

令和 3 年 2 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07155

研究課題名(和文) 膵癌の予後に寄与するVCAM-1分子標的治療の効果と生体内での作用機序の検討

研究課題名(英文) Targeting VCAM-1 for contributing to the prognosis of pancreatic cancer: the effect and underlying mechanisms

研究代表者

水野 卓 (Mizuno, Suguru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30771050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：臨床の膵癌像をよく再現する膵発癌マウスに対し、接着因子VCAM-1の中和抗体を投与すると、生存期間が中央値61日から253日へと劇的な生存延長を示した。VCAM-1阻害は膵癌微小環境への炎症細胞浸潤を抑制し、膵癌の発癌進展を阻害することが示唆された。さらに、本モデルマウスでは約70%に癌関連血栓塞栓症が生じていた。膵発癌マウスおよびヒト膵癌患者の血栓塞栓症発症例では血中VCAM-1の上昇がみられ、血栓にはVCAM-1が染まり、膵癌細胞がVCAM-1を産生し血中VCAM-1を上昇させ血栓形成を促進していることが示唆された。VCAM-1阻害は、膵癌の生命予後に寄与できる新たな制御法と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は年々増加傾向を示し、かつ最難治癌であり、その予後改善に寄与する治療法の確立は喫緊の課題である。本研究は、臨床の膵癌に近いモデルを用いて、担癌状態ながら、正に膵癌の生命予後を大きく改善させる結果を示し、進行期の膵癌の予後に寄与できる方法として社会的にも大きなインパクトを持つものと言える。学術的には、治療効果の機序として、予後不良因子である癌関連血栓塞栓症の制御および膵癌微小環境における炎症細胞浸潤の制御によることを明らかにした。本モデルが膵癌関連血栓塞栓症となり得ることも初めて示した。血中VCAM-1の予後予測および血栓診断のバイオマーカーとしての意義も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Treating our pancreatic cancer model mice, which can recapitulate human disease, with neutralizing antibody to adhesion molecule VCAM-1 dramatically extended the overall survival (median survival time: control 61 days v.s. treating 253 days). Targeting VCAM-1 decreased intratumoral infiltration of inflammatory cells, which inhibited pancreatic cancer formation and progression. This model also highly frequently developed cancer-associated thromboembolism (CAT). The model mice and human patients with CAT showed elevated plasma VCAM-1 level and strong VCAM-1 staining in the thrombi, which suggested that pancreatic cancer cells produced VCAM-1 and elevated plasma VCAM-1 level, thereby promoting thrombus formation. These results indicate that targeting VCAM-1 can regulate pancreatic cancer progression and contribute to the better prognosis.

研究分野：消化器内科学 膵臓病学

キーワード：膵癌 VCAM-1 癌微小環境 癌関連血栓塞栓症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は年々増加傾向を示し、現在日本人の癌死の第4位を占め、米国では2030年までには肺癌に次ぐ第2位の癌死因となるといわれている。その予後は、5年生存率9%程度と依然として極めて不良な最難治癌であり、病態の解明と予後に寄与する治療法の開発は unmet medical needs の最たるものと言って過言ではない。

近年、癌という疾患の研究は癌細胞のみの研究では不十分であり、癌細胞を取り巻く間質部分を含めた癌の微小環境の重要性が注目されている (Mueller and Fusenig, Nat Rev Cancer 2004)。特に腫瘍組織において間質が非常に豊富な膵癌では、腫瘍間質相互作用が病態において大きな比重を占めると考えられ、これが特に癌の悪性度の高さとも相関している可能性がある。癌の微小環境には、腫瘍血管、線維芽細胞、好中球・マクロファージ・リンパ球等の免疫・炎症性細胞などが存在し、これらは癌の微小環境において癌細胞に教育され、腫瘍促進的に働くようになるという考えが定着してきていた (Kalluri and Zeisberg, Nat Rev Cancer, 2006; Pollard, Nat Rev Cancer, 2004)。特に膵癌は乏血管性でもあり、豊富な間質が抗癌剤の薬剤到達に対する防御壁として作用していると考えられてきた (Oliver et al., Science, 2009)。しかし、膵癌の間質の volume を減らすことが逆に癌の悪性度を高め、生命予後をも悪化させるという報告もなされ (Ozdemir et al., Cancer Cell, 2014; Rhim et al., Cancer Cell, 2014)、膵癌の微小環境とその修飾の意味付けについては、再び議論の分かれるところとなっている。

我々は、膵臓特異的活性型 Kras<sup>G12D</sup> 発現 + TGF- $\beta$  型受容体ノックアウト (Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup>) による膵発癌マウスモデルを樹立し報告してきた (Ijichi et al., Genes Dev 2006)。本モデルは、著明な間質の増生・線維化 (desmoplasia) を伴う管状腺癌というヒトの通常型膵癌の組織像の特徴をよく再現し、既報のモデルで報告されていた肉腫様の未分化腫瘍もみられず、最もヒトの膵癌に似た組織像の発癌モデルと考えられる (Ijichi et al., Genes Dev 2006)。このような遺伝子改変モデルでは、前癌病変である PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) の段階的進行も見られ、ヒト膵癌の多段階発癌過程が再現されるとともに、癌の微小環境がインタクトであるという長所があり、癌微小環境の影響を含めた膵癌の病態解明および新規治療の検討に有用と考えられる。

VCAM-1 は血管内皮に発現する細胞接着因子として知られているが、近年、乳癌細胞が発現する VCAM-1 がマクロファージや破骨細胞前駆細胞との相互作用から癌の転移、再発に寄与することが報告される (Chen et al., Cancer Cell 2011; Lu et al., Cancer Cell 2011) など、癌の微小環境における重要性が示唆されている。膵癌においては VCAM-1 が高発現していることが報告されているが (Tempia-Caliera et al., J Surg Oncol 2002)、機能解析は進んでおらず VCAM-1 の微小環境における役割や、可溶性 VCAM-1 の治療抵抗性との関連については明らかになっていない。一方、別の細胞接着因子である ICAM-1 については、以前より膵癌との関係が報告されており、特に最近、変異型 Kras 発現による膵発癌モデルにおいて ICAM-1 の発現が増加し、それによって腫瘍微小環境へのマクロファージの遊走が促進され、微小環境における炎症状態の持続により膵発癌が促進されることが示された (Liou et al., Cancer Discov 2015)。同じ接着因子として VCAM-1 も膵癌の微小環境を修飾し発癌・進展に関わる働きがある可能性がある。

我々は、基盤研究 C 「膵癌の治療奏功性・抵抗性における VCAM-1 の機能解析と臨床における有用性 (研究代表者: 高橋良太)」において、VCAM-1 と膵癌の関わりを検討してきた。Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌マウスに対し膵癌の標準化学療法剤 gemcitabine を投与し、投与前後での血中液性因子の網羅的解析において血中濃度が大きく上昇する因子として VCAM-1 を見出した。in vitro では、VCAM-1 は膵癌細胞の増殖には直接影響せず、gemcitabine 投与時の膵癌細胞の生存にも影響しなかった。一方、in vivo においては、VCAM-1 を強制発現した膵癌細胞の皮下腫瘍は増殖が促進され、逆に VCAM-1 をノックダウンした膵癌細胞の皮下移植腫瘍は増殖が遅延した。これらの結果から、VCAM-1 の作用は膵癌細胞に対する直接効果ではなく、膵癌の微小環境を介し間接的に腫瘍促進的に作用していることが示唆された。本膵発癌モデルの膵癌組織にはマクロファージの浸潤が著明に認められるが、in vitro の系で VCAM-1 はマクロファージの細胞遊走を促進し、また膵癌細胞とマクロファージの共培養により gemcitabine 投与時の膵癌細胞の生存数が増加した。したがって、膵癌は、gemcitabine 治療に対し VCAM-1 を産生し、微小環境へのマクロファージの浸潤を増強することで gemcitabine 抵抗性を獲得しているという機序が考えられた。臨床的には、gemcitabine 治療を受けた切除不能膵癌患者 56 名の血中 VCAM-1 の変化と予後との関連を検討したところ、gemcitabine 投与前後で血中 VCAM-1 が低下した症例に対し、上昇した症例の無増悪生存率が有意に不良であり、gemcitabine 抵抗性獲得のストーリーと矛盾しないものと考えられた。

さらに、我々は、本膵発癌モデルマウスに対し VCAM-1 中和抗体を投与する治療実験を開始し、本研究開始時点では、中和抗体投与による長期生存が観察されており、VCAM-1 の治療標的としての有望性が示唆された。ただし、中和抗体単独投与でも長期生存がみられ、gemcitabine 抵抗性の解除のみではない新規作用機序の存在も示唆された。本モデルにおいてこれまでにないほどの長期生存が得られており、予後不良の膵癌の予後に寄与する画期的な治療法となる可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、VCAM-1 を分子標的とする膵癌治療の効果を生命予後を含めて明らかにし、その治療効果の機序を解明することにより、難治癌の膵癌に対し予後改善に寄与できる有用な治療法のストラテジーを確立することである。そのため、第一に、臨床の膵癌像をよく再現する Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおいて VCAM-1 中和抗体投与による治療効果を生存予後を含めて明らかにすること、そして、VCAM-1 阻害が生命予後に寄与する生体内での作用機序を明らかにすることとした。

さらに、切除不能膵癌患者に対する gemcitabine 治療において、血中 VCAM-1 レベルの変化が、実臨床におけるバイオマーカーとして有用であるかを明らかにすることも目的とした。

## 3. 研究の方法

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける VCAM-1 中和抗体投与による治療効果

・本モデルマウスを A) control IgG 投与群、B) VCAM-1 中和抗体投与群、C) control IgG + gemcitabine 投与群、D) VCAM-1 中和抗体 + gemcitabine 投与群の 4 群に分け、生後 4 週齢より各薬剤投与を開始し、生存期間を比較した。各群 n=5 で行った。VCAM-1 中和抗体は Southern Biotech 社の Rat anti-mouse CD106 (VCAM-1) を、control IgG は BioLegend 社の purified Rat IgG1k を使用し、いずれも 50 µg/body の 1 日 1 回腹腔内注射を週 5 日行い、これを継続した。gemcitabine は本モデルの標準投与量としての 12.5 mg/kg 1 日 1 回腹腔内注射を週 2 回行い、これを継続した。

・本モデルマウスを上記と同じ A) ~ D) の 4 群に分け、生後 4 週から同様に各種薬剤投与を 3 週間行い、7 週齢の時点で膵臓および他の主要臓器を回収した。膵臓サイズおよび重量(全体が腫瘍化している)の測定、他臓器への腫瘍の進展および膵臓と各種臓器の組織像の比較解析は、実際には A 群と B 群について行った(n=6)。

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける VCAM-1 中和抗体投与の作用機序(膵癌微小環境像の解析)

・上述の 4 週齢から薬剤投与し 7 週齢で回収した膵腫瘍組織を用いて、腫瘍の微小環境におけるさまざまな構成因子(線維芽細胞、腫瘍血管、好中球、マクロファージ、リンパ球、その他の骨髄由来免疫系細胞などの間質構成細胞)について免疫染色を行い、定量的に比較解析した。

### Kras+Tgfbr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける VCAM-1 中和抗体投与の作用機序(膵癌関連血栓塞栓症の解析)

・本モデルマウスの経過観察中、癌関連血栓塞栓症の発症が示唆されたため、その発症頻度を検討すると共に、全身における血栓塞栓症の広がりを組織学的に検討した。連続して観察を行い、血栓塞栓症発症例 13 例、非発症例 6 例を検討に用いた。全身各臓器の重量の比較および血栓塞栓組織の組織学的検索を行った。膵癌組織および血栓組織の VCAM-1 の免疫染色も行った。

・本モデルマウスの末梢血白血球と血管内皮細胞株 HUVEC との in vitro 接着アッセイを行い、VCAM-1 中和抗体の存在下での接着の変化も検討した。

### ヒト膵癌検体を用いた膵癌関連血栓塞栓症と VCAM-1 との関連の検証

・ヒト膵癌患者の剖検検体における癌関連血栓塞栓組織を用いて VCAM-1 の免疫染色を行った。ヒト膵癌患者から経時的に採取した血漿検体を用いて、血栓塞栓症発症例と非発症例の血中 VCAM-1 濃度を ELISA にて比較した。

### ヒト膵癌患者における gemcitabine 治療に対する血中 VCAM-1 レベルの予後予測バイオマーカーとしての有用性の検証

・ヒト膵癌患者の経時的な血漿検体による血中 VCAM-1 レベルの変化と患者の予後(全生存、無増悪生存)の相関を Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量・多変量解析により検討した。

・ヒト膵癌患者の臨床検体は、東京大学医学部倫理委員会にて承認を受けた「胆道・膵疾患に關与する遺伝子の探索に関する研究」に基づき、事前に患者から文書同意を得て本研究に用いた。

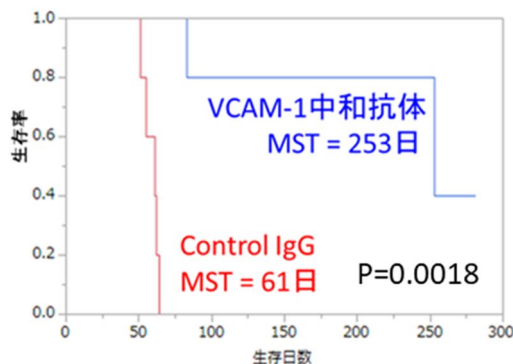
・本研究における遺伝子組み換え実験は、東京大学医学部組み換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた「遺伝子改変マウスを用いた消化器癌の悪性化因子及び治療標的の探索的研究」に含まれており、適切な拡散防止措置が採り、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して実施した。また、本研究における動物実験は、東京大学医学部動物実験委員会による承認を受け、東京大学の動物実験実施規則を遵守して行った。

## 4. 研究成果

### VCAM-1 中和抗体投与により Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵癌マウスの生存期間が劇的に延長する

本モデルマウスに4週齢から50 µg/bodyのVCAM-1中和抗体もしくはコントロールIgGの腹腔内投与を1日1回、週5回施行し、生存期間の比較を行ったところ、生存期間中央値としてコントロール群61日に比べVCAM-1中和抗体投与群では253日と圧倒的な生存延長効果が得られた。gemcitabineとの併用も行ったところ、生存期間中央値はgemcitabine投与群69日、gemcitabine+VCAM-1中和抗体投与群170日とこちらも有意な生存延長効果が認められた。

VCAM-1中和抗体投与:生存曲線



この結果からは、VCAM-1中和抗体による予後改善の機序としては、gemcitabineを併用せずとも著明な生存延長が得られたことから、当初考えていたVCAM-1阻害によるgemcitabine抵抗性の獲得以外の機序もあることが示唆された。

これまでに、本モデルにさまざま薬剤投与実験を行ってきたが、このVCAM-1中和抗体投与ほどの生存延長効果が得られたことはなく、最難治癌の膵癌の予後改善に非常に重要かつ有用であると考えられた。

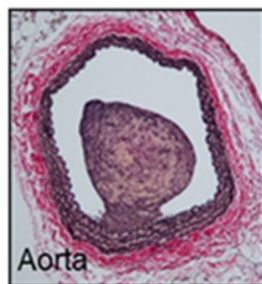
### VCAM-1 中和抗体投与により微小環境における炎症細胞浸潤が抑制され、腫瘍血管新生も抑制され、膵癌の発癌進展が抑制されている

上述のようにVCAM-1中和抗体投与により劇的に生存延長がみられたが、膵癌は形成されており、膵発癌を完全に抑制するという効果は得られなかった。これまでにVCAM-1は膵癌細胞のin vitroの増殖には直接影響しないが、in vivoの腫瘍に対しては増殖促進に働くという結果を既に得ており、本モデルにおいて4週齢から3週間にわたりVCAM-1中和抗体を投与した膵腫瘍を対照群と比較すると、腫瘍量は対照群に比べ有意に減少しており、好中球およびマクロファージの腫瘍内浸潤とも有意に減少し、血管新生も減少していた。リンパ球系の浸潤は少なく、本モデルの膵癌の病態にはリンパ球系の関与は比較的少ないことが示唆された。また、腫瘍の組織像を比較すると、VCAM-1中和抗体投与群では、acinar-to-ductal metaplasia ~ mouse PanINの多段階の発癌段階が抑制の方向にシフトしていることがわかった。

すなわち、VCAM-1の阻害により、炎症・免疫細胞の浸潤が抑制され、膵発癌促進作用をもつ炎症が抑制されることで、多段階発癌過程の早期から発癌のドライブに抑制がかかっていることが示唆された。また、血管新生の抑制も腫瘍進展の抑制に作用していることが示唆された。

### Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルは高率に膵癌関連血栓塞栓症を発症する

本モデルの自然経過を観察している中で、突如両下肢麻痺を呈する個体がしばしばみられ、両下肢麻痺発症後は24時間以内に死亡し、極めて予後不良のサインと考えられた。両下肢麻痺発症後の個体の全身を検索すると、下大静脈内に巨大な血栓が形成されていた。



臨床においても種々の癌において癌関連血栓塞栓症は予後不良因子として知られ、近年注目されており、膵癌は癌関連血栓塞栓症が併発しやすい癌種として知られている。そこで、本モデルの自然経過における癌関連血栓塞栓症の発症頻度を全臓器を回収し検索してみたところ、実に68%に血栓形成があり、下大静脈、門脈本幹といった静脈系のみならず、大動脈や心腔内にも血栓形成が認められ、本モデルは膵癌関連血栓塞栓症のモデルとなり得ることがわかった。解析時に血栓を認めなかった個体は、血栓発症前にエンドポイントに達したものと考えられた。

### Kras+Tgfr2<sup>KO</sup> 膵発癌モデルにおける血栓塞栓症の発症にVCAM-1の関与が重要である

VCAM-1はもともと活性化した血管内皮に発現する接着因子として知られ、血栓の形成に関与することは知られている。本モデルにおける膵癌関連血栓塞栓症においても、形成された血栓内にVCAM-1の染色性が高く、また好中球やマクロファージが血栓と血管内皮との境界部分によく染色され、これらが血栓形成に関与していることが考えられた。そこで、本モデルマウスの末梢血から白血球と血漿を分離し、in vitroのアッセイとしてヒト血管内皮細胞株HUVECと白血球の接着アッセイをモデルマウスの血漿存在下で行い、VCAM-1中和抗体の添加による接着の相違を比較したところ、マクロファージの接着がVCAM-1中和抗体の存在下では著明に抑制されることがわかった。

また、本モデルマウスの血漿中の VCAM-1 は、正常マウス血漿に比べ、血栓発症前から有意に高値であり、血栓発症後にはかえってやや下がる結果がみられた。脾腫瘍組織の免疫染色では、VCAM-1 は脾癌細胞が主な産生細胞と考えられた。

これらから、本モデルでは脾癌細胞が VCAM-1 を産生し血中 VCAM-1 が高値であり、癌関連血栓形成に際しマクロファージなど白血球との接着にも関わり血栓に取り込まれ、血栓形成後は血中 VCAM-1 は低下傾向となることが示唆された。

### **VCAM-1 中和抗体投与により脾癌関連血栓塞栓症の発症が抑制され、これが予後改善に寄与することが示唆される**

上述のように本モデルマウスに両下肢麻痺が生じる事態となると極めて予後不良であり、VCAM-1 中和抗体の投与による長期生存は、その機序の一つとして、VCAM-1 阻害により血栓形成が阻害され、両下肢麻痺を生じることなく長期にわたって生命を維持できたためということが示唆された。

### **ヒト脾癌における脾癌関連血栓塞栓症においても VCAM-1 の関与が重要であり、血中 VCAM-1 レベルは、脾癌関連血栓塞栓症の早期診断のバイオマーカーとなる**

マウスモデルで得られた結果が、ヒト脾癌患者にも適用されるものであるかを検証するため、ヒト脾癌患者の癌関連血栓塞栓組織を用いて VCAM-1 の免疫染色を行ったところ、血栓内に高い VCAM-1 染色性が認められた。また、ヒト脾癌化学療法患者の経時的な血漿検体を用いて癌関連血栓塞栓症発症者と非発症者の血中 VCAM-1 濃度を比較したところ、非発症者においては、化学療法を長期継続した段階においても VCAM-1 は低値であった一方で、発症者においては、化学療法開始前から VCAM-1 が高く、血栓発症前の段階ではさらに上昇傾向で、発症後の段階では発症前より低下するという結果を示し、マウスモデルと矛盾しない結果と考えられた。また血栓塞栓症発症患者における血中 VCAM-1 の推移からは、血中 VCAM-1 レベルは、脾癌関連血栓塞栓症を早期に診断するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

### **ヒト脾癌患者における gemcitabine 治療に対する血中 VCAM-1 レベルの変化は、予後予測の有用なバイオマーカーとなる**

本研究の先行研究の時点で、gemcitabine 治療を受けた非切除脾癌患者 56 名の検討で、gemcitabine 投与 1 ヶ月後の血中 VCAM-1 上昇群は、血中 VCAM-1 定価群に比べ有意に無増悪生存が不良であるという結果を得ていた。今回改めて全生存も解析し直したところ、全生存も有意に不良であるという結果となり、予後予測因子として有用と考えられた。さらに、今回 Cox 比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析を行ったところ、gemcitabine 投与による血中 VCAM-1 の上昇は、無増悪生存に関する独立した予後不良因子であることが明らかとなり、予後予測における有用なバイオマーカーであることが確認された。

これらの結果から、VCAM-1 阻害は、脾癌の予後に寄与することのできる有用な治療介入法と考えられる。特に、脾癌の担癌状態において劇的な長期生存を示していることは、進行した段階で診断されることが多く最難治癌である脾癌を制御できる可能性を示した、臨床的にもインパクトのある成果と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sano M, Takahashi R, Ijichi H, Ishigaki K, Yamada T, Miyabayashi K, Kimura G, Mizuno S, Kato H, Fujiwara Hi, Nakatsuka T, Tanaka Y, Kim J, Masugi Y, Morishita Y, Tanaka M, Ushiku T, Nakai Y, Tateishi K, Ishii Y, Isayama H, Moses HL, Koike K	4. 巻 -
2. 論文標題 Blocking VCAM-1 inhibits pancreatic tumour progression and cancer-associated thrombosis/thromboembolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut	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) 10.1136/gutjnl-2020-320608	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 Takahashi Ryota, Ijichi Hideaki, Sano Makoto, Miyabayashi Koji, Mohri Dai, Kim Jinsuk, Kimura Gen, Nakatsuka Takuma, Fujiwara Hiroaki, Yamamoto Keisuke, Kudo Yotaro, Tanaka Yasuo, Tateishi Keisuke, Nakai Yousuke, Morishita Yasuyuki, Soma Katsura, Takeda Norihiko, Moses Harold L., Isayama Hiroyuki, Koike Kazuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Soluble VCAM-1 promotes gemcitabine resistance via macrophage infiltration and predicts therapeutic response in pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78320-3	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐野誠、伊地知秀明、石垣和祥、高橋良太、宮林弘至、立石敬介、伊佐山浩通、小池和彦
2. 発表標題 血漿ANPと可溶性細胞接着分子Xは膵癌関連血栓/血栓塞栓症の新規マーカーになる
3. 学会等名 第78回癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野誠、伊地知秀明、石垣和祥、高橋良太、宮林弘至、立石敬介、伊佐山浩通、小池和彦
2. 発表標題 Plasma ANP and soluble cell adhesion molecule X are novel risk factors for pancreatic cancer-associated thrombosis.
3. 学会等名 AACR Special Conference: Pancreatic Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野誠、伊地知秀明、石垣和祥、高橋良太、宮林弘至、立石敬介、伊佐山浩通、小池和彦
2. 発表標題 VCAM-1阻害は膵癌の進展と癌関連血栓症/血栓塞栓症を抑制し予後に寄与する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野誠、伊地知秀明、石垣和祥、高橋良太、宮林弘至、立石敬介、伊佐山浩通、小池和彦
2. 発表標題 血漿sVCAM-1とANP上昇は膵癌関連血栓症/血栓塞栓症の危険予測因子である
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021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	伊地知 秀明  (Ijichi Hideaki)  (70463841)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	
研究 協力者	佐野 誠  (Sano Makoto)  (70339323)	日本大学・医学部・准教授   (32665)	
研究 協力者	高橋 良太  (Takahashi Ryota)  (80647660)	東京大学・医学部附属病院・助教   (12601)	