

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04287

研究課題名(和文) 膵胆道癌の新規血清マーカー探索及び癌微小環境蛋白の網羅的Secretome解析

研究課題名(英文) Identification of biomarkers for biliary tract cancer by proteomic approaches

研究代表者

宮崎 勝 (Miyazaki, Masaru)

国際医療福祉大学・大学病院・教授

研究者番号：70166156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌3症例の術前後血清をTandem Mass TagsとMSにて同定された血清蛋白の比較から補体因子であるC4BPAが同定された。C4BPA値を膵癌と膵炎・健康人や他癌種との比較で、膵癌で有意な上昇を認めた。さらに膵癌切除標本中ではC4BPAは膵癌間質へ発現していた。次に、術前胆道癌、良性胆道疾患、健康者血清を用い、ClinProtTM Systemでマーカー探索を行うと、胆道癌で上昇する蛋白としてthrombin light chainを見出した。胆道癌術前術後3症例の血清を用いて、術前高値である血清中のエクソソーム内の蛋白としてThrombospondin-1を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々なproteomicsの手技を用いた血清蛋白の網羅的解析から見出された候補蛋白の同定を行った。これらの値を測定することで、既存の血清腫瘍マーカーや画像による早期診断の困難な代表的疾患である、膵胆道癌の早期診断に結びつく可能性があり、社会的意義のある研究であったと考える。今後の重要な課題であるこれらの蛋白の血清発現量を高感度に測定する検査系を構築することで、臨床応用の可能性がより高まると考える。

研究成果の概要(英文)：Using TMT labelling and LC-MS/MS, we performed comparative analyses of pre- and postoperative sera from pancreatic cancer (PDAC) patients to identify specific serum biomarkers for PDAC. C4b-binding protein a-chain (C4BPA) was identified, and serum C4BPA levels in patients with PDAC were significantly higher than those in healthy controls as well as in patients with pancreatitis and other malignancies including biliary tract cancers (BTC) ($P < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) was 0.860 for C4BPA, 0.846 for CA19-9 in PDAC vs non-cancer individuals. Next, we identified novel biomarkers in BTC using the ClinProtTM system. We developed an enzyme immunoassay for a 4204 Da peptide identified as thrombin light chain. Serum thrombin light chain was measured by the ELISA, and its levels were significantly greater in BTC than in benign biliary disease and healthy controls ($P < 0.001$). The sandwich ELISA is useful for measurement of serum thrombin light chain levels in clinical setting.

研究分野：消化器外科

キーワード：胆道癌 バイオマーカー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、proteomics の機器・技術の革新的進歩により様々な手法が cancer biomarker discovery に応用され、特に定量性の精度が向上し期待されている。一方で、癌細胞とその周囲環境の相互作用、特に膵癌においては、desmoplastic reaction と呼ばれるその豊富な ECM を基盤とした間質成分、cancer associated fibroblast (CAFs), pancreatic stellate cells や Macrophage をはじめとする immune cells 等の癌周囲微小環境の関与による癌進展形式の mechanism が解明されつつある。

元来の報告では、数多くの癌周囲の stroma components は主に癌細胞の増殖、浸潤に supportive に働くことが示唆され、近年、癌治療 target として間質量を減少させる Stroma depletion approach (Neesse A et al., *Gut* 2015)による癌進展抑制や drug delivery の効率向上により chemo-reagent の効果を増強させる試みがなされている(Olive KP et al., *Science* 2009)。ところが、Rhim らの報告によると、Sonic Hedgehog (SHH) signal の活性を抑制することで持続的に stroma volume を減少させた結果、drug delivery の効率は上げたものの、tumor-derived angiogenesis を誘導することで、結果的には肝転移を促進させることから、間質の増生は tumor suppressive に働くという新たな概念を発表した(Rhim AD et al., *Cancer Cell* 2014)。期を同じくして、SHH signal を抑制する smoothed inhibitor と gemcitabine の combination についての randomized clinical trial が行われたが、同様に、むしろ患者予後の短縮が認められ、臨床試験が中断された (Lou KJ et al., *Stromal uncertainties in pancreatic cancer SciBX* 2014)。最近、我々は膵癌と stroma volume/micro vessel density(MVD)の関連を実際の膵癌切除標本から解析し、少ない stroma volume および高い MVD が有意に患者の予後不良因子であることを見出した(Low stromal area and high stromal microvessel density predict poor prognosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2016)。これらの結果と最新の知見から、癌微小環境の役割は、tumor promoting に働くという既存の概念を超え、tumor suppressive にも作用し、両者の均衡をバランス良く制御しながら進展していくと考えられる。これらの背景を加味しながら、膵胆道癌のバイオマーカーを探索することが、重要であると考えられる。

我々はこれまで種々の Proteomics の手技 (2次元電気泳動、SELDI-TOF MS 等) を用い、組織、血清中の蛋白発現を比較解析し、肝胆膵疾患に対する診断・予後および治療に関連する新規腫瘍関連因子の同定を行ってきた (*J Surg Res* 2012, *Oncogene* 2008, *Hepatology* 2008, *Ann Surg Oncol* 2008)。さらに、血清中のリン酸化蛋白の存在量を網羅的に測定することで、新規血清膵癌マーカーの同定を行ってきた。(*Br J Cancer* 2010)。

2. 研究の目的

そこで本研究では、膵胆道癌患者の術前術後の血清中蛋白発現 profile を比較し、術前血清中で高発現している蛋白に注目し、膵胆道癌の initiation (早期診断) や progression (癌進展度診断) に深く関わる蛋白を見出し、その蛋白発現を血清中、組織 (特に癌周囲環境) からの分泌因子に焦点を置き、候補蛋白の biomarker としての機能・役割を解明し、臨床学的意義を追求することを目的とした。SILAC/Click chemistry の手技を用いた Secretome 解析により、膵胆道癌細胞株から培養液中に分泌される蛋白に着目し、同定された蛋白に関連する膵胆道癌の進展機序に重要な autocrine/paracrine 分泌因子の解明を行い、膵胆道癌の早期・進展診断マーカーを探索することを目的とした。

3. 研究の方法

早期・癌進展度診断マーカーとしての臨床応用を現実的なものとするためには、最終的には候補蛋白の ELISA 等の普遍的かつ汎用性のある測定系を樹立することが重要と考える。

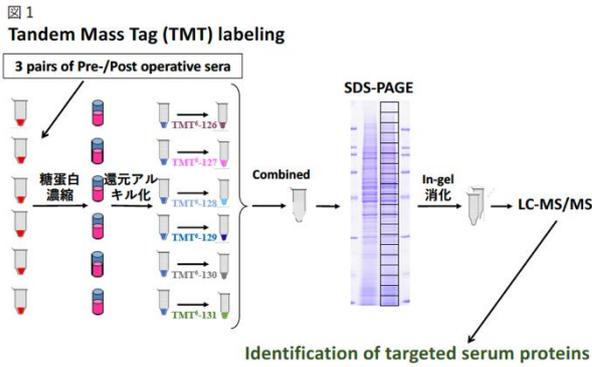
1) まず、膵・胆道癌患者の術前術後血清中蛋白を Tandem Mass Tags (TMT) labeling および LC-MS/MS と ClinProt™ System を用いた網羅的な protein profiling 解析を行い比較検討、それぞれ膵・胆道癌特異的血清 biomarker の同定を試みる。次に、candidate protein に対する特異的 ELISA 系を樹立し、術前後血清 Sample 数を増やし Validation を行った後、さらに術前膵・胆道癌血清 Sample 数を増やし、健常人・炎症性疾患・他の消化器癌との比較を行うことで、早期診断および疾患特異的診断における血清 biomarker としての評価を行う。

2) 同定された candidate protein の組織発現の評価 (免疫染色) と臨床病理学的因子との相関を解析し、その臨床学的意義を解明する。

3) 最後に、癌周囲環境に焦点を置いた視点から、SILAC 及び Click chemistry の手技を用いた Secretome 解析により、同定蛋白に関連する膵胆道癌の進展機序に重要な autocrine/paracrine 分泌因子の解明を行うことで、癌細胞のみならず周囲環境との crosstalk により生成分泌される因子に注目することで、血清中に上昇する候補蛋白の mechanism の解明に迫る。

4. 研究成果

1-1) Tandem Mass Tags (TMT) labeling、LC-MS/MS を用いた膵癌特異的血清 protein の同定

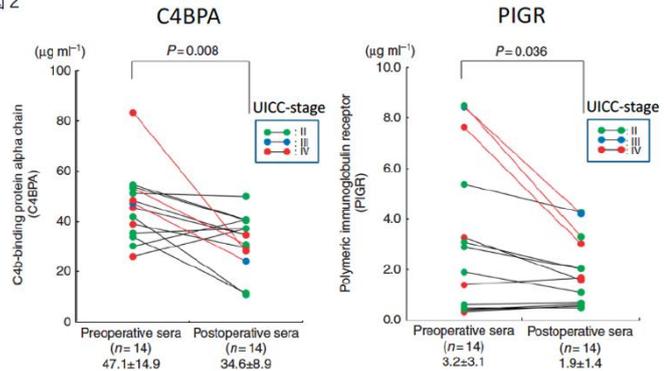


浸潤性膵管癌 3 症例の術前術後血清を TMT で labeling し、LC-MS/MS にて同定 (図 1) された 302 種類の血清蛋白の profile 比較から、術前：術後 peak 比が 2 倍以上を示した蛋白が 20 種類 pick up され、その中、それぞれの蛋白の ELISA kit を用いて血清中の蛋白発現量を測定すると、術前術後症例を 14 例と増やし検証したところ、膵癌特異的血清蛋白として C4b-binding protein alpha chain (C4BPA) と polymeric immunoglobulin

receptor (PIGR) が術前の方が術後と比較し有意に高値である血清中蛋白として選別された (図 2)。

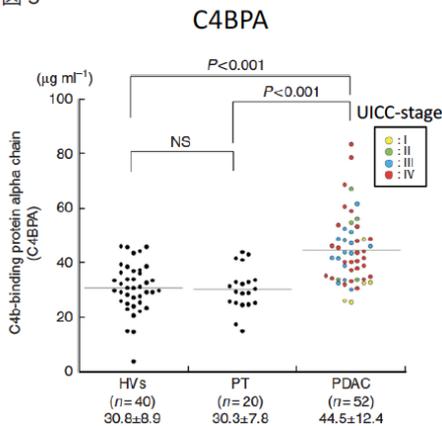
そこで、新規膵癌血清バイオマーカーとしての可能性を模索するため、血清 C4BPA 値および血清 PIGR 値を膵癌と膵炎および他癌種との比較を行ったところ、健康人・膵炎・膵癌 sample 間において、C4BPA 値では健康人や膵炎患者の血清中発現量と比較し、膵癌で有意に上昇し、健康人と膵炎間で差は認めなかった (図 3)。既存の血清マーカーである CA19-9, CEA との診断能としての比較では、AUC 値は C4BPA: 0.860、CA19-9: 0.846、CEA: 0.765 と C4BPA 値は診断能に優れ、さらに他種の癌 (胃癌、

図 2



大腸癌、肝癌、胆道癌) それぞれ 20 例ずつと、膵癌 66 例の血清中 C4BPA 値との比較においても、他癌種と比較し膵癌での血清中 C4BPA 値の有意な上昇が認められた。これらの結果から、glycoproteomics の手法により同定された、血清 C4BPA は膵癌の新規 biomarker になる可能性が示唆された。

図 3



膵癌 66 例の血清中 C4BPA 値との比較において、他癌種と比較し膵癌での血清中 C4BPA 値の有意な上昇が認められた。これらの結果から、glycoproteomics の手法により同定された、血清 C4BPA は膵癌の新規 biomarker になる可能性が示唆された。

1-2) ClinProt™ System を用いた胆道癌血清バイオマーカーの探索

治癒切除を施行された術前胆道癌 (BTC) 患者、良性胆道疾患患者、健康者血清検体を用い、ClinProt™ System (Bruker Daltonics 社) で新たな腫瘍マーカーの探索を行った結果、thrombin light chain を見出した。

Thrombin light chain は胃癌や B 型肝炎細胞癌において、有意に増加していることが報告されている。このように様々な癌において thrombin light chain の診断的意義が報告されているが、それぞれ独自の方法で測定されているため、客観的な比較が困難である。そこで、thrombin light chain の N 末端側に対する抗体を作出し、検査で一般的に用いられている sandwich ELISA を用いた thrombin light chain 測定系構築を行った。

健康者、良性胆道疾患患者、胆道癌患者で、それぞれ 127.6 ± 16.0 ng/mL、 128.6 ± 17.4 ng/mL、 176.5 ± 47.2 ng/mL であり、健康者と良性胆道疾患患者の間には有意な違いはみられなかったが、健康者及び良性胆道疾患患者に対して胆道癌患者では $p<0.001$ と有意な違いがみられた (図 4)。さらに、血清 thrombin light chain の診断能として、非胆道癌患者 (健康者及び良性胆道疾患患者: non BTC) に対する胆道癌患者の ROC 分析を行った。血清 thrombin light chain、CA19-9 及び CEA の ROC 曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 0.762、0.739、0.601 であった (図 5)。さらに、早期胆道癌 (stage I+II) 患者にお

図 4

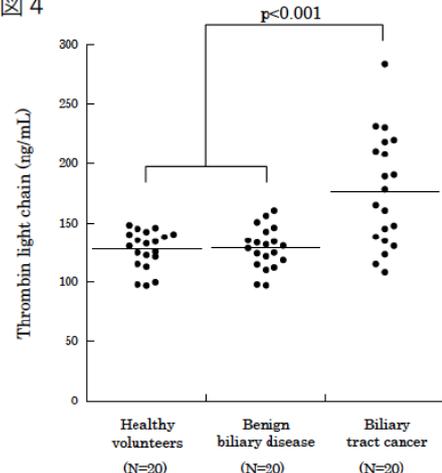
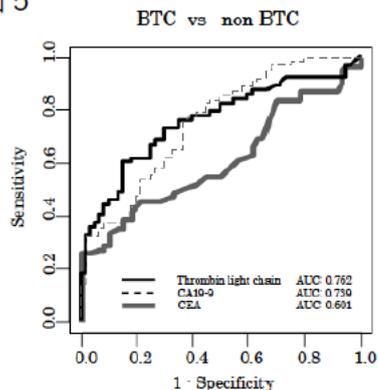


図 5



いて、健常者の血清 thrombin light chain の平均+2SD からカットオフ値を 159.6 ng/mL とすると、stage I、II でそれぞれ 50% の陽性を確認した。今後、症例数を増やし臨床応用や血清 thrombin light chain 値の臨床病理学的意義について解析していく。

1-3) 血清中エクソソーム解析による新規胆道癌バイオマーカーの探索

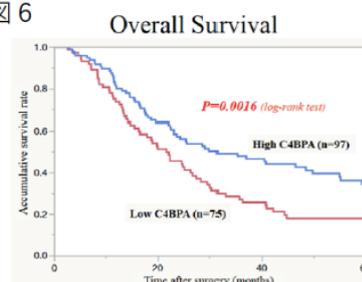
胆道癌術前術後 3 症例の血清を用いて、胆道癌術後より術前に高値である血清中のエクソソーム内の蛋白を網羅的に探索し同定を試みる。さらに同定されたエクソソーム中の候補蛋白について、validation set により sample 数を増やし発現量の測定を行い、新規胆道癌バイオ

マーカーの探索を行う。現在、網羅的解析から得られた preliminary な data として、胆道癌マーカーとして Thrombospondin-1 が術前により高値であることが分かった。これらのデータを元に、今後、胆道癌の癌周囲環境下の Thrombospondin-1 の役割について検討する予定である。

2) 膵癌組織内 C4BPA 蛋白の発現と臨床病理学的意義

次に、膵癌切除標本を用いた C4BPA 蛋白の免疫染色を行い、C4BPA の膵癌組織内での局在について確認すると、非常に興味深いことに C4BPA は膵癌細胞の周囲を取り囲むように、主に間質で強い発現を認め、膵癌細胞にはほとんど発現を認めなかった。さらに、172 例の膵癌根治切除組織の間質 C4BPA 発現の多寡を強弱の 2 群に分けると、高発現で有意に予後良好であるという結果を得た (図 6)。これらの臨床データから想起すると、C4BPA の上昇は前癌病変や早期癌に対する抗腫瘍宿主免疫応答として見られる、いわゆる癌免疫編集機構 (cancer immunoediting) の早期の段階である Elimination/Equilibrium phase の段階で認められる可能性が考えられた。

図 6



3) SILAC 及び click chemistry による膵胆道癌進展機序に関連する分泌蛋白の同定

膵癌は豊富な間質を有し、腫瘍より分泌される蛋白は、癌周囲微小環境との相互作用により、癌進展で重要な役割を担う。膵前癌病変と膵癌の分泌蛋白の違いに注目し、遺伝子改変マウスモデルの膵臓から単離培養した前癌病変 PanIN 細胞 (Pdx1-cre;LSL-Kras^{G12D/+}) と浸潤性膵癌細胞 PDAC 細胞 (Pdx1-cre;LSL-Kras^{G12D/+};p53^{R172H/+}) の培養中分泌蛋白を、Stable Isotope Labeling by Amino acid Cell culture (SILAC) と Click Chemistry の手法で網羅的に解析した。LC-MS/MS を用い 413 種類の蛋白、膵癌細胞で 2 倍以上の分泌亢進を認める 13 種類の蛋白を同定し、その中で補体因子である Complement factor B (CFB) に注目した。今後は、細胞実験で特異的 siRNA を用いた同定蛋白の knockdown にて機能解析を行い、また膵癌切除標本を用い同定蛋白の免疫染色を行い、臨床病理学的因子との相関、蛍光免疫染色を行い癌周囲微小環境における癌免疫細胞との関連を分析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Mishima Takashi, Nakadai E, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Long-term outcomes and significance of properative lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in patients with invasive pancreatic neoplasms after repeat pancreatectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 111-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-6602-4	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Ueda A, Sakai Nozomu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Suzuki Daisuke, Kagawa Shingo, Mishima Takashi, Nakadai E, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Is hepatic artery coil embolization useful in distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic cancer?.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 124-124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12957-019-1667-8	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sugiura K, Mishima Takashi, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takada M, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 189
2. 論文標題 The Expression of Yes-Associated Protein (YAP) Maintains Putative Cancer Stemness and Is Associated with Poor Prognosis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 1863-1877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2019.05.014	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoshitomi Hdeyuki, Sakai Nozomu, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru ,Ohtsuka Masayuki	4. 巻 404
2. 論文標題 Feasibility and safety of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) combined with neoadjuvant therapy for borderline resectable and unresectable pancreatic body/tail cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langenbecks Arch Surg.	6. 最初と最後の頁 451-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-019-01775-0	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nishino H, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Suzuki K, Kagawa Shingo, Shimazaki R, Shimizu H, Furukawa Katsunori, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Grainyhead-like2(GRHL2)regulates epithelial plasticity in pancreatic cancer progression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 2686-2696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1212.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Suzuki K, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Nishino H, Kagawa Satoshi, Shimizu H, Furukawa Katsunori, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Metadherin promotes metastasis by supporting putative cancer stem cell properties and epithelial plasticity in pancreatic cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 66098-66111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.19802.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Miyazaki Masaru, Shimizu H, Yoshitomi Hideyuki, Kato A, Furukawa K, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Clinical Implication of Surgical Resection for Recurrent Biliary Tract Cancer: Does It Work or Not?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 164-170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12036	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sogawa K, Kobayashi K, Kikkawa S, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Takizawa H, Ohtsuka Masayuki, Shimizu H, Furuhashi K, Miyazaki Masaru, Yokosuka O, Nomura F	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of a sandwich ELISA for the thrombin light chain identified by serum proteome analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pract Lab Med	6. 最初と最後の頁 34-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plabm.2017.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ashizawa Y, Kuboki S, Nojima H, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Takano S, Miyazaki M, Ohtsuka M.	4. 巻 3
2. 論文標題 OLFM4 Enhances STAT3 Activation and Promotes Tumor Progression by Inhibiting GRIM19 Expression in Human Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Commun.	6. 最初と最後の頁 954-970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1361.	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 Sanchez-Velazquez Patricia, Muller Xavier, Malleo Giuseppe, Miyazaki M, et al.	4. 巻 Feb27
2. 論文標題 Benchmarks in Pancreatic Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 doi:10.1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.00000000000003223	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Nakada Shinichiro, Kuboki Satoshi, Nojima Hiroyuki, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Takano Shigetsugu, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Roles of Pin1 as a Key Molecule for EMT Induction by Activation of STAT3 and NF- B in Human Gallbladder Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 907 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-07132-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Miyuchi Youhei, Furukawa Katsunori, Suzuki Daisuke, Yoshitomi Hideyuki, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 69 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijss.2018.11.028	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sano Keiji, Yamamoto Masakazu, Mimura Tetsushige, Endo Itaru, Nakamori Shoji, Konishi Masaru, Miyazaki Masaru, Wakai Toshifumi, Nagino Masato, Kubota Keiichi, Unno Michiaki, Sata Naohiro, Yamamoto Junji, Yamaue Hiroki, Takada Tadahiro, on behalf of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	4. 巻 25
2. 論文標題 Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 465 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.587	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hosokawa Isamu, Shimizu Hiroaki, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Koda Keiji, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Outcomes of left trisectionectomy and right hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HPB	6. 最初と最後の頁 489 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hpb.2018.08.017	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Okura Ryosuke, Takano Shigetsugu, Yokota Tetsuo, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Nojima Hiroyuki, Mishima Takashi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Conversion surgery with gemcitabine plus nab paclitaxel for locally advanced unresectable pancreatic cancer: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1688	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hosokawa Isamu, Shimizu Hiroaki, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Biliary Drainage on Multidetector-Row Computed Tomography on R0 Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 3676 ~ 3684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-018-4654-2	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoneura Naoko, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Nakata Yasuyuki, Shimazaki Reiri, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Expression of annexin II and stromal tenascin C promotes epithelial to mesenchymal transition and correlates with distant metastasis in pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 821 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3652	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐々木 亘亮、高野 重紹、曾川 一幸、吉富 秀幸、大塚 将之
2. 発表標題 膵癌新規血清バイオマーカーであるC4BPA間質発現は膵癌予後延長に関連する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島崎 怜理、高野 重紹、佐藤 守、吉富 秀幸、野村 文夫、大塚 将之
2. 発表標題 網羅的secretome解析による膵癌周囲間質を介在する分泌蛋白の同定
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigetsugu Takano, Hideyuki Yoshitomi, Shingo Kagawa, Furukawa Katsunori, Tsukasa Takayashiki, Satoshi Kuboki, Daisuke Suzuki, Nozomu Sakai, Takashi Mishima, Eri Nakadai, Masayuki Ohtsuka.
2. 発表標題 The clinical impact and analysis for neoadjuvant chemotherapy against borderline resectable pancreatic cancer: gemcitabine plus S-1 vs gemcitabine plus nab-paclitaxel.
3. 学会等名 AACR special conference Pancreatic Cancer: Advances in Science and Clinical Care (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigetsugu Takano, Kazuyuki Sogawa, Hideyuki Yoshitomi, Masaru Miyazaki, Fumio Nomura, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 A novel serum biomarker for pancreatic cancer, C4BPA is identified by comprehensive quantitative proteomics analysis
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高野重紹、曾川一幸、吉富秀幸、清水宏明、古川勝規、高屋敷 吏、久保木 知、鈴木大亮、酒井 望、賀川真吾、野島広之、野村文夫、宮崎 勝、大塚将之
2. 発表標題 膵癌早期診断マーカーとしての血清C4BPA値の意義
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017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	高野 重紹 (Takano Shigetsugu) (20436380)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

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	野島 広之 (Nojima Hiroyuki) (10507320)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	吉富 秀幸 (Yoshitomi Hideyuki) (60375631)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	加藤 厚 (Kato Atsushi) (70344984)	国際医療福祉大学・医学部・教授 (32206)	
研究分担者	大塚 将之 (Ohtsuka Masayuki) (90334185)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	賀川 真吾 (Kagawa Shingo) (90507302)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	