

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08646

研究課題名(和文) 膵癌幹細胞および腫瘍微小環境をターゲットとする個別化診療への展開

研究課題名(英文) Deployment to personalized medicine targeting pancreatic cancer stem cells and tumor microenvironment

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)：教室では、膵癌幹細胞様細胞(P-CSLC)を誘導する方法を開発し、calreticulin (CRT)が癌幹細胞の新規マーカーとなることを報告してきた。本研究ではこの結果を応用し、プロテオミクス、次世代シーケンサーを用いたmRNA解析という網羅的なアプローチを通じ、膵癌幹細胞の新たな治療標的の可能性を同定した。特に、網羅的なアプローチによるCRT陽性P-CSLCに高発現した数種類の分子と同細胞での活性化した代謝経路を同定し、治療標的としての可能性を示した。さらに、P-CSLCとcancer associated fibroblasts (CAFs)の関連している表面抗原などについても解析できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により解明された膵癌の治療抵抗性に関する知見は、癌幹細胞とも強く関連していると推察されるだけでなく、CAFや免疫逃避機構と癌幹細胞の関与についての可能性までも追求してきた。このことによる、膵癌の治療成績向上におけるこれらの機序解明の学術的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method for inducing pancreatic cancer stem cell-like cells (P-CSLC) and reported that calreticulin (CRT) is a novel marker for cancer stem cells. In this study, we applied this result and identified a new therapeutic target potential for pancreatic cancer stem cells through a comprehensive approach of proteomics and mRNA analysis using a next-generation sequencer. In particular, we identified several types of molecules highly expressed in CRT-positive P-CSLC by a comprehensive approach and activated metabolic pathways in the same cells, and showed their potential as therapeutic targets. Furthermore, we were able to analyze the surface antigens associated with P-CSLC and cancer associated fibroblasts (CAFs).

研究分野：消化器外科

キーワード：癌幹細胞 膵癌 癌周辺微小環境

### 1. 研究開始当初の背景

癌研究及び新規治療開発は多くの癌の予後改善に寄与してきたが、膵癌の予後は、5年生存率7%台といまだ極めて不良である(国立がん研究センター がん対策情報センター)。根治的治療は手術療法のみであるが、ほとんどの症例が局所進行あるいは遠隔転移を伴った状態で発見され、手術適応とならない(N Engl J Med, 2014)。さらに根治切除後の再発率も高率で、術後補助療法による再発予防が試みられているが、最も良好な成績を示した JASPAC-01 試験(Lancet, 2016)においても5年生存率は約40%と報告されている。また切除不能膵癌に対しては、多剤併用療法が試みられているものの、生存期間中央値は8.5-11.1か月(N Engl J Med, 2011, N Engl J Med, 2013)にとどまる。

近年の研究で、消化器癌の術後局所再発や遠隔転移には、癌組織中に少数含まれる癌幹細胞細胞が関わっている、ということが分かってきた(Nat Med, 2011, Nat Rev Drug Discov, 2009)。癌幹細胞は、自己複製能と heterogenous な腫瘍を生み出す多分化能を有し、さらに、既存の抗癌剤や放射線治療に抵抗性を有しており、癌の根治のためには癌幹細胞を標的とした治療を開発することが急務であると考えられる。

### 2. 研究の目的

(1) 癌幹細胞の研究遂行が困難な原因の一つに、癌組織には極少数の癌幹細胞しか含まれないことがある。教室では、膵癌細胞株および肝癌細胞株から、癌幹細胞誘導用培地を用いて、癌幹細胞様細胞(cancer stem-like cells: CSLC)という癌幹細胞類似の表現型を伴う細胞誘導に成功した(特願 2012-47433)。誘導した CSLC は、癌幹細胞関連表面抗原を表出し、高い腫瘍原性と肝転移能を有し、stemness 遺伝子および Epithelial-Mesenchymal transition (EMT) 関連遺伝子の高発現も確認された。さらに細胞周期の休止、薬剤排出に関連する ABC transporter の発現亢進といった抗癌剤耐性も有していた。これらの CSLC 誘導方法は、本研究において、大きな advantage になると考えられる。最近では、同様の方法で、別の膵癌細胞株や大腸癌細胞株、胃癌細胞株からも、CSLC の誘導に成功している。

(2) また、誘導した膵癌 CSLC (P-CSLC)より豊富な細胞集団と親細胞に発現している分子を Proteomics の手法で比較し、小胞体における分子シャペロンとして知られる Calreticulin (CRT) が、P-CSLC の細胞膜上で高発現していることを見出し、報告した。CRT は、従来の P-CSLC マーカーである CD24, CD44, ESA よりも遙かに鋭敏で、膵癌細胞の優れたマーカーと考えられる CD44 variant isoform9 (CD44v9) 陽性細胞よりも ABC transporter 活性が高い細胞に発現し、高い薬剤耐性能を有していた。

さらに、膵癌組織には、豊富な細胞外マトリックスが沈着するが、近年の研究で、この膵癌組織の線維化が、抗癌剤の到達や免疫細胞の浸潤を妨げ、膵癌の悪性化や治療抵抗性に関与していることが分かってきた(Cancer Cell, 2012, Nature Reviews Cancer, 2012, Nat Commun, 2013, Br J Cancer, 2013)。また、膵癌の細胞外マトリックスを産生する cancer associated fibroblasts (CAFs) には、従来から言われてきた SMA 陽性 CAFs の他に、IL-6 を産生する炎症性 CAFs があり、膵癌の進行に関与しているという報告もある(J Exp Med, 2017)。これまでに、膵癌幹細胞と CAF の関与は十分に検討されていない。

(3) 我々は、現在までに教室独自の特殊培養により、膵癌、肝癌、胃癌、大腸癌細胞株で CSLC の誘導に成功しており、これらの細胞は Stemness や EMT 関連遺伝子を発現しているのみならず、高い腫瘍原性、肝転移能および抗癌剤抵抗性を示した。さらに同細胞における CRT 発現をマーカーとして用いることにより、効率的に CSLC を同定することを可能にした。この2つの advantage をもって、癌幹細胞性および癌悪性化、治療標的としての可能性という観点から、標的分子の絞り込みを行うとともに、CRT 陽性 P-CSLC と CAFs の関係を明らかにする。そして、最終的には、これらの研究を通して、膵癌幹細胞をターゲットとした新規治療法開発の礎を築くことを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) CRT 陽性 P-CSLC に高発現する分子の同定および同細胞の病態生理解析

CRT 陽性細胞を、フローサイトメーターを用いたソーティングにより分離する。親細胞および CRT 陽性 CSLC から、代謝産物、RNA、タンパクを抽出する。タンパクは2次元電気泳動によるスポット比較により、CRT 陽性 CSLC に高発現したスポットを抽出し、Mass Spectrometry (MS) により、分子同定を行う。同様に、代謝産物はキャピラリー電気泳動および MS によるスポット比較を行い、RNA は、教室で保有する次世代シーケンサー (NextSeq2000) を用いた RNAseq により CRT 陽性 CSLC に高発現した mRNA を同定する。

代謝産物、タンパク、mRNA の情報から、体系的な解析 (GSE, Causal network、Pathway 解析な

ど)を行った上で、CRT 陽性 CSLC の病態生理を明らかにし、さらにターゲット候補分子を 10 個程度に絞り込む。

#### (2) 膵癌 CSLC に対する治療のターゲット選定

上記により絞り込んだ候補分子の siRNA/shRNA によるノックダウンや低分子化合物による阻害が stemness に及ぼす影響を解析する。具体的には、免疫不全マウスを用いた腫瘍原性、ABC トランスポーターの活性等に及ぼす影響を解析する。さらに候補分子の免疫細胞への影響については、免疫細胞との共培養試験で確認する。本解析には、翌年度も含め約 2 年を要するものと考えられる。

#### (3) CRT 陽性 P-CSLC と CAFs の関係

P-CSLC と CAFs の共培養システムにおいて、CAFs の存在下で CRT 陽性 P-CSLC の増殖能や Stemness (主に ABC トランスポーター活性と RT-PCR を用いた stemness, EMT related gene の発現を用いて解析) に変化が生じるのか検討する。変化が確認できた場合は、P-CSLC、CAFs の培養液およびそれぞれの細胞を Secretome、RNAseq により解析し、相互作用に關与している液性因子および transcriptional profile を解析する。

#### (4) 膵癌 CSLC に対する治療のターゲット選定

前年度に引き続き、候補分子の解析を進める。2 年間で治療ターゲットを 1-2 個に絞り込むことを目標とする。さらに候補分子の膵癌組織での発現、ヒト正常組織での発現を確認することは、効果が高く、副作用の少ない治療の開発のため極めて重要である。膵癌組織、ヒト正常組織は、山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学および山口大学医学部先端がん治療開発学に保存されている検体を解析に用いる。組織での発現確認には主に免疫組織化学染色を用いる。

### 4. 研究成果

教室では、膵癌細胞株から膵癌幹細胞様細胞 (P-CSLC) を誘導する方法を開発し、calreticulin (CRT) が膵癌幹細胞の新規マーカーとなることを報告した。本研究では、この結果を応用し、プロテオミクス、次世代シーケンサーを用いた mRNA 解析という網羅的なアプローチを通して、膵癌幹細胞の新たな治療標的を同定した。特に、我々の開発した P-CSLC 誘導法と CRT を用いることで、効率的に膵癌幹細胞の病態解明と新たな治療ターゲットの同定が可能にした。また、網羅的なアプローチによる CRT 陽性 P-CSLC に高発現した数種類の分子と同細胞での活性化した代謝経路についても同定し、癌幹細胞性および癌悪性化、治療標的としての可能性という観点から、標的分子の絞り込みとその可能性を示した。また、P-CSLC と cancer associated fibroblasts (CAFs) の關連している表面抗原などについても解析することを通して、膵癌幹細胞をターゲットとした新規治療法開発の可能性について言及した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuda T, Miyauchi E, Hsu YW, Nagayama S, Kiyotani K, Zewde M, Park JH, Kato T, Harada M, Matsui S, Ueno M, Fukuda K, Suzuki N, Hazama S, Nagano H, Takeuchi H, Vigneswaran WT, Kitagawa Y, Nakamura Y	4. 巻 8(6)
2. 論文標題 TCR sequencing analysis of cancer tissues and tumor draining lymph nodes in colorectal cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncoimmunology	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） 10.1080/2162402X.2019.1588085	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 Katsuda M, Miyazawa M, Ojima T, Katanuma A, Hakamada K, Sudo K, Asahara S, Endo I, Ueno M, Hara K, Yamada S, Fujii T, Sato S, Ioka T, Ohira M, Akahori T, Kitano M, Nagano H, Furukawa M, Adachi T, Yamaue H	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 A double-blind randomized comparative clinical trial to evaluate the safety and efficacy of dendritic cell vaccine loaded with WT1 peptides (TLP0-001) in combination with S-1 in patients with advanced pancreatic cancer refractory to standard chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-019-3332-5	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 -
1. 著者名 Kobayashi S, Nagano H, Tomokuni A, Gotoh K, Sakai D, Hatano E, Seo S, Terajima H, Uchida Y, Ajiki T, Satake H, Kamei K, Tohyama T, Hirose T, Ikai I, Morita S, Ioka T; Kansai Hepato-Biliary Oncology (KHBO) Group	4. 巻 270(2)
2. 論文標題 A Prospective, Randomized Phase II Study of Adjuvant Gemcitabine Versus S-1 After Major Hepatectomy for Biliary Tract Cancer (KHBO 1208): Kansai Hepato-Biliary Oncology Group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLA.0000000000002865	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 Matsukuma S, Tokumitsu Y, Shindo Y, Matsui H, Nagano H	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 Essential updates to the surgical treatment of biliary tract cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 378-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12266	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 Matsui H, Hazama S, Tamada K, Udaka K, Nishimura Y, Miyakawa T, Doi S, Nakajima M, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Shindo Y, Tomochika S, Yoshida S, Iida M, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Ueno T, Nagano H	4. 巻 42(7)
2. 論文標題 Identification of a promiscuous epitope peptide derived from HSP70	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 244-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000274	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 Shindo Y, Hazama S, Tsunedomi R, Suzuki N, Nagano H	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 Biomarkers in immunotherapy for cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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) 10.3390/cancers11091223	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 Tokumitsu Y, Shindo Y, Matsui H, Matsukuma S, Nakajima M, Suzuki N, Takeda S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Ueno T, Nagano H	4. 巻 18(4)
2. 論文標題 Utility of scoring systems combining the product of tumor number and size with liver function for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 3903-3913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10688	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 Nakajima M, Sakoda Y, Adachi K, Nagano H, Tamada K	4. 巻 110(10)
2. 論文標題 Improved survival of CAR-T and tumor-specific T cells caused by anti-PD-1 scFv-producing CAR-T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3079-3088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14169	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 Kuwahara T, Hazama S, Suzuki N, Yoshida S, Tomochika S, Nakagami Y, Matsui H, Shindo Y, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Iida M, Tsunedomi R, Takeda S, Yoshino S, Okayama N, Suehiro Y, Yamasaki T, Fijita T, Kawakami Y, Ueno T, Nagano H	4. 巻 121(11)
2. 論文標題 Intratumoural-infiltrating CD4+ and FOXP3+ T Cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 983-984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0559-6	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 Oga T, Yamashita Y, Soda M, Kojima S, Ueno T, Kawazu M, Suzuki N, Nagano H, Hazama S, Izumiya M, Koike K, Mano H	4. 巻 110(9)
2. 論文標題 Genomic profiles of colorectal carcinoma with liver metastases and newly identified fusion genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2973-2981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14127	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 N, Hazama S, Nagasaka T, Tanioka H, Iwamoto Y, Negoro Y, Yamauchi M, Kobayashi M, Okuda H, Fujishima N, Nishimura T, Yamanaka N, Toyota K, Mori Y, Nakagami Y, Shimokawa M, Nagano H, Okajima M	4. 巻 24(10)
2. 論文標題 Multicenter phase II study of biweekly XELIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer (JSWOG-C3 study)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1223-1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01473-3	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 Eguchi H, Takeda Y, Takahashi H, Nakahira S, Kashiwazaki M, Shimizu J, Sakai D, Isohashi F, Nagano H, Mori M, Doki Y	4. 巻 26(13)
2. 論文標題 A Prospective, Open-Label, Multicenter Phase 2 Trial of Neoadjuvant Therapy Using Full-Dose Gemcitabine and S-1 Concurrent with Radiation for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 4498-4505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07735-8	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 Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Izumi N, Kaneko S, Kudo M, Iijima H, Genda T, Tateishi R, Torimura T, Igaki H, Kobayashi S, Sakurai H, Murakami T, Watadani T, Matsuyama Y	4. 巻 49(10)
2. 論文標題 Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC Guidelines) a 2019 update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 1109-1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13411	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 Kudo M, Ueshima K, Chiba Y, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Arai Y	4. 巻 8(6)
2. 論文標題 Objective Response by mRECIST Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib in the SILIUS Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 505-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503032	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 Shuto T, Nishikawa J, Shimokuri K, Yanagi A, Takagi T, Takagi F, Miura O, Iida M, Nagano H, Takemoto Y, Harada E, Suehiro Y, Yamasaki T, Okamoto T, Sakaida I	4. 巻 7(12)
2. 論文標題 Establishment of a Screening Method for Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma by Droplet Digital PCR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	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) 10.3390/microorganisms7120628	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 Maeda H, Hazama S, Iwamoto S, Oba K, Tsunedomi R, Okayama N, Suehiro Y, Yamasaki T, Nakagami Y, Suzuki N, Nagano H, Sakamoto J, Mishima H, Nagata N	4. 巻 18(5)
2. 論文標題 Association between polymorphisms in EGFR and tumor response during cetuximab and oxaliplatin-based combination therapy in metastatic colorectal cancer: Analysis of data from two clinical trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 4555-4562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10787	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 Eguchi H, Kawamoto K, Tsujie M, Yukawa M, Kubota M, Asaoka T, Takeda Y, Noda T, Shimizu J, Nagano H, Doki Y, Mori M	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 A prospective, multi-center Phase I study of postoperative enoxaparin treatment in patients undergoing curative hepatobiliary-pancreatic surgery for malignancies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Surg	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497451	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 Elbadawy M, Yamanaka M, Goto Y, Hayashi K, Tsunedomi R, Hazama S, Nagano H, Yoshida T, Shibutani M, Ichikawa R, Nakahara J, Omatsu T, Mizutani T, Katayama Y, Shinohara Y, Abugomaa A, Kaneda M, Yamawaki H, Usui T, Sasaki K	4. 巻 237
2. 論文標題 Efficacy of primary liver organoid culture from different stages of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	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) 10.1016/j.biomaterials.2020.119823	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 Kotoh Y, Suehiro Y, Saeki I, Hoshida T, Maeda M, Iwamoto T, Matsumoto T, Hidaka I, Ishikawa T, Takami T, Higaki S, Fujii I, Suzuki C, Shindo Y, Tokumitsu Y, Nagano H, Sakaida I, Yamasaki T	4. 巻 4(3)
2. 論文標題 Novel Liquid Biopsy Test Based on a Sensitive Methylated SEPT9 Assay for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. Hepatol Commun	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Commun	6. 最初と最後の頁 461-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1469	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 Sakon M, Kobayashi S, Wada H, Eguchi H, Marubashi S, Takahashi H, Akita H, Gotoh K, Yamada D, Asukai K, Hasegawa S, Ohue M, Yano M, Nagano H	4. 巻 98(5)
2. 論文標題 “ Logic-based medicine ” is more feasible than “ evidence-based medicine ” in the local treatment for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 259-266
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1159/000505554	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 Tomimaru Y, Eguchi H, Iwagami Y, Akita H, Noda T, Gotoh K, Kobayashi S, Nagano H, Mori M, Doki Y	4. 巻 85(3)
2. 論文標題 Preoperative chemoradiotherapy using gemcitabine for pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with impaired renal function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 537-545
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1007/s00280-019-04005-y	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 Kamei R, Yoshimura K, Yoshino S, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Kuramasu A, Furuya-Kondo T, Oga A, Iizuka N, Suzuki N, Maeda N, Watanabe Y, Matsukuma S, Iida M, Takeda S, Ueno T, Yamamoto N, Fukagawa T, Katai H, Sasaki H, Hazama S, Oka M, Nagano H	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Expression levels of UL16 binding protein 1 and natural killer group 2 member D affect overall survival in patients with gastric cancer following gastrectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 747-754
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.3892/ol.2017.7354	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 Nakajima Masao, Yoshino Shigefumi, Kanekiyo Shinsuke, Maeda Noriko, Sakamoto Kazuhiko, Tsunedomi Ryoichi, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Yamamoto Shigeru, Hazama Shoichi, Hoshii Yoshinobu, Oga Atsunori, Itoh Hiroshi, Ueno Tomio, Nagano Hiroaki	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 High secreted protein acidic and rich in cysteine expression in peritumoral fibroblasts predicts better prognosis in patients with resectable gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 803-812
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.3892/ol.2017.7418	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 Tokumitsu Yukio, Sakamoto Kazuhiko, Tokuhisa Yoshihiro, Matsui Hiroto, Matsukuma Satoshi, Maeda Yoshinari, Sakata Koichiro, Wada Hiroshi, Eguchi Hidetoshi, Ogihara Hiroyuki, Fujita Yusuke, Hamamoto Yoshihiko, Iizuka Norio, Ueno Tomio, Nagano Hiroaki	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 A new prognostic model for hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4411-4422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7821	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 Kanekiyo Shinsuke, Takeda Shigeru, Tsutsui Masahito, Nishiyama Mitsuo, Kitahara Masahiro, Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Tomochika Shinobu, Tokuhisa Yoshihiro, Iida Michihisa, Sakamoto Kazuhiko, Suzuki Nobuaki, Yamamoto Shigeru, Yoshino Shigefumi, Hazama Shoichi, Ueno Tomio, Nagano Hiroaki	4. 巻 32
2. 論文標題 Low invasiveness of thoracoscopic esophagectomy in the prone position for esophageal cancer: a propensity score-matched comparison of operative approaches between thoracoscopic and open esophagectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 1945 ~ 1953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-017-5888-z	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 Nishiyama Mitsuo, Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Hashimoto Noriaki, Matsukuma Satoshi, Ogihara Hiroyuki, Kanekiyo Shinsuke, Iida Michihisa, Sakamoto Kazuhiko, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Yamamoto Shigeru, Yoshino Shigefumi, Ueno Tomio, Hamamoto Yoshihiko, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 109
2. 論文標題 Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13527	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 Kanekiyo S, Hazama S, Takenouchi H, Nakajima M, Shindo Y, Matsui H, Tokumitsu Y, Tomochika S, Tsunedomi R, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Okuno K, Udaka K, Kawakami Y, Matsueda S, Ito K, Nagano H	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 IgG response to MHC class I epitope peptides is a quantitative predictive biomarker in the early course of treatment of colorectal cancer using therapeutic peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 1945-1953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6288	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 Iida Michihisa, Hazama Shoichi, Tsunedomi Ryouichi, Tanaka Hironori, Takenouchi Hiroko, Kanekiyo Shinsuke, Tokumitsu Yukio, Tomochika Shinobu, Tokuhisa Yoshihiro, Sakamoto Kazuhiko, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ueno Tomio, Yamamoto Shigeru, Yoshino Shigefumi, Fujita Koji, Kuroda Masahiko, Nagano Hiroaki	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 Overexpression of miR?221 and miR?222 in the cancer stroma is associated with malignant potential in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 1621-1631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6575	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 Matsukuma Satoshi, Sakamoto Kazuhiko, Tokuhisa Yoshihiro, Tokumitsu Yukio, Matsui Hiroto, Kanekiyo Shinsuke, Tomochika Shinobu, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ueno Tomio, Wada Hiroshi, Kobayashi Shogo, Saeki Issei, Eguchi Hidetoshi, Sakon Masato, Sakaida Isao, Nagano Hiroaki	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Outcomes following liver resection for multinodular Barcelona Clinic Liver Cancer?B hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 6383-6392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9420	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 Matsui Hiroto, Hazama Shoichi, Shindo Yoshitaro, Nagano Hiroaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Combination treatment of advanced pancreatic cancer using novel vaccine and traditional therapies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Expert Review of Anticancer Therapy	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737140.2018.1531707	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 Hazama Shoichi, Tamada Koji, Yamaguchi Yoshiyuki, Kawakami Yutaka, Nagano Hiroaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Current status of immunotherapy against gastrointestinal cancers and its biomarkers: Perspective for precision immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 289 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12180	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21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tokumitsu Y, Hazama S, Doi S, Tamada K, Udaka K, Akinaga S, Koki Y, Uematsu T, Nakagami Y, Matsui H, Shindo Y, Kanekiyo S, Tomochika S, Iida M, Yoshida S, Suzuki N, Takeda S, Yoshino S, Ueno T, Nagano H
2. 発表標題 Induction of antigen specific CD8+T cell infiltration by a novel neoadjuvant vaccine containing HSP70 and GPC3 peptides plus soluble LAG-3 and Poly-IC: LC : Interim results of a Phase I study
3. 学会等名 2019 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsunedomi R, Yoshimura K, Kimura Y, Nishiyama M, Matsukuma S, Tokumitsu Y, Tomochika S, Iida M, Suzuki N, Takeda S, Yoshino S, Hazama S, Nagano H
2. 発表標題 Cancer stem-like phenotypes including immune surveillance and its responsible genes in induced liver cancer stem-like cells. Poster
3. 学会等名 ESMO Asia Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagami Y, Hazama S, Doi S, Tamada K, Udaka K, Akinaga S, Adachi K, Ming Xu, Tokumitsu Y, Matsui H, Shindo Y, Tsunedomi R, Kanekiyo S, Tomochika S, Iida M, Yoshida S, Suzuki N, Takeda S, Yoshino S, Nagano H
2. 発表標題 Analysis of T cells of HCC patients: From a phase I study of novel neoadjuvant vaccine PBMCs and TILs
3. 学会等名 7th International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村 清、木村祐太、西山光郎、松隈 聡、新藤芳太郎、徳光幸生、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、山本滋、吉野茂文、碓 彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 肝転移能亢進を示す肝癌幹細胞におけるRAB3Bの特性 Characteristics of RAB3B in hepatoma stem-like sphere cells
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中上裕有樹、碓 彰一、土肥 俊、玉田耕治、宇高恵子、徳光幸生、松井洋人、松隈 聡、新藤芳太郎、鈴木伸明、武田 茂、永野浩昭
2. 発表標題 HCCに対する新規ネオアジュバントワクチン療法の第I相・試験 - TILとPBMC解析 - A phase I study of novel neoadjuvant vaccine for HCC: Interim analysis of TILs and PBMCs
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 恒富亮一、吉村清、松隈聡、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、碓彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様 Sphere 細胞において同定された RAB3B 遺伝子の役割
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 中島正夫、碓 彰一、玉田耕治、宇高恵子、土肥 俊、松井洋人、松隈 聡、新藤芳太郎、徳光幸生、兼清信介、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、吉野茂文、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 First in human Phase I study of AI designed novel vaccination therapy for the patients with advanced solid tumors
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中上裕有樹、碓 彰一、土肥 俊、玉田耕治、宇高恵子、秋永士朗、構木泰信、植松俊成、徳光幸生、松井洋人、新藤芳太郎、兼清信介、友近 忍、飯田通久、吉田 晋、鈴木伸明、武田 茂、吉野茂文、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 Induction of antigen specific CD8 T cell infiltration by a novel neoadjuvant vaccine: Interim results of a Phase I study
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新藤芳太郎、碓 彰一、恒富亮一、徳光幸生、松井洋人、松隈 聡、兼清信介、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、 武田 茂、吉野茂文、玉田耕治、永野浩昭
2. 発表標題 ネオアンチゲンを標的としたがんワクチン療法の開発
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原康弘、新藤芳太郎、徳光幸生、松井洋人、松隈 聡、中島正夫、兼清信介、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、 武田 茂、碓 彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 肺癌に対する術前化学療法の実験
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島正夫、碓 彰一、玉田耕治、宇高恵子、土肥 俊、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、松隈 聡、友近 忍、飯田通久、 吉田 晋、鈴木伸明、武田 茂、永野浩昭
2. 発表標題 消化器癌に対する新規ペプチドワクチン療法第1相試験
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新藤芳太郎、徳光幸生、松井洋人、中島正夫、松隈 聡、兼清信介、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、 吉野茂文、碓 彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 当科における切除不能肺癌に対する conversion surgery の治療成績
3. 学会等名 JDDW 2019 第27回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島正夫、碓 彰一、山本常則、山田健介、中上裕有樹、徳光幸生、松井洋人、新藤芳太郎、松隈 聡、兼清信介、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、吉野茂文、永野浩昭
2. 発表標題 肺癌術前化学療法が患者免疫学的プロフィールに与える影 響の検討
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓 彰一、鈴木伸明、吉田 晋、友近 忍、徳光幸生、新藤芳太郎、松井洋人、松隈 聡、中島正夫、中島千代、山本常則、 千々松日香里、中上裕有樹、武田 茂、飯田通久、兼清信介、玉田耕治、宇高恵子、吉野茂文、永野浩昭
2. 発表標題 新規がんペプチド 複合免疫療法の開発
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恒富亮一、西山光郎、松隈聡、鈴木伸明、武田茂、山本滋、吉野茂文、碓彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 がん幹細胞様細胞における CD44 isoforms 発現
3. 学会等名 第6回がんと代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松隈聡、恒富亮一、西山光郎、松井洋人、徳光幸生、徳久善弘、坂本和彦、兼清信介、友近忍、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、碓彰一、上野富雄、吉村清、永野浩昭
2. 発表標題 肝癌細胞株から誘導した癌幹細胞の転移能解析
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村清、松隈聡、藤原信行、西山光郎、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
2. 発表標題 肝細胞癌幹細胞様 Sphere 細胞における抗癌剤耐性に関わるRAB3B遺伝子
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山光郎、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
2. 発表標題 肝癌由来細胞株から誘導した癌幹細胞様細胞における転移能および上皮間葉系転換に関する解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村清、松隈聡、西山光郎、兼清信介、徳光幸生、友近忍、飯田通久、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
2. 発表標題 誘導癌幹細胞における免疫逃避機構関連遺伝子の同定
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒富亮一、西山光郎、藤原信行、松隈聡、兼清信介、友近忍、徳光幸生、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、山本滋、吉野茂文、上野富雄、裕彰一、永野浩昭
2. 発表標題 がん幹細胞様細胞と臨床サンプルとの統合解析により同定されたがん幹細胞関連遺伝子
3. 学会等名 JDDW 2018 (第26回日本消化器関連学会週間)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松隈聡、吉村清、藤原康弘、井上萌子、布施雅規、小賀厚徳、恒富亮一、徳光幸生、徳久善弘、坂本和彦、兼清信介、友近忍、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、碓彰一、江口英利、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 膵癌幹細胞に高発現した分子 calreticulin の臨床的意義
3. 学会等名 JDDW 2018 (第26回日本消化器関連学会週間)
4. 発表年 2018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	恒富 亮一 (Tsunedomi Ryoichi) (10420514)	山口大学・医学部附属病院・講師  (15501)	
研究分担者	松隈 聡 (Matsukuma Satoshi) (10634743)	山口大学・医学部附属病院・助教  (15501)	
研究分担者	徳光 幸生 (Tokumitsu yukio) (40593299)	山口大学・医学部・助教(寄附講座等)  (15501)	

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
---------	---------