

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03725

研究課題名(和文) 分泌蛋白を含む癌微小環境と補体因子による膵胆道癌進展機構の解明と測定系の開発

研究課題名(英文) The elucidation of mechanism underlying pancreatic cancer progression by complement and secreted proteins in tumor microenvironment.

研究代表者

高野 重紹 (Takano, Shigetsugu)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20436380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,300,000円

研究成果の概要(和文)：Hybrid LCA lectin ELISAを用い fucosylated C4BPA測定系を樹立。術前後膵癌患者血清における fucosylated C4BPA値は有意に術後低下し、健康人・膵炎より膵癌で有意に高値を示した。切除標本では、間質C4BPAとCD40は癌周囲に共発現し、高発現群で有意に予後良好。PBMC実験で、C4BPA付加にてCD8+ T細胞が増加。C4BPA peptideを用いた前臨床試験で、マウス膵癌モデルで抗がん剤、ICB併用C4BPA peptide投与群は腫瘍周囲のCTL集積と抗腫瘍効果を示し、C4BPA-CD40 axisは膵癌治療のターゲットとなり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今まで殆ど報告のなかった、補体の1因子であるC4BPAの膵癌進展を阻害するmechanismについての研究であるため、非常に新規性があり将来の新しい治療ターゲットとして期待ができる研究成果となった。これらの成果は国内の学会で、主に口演や上級演題での報告や、High impactなJournalにもaccept/publishされており、今後のcomplement-based immunomodulation therapyの一つの知見として国内外へ広く発信できたと考える。

研究成果の概要(英文)：Complement plays pivotal roles in promoting or suppressing cancer progression. We elucidated the functional roles of C4b-binding protein α -chain (C4BPA) in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). We assessed stromal C4BPA, CD40, and the number of CD8+ TILs in resected human PDAC tissues. Immunohistochemical analysis revealed that high stromal C4BPA and CD40 was associated with favorable PDAC prognosis. Stromal C4BPA strongly correlated with the number of CD8+ TILs. In in vitro experiments, flow cytometry revealed that recombinant human C4BPA stimulation increased CD8+ T cell numbers in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). mC4BPA peptide increased the number of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes surrounding PDAC tumors in vivo. In a preclinical study, GnP/ICBs/mC4BPA peptide treatment, but not GnP treatment, led to the accumulation of a greater number of CD8+ T cells in the periphery of PDAC tumors and to greater tumor regression than did control treatment.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵癌 補体 バイオマーカー 癌周囲微小環境 腫瘍浸潤リンパ球

1. 研究開始当初の背景

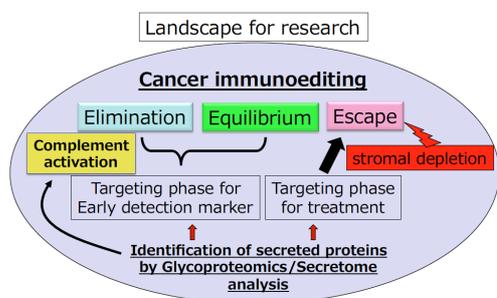
膵胆道癌による死亡数は増加の一途を辿る予後不良の癌である。その主な要因は、画像診断能が向上した現在でも依然、早期診断が困難なため切除率が低く、診断時や術後早期に転移再発を来すことにある。従って、**臓器特異的、特に早期診断 biomarker の同定や癌周囲微小環境の理解と浸潤転移による癌進展機序の解明、およびそれらを応用した新規治療法の開発**は、膵胆道外科手術後の生存率向上に繋げる上で、最も重要な課題と考える。

現在の癌治療は、手術療法を始め、新規化学・放射線療法、免疫療法が世界で展開される中、膵胆道癌領域では手術療法を中心とした集学的治療法が行われ予後改善に寄与しているが、他癌種と比較し未だ治療法が確立されていないのが現状である。最新の研究ではいくつかの重要な知見が得られ、今後の研究の「柱」として、①早期診断に結びつく新規 biomarker の同定と測定法の確立、②癌周囲微小環境を取り巻く豊富な間質成分を制御する stromal depletion approach、③癌免疫編集機構 (cancer immunoeediting) の理解と cancer immunotherapy への応用、が重要と考える。特に、免疫療法の応用に関しては様々な癌種で抗腫瘍効果が示され、臨床応用が行われているが、膵胆道癌で思うような結果が得られていない。その理由として、豊富な間質を有する癌であること、癌周囲に癌を攻撃する免疫担当細胞および癌特異的抗原提示が少ないことが挙げられる。これらの背景となる癌と間質の相互作用により形成される癌周囲微小環境内で重要な役割を担う**分泌蛋白の同定**や、それらが及ぼす**癌進展機序の解明**は、新規治療開発への鍵である。

近年、腫瘍に対する癌周囲間質微小環境から癌進展を促進する因子の調整や、宿主免疫応答の活性化を促すことによる抗腫瘍効果増強による治療戦略が試みられ、がん集学的治療のパラダイムシフトが起こっている(Jiang H et al. Nat Med 2016)。最近、感染や炎症で惹起され、血液等疾患で研究が進んでいた Complement system が、癌進展機構に関わるという最新の topic が報告され、特に補体カスケードが癌に作用する免疫応答の1つであるとして、これらの詳細な mechanism の解明が新たな治療戦略の糸口として展開されることが期待されている (Reis ES et al. Complement system in cancer. Nat Rev Immunol 2018)。

2. 研究の目的

本研究は Glycoproteomics (TMT-labeling) と Secretome 解析(SILAC-click chemistry)・LC-MS/MS を用いた網羅的蛋白解析の実験系から同定された2つの補体カスケード因子に着目し、癌周囲環境下の間質との関連およびがん免疫機構に対して **complement system が寄与する癌進展機構**



に焦点を置き、補体カスケード因子の癌治療への応用および分子機構について検討することを目的とした。さらに、早期診断 biomarker 探索の観点からは、primary tumor からの分泌因子に加え、その早期腫瘍に対する host immune response により惹起・増幅される因子についても注目し、新たな膵胆道癌の早期診断 biomarker の同定、およびその測定系の確立

を行うことを目的とした。本研究では、同定された2つの補体関連因子を中心に、機能解析や新規血清 biomarker についての検討を行うことで、癌進展機構に関わる新たな mechanism の解明のみならず、早期診断 biomarker としての臨床応用の可能性について探究していく。特に、従来

の新規 biomarker 探索は腫瘍組織と正常組織および liquid biopsy として血中の major protein 存在下での protein profiling の差異の比較が主であったが、早期微小癌では分泌される蛋白絶対量が僅かであるため、血中で捉えることが困難であった。そこで cancer immunoediting 理論をふまえ、前癌病変や極早期癌に対する host-immune response で上昇する蛋白として捉えることで、早期診断マーカーに応用し、今までに無い視点から新規治療戦略の構築を目指した。

3. 研究の方法

(1) 新規膵癌 biomarker、C4BPA の特異的 ELISA 測定系樹立による膵癌血清診断能の向上

Tandem Mass Tags labeling、LC-MS/MS を用い、膵癌血清中の糖鎖 protein profiling を網羅的に解析し、膵癌特異的血清蛋白として C4BPA を同定した (Identification of a novel serum biomarker for pancreatic cancer, C4b-binding protein α -chain (C4BPA) by quantitative proteomic analysis using tandem mass tags. *Br J Cancer* 2016)。特に、早期膵癌に対し、既存のマーカーである CA19-9、CEA より AUC 値が高値であった。そこで、新規血清 biomarker としての臨床応用を鑑み、現在の conventional sandwich ELISA による C4BPA 値測定の limitation として挙げられる狭い diagnostic window (健康人と膵癌患者の C4BPA 値の差が少ない) を克服するため、独自の ELISA 系を樹立し、従来法より 2 倍の測定感度を達成した。そこで、promising な膵癌特異的血清 biomarker として、炎症や癌で増加するフコシル化糖鎖に着目し、C4BPA 蛋白のフコシル化 specific site に反応する L-フコース特異的レクチン(AAL-lectin)を detect antibody に使用した Hybrid AAL lectin ELISA 測定系を構築することで、さらなる感度・特異度の向上を目指した。

(2) C4BPA と CD8⁺ T-cell 発現との局在および臨床病理学的関連の検討

Complement system の 1 因子である C4BPA は、膵癌において tumor suppressive に働く anti-tumor T cell の活性化を促す働きを有し、macrophage や B cell の細胞膜上に発現する CD40 に direct binding する(Brodeur SR et al. *Immunity* 2003)。Agonistic CD40 抗体治療は T cell immunity を活性化させる膵癌の有望な immuno-modulating therapy の 1 つであり、Gem+nab-PTX との combination therapy の臨床応用が期待される。この C4BPA と CD40 との関連に着目すると、早期癌の血清中で C4BPA 値が上昇する理由の仮説として、発癌早期から腫瘍細胞に対する host immune response の一環として complement system が働き、癌周囲に C4BPA が集積することから、systemic CD40 activation に傾くという結果を捉えている可能性がある。これらの仮説を基に、膵癌の initiation における補体活性化と C4BPA 発現の機序を解明した。

まず、末梢血単核球 PBMC を採取し、recombinant C4BPA を添加した際、CD4、CD8 数の変化を検討、癌周囲環境下の C4BPA 発現変化を想定した in vitro 実験を行う。また、C4BPA の研究は血液・免疫領域が主で、癌での発現や機能については最近報告が出始めたところである。そこで、前述の target 分子である CD40 に加え、CD8⁺ T-cell infiltration との相関を、膵癌切除組織の発現を免疫染色および蛍光組織免疫染色にて確認した。

(3) 細胞培養上清の SILAC-click chemistry を用いた網羅的分泌蛋白解析による候補蛋白の同定

Stable Isotopic Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)は生体内での代謝を利用し安定同位体標識を細胞中に取り込ませ、発現する全てのタンパク質を標識することで、細胞中で発現している蛋白や分泌蛋白を同時に標識するため、本研究の目的の 1 つである網羅的な分泌蛋白同定・解析を遂行する上で最適な方法と考える。癌進展中に分泌される蛋白を捉える目的で、遺

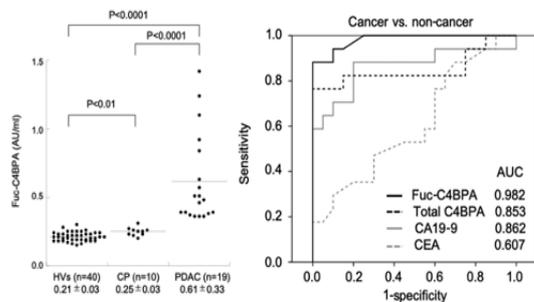
伝子改変膵癌モデルマウスの膵臓から得られたマウス PanIN, 膵癌(PDAC)細胞株を用い、安定同位体標識アミノ酸を添加した培地で細胞培養を行い、両細胞に対し Light・Heavy での標識を行った。また click chemistry を加えることで、1)細胞のターンオーバーを利用してメチオニンの代わりにアジドホモアラニンを混入し培養するため、その後に生成されるタンパクがラベルされ、その時の蛋白生成状態を直接把握できる、2)click chemistry によるラベルされた蛋白の吊り上げは、結合が強固なため major protein を取り除く際の微量蛋白の loss を最小限に抑え、感度・特異度ともに優れた同定結果を得ることができる。同定には得られた蛋白を同一量で混合、LTQ-Orbitrap で測定、解析は proteome discoverer で行った。

(4) CFB の膵胆道癌進展機序の解明

5 種類のマウス膵腫瘍細胞株と 8 種類のヒト膵癌細胞株を用いた細胞内発現および culture media への分泌蛋白発現について検討する。次に、癌細胞での CFB の機能解析として特異的 siRNA を用いた loss of function 実験にて in vitro での機能解析 (増殖能等) を検討した。

4. 研究成果

(1) 新規膵癌 biomarker、C4BPA の特異的 ELISA 測定系樹立による膵癌血清診断能の向上

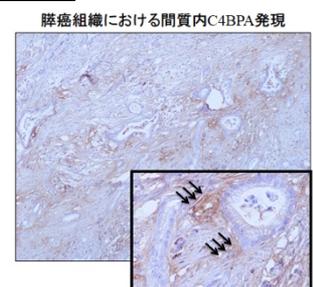


膵癌特異的血清 biomarker として、炎症や癌で増加するフコシル化糖鎖に着目し、C4BPA のフコシル化 specific site に特異的に反応する抗体を capture antibody に、フコシル化糖鎖に反応するレクチン(LCA-lectin)を detect antibody に使用した Hybrid LCA lectin ELISA 測定系構築により、さらなる感度・特異度の向上を目指した。すると、フ

コシル化 site を包括的に detect する Hybrid LCA lectin ELISA 測定系での健康人(HVs)・膵炎(CP)・膵癌(PDAC)患者の fucosylated C4BPA 値は、total C4BPA 値と比較し高い AUC 値を示した(左図: *Oncol Lett* 2021)。

(2) C4BPA, CD40 と CD8⁺ T-cell 発現との局在および臨床病理学的関連の検討

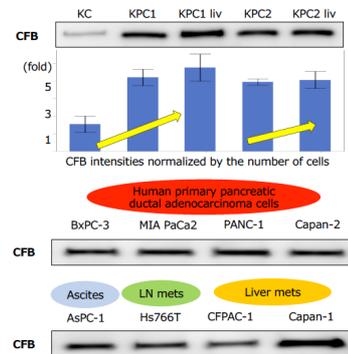
PBMC での CD8⁺および CD4⁺T 細胞数は C4BPA 刺激で有意に増加した。CD40 陽性膵癌細胞株で C4BPA 刺激にて細胞増殖能は上昇、CD40 発現を siRNA にて抑制すると増殖能は低下した。次に、膵癌切除組織での C4BPA の局在を免疫染色にて確認すると、膵癌細胞の周囲を取り囲むように、主に間質で強い発現を認めた (右図)。そこで、膵癌切除標本 171 例の C4BPA、CD40、CD8 発現を免疫染色にて解析



すると、間質 C4BPA 発現は CD8⁺ T 細胞数と正の相関を示し、蛍光免疫染色で腫瘍間質に C4BPA/CD40/CD8 の共発現を認めた。Kaplan-Meier 解析では間質 C4BPA 高発現群で予後良好であった。C4BPA-CD40 axis は cytotoxic T-lymphocyte (CTL)を介する抗腫瘍免疫応答の賦活化に関与し、膵癌での補体因子による immunomodulation therapy の新規治療標的となる可能性が示唆された。(*J Exp Clin Cancer Res* 2021)

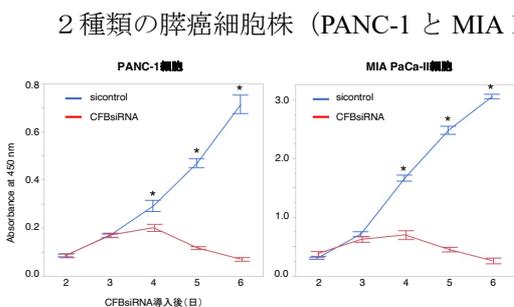
(3) 細胞培養上清の SILAC-click chemistry を用いた網羅的分泌蛋白解析による候補蛋白の同定

PanIN と PDAC 細胞の分泌蛋白の比較を SILAC+click chemistry で行うと、total 196 個の secreted protein/peptide が同定され、SPARC、Tenascin、Fibronectin 等の既知の間質構成成分が含まれ、PanIN 細胞と比較し PDAC 細胞で 2 倍以上増加した分泌蛋白が 23 蛋白抽出された。その中、炎症や感染で activation される、complement system の因子である Complement Factor B (CFB) が約 7.8 倍、PDAC 細胞で発現が上昇する蛋白として同定された。続いて、膵癌組織および膵癌細胞株での CFB 蛋白発現を western blot で確認すると、正常膵組織より膵癌組織に高い発現を認め、細胞内 CFB 発現はマウス PanIN 細胞(KC)より PDAC 細胞(KPC1, KPC2)で高発現を確認、ヒト正常膵上皮細胞では発現を認めず、膵癌細胞株では発現を認めた (右図)。



次に、膵癌切除標本での CFB 発現の局在を免疫組織染色で確認すると、CFB は膵癌細胞質と膵癌周囲間質に発現を認め、細胞質と間質の発現の多寡は正の相関関係を認めた。膵癌切除症例 113 例を間質 CFB 発現の高低で 2 群に分けると、間質 CFB 高発現群は低発現群と比較し有意に予後不良であった ($p=0.007$)。公共のデータベースでの CFB 発現の予後解析を調べてみると、The Cancer Genome Atlas- Pancreatic adenocarcinoma (TCGA-PAAD) database での CFB mRNA 高発現群は我々のコホート同様に有意に予後不良であった ($p=0.0078$)。臨床病理学的因子との相関は、間質 CFB 高発現群は低発現群と比較し、リンパ管浸潤、病期の進行度および原発巣切除後の血行性転移再発と関連し、Cox 比例ハザードの解析では、多変量解析において独立した予後不良因子の 1 つであった。さらに癌進展機序への関連を調べるために、膵癌微小環境内の免疫抑制細胞と CFB 発現との局在の関連を蛍光免疫染色法で確認した。間質 CFB 発現部位に制御性 T 細胞、骨髄由来免疫抑制細胞: MDSCs、や腫瘍関連マクロファージ: TAMs の集積を認めた(*Cell Oncol* 2021)。

(4) CFB の膵胆道癌進展機序の解明



2 種類の膵癌細胞株 (PANC-1 と MIA PaCa II) を用いて、内因性の CFB 発現を siRNA にて抑制すると、対照細胞と比較し、CFB knockdown 細胞で著明な増殖能低下を認めた (左図)。次に細胞周期に着目し、一般的に G1 後期から S 期への移行時に細胞核内に蓄積し DNA 複製に関与する PCNA 発現について確認すると、両膵癌細胞株の CFB knockdown 細胞で PCNA 発現の低下を認めた。

細胞増殖低下の機構を解明すると、まず apoptosis に関しては FACS を用いて Annexin V/PI staining で解析すると、CFB knockdown 細胞で apoptosis 細胞の割合は変化しなかった。次に細胞増殖に関わる大事な process の 1 つとして、CFB の cellular senescence (細胞老化) への関与について確認した。すると、CFB knockdown 細胞で Senescence Associated- β - galactosidase 陽性細胞割合が有意に上昇した。細胞老化に密接に関連のある p16 と p21、さらに Cyclin D1 の蛋白発現量の変化を western blot で見てみると、p21 発現の増強と、Cyclin D1 発現の増強を認めた。これらの in vitro 実験の結果を踏まえると、CFB 発現を抑制すると p21 を介した senescence に起因する G1/S phase arrest が起こることが判明した。

これら(3),(4)の結果から、膵癌で CFB は p21 を介し細胞老化を制御し、間質における CFB は癌免疫抑制細胞との相互作用により予後不良と関連する可能性が示唆された(*Cell Oncol* 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Sogawa Kazuyuki, Yamanaka Sakino, Takano Shigetsugu, Sasaki Kosuke, Miyahara Yoji, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takizawa Hiroataka, Nomura Fumio, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Fucosylated C4b-binding protein α -chain, a novel serum biomarker that predicts lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12388	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 Shimazaki Reiri, Takano Shigetsugu, Satoh Mamoru, Takada Mamoru, Miyahara Yoji, Sasaki Kosuke, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Sogawa Kazuyuki, Motohashi Shinichiro, Nomura Fumio, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Complement factor B regulates cellular senescence and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 937 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13402-021-00614-z	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 Sasaki Kosuke, Takano Shigetsugu, Tomizawa Satoshi, Miyahara Yoji, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takada Mamoru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 C4b-binding protein α -chain enhances antitumor immunity by facilitating the accumulation of tumor-infiltrating lymphocytes in the tumor microenvironment in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental and Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-021-02019-0	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 Kawasaki Keishi, Kuboki Satoshi, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 LGR5 induces β -catenin activation and augments tumour progression by activating STAT3 in human intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 865 ~ 881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.14747	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 Yokota Tetsuo, Nojima Hiroyuki, Kuboki Satoshi, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 259
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate Receptor-1 Promotes Vascular Invasion and EMT in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 200 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2020.11.044	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 Oka Yoshito, Takano Shigetsugu, Kouchi Yusuke, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Kagawa Shingo, Hosokawa Isamu, Mishima Takashi, Konishi Takanori, Kishimoto Takashi, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Simultaneous brain and lung metastases of pancreatic ductal adenocarcinoma after curative pancreatectomy: a case report and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01587-3	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 -

1. 著者名 Sogawa Kazuyuki, Takano Shigetsugu, Ishige Takayuki, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Nomura Fumio, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Usefulness of the MALDI-TOF MS technology with membrane filter protocol for the rapid identification of microorganisms in perioperative drainage fluids of hepatobiliary pancreatic surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0246002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246002	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 Pitarresi JR, Norgard RJ, Chiarella AM, Suzuki K, Bakir B, Sahu V, Li J, Zhao J, Marchand B, Wengyn MD, Hsieh A, Kim IK, Zhang A, Sellin K, Lee V, Takano S, Miyahara Y, Ohtsuka M, Maitra A, Notta F, Kremer R, Stanger BZ, Rustgi AK.	4. 巻 11
2. 論文標題 PTHrP Drives Pancreatic Cancer Growth and Metastasis and Reveals a New Therapeutic Vulnerability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 1774 ~ 1791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-20-1098	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 Sakai Nozomu, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Differential effects of KRAS mutational status on long-term survival according to the timing of colorectal liver metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08144-5	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 -

1. 著者名 Konishi Takanori, Yoshidome Hiroyuki, Shida Takashi, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 124
2. 論文標題 Phosphorylated mTOR expression as a predictor of survival after liver resection for colorectal liver metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 598 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.26551	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 Sato Nami, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Kagawa Shingo, Mishima Takashi, Nakadai Eri, Mikata Rintaro, Kato Naoya, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Needle tract seeding recurrence of pancreatic cancer in the gastric wall with paragastric lymph node metastasis after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration followed by pancreatectomy: a case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-1159-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 -

1. 著者名 Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Mishima Takashi, Nakadai Eri, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Long-term outcomes and significance of preoperative 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
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Yutaka, Sakai Nozomu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Suzuki Daisuke, Kagawa Shingo, Mishima Takashi, Nakadai Eri, Miyauchi Hideaki, Matsubara Hisahiro, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 111
2. 論文標題 High expression of Kruppel like factor 5 is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2078 ~ 2092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14411	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 Sakai Nozomu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Suzuki Daisuke, Kagawa Shingo, Mishima Takashi, Nakadai Eri, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Outcome of interventional radiology for delayed postoperative hemorrhage in hepatobiliary and pancreatic surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 2264 ~ 2272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15140	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 Konishi Takanori, Yoshidome Hiroyuki, Shimizu Hiroaki, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takano Shigetsugu, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Splenic enlargement induced by preoperative chemotherapy is a useful indicator for predicting liver regeneration after resection for colorectal liver metastases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-020-01918-4	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 Shingyoji Ayako, Mikata Rintaro, Ogasawara Sadahisa, Kusakabe Yuko, Yasui Shin, Sugiyama Harutoshi, Ohno Izumi, Kato Jun, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Ohtsuka Masayuki, Kato Naoya	4. 巻 50
2. 論文標題 Diverse transitions in diabetes status during the clinical course of patients with resectable pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1403 ~ 1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa136	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 Takahashi Makoto, Nojima Hiroyuki, Kuboki Satoshi, Horikoshi Takuro, Yokota Tetsuo, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparing prognostic factors of Glut-1 expression and maximum standardized uptake value by FDG-PET in patients with resectable pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2020.07.407	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 Takano S, Yoshitomi H, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Suzuki D, Sakai N, Mishima T, Nakadai E, Miyazaki M, Ohtsuka M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Long-term outcomes and significance of preoperative 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
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda A, Sakai N, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Suzuki D, Kagawa S, Mishima T, Nakadai E, Miyazaki M, Ohtsuka M.	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
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 T, Takano S, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Takada M, Miyazaki M, Ohtsuka M.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitomi H, Takano S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Ohtsuka M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Conversion surgery for initially unresectable pancreatic cancer: current status and unresolved issues.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 894-906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01804-x.	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 H, Sakai N, Kagawa S, Takano S, Ueda A, Kato A, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Miyazaki M, Ohtsuka M.	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 Yokota T, Takano S, Yoshitomi H, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Suzuki D, Sakai N, Nojima H, Mishima T, Nakadai E, Ohtsuka M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Successful treatment of a locally advanced unresectable pancreatic cancer patient with interstitial pneumonitis by conversion surgery following gemcitabine plus nab-paclitaxel chemotherapy: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 419-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1807.	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 高野重紹、島崎怜理、佐々木亘亮、吉富秀幸、賀川真吾、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、鈴木大亮、酒井 望、三島 敬、大塚将之
2. 発表標題 膵癌周囲微小環境での補体因子が及ぼす膵癌進展機構の解明
3. 学会等名 第51回 日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野重紹、曾川一幸、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、鈴木大亮、酒井望、細川勇、三島敬、大塚将之
2. 発表標題 フコシル化C4BPAの膵癌血清バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第30回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigetsugu Takano, Kosuke Sasaki, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 C4BPA enhances antitumor immunity by the accumulation of tumor-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野重紹、佐々木亘亮、島崎怜理、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、鈴木大亮、酒井 望、細川 勇、三島 敬、小西孝宜、大塚将之
2. 発表標題 宿主免疫応答と補体因子による膵癌進展機構の解明と治療への応用
3. 学会等名 第52回 日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野重紹、島崎怜理、佐藤守、高田護、吉富秀幸、賀川真吾、古川勝規、高屋敷史、久保木知、鈴木大亮、酒井望、三島敬、大塚将之
2. 発表標題 膵癌微小環境での補体因子が及ぼす転移機構の解明
3. 学会等名 第29回 日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野重紹、吉富秀幸、古川勝規、高屋敷史、久保木知、鈴木大亮、酒井望、賀川真吾、三島敬、中台英里、大塚将之
2. 発表標題 局所進行膵癌に対する術前GSおよびGnP療法による長期予後および転移再発形式の検討
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigetsugu Takano, Kosuke Sasaki, Fumio Nomura, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 Development of measurement for fucosylated C4b-binding protein α -chain, a novel serum biomarker for pancreatic cancer
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 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 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 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 Kosuke Sasaki, Shigetsugu Takano, Hideyuki Yoshitomi, Kazuyuki Sogawa, Shingo Kagawa, Katsunori Furukawa, Tsukasa Takayashiki, Satoshi Kuboki, Daisuke Suzuki, Nozomu Sakai, Takashi Mishima, Eri Nakadai, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 C4BPA identified as a novel biomarker is associated with favorable outcome of patients with pancreatic cancer.
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 Yoji Miyahara, Shigetsugu Takano, Hideyuki Yoshitomi, Shingo Kagawa, Katsunori Furukawa, Tsukasa Takayashiki, Satoshi Kuboki, Daisuke Suzuki, Nozomu Sakai, Takashi Mishima, Eri Nakadai, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 The impact of Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with borderline resectable pancreatic head cancer after curative surgery.
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

〔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	酒井 望 (Sakai Nozomu) (70436385)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
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	鈴木 大亮 (Suzuki Daisuke) (90422229)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (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)	
研究分担者	佐藤 守 (Sato Mamoru) (20401002)	千葉大学・医学部附属病院・特任准教授 (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)	

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