の同定. 第22回日本肝臓学会大会, 2018年11月2日, 神戸

田中真二, 水野裕貴, 田邊稔. ワークショップ:肝癌の予後不良サブタイプの同定とゲノム編集による治療戦略. 第16回日本消化器外科学会大会, 2018年11月1日, 神戸

田中真二. シンポジウム指定講演:肝臓外科からみた代謝関連肝癌の分子機序と治療戦略. 第39回日本肥満学会, 2018年10月7日, 神戸

Shinji Tanaka. Molecular target therapy for liver cancer under precision medicine (Invited Lecture). 77th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, 2018年9月28日, 大阪

田中真二, 大庭篤志, 島田周, 秋山好光, 小川康介, 小野宏晃, 光法雄介, 伴大輔, 工藤篤, 田邊稔. ワークショップ:肝細胞癌における高頻度変異および特異的免疫サブタイプの解明と免疫 precision medicine への展開. 第73回日本消化器外科学会総会, 2018年7月12日, 鹿児島

Shinji Tanaka. Symposium: Precision medicine for HCC and pancreatic cancer (Invited Lecture). The 7th International Forum of The Japanese Society of Gastroenterology Jointly with the 12th International Symposium on ALPD and Cirrhosis. 2018年4月19日, 東京

田中真二, 大庭篤志, 島田周, 秋山好光, 小川康介, 小野宏晃, 光法雄介, 伴大輔, 工藤篤, 有井滋樹, 田邊稔. ワークショップ:肝がん難治性サブタイプのゲノム編集解析とプレジジョン・メディシンによる治療戦略. 第56回日本癌治療学会学術集会, 2017年10月21日, 横浜

田中真二, 大畠慶映, 田邊稔. ワークショップ:生体内における治療抵抗性獲得メカニズム解明と高度進行肝癌への臨床応用. 第15回日本消化器外科学会大会, 2017年10月14日, 福岡

田中真二, 大庭篤志, 小川康介, 小野宏晃, 光法雄介, 伴大輔, 工藤篤, 有井滋樹, 田邊稔. ワークショップ指定演者:プレジジョン・メディシンによる肝細胞癌の予後予測と治療展開. 第73回日本消化器外科学会総会, 2017年7月22日, 金沢

田中真二, 島田周, 秋山好光, 松村聡, 光法雄介, 藍原有弘, 落合高德, 伴大輔, 工藤篤, 有井滋樹, 田邊稔. シンポジウム:肝胆膵がんの分子サブタイプと治療抵抗性解析による precision medicine の展開. 第117回日本外科学会定期学術集会, 2017年4月27日, 横浜

田中真二, 大畠慶映, 田邊稔. ワークショップ:肝癌分子標的薬の生体内感受性バイオマーカー探索と臨床展開. 第14回日本消化器外科学会大会, 2016年11月4日, 神戸

田中真二、島田周、秋山好光. 癌幹細胞のエピジェネティック変化と転移性および治療抵抗性獲得機序. 第75回日本癌学会総会, 2016年10月6日、横浜

田中真二、伊藤浩光、古山貴基、藍原有弘、松村聡、光法雄介、伴大輔、落合高德、工藤篤、田邊稔. シンポジウム: 肝胆膵がん個別化分類に基づいた癌幹細胞の治療抵抗性機序の解明と治療展開. 第72回日本消化器外科学会総会, 2016年7月15日、徳島

田中真二、佐藤公太、田邊稔. シンポジウム: 肝がん個別化分類に基づいた生体内バイオマーカーの同定による新規分子標的治療の開発と臨床展開. 第52回日本肝臓学会総会, 2016年5月19日、幕張

田中真二、藍原有弘、田邊稔. シンポジウム: 肝癌の幹細胞性解析とゲノム編集技術を用いた治療応用. 第102回日本消化器病学会総会, 2016年4月23日、東京

田中真二、島田周、古山貴基、大庭篤志、茂櫛薫、秋山好光、水野裕貴、小川康介、深町博史、伊藤浩光、光法雄介、松村聡、藍原有弘、伴大輔、落合高德、工藤篤、川口義弥、田邊稔. シンポジウム: 臨床検体のゲノム解析に基づいた遺伝子改変およびゲノム編集技術の臨床応用. 第116回日本外科学会定期学術集会, 2016年4月16日、大阪

〔図書〕(計2件)

Tanaka S. Molecular analysis for therapeutic targets of pancreatic cancer. in *Molecular diagnosis and targeting for thoracic and gastrointestinal malignancy*, ed. Shimada Y, Yanaga K. Springer, (Singapore), p127-144, 2018. doi: 10.1007/978-981-10-6469-2_8.

Tanaka S. Cancer stem cells as therapeutic targets. in *Human Stem Cell Toxicity*, ed. Sherley JL. Royal Society of Chemistry (London), p280-294, 2016. doi: 10.1039/9781782626787-00280.

〔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

<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 森 正樹

ローマ字氏名: MORI, Masaki

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 大学院医学研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70190999

研究分担者氏名: 秋山 好光

ローマ字氏名: AKIYAMA, Yoshimitsu

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 大学院医歯学総合研究科

職名: 講師

研究者番号(8桁): 80262187

研究分担者氏名: 深町 博史

ローマ字氏名: FUKAMACHI, Hiroshi

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 大学院医歯学総合研究科

職名: 講師

研究者番号(8桁): 70134450

研究分担者氏名: 島田 周

ローマ字氏名: SHIMADA, Shu

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 大学院医歯学総合研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 20609705

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。