

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09467

研究課題名(和文) 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)における発癌予測技術の開発

研究課題名(英文) Developing of cancer prediction method in patients with IPMN

研究代表者

萩原 淳司 (Hagihara, Atsushi)

大阪公立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40423884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌は難治癌であり早期膵癌や膵発癌する受診者を見つけることが重要である。膵前癌病変である膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)患者では膵発癌のみではなく他臓器発癌の頻度が高い。IPMN患者は発癌率が高頻度であり癌発見率が低い人間ドック受診者を対象にするよりも、医療経済的にも注目できる。細胞間情報伝達物質であるエクソソーム中のmiRNAは安定な状態で血中に存在するので解析により放出元の細胞の情報が明らかになる上、発癌するIPMN患者を発見するのに有効と考えられた。また、ゲノム網羅的にメチル化解析では、腫瘍性病変で高頻度にメチル化し、正常や非腫瘍性病変では低頻度しかメチル化していない遺伝子がわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は予後不良の難治癌である。定期的人間ドックを受診しているにも関わらず、切除不能な膵癌が見つかることがあり、早期膵癌や膵発癌する受診者を正確に見つけることが重要である。膵臓の前癌病変と言われる膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)では、膵発癌のみではなく他臓器発癌の頻度が高い。IPMN患者は発癌率が数%/年と高頻度であり、癌発見率(担癌比率)が0.3%と低い人間ドック受診者を対象にするよりも、医療経済的にも注目できる。また、IPMN患者は、決して稀な疾患ではない。血液から癌細胞由来のエクソソームを適切に分離することで超早期癌の診断ができ、発癌するIPMN患者を発見するのに有効と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is an incurable cancer with a poor prognosis, and it is important to detect early-stage pancreatic cancer or patients who develop pancreatic carcinoma. Patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), which is considered a precancerous lesion of the pancreas, have a high frequency of not only pancreatic carcinogenesis but also carcinogenesis of other organs. Now, since miRNAs in exosomes, which are intercellular signaling molecules, exist in blood in a stable state, their analysis can reveal information about the cell from which they are released and may be effective in detecting IPMN patients who develop cancer. In addition, the genome-wide methylation analysis revealed genes that are highly methylated in cancerous lesions and only infrequently methylated in normal and non-cancerous lesions.

研究分野：消化器がん

キーワード：がん 膵臓 miRNA メチル化 エクソソーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は予後不良の難治癌である。定期的に人間ドックを受診しているにも関わらず、切除不能な膵癌が見つかることがあり、早期膵癌や膵発癌する受診者を正確に見つけることが急務である。膵臓の前癌病変と言われる膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) を前向きに観察して来たが、膵癌のみではなく他臓器発癌(大腸癌、胃癌などの腺癌)の頻度が高いことが判明した。同様の報告は、IPMN/MCN 国際診療ガイドライン 2012 年度版にも記載され、消化器発癌が多いとされる (Sugiyama et al. 1999)。膵発癌に限らず、発癌する IPMN 患者を発見することは重要である。癌発見率(担癌比率)が 0.3%と低い人間ドック受診者を対象にするのではなく、発癌頻度が高い集団(数%/年)を対象とする点が独創的である。

2. 研究の目的

大阪市立大学において、同意をいただいている IPMN 患者の循環血中のエクソソーム含有 miRNA の発現パターンを解析する (UMIN No. 17958)。前向きに観察し発癌についての調査を行う。miRNA の発現パターンと発癌結果から発癌リスクの高い IPMN 患者における miRNA の発現パターンを同定する。平行して DNA メチル化解析の観点からメカニズムを究明する。そして膵発癌に限らず発癌する IPMN 患者を発見する予測技術を開発する。

3. 研究の方法

- 1) 本学附属病院へ通院または入院している IPMN 患者に文書で研究の同意を得た (UMIN No. 17958)。登録された患者に関して前向きに観察を行った。
- 2) 採血した血清 (1 mL) より、磁気ビーズ (MACSTM システム) を用いて、CD326 陽性エクソソーム分離する。得られたエクソソームから miRNeasy Mini Kit を用いて RNA を抽出した。template RNA 量 2 μ L から cDNA を作成した。
- 3) miRNA マイクロアレイ (Ver 21.0) (Agilent) と必要に応じて次世代シーケンサー (NGS) MiSeq (Illumina) を用いて miRNA 発現を網羅的に解析した。
- 4) IPMN 患者を前向きに観察し、その発癌頻度を集計した。
- 5) 発癌しなかった IPMN 患者と、なんらかの発癌を認めた IPMN 患者で、その miRNA 発現パターンを比較し、発癌に関わる miRNA の発現パターンを解析検討した。
- 6) 発癌に関わる miRNA に関して、IPMN 患者および癌患の DNA メチル化状態を、methylation-specific PCR (MSP) 法または Bisulfite sequencing 法にて調べる。必要に応じてビーズアレイ (Illumina Human Methylation EPIC) を用いて解析した。
- 7) 統計学的解析手法である主成分解析を試み、発癌する IPMN を判断する miRNA パターンや DNA メチル化パターンの発見する。

4. 研究成果

IPMN 患者は、大阪市立大学単施設だけで 2014 年 5 月から 2019 年 3 月までに 980 名以上登録された (UMIN No. 17958)。IPMN 患者を前向きに観察し、その発癌頻度を集計した。年 10 名以上が発癌していることから年数%の発癌していることになる。

膵癌患者、IPMN 患者、健常者それぞれの血清より total RNA を抽出した後に miRNA マイクロアレイ (Ver 21.0) (Agilent) と次世代シーケンサー (NGS) MiSeq (Illumina) にて miRNA 発現解析を行い、マイクロアレイ解析では 11 種の miRNA (miR-3960, miR-4281, miR-4459, miR-4516, miR-451a, miR-6089, miR-6090, miR-6125, miR-6800, miR-7107, miR-7975) の発現情報で膵臓疾患 (膵癌+IPMN) と非膵臓疾患の分別が正確に行う事が出来た。また NGS ではマイクロアレイの分別の時と異なった 19 種の miRNA (let-7a, let-7f, let-7i, miR-10a, miR-10b, miR-122, miR-142, miR-146a, miR-151a, miR-16, miR-181a, miR-191, miR-22, miR-25, miR-26a, miR-30d, miR-423, miR-451a, miR-92a) の発現情報で膵臓疾患 (膵癌+IPMN) と非膵臓疾患の分別が可能であった。また、NGS 解析によって得られた新規 168 種の miRNA 候補使って分別を試みたところ、そのうち 10 種は、膵癌あるいは IPMN のみで検出された。これらの新規 miRNA 候補は、その発現量・パターンから膵癌と IPMN の分別に有用と考えられた。

一方、膵癌患者、IPMN 患者、健常者それぞれの血清より total DNA を抽出した後、ゲノムワイドスクリーニングにより、膵癌で特異的にメチル化されている 4 種の遺伝子 (SIM1, MIR129-2, NR112, および HOXB-AS4) が単離された。この DNA メチル化マーカーを用いることで DNA サンプル中の膵癌細胞の割合を推定できることがわかった。KRAS 変異対立遺伝子頻度を使用して推定

されたものと高度に相関していた。

このように、血清から抽出した total RNA 及び total DNA を用いた miRNA 発現パターン解析、DNA メチル化発現パターン解析では、共に健常者、IPMN 患者、膵癌患者を分別することは可能であった。

しかしながら、統計学的解析手法である主成分解析を試みたが、発癌する IPMN を有意に判断する miRNA パターンや DNA メチル化パターンの発見には至らなかった。

稀な疾患ではない IPMN 患者において、膵癌のみならず他臓器癌の発癌予測が出来れば臨床的に有意義であったであろうが、それには至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kozuka Ritsuzo, Enomoto Masaru, Dong Minh Phuong, Hai Hoang, Thuy Le Thi Thanh, Odagiri Naoshi, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Kawada Norifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Soluble programmed cell death-1 predicts hepatocellular carcinoma development during nucleoside analogue treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-03706-w	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 Ikenaga Hiroko, Uchida Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Odagiri Naoshi, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Enomoto Masaru, Kawada Norifumi	4. 巻 29
2. 論文標題 Direct acting antivirals reduce the risk of tumour progression of hepatocellular carcinoma after curative treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 52～59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jvh.13627	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 Kotani K, Uchida-Kobayashi S, Yoshida K, Kawamura E, Fujii H, Hagihara A, Enomoto M, Tamori A, Kawada N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Lenvatinib-Induced Tumor-Related Hemorrhage in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Gastroenterol	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） 10.14309/ajg.0000000000000747	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 Uchida-Kobayashi Sawako, Kageyama Ken, Yamamoto Akira, Ikenaga Hiroko, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Kimura Kenjiro, Odagiri Naoshi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Miki Yukio, Kawada Norifumi	4. 巻 99
2. 論文標題 Lenvatinib-Induced Tumor-Related Hemorrhages in Patients with Large Hepatocellular Carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 1～6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000510911	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 Suoh Maito, Hagihara Atsushi, Yamamura Masafumi, Maruyama Hirotosugu, Taira Koichi, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Fujiwara Yasuhiro, Kawada Norifumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Obstructive Jaundice Due to Duodenal Ulcer Induced by Lenvatinib Therapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 545 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5097-20	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 Tamori Akihiro, Uchida Kobayashi Sawako, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Yoshida Kanako, Odagiri Naoshi, Kotani Kohei, Kawamura Etsushi, Fujii Hideki, Hagihara Atsushi, Enomoto Masaru, Kawada Norifumi	4. 巻 4
2. 論文標題 High dropout rate from aftercare program of antihepatitis C therapy for patients with history of injection drug use	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 964 ~ 969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12376	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 Odagiri Naoshi, Hai Hoang, Thuy Le Thi Thanh, Dong Minh Phuong, Suoh Maito, Kotani Kohei, Hagihara Atsushi, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Enomoto Masaru, Kawada Norifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Early Change in the Plasma Levels of Circulating Soluble Immune Checkpoint Proteins in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated by Lenvatinib or Transcatheter Arterial Chemoembolization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2045 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12082045	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 Kikukawa Kanako, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer predicts esophagogastric varices in cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection treated with IFN-free direct-acting antiviral agent: M2BPGi levels predict varices in SVR patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hepatology	6. 最初と最後の頁 367 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aohep.2020.04.002	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 Suoh Maito, Hagihara Atsushi, Kageyama Ken, Yamamoto Akira, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Kawada Norifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful Transcatheter Arterial Embolization for Hemothorax from a Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma Metastasis to the Chest Wall in an Elderly Patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.6003-20	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 Rinka Koji, Uchida-Kobayashi Sawako, Yoshida Kanako, Odagiri Naoshi, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Fujii Hideki, Hagihara Atsushi, Miyazaki Tooru, Nishioka Takayoshi, Shinkawa Hiroji, Tanaka Shogo, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Kawada Norifumi	4. 巻 61
2. 論文標題 A case of ectopic hepatocellular carcinoma originating from the retroperitoneum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kanzo	6. 最初と最後の頁 597 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2957/kanzo.61.597	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 萩原 淳司	4. 巻 81
2. 論文標題 肝細胞癌に対するカボザンチニブの国内第II相試験結果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 993 ~ 1000
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 Suoh M, Fujii H, Nagata Y, Kotani K, Hagihara A, Enomoto M, Tamori A, Inaba M, Kawada N	4. 巻 -
2. 論文標題 Destructive thyroiditis presenting as thyrotoxicosis followed by hypothyroidism during lenvatinib therapy for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	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) 10.1007/s12328-020-01107-6	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

1. 著者名 Dong MP, Enomoto M, Thuy LTT, Hai H, Hieu VN, Hoang DV, Iida-Ueno A, Odagiri N, Amano-Teranishi Y, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Tamori A, Kawada N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical significance of circulating soluble immune checkpoint proteins in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60440-5	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 該当する

1. 著者名 Kotani K, Enomoto M, Okada M, Yoshida K, Motoyama H, Fujii H, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interstitial pneumonia suspected during regorafenib administration and exacerbated by subsequent therapy with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 355-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00983-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 該当する

1. 著者名 Enomoto Masaru, Ikura Yoshihiro, Tamori Akihiro, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Uchida-Kobayashi Sawako, Morikawa Hiroyasu, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Short-term histological evaluations after achieving a sustained virologic response to direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 United European Gastroenterology Journal	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050640618791053	査読の有無 無
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 Iida-Ueno Ayako, Enomoto Masaru, Uchida-Kobayashi Sawako, Hagihara Atsushi, Teranishi Yuga, Fujii Hideki, Morikawa Hiroyasu, Murakami Yoshiki, Tamori Akihiro, Thuy Le Thi Thanh, Kawada Norifumi	4. 巻 82
2. 論文標題 Changes in plasma interleukin-8 and tumor necrosis factor- levels during the early treatment period as a predictor of the response to sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 857 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3681-x	査読の有無 無
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 Ishihara Hiroki, Yamashita Satoshi, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Hirakawa Kosei, Ueda Takako, Murakami Yoshiki, Tamori Akihiro, Tanabe Kazunari, Kawada Norifumi, Hagihara Atsushi, Ushijima Toshikazu	4. 巻 95
2. 論文標題 Pancreatic Cancer Cell Fraction Estimation in a DNA Sample	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 370 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000491637	査読の有無 無
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 Motoyama Hiroyuki, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Uchida-Kobayashi Sawako, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Ohfuji Satoko, Teranishi Yuga, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0194163 ~ 0194163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0194163	査読の有無 無
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 Kozuka R., Hai H., Motoyama H., Hagihara A., Fujii H., Uchida Kobayashi S., Morikawa H., Enomoto M., Murakami Y., Kawada N., Tamori A.	4. 巻 25
2. 論文標題 The presence of multiple NS 5A RAS s is associated with the outcome of sofosbuvir and ledipasvir therapy in NS 5A inhibitor na?ve patients with chronic HCV genotype 1b infection in a real world cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 535 ~ 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvh.12850	査読の有無 無
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 Kozuka Ritsuzo, Hai Hoang, Teranishi Yuga, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Uchida-Kobayashi Sawako, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi, Tamori Akihiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Correlation between polymorphism in the inosine triphosphatase and the reductions in hemoglobin concentration and ribavirin dose during sofosbuvir and ribavirin therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1495 ~ 1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.13743	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 Yoshida Kanako, Hai Hoang, Tamori Akihiro, Teranishi Yuga, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Uchida-Kobayashi Sawako, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 18
2. 論文標題 Long-Term Follow-Up of Resistance-Associated Substitutions in Hepatitis C Virus in Patients in Which Direct Acting Antiviral-Based Therapy Failed	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 962 ~ 962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18050962	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 Tamori Akihiro, Hai Hoang, Uchida-Kobayashi Sawako, Enomoto Masaru, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Teranishi Yuga, Yoshida Kanako, Morikawa Hiroyasu, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 16
2. 論文標題 Outcomes for Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus 1b Treated with Asunaprevir and Daclatasvir Combination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Hepatology	6. 最初と最後の頁 734-741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5604/01.3001.0010.2732	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 Hai Hoang, Tamori Akihiro, Thuy Le Thi Thanh, Yoshida Kanako, Hagihara Atsushi, Kawamura Etsushi, Uchida-Kobayashi Sawako, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Polymorphisms in MICA, but not in DEPDC5, HCP5 or PNPLA3, are associated with chronic hepatitis C-related hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11912-11912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10363-5	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 Motoyama Hiroyuki, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Uchida-Kobayashi Sawako, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Ohfuji Satoko, Teranishi Yuga, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0194163 ~ 0194163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0194163	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 Uchida Kobayashi Sawako, Kageyama Ken, Takemura Shigekazu, Matsumoto Kazuhiro, Odagiri Naoshi, Jogo Atsushi, Kotani Kohei, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Yamamoto Akira, Fujii Hideki, Tanaka Shogo, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Miki Yukio, Kubo Shoji, Kawada Norifumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy of rechallenge transcatheter arterial chemoembolization after lenvatinib treatment for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 754 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12819	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 Etsushi, Matsubara Tsutomu, Daikoku Atsuko, Odagiri Naoshi, Motoyama Hiroyuki, Kotani Kohei, Kozuka Ritsuzo, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Uchida Kobayashi Sawako, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Iwaisako Keiko, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Ikeda Kazuo, Kawada Norifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Suppression of intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth by SKI via upregulation of the CDK inhibitor p21	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2122 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13489	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33件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 林下 晃士, 小谷 晃平, 小田桐 直志, 元山 宏之, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則史
2. 発表標題 アテゾリズマブ・ベバシズマブ療法にて抗腫瘍効果を認めたものの急性肝壊死を呈した肝細胞癌の1例
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 打田 佐和子, 小田桐 直志, 萩原 淳司, 武藤 芳美, 小谷 晃平, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 川村 悦史, 藤井 英樹, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 全身治療導入肝細胞癌における背景肝と治療効果
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田桐 直志, Dong Minh Phuong, Hoang Hai, Le Thi Thanh Thuy, 小谷 晃平, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対する血管新生阻害剤の効果予測における可溶性免疫チェックポイント蛋白の有用性
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池永 寛子, 打田 佐和子, 小田桐 直志, 小谷 晃平, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 DAA治療でのHCV排除下における初発HCC根治後経過
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 元山 宏行, 岡田 真穂, 野々村 綾実, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 小塚 立蔵, 小谷 晃平, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 門脈血栓症に対するアンチトロンピン製剤の治療効果と再発予測因子の検討
3. 学会等名 日本門脈圧亢進症学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 打田 佐和子, 菊川 佳菜子, 田守 昭博, 岡田 真穂, 野々村 綾実, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 小塚 立蔵, 小谷 晃平, 元山 宏行, 萩原 淳司, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 C型肝硬変に対するDAA治療前後の食道胃静脈瘤についての検討
3. 学会等名 日本門脈圧亢進症学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 小谷 晃平, 岡田 真穂, 野々村 綾実, 池永 寛子, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 C型非代償性肝硬変の抗ウイルス治療前後における肝線維化と門脈圧の検討
3. 学会等名 日本門脈圧亢進症学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 小谷 晃平, 打田 佐和子, 山本 晃, 元山 宏行, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 肝硬度測定の可否から見た門脈圧亢進症診断能の検討
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 打田 佐和子, 湯川 芳美, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 小谷 晃平, 元山 宏行, 萩原 淳司, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 RVSを用いたRFA前シミュレーションの有用性
3. 学会等名 超音波医学
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 元山 宏行, 打田 佐和子, 谷 修介, 奥 幸子, 林下 晃士, 笠松 彩音, 池永 寛子, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 小谷 晃平, 萩原 淳司, 榎本 大, 田守 昭博, 片山 英伸, 首藤 太一, 河田 則文
2. 発表標題 医学生・若手医師への腹部超音波検査タスクトレーニングの導入と効果について
3. 学会等名 医学教育
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田守 昭博, 吉田 香奈子, 小田桐 直志, 元山 宏之, 小谷 昇平, 藤井 英樹, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 インターフェロン・フリーDAA治療SVR例におけるALBI gradeによる中短期予後解析
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 打田 佐和子, 田守 昭博, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 元山 宏行, 小谷 昇平, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 肝癌根治後C型慢性肝疾患に対するDAA治療例の検討
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 打田 佐和子, 萩原 淳司, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 元山 宏行, 小谷 昇平, 川村 悦史, 藤井 英樹, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 TACE不応肝細胞癌に対するレンパチニブ導入後再TACEの有効性の検討
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 泉 並木, 工藤 正俊, 加藤 直也, 萩原 淳司, 沼田 和司, 相方 浩, 稲葉 吉隆, 本村 健太, 古瀬 純司, 池田 公史, 森本 学, 黒田 晋吾, 木村 丹香子
2. 発表標題 抗がん剤による全身治療歴を有する日本人進行性肝細胞癌患者を対象としたカボザンチニブの第2相試験(Cabozantinib-2003試験)
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田守 昭博, 小田桐 直志, 吉田 香奈子, 小谷 晃平, 元山 宏行, 藤井 英樹, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 1型以外のC型慢性肝疾患例に対するインターフェロン・フリーDAA治療成績
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 大槻 周平, 榎本 大, 元山 宏行, 小谷 晃平, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 当院における肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の周知・徹底の試み
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 林下晃士, 打田佐和子, 吉田香奈子, 小田桐直志, 小谷晃平, 元山宏行, 藤井英樹, 萩原淳司, 宮崎徹, 西岡孝芳, 新川寛二, 田中肖吾, 榎本大, 田守昭博, 久保正二, 河田則文
2. 発表標題 異所性肝細胞癌に対してレンパチニブを投与した1例
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 打田佐和子, 高橋克之, 周防舞仁, 高橋正也, 小田桐直志, 吉田香奈子, 小谷晃平, 元山宏行, 萩原淳司, 藤井英樹, 榎本大, 田守昭博, 河田則文
2. 発表標題 肝細胞癌治療におけるチーム医療
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷晃平, 周防舞仁, 小田桐直志, 吉田香奈子, 元山宏行, 藤井英樹, 萩原淳司, 打田佐和子, 森川浩安, 榎本大, 田守昭博, 河田則文
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブ投与に伴う肝障害の検討
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周防舞仁, 萩原淳司, 笠松彩音, 岡田雅子, 小田桐直志, 吉田香奈子, 小谷晃平, 元山宏行, 藤井英樹, 打田佐和子, 榎本大, 森川浩安, 村上善基, 田守昭博, 新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 久保正二, 河田則文
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対する1次から3次治療の全身化学療法としてのレンパチニブ治療
3. 学会等名 肝臓
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原淳司
2. 発表標題 レゴラフェニブとペムプロリズマブの併用療法のrationaleと試験デザイン
3. 学会等名 肝胆膵
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周防 舞仁, 萩原 淳司, 河田 則文
2. 発表標題 安全性を中心とした切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブの初期経験
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 石原 弘喜, 山下 聡, 天野 良亮, 木村 健二郎, 平川 弘聖, 上田 貴子, 村上 善基, 田守 昭博, 河田 則文, 萩原 淳司, 牛島 俊和
2. 発表標題 DNAメチル化を用いた膵癌組織中の膵癌細胞含有率の測定(Pancreatic cancer cell fraction estimation in a DNA sample)
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田守 昭博, 榎本 大, 打田 佐和子, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 元山 宏行, 吉田 香奈子, 村上 善基, 河田 則文
2. 発表標題 インターフェロン・フリー治療後の受診状況から見たHCV根絶への課題
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田 雅子, Hoang H., 田守 昭博, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 藤井 英樹, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 genotype 2/1 recombinant HCVが疑われた症例の検討
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田守 昭博, 榎本 大, 打田 佐和子, 小塚 立蔵, 萩原 淳司, 元山 宏行, 藤井 英樹, 吉田 香奈子, 村上 善基, 森川 浩安, 河田 則文
2. 発表標題 HCV NS5A領域のASV/DCV治療失敗後の欠損型変異の変化
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本 一寛, 萩原 淳司, 山本 晃, 羽室 雅夫, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 榎本 大, 田守 昭博, 森川 浩安, 村上 善基, 河田 則文
2. 発表標題 動注用シスプラチンによる肝動注化学療法の結果
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 英樹, 寺西 優雅, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 FIB-4 indexとNAFIC scoreの組み合わせによるNAFLD重症度評価の試み
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小塚 立蔵, 村上 善基, 松原 三佐子, 元山 宏行, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 森川 浩安, 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 B型慢性肝疾患におけるエンテカビル開始後の肝発癌例の特徴
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 元山 宏行, 小塚 立蔵, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 Shear Wave Imaging(SWI)による腎硬度測定は難治性肝性腹水に対するトルバプタンの治療効果予測となり得る
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井 英樹, 倉井 修, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 萩原 淳司, 打田 佐和子, 森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基, 田守 昭博, 河田 則文
2. 発表標題 外来における医療面接時の飲酒者拾い上げの工夫
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小田桐 直志, 榎本 大, 武藤 芳美, 小谷 晃平, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 田守 昭博, 久保 正二, 河田 則文
2. 発表標題 2次治療以降例に注目したアテゾリズマブ・ペバシズマブの有効性・安全性と治療中止後の後治療成績
3. 学会等名 肝臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 萩原 淳司, 小田桐 直志, 武藤 芳美, 小谷 晃平, 元山 宏行, 小塚 立蔵, 川村 悦史, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 榎本 大, 河田 則文
2. 発表標題 門脈圧亢進症と癌 アテゾリズマブとペバシズマブ併用療法と食道胃静脈瘤
3. 学会等名 日本門脈圧亢進症学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 萩原淳司	4. 発行年 2021年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 352
3. 書名 アテゾリズマブ・ペバシズマブ	

1. 著者名 秋原淳司	4. 発行年 2021年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 231
3. 書名 カボザンチニブ	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 膵管内乳頭粘液腫瘍又は膵癌の診断に使用するためのバイオマーカー及び当該バイオマーカーを用いた膵管内乳頭粘液腫瘍又は膵癌の検査方法	発明者 秋原淳司、村上善基	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-38013	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------