

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390346

研究課題名（和文） 癌オミックス情報解析に基づく新しい血管新生分子標的治療の開発

研究課題名（英文） Omics analysis of cancer vessel abnormalities as therapeutic targets

研究代表者

田中 真二（TANAKA SHINJI）

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30253420

研究成果の概要（和文）：

癌血管異常（血管新生、血管侵襲）のオミックス解析により、分子標的治療への応用を試みた。

(1) 血管新生パターン of in situ 画像解析と網羅的遺伝子解析による分子標的の同定
術中造影超音波の in situ 画像解析を行い、肝癌の血管新生パターンが癌分化度と相関することを見出した。網羅的遺伝子解析により、進行した血管新生像と Angiopoietin-2 発現に有意な相関を認めた。肝癌モデルにより、抗 Angiopoietin-2 ペプチドの有効性を証明した。

(2) 血管侵襲性再発の網羅的発現解析と分子標的治療への展開

肝癌は血管新生に伴い、血管侵襲能を獲得し再発を惹起する。血管侵襲性肝癌の網羅的遺伝子解析の結果、Aurora B ネットワークの異常亢進を同定した。肝癌の前臨床試験により Aurora B 阻害剤の顕著な有効性を証明した。

研究成果の概要（英文）：

Intraoperative contrast-enhanced ultrasonography revealed the relationship between the dynamic pattern of angiogenesis in hepatocellular carcinoma (HCC) and the cancer cell differentiation. According to the cDNA microarray, the pattern of angiogenesis was closely associated with the expression of Angiopoietin-2, one of the therapeutic targets evaluated in clinical trials for cancers. Along with the angiogenesis, vascular invasion of cancer cells is started and progressed to metastatic steps. Further transcriptional network analysis revealed the closed relationship between the Aurora B pathways and the vascular-invasion phenotype of HCC. Our preclinical studies using the Aurora-targeted agents indicated novel adjuvant therapy for aggressive HCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2008 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝臓外科学

1. 研究開始当初の背景

生体内における「がん」という疾患は、癌細胞と宿主因子（血管など）の相互作用によって成立する。新しい分子標的治療を開発するためには、臨床検体のオミックス情報解析に基づいた解析が喫緊の課題である。

2. 研究の目的

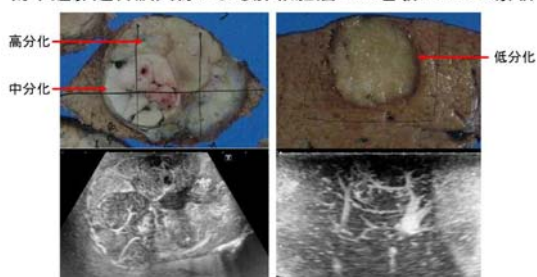
臨床検体のオミックス情報（臨床因子、画像所見、病理所見、再発・転帰、網羅的遺伝子データなど）を基盤として、機能解析と疾患モデル構築を行ない、前臨床試験による分子標的治療の開発を目的とする。本研究は遺伝子群の基礎解析と、臨床応用を目指した分子標的治療開発の2点を特徴とする。

3. 研究の方法

(1) 血管新生パターンの in situ 画像解析と網羅的遺伝子解析

我々は超音波造影剤ペルフルブタン Sonazoid™（GE Healthcare・第一製薬）を用いた術中検査により、肝癌における血管新生パターンの in situ 画像解析を行なった。超音波装置本体は Xario XG（東芝）、プローブは専用の小T字型を用いて、pulse subtraction法による contrast harmonic imaging を行なった。まず B-mode にて観察した後、Sonazoid 投与は一回 0.5ml 静注し、vascular phase を解析。高音圧により観察領域の微小気泡を一度崩壊させ再灌注する Micro flow imaging (MFI) により、微小血管構造の描出を行なった。腫瘍内血管の in situ 解析と腫瘍組織の病理学的解析についてその相関を解析した。さらに腫瘍組織から RNA を抽出し、microarray (Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 arrays) による網羅的遺伝子発現解析を行なった。

術中造影超音波画像による肝細胞癌の血管新生 in situ 解析



(2) 血管侵襲性再発の網羅的発現解析

肝癌は血管新生に伴い、血管侵襲能を獲得する。血管侵襲は、肝切除術後の最も重要な肝癌再発因子の1つであるばかりでなく、肝移植適応を左右する因子としても重要である。本研究では、肝癌臨床検体の網羅的遺伝子解析と統計プロファイリングに基づいたネットワーク解析により血管侵襲を規定する新規分子標的を同定した。全ゲノム CGH array、および前臨床試験によって分子標的としての意義を検証した。

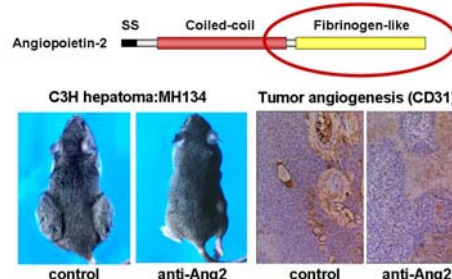
4. 研究成果

癌血管異常(血管新生、血管侵襲)のオミックス解析により分子標的治療への応用を試みた。

(1) 血管新生パターンの in situ 画像解析と網羅的遺伝子解析

術中造影超音波 MFI 画像による腫瘍内血管の in situ 解析では、高分化型肝癌では網状血管 (reticular pattern) を認めるが、中低分化型肝癌では太く直線状血管 (thunderbolt pattern) を認めた (左図)。

肝癌の reticular pattern と thunderbolt pattern の発現遺伝子を、microarray によって網羅的に解析した。その結果、thunderbolt pattern の特異的発現遺伝子の1つとして angiopoietin-2 を同定した。我々は、以前の研究によって、肝癌細胞への angiopoietin-2 遺伝子導入によりマウス腹腔内で肝腫瘍を形成し、腫瘍出血により全て死亡することを報告している (Tanaka et al. *J Clin Invest* 1999)。Angiopoietin-2 蛋白は signal sequence を持ち、coiled-coil domain と fibrinogen-like domain により構成されるが、fibrinogen-like domain によって Tie2 receptor と結合することを見出した (Tanaka et al. *Hepatology* 2002, *J Hepatol* 2006)。この domain と特異的に結合し Tie2 との会合を阻害する抗体ペプチド AMG10 (Amgen) により、肝癌の血管新生を抑制し腫瘍形成を抑制することを証明した (下図)。

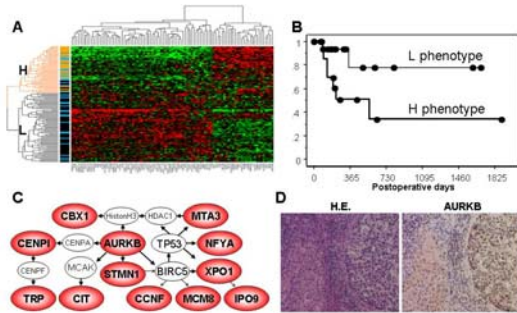


現在、Angiopoietin-2 抗体ペプチド AMG386 を用いた臨床試験が行なわれ、第 I 相試験にて良好な結果を得ている (*J Clin Oncol* 2009)。抗血管新生剤 Sorafenib との併用による第 II 相臨床試験では、更に効果的であることが報告されており、臨床応用への期待が高まっている (ASCO 2009)。

(2) 血管侵襲性再発の網羅的発現解析

肝癌各症例の網羅的遺伝子発現データを Jonckheere-Terpstra 法および Wilcoxon rank sum 法によってプロファイリング解析した。血管侵襲を認めない症例 vp/vv0 と肉眼的血管侵襲を認めた症例 vp/vv2-3 は、2つの phenotype (それぞれ L、H と表記) にクラスティングされたが、微小血管侵襲のみ認

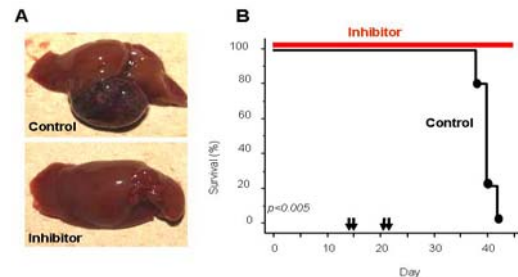
めた症例 vp/vv1 は特定のクラスターを形成せず、L 群と H 群 の 2 つの phenotype に分散することが、2 つの独立した解析で検証された。多変量解析では、血管浸潤の遺伝子プロファイル分類が 臨床組織学的分類を凌駕し、有意な再発規定因子として同定された ($p < 0.05$)。さらに別症例を用いた validation 解析でも同じ結果であり、vp/vv0 症例の中で、H phenotype は L phenotype に比べて有意に再発率が高かった ($p < 0.05$; 下図 A, B)。



H phenotype を規定する遺伝子群をネットワーク解析によって、血管侵襲は Aurora B 経路の特異的活性化と最も高い相関を認めた (上図 C)。肝癌切除症例を用いた Aurora B 蛋白の免疫組織学的解析の結果、非癌部ではほとんど検出できなかったが、癌部では 37% の症例で核内に高発現を認めた (上図 D)。さらに、致死性の再発の関連因子として、腫瘍数、腫瘍径、門脈侵襲、静脈侵襲、TNM ステージと Aurora B 発現が 単変量解析により有意差を認めたが、多変量解析では Aurora B 発現のみが有意な因子として残った ($RR = 2.18$; $p = 0.031$)。即ち、Aurora B は致死的な再発様式を予測する 唯一独立した規定因子となることも証明された。Aurora family の異常はゲノム不安定性を誘導することが知られているが、array-CGH 解析の結果、肝癌のゲノム全体の不安定性と Aurora B 高発現に高い相関を認めた (Tanaka et al. *J Am Coll Surg* 2007, *Br J Surg* 2008)。

近年、Aurora は多くの悪性腫瘍で高発現が指摘されており、そのキナーゼ活性を阻害する様々な分子標的剤が開発されている。我々は、Aurora B 特異的阻害剤を用いて、ヒト肝癌細胞株に対する効果を解析した。その結果、Aurora B 高発現株では阻害剤感受性が有意に高く、濃度依存的なアポトーシス細胞死の誘導を確認した。ヒト肝癌細胞 12 株の解析により、Aurora B 蛋白発現と阻害剤の IC50 に高い相関を認めている。Aurora B は histone H3 (ser10) を特異的にリン酸化するが、Aurora B 阻害剤によって肝癌細胞の histone H3 リン酸化が濃度依存的に抑制された。次にマウス皮下に肝癌細胞を移植し腫瘍形成後、Aurora B 阻害剤を週 2 日 2 週間投与した。その結果、投与群にて顕著な腫瘍退縮が観察され、腫瘍体積は 2 週間で 15.5% 以下に減少した。

腫瘍の微小環境は、形成、進展に大きな影響を与えるが、特に肝癌では肝臓という臓器環境の重要性は高い。我々は定量的効果を調べるため、マウス肝臓にヒト肝癌細胞を移植し、単数の肝腫瘍を形成するモデルを確立している。この定量的肝腫瘍モデルを用いて、Aurora B 阻害剤の前臨床試験を行なった。肝腫瘍形成後、Aurora B 阻害剤を週 2 日 2 週間投与したところ、投与群の全てにおいて肝腫瘍は阻害され、腫瘍重量はコントロール群の 10% 以下であった。さらに、その生存率は有意に Aurora B 阻害剤 投与群で延長することも証明した (下図)。このヒト肝癌細胞の肝腫瘍モデルを用いて、Aurora B 阻害剤の薬理作用を組織学的に解析した。Aurora B 阻害剤 投与 3 日目には histone H3 のリン酸化は著明に抑制され、アポトーシスが段階的に増加した。治療群マウスでの疲弊や毒性の徴候は見られず、正常部肝組織、骨髄、腎、小腸、肺を含む宿主組織は異常を認めなかった。



現在、白血病に対して Aurora B 阻害剤の第 I 相臨床試験が進められており、肝癌治療への応用が有望である (AHA 2009)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

- 1) Tanaka S, Noguchi N, Ochiai T, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Kawamura T, Teramoto K, Arii S. Outcomes and recurrence of initially resection of hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: Rationale for partial hepatectomy as first strategy. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(1):1-6, 2007.
- 2) Tanaka S, Kawamura T, Nakamura N, Teramoto K, Arii S. Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas developing during hormone replacement therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 52(5):1326-8, 2007.
- 3) Tanaka S. Molecular targeting therapy against a novel metastasis regulator of pancreatic cancer. *Recent Advances and Research Updates* 8 (1): 230-239, 2007
- 4) Yanagita T, Kubota S, Kwaki H, Kawata K, Kondo S, Takano-Yamamoto T, Tanaka S,

- Takagawa M. Expression and physiological role of CCN4/Wnt-induced secreted protein 1 mRNA splicing variants in chondrocytes. *FEBS Journal*, 274(7):1655-6, 2007
- 5) Shimada M, Yamashita Y, Tanaka S, Shirabe K, Nakazawa K, Ijima H, Sakiyama R, Fukuda J, Funatsu K, Sugimachi K. Characteristic gene expression induced by polyurethane foam/spheroid culture of hepatoma cell line, HepG2 as a promising cell source for bioartificial liver. *Hepatogastroenterology*, 54(75):814-20, 2007
 - 6) Ito S, Taketomi A, Tanaka S, Harimoto N, Aishima Si, Maeda T, Shirabe K, Shimada M, Maehara Y. Clinical and biological significance of growth factor receptor bound protein 7 (Grb7) in hepatocellular carcinoma. *Molecular Cancer Research*, 5(7):667-73, 2007
 - 7) Maehara S, Adachi E, Shimada M, Taketomi A, Shirabe K, Tanaka S, Maeda T, Ikeda K, Higashi H, Maehara Y. Clinical usefulness of biliary scope for Pringle's maneuver in laparoscopic hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(6):816-8, 2007
 - 8) Tanaka S, Arii S, Yasen M, Mogushi K, Su N-T, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *British Journal of Surgery*, 95(5):611-9, 2008
 - 9) Tanaka S, Taira K, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Arii S. Anterior approach for left-sided hepatic resection. *Hepatogastroenterology*, 55 (86-87); 1760-3, 2008.
 - 10) Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii A, Okanoue T. *CREB3L4*, *INTS3* and *SNAPAP* are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 180 (1); 30-36, 2008
 - 11) Ito K, Kudo A, Nakamura N, Tanaka S, Teramoto K, Arii S. Left-sided portal hypertension caused by serous cystadenoma of the pancreas: Report of a case. *Surgery Today*, 38(2):184-7, 2008.
 - 12) Teramoto K, Nakamura N, Ito K, Kudo A, Noguchi N, Takamatsu S, Kawamura T, Tanaka S, Arii S. Strong association between frequency of intermittent inflow occlusion and transient increase in serum liver enzymes after hepatic resection. *Hepatogastroenterology*, 55(82-83):636-40, 2008.
 - 13) Maeda T, Shimada M, Harimoto N, Tsujita E, Aishima S, Tanaka S, Shirabe K, Maehara Y. Prognosis of early hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Hepatogastroenterology*, 55(85):1428-32, 2008.
 - 14) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 38(9):886-95, 2008.
 - 15) Ochiai T, Saito Y, Saitoh T, Dewan MZ, Shioya A, Kobayashi K, Kawachi Hi, Muto S, Itai A, Uota S, Eishi Y, Yamamoto N, Tanaka S, Arii S, Yamaoka S. Inhibition of IkkapB kinase beta restrains oncogenic proliferation of pancreatic cancer cells. *J Med Dent Sci*; 55: 49-59, 2008.
 - 16) Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Science*, 100(1):1-8, 2009.
 - 17) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular invasion-negative hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 208(3):368-374, 2009.
 - 18) Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Si, Tsujita E, Ito S, Kitagawa D, Maehara Y. Surgical radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma: an endoscopic or open approach. *Hepatogastroenterology*, Jul-Aug;56(93):1169-73, 2009.
 - 19) Yasen M, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora B and their alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. *Cancer Science*, 100(3):368-74, 2009.
 - 20) Ban D, Kudo A, Sui S, Tanaka S, Nakamura N, Ito K, Suematsu M, Arii S. Decreased Mrp2-dependent bile flow in the post-warm ischemic rat liver. *Journal of Surgical Research*, 153(2):310-6, 2009.
 - 21) Sakai S, Hashimoto I, Tanaka S, Salmons B, Kawakami K. Small agarose microcapsules with cell-enclosing hollow core for cell therapy: Transplantation of ifosfamide-activating cells to the mice with pre-established subcutaneous tumor. *Cell Transplantation*, 18(8):933-9, 2009.

- 22) Endo M, Yasui K, Nakajima T, Gen Y, Tsuji K, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yoshito Itoh, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanou T, Yoshikawa T. Infrequent amplification of JUN in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 29(12):4989-94, 2009.
- 23) Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanou T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 48(2): 109-20, 2009.
- 24) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Minami M, Arii S, Okanou T, Yoshikawa T. A novel amplification target, *ARHGAP5*, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letters*, 275(1): 27-34, 2009.
- [学会発表] (計 26 件)
- 1) Tanaka S, Noguchi N, Ochiai T, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Kawamura T, Teramoto K, Arii S. Outcomes of initially resectable hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria. 17th APASL Conference, March 28, 2007, Kyoto, Japan
- 2) 田中真二、落合高德、Mahmut Yasen、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、寺本研一、有井滋樹. (シンポジウム) 臨床検体を用いた転移規定遺伝子の同定と機能解析による分子標的治療の開発. 第107回日本外科学会総会、平成19年4月11日、大阪
- 3) 田中真二、野口典男、藍原有弘、落合高德、入江 工、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、寺本研一、有井滋樹. 切除可能／ミラノ基準内肝細胞癌に対する初回治療選択の妥当性とその分子生物学的解析. 第43回日本肝臓学会総会、平成19年5月31日、東京
- 4) 田中真二、Mahmut Yasen、茂榎 薫、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、稲澤譲治、三木義男、田中 博、有井滋樹. (シンポジウム) 肝細胞癌の進展機構解析による新規分子標的の同定. 第62回日本消化器外科学会総会、平成19年7月19日、東京
- 5) Tanaka S, Yasen M, Mogushi K, Airahara A, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Imoto I, Inazawa J, Miki Y, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Omics analysis to predict aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. 第66回日本癌学会総会、2007年10月4日、横浜
- 6) 田中真二、藍原有弘、有井滋樹. (ワークショップ) 血管新生因子 Angiopoietin-2の解析による肝癌進展機構の解明. 第11回日本肝臓学会大会、2007年10月18日、神戸
- 7) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、茂榎 薫、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、稲澤譲治、三木義男、田中 博、有井滋樹. (シンポジウム) 肝癌の分子標的治療. 第45回日本癌治療学会総会、2007年10月24日、京都
- 8) Tanaka S, Airahara A, Yasen M, Mogushi K, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Imoto I, Inazawa J, Miki Y, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Aurora kinase B is a novel target for treatment of hepatocellular carcinoma. 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 15, 2008, San Diego, CA, USA
- 9) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、平良 薫、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、有井 滋樹. (ワークショップ) 肝細胞癌再発のオミックス解析による新規分子標的治療の開発. 第108回日本外科学会総会、平成20年5月16日、長崎
- 10) 田中真二、藍原有弘、野口典男、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、有井滋樹. 肝細胞癌進展規定遺伝子の解析と新規分子標的治療の開発. 第20回日本肝胆膵外科学会、2008年5月29日、山形
- 11) 田中真二、茂榎 薫、Mahmut Yasen、平良 薫、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、三木義男、田中 博、有井滋樹. 肝癌脈管侵襲の遺伝子プロファイルから見た系統的切除の有効性と術後補助分子標的治療への展開. 第45回日本肝臓学会総会、平成20年6月6日、松山
- 12) 田中真二、藍原有弘、野口典男、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、有井滋樹. (ワークショップ) 再発肝細胞癌に対する治療戦略と新規分子標的の同定. 第63回日本消化器外科学会総会、平成20年7月16日、札幌
- 13) 田中真二. (教育講演) 分子機序に基づく肝胆膵癌の治療戦略. 第19回日本消化器癌発生学会総会、2008年8月29日、別府
- 14) 田中真二、藍原有弘、有井滋樹. シンポジウム「肝癌の分子標的治療」肝細胞癌の再発規定分子解析に基づく新規分子標的の同定. 第12回日本肝臓学会

- 大会、2008年10月1日、東京
- 15) Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Yasen M, Mizushima H, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression phenotypes of vascular invasion and novel molecular targets of hepatocellular carcinoma. 第67回日本癌学会総会、2008年10月28日、名古屋
- 16) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、茂櫛 薫、野口典男、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、三木義男、稲澤譲治、田中 博、有井滋樹. (シンポジウム) 肝細胞癌 基準外再発のオミックス解析に基づく新規分子標的治療の開発第46回日本癌治療学会総会、2008年10月31日、名古屋
- 17) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、野口典男、工藤 篤、黒川敏昭、中村典明、稲澤譲治、田中 博、有井滋樹. (ワークショップ) 肝細胞癌の遺伝子ネットワーク解析に基づいた分子標的治療の開発と mitotic catastropheによる抗癌剤抵抗性の克服. 第109回日本外科学会定期学術集会、2009年4月2日、福岡
- 18) Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Aurora kinase B pathway as a novel molecular target in invasive hepatocellular carcinoma. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 20, 2009, Denver, CO, USA
- 19) 田中真二、藍原有弘、茂櫛 薫、Mahmut Yasen、野口典男、工藤 篤、黒川敏昭、中村典明、田中 博、有井滋樹. (ワークショップ) 肝癌脈管侵襲の遺伝子プロファイル・ネットワーク解析を基盤とする分子標的治療への展開. 第45回日本肝臓学会総会、2009年6月5日、神戸
- 20) 田中真二、植竹裕之、安野正道、石川敏昭、小林宏寿、光法雄介、野口典男、工藤 篤、黒川敏昭、中村典明、杉原健一、有井滋樹. (シンポジウム) 大腸癌肝転移に対する肝切除: Bevacizumab併用化学療法と術中造影超音波検査の有用性. 第21回日本肝胆膵外科学会、2009年6月12日、名古屋
- 21) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、野口典男、工藤 篤、黒川敏昭、中村典明、田中 博、有井滋樹. (ワークショップ) 癌臨床検体の遺伝子ネットワーク解析に基づく新しい分子標的の同定と前臨床試験への展開. 第13回日本がん分子標的治療学会、2009年6月25日、徳島
- 22) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、野口典男、工藤 篤、黒川敏昭、中村典明、稲澤譲治、田中 博、有井滋樹. (パネルディスカッション) 肝細胞癌の遺伝子ネットワーク解析に基づく新しい分子標的の同定と前臨床試験への展開. 第64回日本消化器外科学会総会、2009年7月18日、大阪
- 23) Tanaka S, Aihara A, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Imoto I, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Aurora kinase B addiction as a novel molecular target in hepatocellular carcinoma with aggressive recurrence. 第68回日本癌学会総会、2009年10月1日、横浜
- 24) 田中真二、松村 聡、有井滋樹. (パネルディスカッション) 進行肝臓に対する集学的治療: neoadjuvant therapyと分子標的治療への展開. 第13回日本肝臓学会大会、2009年10月15日、京都
- 25) 田中真二、松村 聡、藍原有弘、茂櫛 薫、Mahmut Yasen、野口典男、入江 工、工藤 篤、中村典明、田中 博、有井滋樹. 高度進行肝臓に対する集学的治療の試み: neoadjuvant therapyと分子標的治療への展開. 第47回日本癌治療学会学術集会、2009年10月24日、横浜
- 26) 田中真二、光法雄介、岡島千怜、佐藤公太、村松俊輔、Rama Adikrisna、吉武健一郎、村形綾乃、松村聡、藍原有弘、野口典男、入江工、工藤 篤、中村典明、有井滋樹. 系統的肝切除および Surgical Marginの意義と術中造影超音波検査の有効性. 第71回日本臨床外科学会総会、2009年11月19日、京都
- 〔図書〕(計 2件)
- 1) 田中真二、有井滋樹. 中外医学社、NASH 診療 best approach. 2008、110-114
- 2) 田中真二. 海馬書房、消化器研修ハンドブック. 2008、236-250
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
田中 真二 (TANAKA SHINJI)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授
研究者番号: 30253420
- (2) 研究分担者
有井 滋樹 (ARII SHIGEKI)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 50151171