

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09120

研究課題名(和文)新しいリキッドバイオプシー技術を活かした膵癌の不均一性・進化の理解とその治療攻略

研究課題名(英文) Development of novel liquid biopsy for viable-peritoneal tumor cells in peritoneal lavage fluid in pancreatic cancer

研究代表者

種村 匡弘 (Tanemura, Masahiro)

大阪大学・医学系研究科・招へい教授

研究者番号：30379250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Telomerase reverse transcriptase geneとGFP gene promoterを組み込んだウイルス製剤TelomeScanを応用し膵癌手術時の腹腔浮遊癌細胞(PTC)のviabilityを加味した腹腔洗浄細胞診(CY)診断能を評価した。切除可能膵癌患者53例を対象としconv-CYとTelo-CYを実施し診断能と腹膜再発との関係を解析した。conv-CY(+)/Telo-CY(-)4例では全例腹膜再発はなかった。conv-CY(-)/Telo-CY(+ )10例では4例に腹膜再発した。viabilityを加味したTelo-CYは腹膜再発予測ツールとして有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

テロメスキャンF35システムにより「生きたPTCのみ可視化し高感度に検出」、自在に解析できる。この検出法はわれわれオリジナルのLiquid biopsy技術である。この新しいLiquid biopsyを膵癌手術時の腹腔洗浄細胞診の診断に応用し膵癌由来の生きたPTCを治療経過を通してリアルタイムモニタリングし、腹膜再発など予後および治療効果判定マーカーとしての臨床的意義を明らかにできた。すなわち、進行膵癌では術前審査腹腔鏡によるconv-CYおよびTelo-CYの結果が膵切除実施の重要な因子となることが示唆された。現在、自動v-PTC検出システム確立を進めている。

研究成果の概要(英文)：Positive peritoneal lavage cytology findings (CY+) in pancreatic cancer (PC) is defined as stage IV disease, however, the true value of CY+ for the patient's prognosis remains controversial. The aim of this study was to evaluate use of a new modified telomerase-specific replication-selective adenovirus, expressing GFP (TelomeScan F35) in rapid detection of viable peritoneal tumor cell (v-PTC) dissemination of PC. If the presence of virally-detected, v-PTC predict peritoneal recurrence and patient outcome. Peritoneal lavage fluid was harvested after a laparotomy in 53 patients with PC. 2 patients were CY+ and v-PTC+, postoperative peritoneal recurrence early occurred. 4 were CY+, but v-PTC-, and no recurrence in the abdominal cavity were observed. 10 were CY-, but v-PTC+, and 4 of 10 patients occurred peritoneal recurrence. In conclusion, the v-PTC detection may be an independent prognostic factor and had close association with peritoneal recurrence.

研究分野：外科学

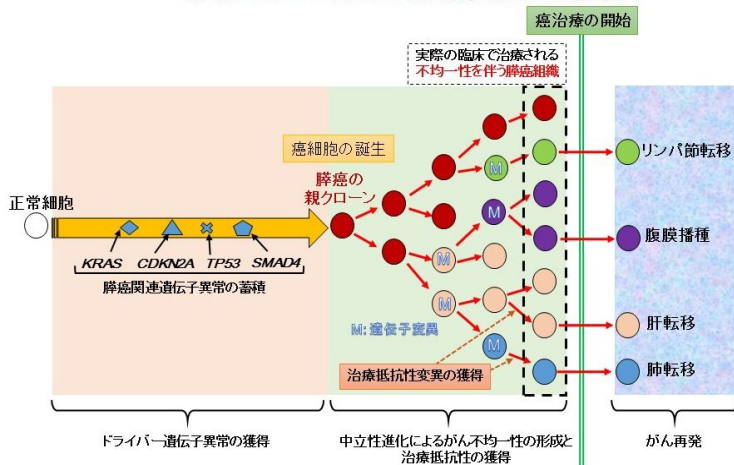
キーワード：膵癌 腹腔内遊離癌細胞 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

2018年9月、国立がん研究センターが「がんの3年生存率」を公表した。膵癌は依然として低く、15%という数字であった。これは現在の膵癌診療ガイドラインが提唱する標準治療の限界を示唆する数字であり「癌は早く見つければ治療できる」が通用しない難治性癌の代表例である。膵癌患者の70%は診断時、すでに遠隔転移、動脈浸潤などを伴う切除不能進行膵癌として発見され、FOLFIRINOX療法、ゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法を推奨しているが、3年生存率=15%は標準治療がほとんど効果しない現れである。したがって、膵癌切除患者および非切除患者両者にとって新しい角度からの治療法開発が急務である。本プロジェクトでは、申請者が開発した新規 liquid biopsy 技術を応用し、がんの不均一性、がんゲノム進化をリアルタイムモニタリングし転移・再発の真のメカニズムを解明することで、膵癌細胞根絶の具現化につながると考えた。

癌治療の臨床において、抗癌剤の原発巣や臓器別転移巣による治療効果の差異などから「がんの不均一性・がんゲノム進化」の存在は認識されていた。2000年半ばに登場した次世代シーケンサーなどの解析機器の登場で実証され、癌治療と直結することから大きな関心事となった。癌は親クローンと呼ばれる一定の幹(trunk)となるためのゲノム異常の蓄積が必要である。膵癌では多段階発癌の最初の遺伝子変異はKRAS 最初に起こるが(Pancreas, 45:234-240, 2016)、その変異だけでは癌にはならない。親クローンになるためには CDKN2A, TP53, SMAD4 遺伝子の異常が必要で、Yachida らの研究では KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4 の遺伝子異常を蓄積する順番はほぼ普遍的であることが示された(Clin Cancer Res, 18:6339-6347, 2012)。ドライバー遺伝子異常を有する親クローンが完成し、その後遺伝子異常を蓄積したサブクローンは親クローンとの併存可能で、その結果、膵癌の不均一性として実際の臨床現場で観察される(上図)。サブクローンが出現し、そのサブクローンが肝、肺の微小循環に着床可能な遺伝子異常を有した場合、遠隔転移を遂げ、またサブクローンが腹膜に着床可能な異常を獲得すれば腹膜播種をきたす(上図)。申請者はテロメスキャン F35 を用いて血行性転移の担い手である CTC、腹膜腫再発の担い手である PTC を生きた状態で可視化、検出する新しい liquid biopsy 技術を独自に完成させた(Oncology Letters, 15: 400-406, 2018)。

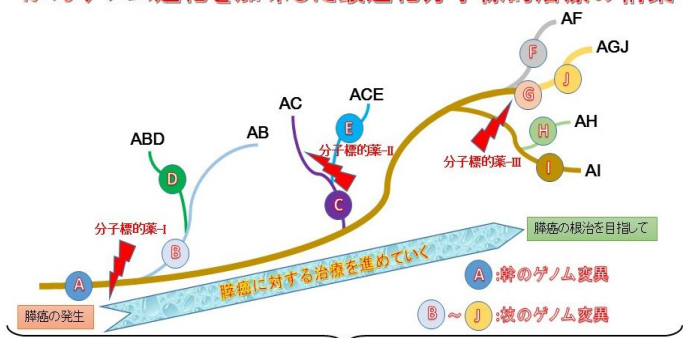
膵癌のゲノム進化と治療抵抗性の獲得



2. 研究の目的

本研究では、R-膵癌、BR-膵癌症例を対象に膵癌原発巣 - リンパ節などの転移巣 - CTC - PTC を一括して網羅的ゲノム解析を行い trunk mutation, branch mutation に相当するゲノム異常を同定し治療標的となる遺伝子異常を探索する。治療標的となる遺伝子異常のアレル頻度を比較・検討することで真に有効な分子標的薬使用法、多剤併用療法の確立と適正化、数理モデルによるパターン化を進める(右図)。また、癌化学療法に伴う薬剤耐性はゲノム進化と深く関連している。本研究では化学、放射線療法など実臨床のがん選択圧に暴露された癌クローンの構成変化を新規 liquid biopsy を活かしてリアルタイムモニタリングし clinical sequencing, liquid clinical sequencing でがんゲノム進化を解析し、ゲノム進化を加味した Precision medicine の扉を開く。

がんゲノム進化を加味した最適化分子標的治療の構築



> 膵癌治療を進めていく中で、がんゲノムは進化する。リアルタイム liquid biopsy 技術を活かし、感度の高い次世代シーケンサーを用いてがんクローンの構成をリアルタイムモニタリングし、そのゲノム解析を基に分子標的薬の適正使用を決め、有効且つ無駄(副作用)の少ない癌治療に近づく。  
 > 遺伝子変異の頻度から幹ゲノム変異、枝ゲノム変異の鑑別は可能であると考えられる。  
 例) 膵癌に対する治療として、幹変異に対する分子標的薬-Iと、枝変異に対する分子標的薬-IIを同時投与し初回治療時にどのかが有効か? それとも、幹変異に対する分子標的薬-Iにより初期遺伝子異常を叩いておき、その後分子標的薬-IIを用いて枝の遺伝子異常を叩いた方が有効か? を決定できる。

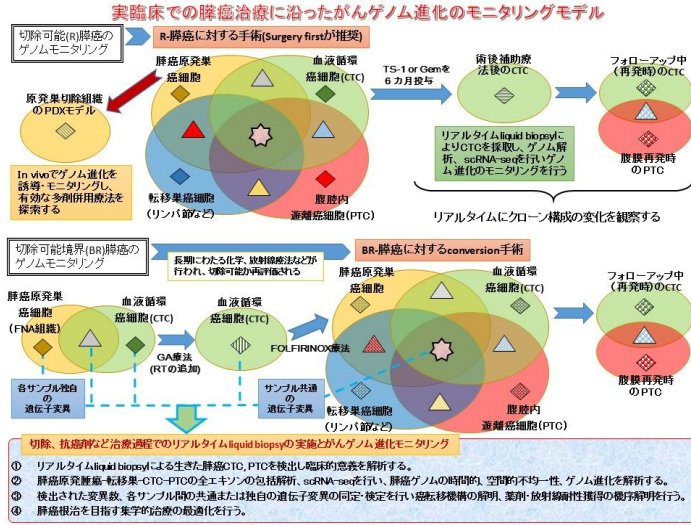
【研究目標 (何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか?)】

- (1) テロメスキャンF35を用いて膵癌由来の生きたCTC, PTCを治療経過を通してリアルタイムモニタリングし予後および治療効果判定マーカーなど臨床的意義を明らかにする。
- (2) マイクロダイセクションを用いて原発巣腫瘍 - 転移巣から十分量の癌細胞ゲノムを抽出しバルク解析(全エクソン解析)を施行し clonal evolution を明らかにし、転移、治療抵抗性に関わる遺伝子異常を同定する。さらに、シングルセル解析プラットフォーム (C1, BD Rhapsody) による原発巣腫瘍 - 転移巣 - CTC - PTC の同一個体での異所性サンプルを一括してシングルセルRNA-seq(scRNA-seq)解析(Smart-Seq法を用いる)を行い、癌薬剤耐性獲得

メカニズムの解明を行う。また、RNA-seq, DNA-seqだけでなくヒストン修飾、DNAメチル化、核ラミナ ゲノム間相互作用などの解析を行う。これらの解析を行うことにより癌の進展・悪性化に及ぼす癌微小環境の状態を詳細に解析することができ、新規治療標的の探索につながる(右図: 実際のモニタリングモデルを图示)。

(3) われわれの研究グループでは、糖鎖を改変した癌ワクチンの研究開発を行っている。

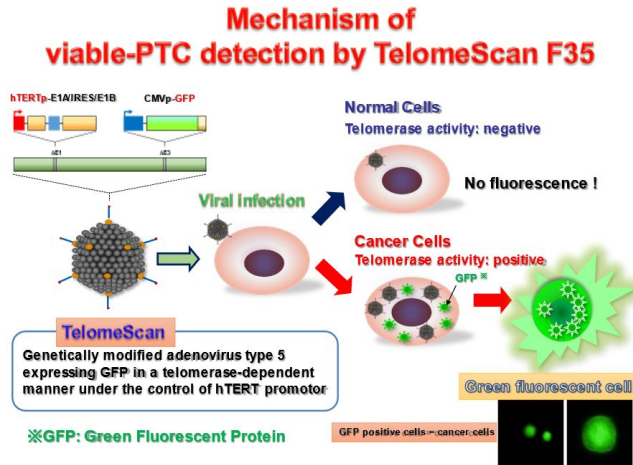
その糖鎖改変技術の中で分子量、粒子径を精密に制御した多分岐多糖(グルカンデンドリマー:GD)を設計・合成でき、そのGD非還元末端に選択的に $\alpha$ -gal エピトープを修飾した $\alpha$ -gal-GDも合成できる。Erlotinibなど現在、肺癌に使用されている分子標的薬に $\alpha$ -gal GDを結合させた複合体を創製する(3項下図)。この複合体をヒト肺癌細胞にて腫瘍形成させた high Anti-Gal K.O. mice に投与し、癌細胞選択的に $\alpha$ -gal 転化できるか? さらにマウス anti-Gal を介した抗原抗体反応により腫瘍が縮小・消滅するか?を確認し、糖鎖医薬創薬を目指す。



3. 研究の方法

A, F35 TelomeScan を応用した viability を加味した CTCs 検出法の開発

本研究では、生きた癌細胞のみ特異的に検出するために、癌細胞の無限増殖能に必須なテロメラーゼ活性を持った癌細胞を特異的に検出できるアデノウイルスを独自に開発した。また、癌細胞への特異性を高めるために白血球特異的マイクロRNA配列を含み、さらにアデノウイルスの感染性を高めるため35型fiberの遺伝子配列を搭載したF35 TelomeScan (OBP-1101)を開発した(右図)。本研究では、切除可能肺癌53例を対象に開腹時にパパニコロウおよびMOC-31染色を基準としたconventional CY(conv-CY)と同時にCEA, CA19-9, EpCAM 免疫を付加したTelomeScan CY(Telo-CY)を実施し遊離癌細胞検出能力および腹膜再発予測能を比較し予後との関係を解析した。



B, v-PTCs 検出実験デザイン

2015年1月から2019年3月まで大阪警察病院で根治切除した肺癌症例53例を対象とした。開腹時に100mlの生食をダグラス窩に注入し、半量の50mlでパパニコロウ染色を基準としたconventional CY(conv-CY)を実施、残り50mlでTelomeScan 応用CY(Telo-CY)を実施し、PTC診断能と腹膜再発など予後との関係を解析した。PTCの判定基準として、TelomeScan GFP-陽性かつ、CD45-陰性細胞を癌細胞候補細胞群とし、この細胞群の中でEpCAM, CEA または CA19-9 が陽性である細胞を PTC と判定、目視およびニコン社製自動画像解析装置にてPTCを検出しました。自動画像解析装置ではCYBO社との共同開発によるAI駆動解析ソフトTCAS-1を用いてPTCの自動検出を行った(右図)。



#### 4. 研究成果

今回の研究では、R-膵癌またはBR-膵癌で、NACRT 10 例、NAC3 例および Upfront surgery 40 例、計 53 例を対象としました。対象 53 例の年齢、性別、臨床病理学的因子の内訳を右表に示す。Conventional CY 陽性は 5 例、class III は 1 例認められた。また、Telomescan CY 陽性例は 12 例認められた。本研究では conventional CY および Telo-CY 両者陽性、または一方が陽性の 15 例と、両者 CY 陰性群 38 例の 2 群に分け解析した。両群間で年齢、性別、腫瘍マーカーなどに有意差は認めなかった（下表）。また、神経浸潤、動脈浸潤など腫瘍の病理学的局所浸潤度についても両群間で有意な差は認めなかった（下表）。

#### The relationships between the peritoneal lavage cytology findings and clinicopathological factors

Characteristics	CY negative (n=38) (conv-CY - and conv-CY ±)	CY positive (n=15) (conv-CY + or Telo-CY +)	P value
Age, years (median, range)	70, 53-84	74, 57-87	0.097
Gender (Male / Female)	19 / 19	11 / 4	0.408
Tumor size, mm (<20 / >20) (median size)	9 / 29 (25 mm)	5 / 10 (26 mm)	0.844
Histopathological type (well or mod / poor)	32 / 6	13 / 2	0.700
Pathological depth of invasion pT (T1 or T2 / T3)	8 / 30	3 / 12	0.356
Pathological lymph node metastasis pN (N0 / N1 or N2)	15 / 23	6 / 9	0.390
Operation (PD / DP / TP)	22 / 11 / 5	10 / 3 / 2	0.533
CA19-9, U/l (mean ± SD, range)	927.7 ± 2891.5 (2 - 13482)	688.9 ± 1240.4 (5 - 4761)	0.845
CEA, ng/ml (mean ± SD, range)	6.3 ± 7.7 (1.8 - 38)	4.3 ± 2.5 (1.1 - 10.4)	0.083
Preoperative treatment (+ / -)	10 / 28	3 / 12	0.381
Adjuvant chemotherapy (+ / -)	32 / 6	12 / 3	0.597

#### Clinical characteristics of participating patients with resectable pancreatic cancer (n=53)

Characteristics	No. of Patients
Age, years (median, range)	73, 53-87
Gender (Male / Female)	30 / 23
Tumor size, mm (median, range)	25, 6-65
Histopathological type (well / mod / poor)	18 / 27 / 8
Pathological depth of invasion pT (T1 / T2 / T3 / T4)	3 / 8 / 42 / 0
Pathological lymph node metastasis pN (N0 / N+)	21 / 32
Operation (PD / DP / TP)	32 / 14 / 7
CA19-9, U/l (mean ± SD, range)	888.6 ± 2187.1, 2 - 13482
CEA, ng/ml (mean ± SD, range)	5.8 ± 6.8, 1.1 - 37.5
Preoperative treatment (NAC / NACRT / Upfront surgery)	3 / 10 / 40
Adjuvant chemotherapy (+ / -)	44 / 9
Peritoneal lavage cytology (conventional CY) (- / + / ± = class III)	47 / 5 / 1
Telomescan peritoneal tumor cells (i.e.; PTC) (- / +)	41 / 12

#### The relationships between the peritoneal lavage cytology findings and clinicopathological factors

Characteristics	CY negative (n=38) (conv-CY - and conv-CY ±)	CY positive (n=15) (conv-CY + or Telo-CY +)	P value
Invasion of the anterior pancreatic capsule (- / +)	17 / 21	5 / 10	0.697
Invasion of the retroperitoneal tissue (- / +)	11 / 27	4 / 11	0.304
Portal vein invasion (- / +)	22 / 16	12 / 3	0.110
Arterial invasion (- / +)	34 / 4	13 / 2	0.824
Bile duct invasion (- / +)	24 / 14	10 / 5	0.675
Duodenal invasion (- / +)	27 / 11	10 / 5	0.808
Perineural invasion (- / +)	8 / 30	3 / 12	0.810
Lymph vessel invasion (- / +)	21 / 17	7 / 8	0.778
Vascular invasion (- / +)	11 / 27	5 / 10	0.483

#### 【結果】

Conv-CY 診断および Telo-CY 診断を合わせた腹腔細胞診判定結果と術後の臨床経過をお示す。

右図上段、Double CY positive は 2 例あり、両症例共に根治切除後 7 - 8 か月の短期間で腹膜再発にて死亡した。

右図中段、Conv-CY のみ陽性、Telo-CY 陰性症例は 3 例あり、全例術後腹膜再発は認めなかった。

さらに右図下段、conv-CY が class III で、telo-CY 陰性の症例でも腹膜再発は認めなかった。

一方、conv-CY 陰性であったが、Telo-CY のみ陽性の症例は 10 例あり、内 4 例、40% で根治切除できたにもかかわらず術後腹膜再発にて死亡していた（右図）。また、conv-CY および Telo-CY 共に陰性の症例は 37 例あり、内 4 例、11% の症例で術後腹膜再発を認めた（右図）。

#### Prognostic prediction of peritoneal recurrence by combination with conv-CY and Telo-CY

Double positive Conv-CY + / Telo-CY + : 2 cases	Conv-CY diagnosis (MOC31 staining)	Cell number of GFP+/CD45+ cells	Cell viability (%)	Telo-CY diagnosis (Cell number of v-PTCs)	Recurrence
Onset rate of P-recurrence: 2/2 = 100 %	Conv-CY+ (MOC31+)	215	73	Telo-CY+ (16)	Died at 7 Mo after operation by P-recurrence
	Conv-CY+ (MOC31+)	34	43	Telo-CY+ (6)	Died at 8 Mo after operation by P-recurrence

Only conv-CY positive Conv-CY + / Telo-CY - : 3 cases	Conv-CY diagnosis (MOC31 staining)	Cell number of GFP+/CD45+ cells	Cell viability (%)	Telo-CY diagnosis (Cell number of v-PTCs)	Recurrence
Onset rate of P-recurrence: 0/3 = 0 %	Conv-CY+ (MOC31+)	157	86.2	Telo-CY- (0)	No peritoneal recurrence
	Conv-CY+ (MOC31+)	37	71	Telo-CY- (0)	No peritoneal recurrence
	Conv-CY+ (MOC31+)	6	95	Telo-CY- (0)	No peritoneal recurrence

Conv-CY ± (class III) / Telo-CY - : 1 case	Conv-CY diagnosis (MOC31 staining)	Cell number of GFP+/CD45+ cells	Cell viability (%)	Telo-CY diagnosis (Cell number of v-PTCs)	Recurrence
Onset rate of P-recurrence: 0/1 = 0 %	Conv-CY ± (MOC31 ±) N/C 比が 大	40	40.2	Telo-CY- (0)	No peritoneal recurrence

#### Prognostic prediction of peritoneal recurrence by combination with conv-CY and Telo-CY

Only Telo-CY positive Conv-CY - / Telo-CY + : 10 cases	Conv-CY diagnosis (MOC31 staining)	Cell number of GFP+/CD45+ cells	Cell viability (%)	Telo-CY diagnosis (Cell number of v-PTCs)	Recurrence
Onset rate of P-recurrence: 4/10 = 40 %	Class II Conv-CY- (MOC31-)	2887	40	Telo-CY+ (100)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	1020	61.1	Telo-CY+ (44)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	23	96.6	Telo-CY+ (2)	Died at 13 Mo after operation by P-recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	37	32.3	Telo-CY+ (2)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	291	91.3	Telo-CY+ (9)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	13	-	Telo-CY+ (6)	Died at 13 Mo after operation by P-recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	310	96	Telo-CY+ (28)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	1886	97	Telo-CY+ (39)	No peritoneal recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	571	36	Telo-CY+ (19)	Died at 8 Mo after operation by P-recurrence
	Class II Conv-CY- (MOC31-)	816	44	Telo-CY+ (7)	Died at 8 Mo after operation by P-recurrence

Double negative Conv-CY - / Telo-CY - : 37 cases	Conv-CY diagnosis (MOC31 staining)	Cell number of GFP+/CD45+ cells	Cell viability (%)	Telo-CY diagnosis (Cell number of v-PTCs)	Recurrence
Onset rate of P-recurrence: 4/37 = 11 %	Class I# Conv-CY- (MOC31-)	461.3 (mean)	76.3 (mean)	Telo-CY- (0)	P-recurrence at 7-11 Mo after operation

#### 【まとめ】

切除可能膵癌 53 例に対し、開腹時に通常の腹腔洗浄細胞診(conv-CY)および TelomeScanF35 を応用した洗浄細胞診(Telo-CY)を行い下記の結果を得た。

- (1) Conv-CY, Telo-CY 共に陽性であった症例では、例え手術時播種病変がなくとも、術後早期に腹膜再発した。
- (2) Conv-CY のみ陽性症例 (Telo-CY 陰性) では、術後腹膜再発を認めず、膵癌原発巣切除の意義があった。
- (3) 一方、Telo-CY のみ陽性症例( Conv-CY 陰性)では、術後腹膜再発のリスクが高く、Telo-CY による潜在的腹膜播種予測の可能性を示唆できた。

#### 【結語】

腹腔内遊離癌細胞の viability を加味した『TelomeScan 腹腔洗浄細胞診』は、膵癌患者における腹膜播種性再発の予測診断ツールとして有用であることが示唆された。

Telo-CY 陽性症例の腹膜再発回避を念頭に入れた治療介入、すなわち、審査腹腔鏡を積極的に行い conv-CY および Telo-CY 診断による『生きた腹腔内遊離がん細胞の有・無』を考慮した外科治療戦略構築が予後改善に寄与すると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Asaoka T, Kobayashi S, Hanaki T, Iwagami Y, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Doki Y, Eguchi H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical significance of preoperative CA19-9 and lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 1176-1186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-01992-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 Minamizono K, Mikamori M, Tanemura M, Furukawa K, Saito T, Ohtsuka M, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Akamatsu H.	4. 巻 47
2. 論文標題 A Case of Primary Duodenal Adenocarcinoma in the Fourth Portion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 349-351
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 Tomimaru Y, Fukuchi N, Yokoyama S, Mori T, Tanemura M, Sakai K, Takeda Y, Tsujie M, Yamada T, Miyamoto A, Hashimoto Y, Hatano H, Shimizu J, Sugimoto K, Kashiwazaki M, Kobayashi S, Doki Y, Eguchi H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Optimal timing of laparoscopic cholecystectomy after gallbladder drainage for acute cholecystitis: A multi-institutional retrospective study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci.	6. 最初と最後の頁 451-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.768.	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 Tamaoka K, Ohtsuka M, Mikamori M, Saito T, Furukawa K, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Tanemura M, Akamatsu H.	4. 巻 47
2. 論文標題 Single-Incision Laparoscopic Colectomy for Descending Colon Cancer in a Patient with a Horseshoe Kidney.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 301-303
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 Kado T, Kishi K, Saito T, Mikamori M, Furukawa K, Ohtsuka zuki Y, Imasato M, Tanemura M, Akamatsu H.M, Su	4. 巻 47
2. 論文標題 A Case of Multidisciplinary Treatment for a Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 334-336
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 Kubo M, Gotoh K, Eguchi H, Kobayashi S, Iwagami Y, Tomimaru Y, Akita H, Asaoka T, Noda T, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Impact of CD36 on Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 610-619
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita M, Kobayashi S, Gotoh K, Kubo M, Hayashi K, Iwagami Y, Yamada D, Akita H, Noda T, Asaoka T, Takeda Y, Tanemura M, Eguchi H, Urakawa S, Goto K, Maekawa K, Wada H, Mori M, Doki Y.	4. 巻 65
2. 論文標題 Heterogeneity of Treg/Th17 According to Cancer Progression and Modification in Biliary Tract Cancers via Self-Producing Cytokines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 2937-2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-06011-9.	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 Sianturi J, Manabe Y, Li HS, Chiu LT, Chang TC, Tokunaga K, Kabayama K, Tanemura M, Takamatsu S, Miyoshi E, Hung SC, Fukase K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Development of -Gal Antibody Conjugates for Increasing Immune Response by Recruiting Natural Antibodies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed Engl.	6. 最初と最後の頁 4526-4530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201812914.	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 Tamaoka K, Kishi K, Saito T, Mikamori M, Ohtsuka M, Furukawa K, Suzuki Y, Tei M, Tanemura M, Akamatsu H.	4. 巻 46
2. 論文標題 A Comparative Study on Feasibility of SOX Therapy and SP Therapy with Short Hydration for Gastric Cancer in the Outpatient Setting.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 187-189
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 Shinke G, Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Akita H, Asaoka T, Noda T, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Doki Y, Mori M.	4. 巻 10
2. 論文標題 The postoperative peak number of leukocytes after hepatectomy is a significant prognostic factor for cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 531-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1827.	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 Kado T, Tanemura M, Furukawa K, Mikamori M, Saito T, Ohtsuka M, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Akamatsu H.	4. 巻 46
2. 論文標題 A Case of Myeloid Sarcoma That Primarily Developed in the Spleen.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 784-786
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 Mikamori M, Tanemura M, Furukawa K, Saito T, Ohtsuka M, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Akamatsu H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Laparoscopic splenectomy for isolated splenic sarcoidosis: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Surg Case Rep.	6. 最初と最後の頁 79-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2019.04.031.	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 Inoue M, Tanemura M, Yuba T, Miyamoto T, Yamaguchi M, Irei T, Seo S, Misumi T, Shimizu W, Suzuki T, Onoe T, Sudo T, Shimizu Y, Hinoi T, Tashiro H.	4. 巻 7
2. 論文標題 A case of hepatic pseudolymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Case Rep.	6. 最初と最後の頁 1863-1869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2378.	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 Y, Ohtsuka M, Tei M, Mikamori M, Saito T, Furukawa K, Kishi K, Tanemura M, Akamatsu H.	4. 巻 46
2. 論文標題 A Case of Cecal Cancer in a Patient with Situs Inversus Treated with Single-Port Laparoscopic Surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 386-388
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 Sakano Y, Ohtsuka M, Mikamori M, Saito T, Furukawa K, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Tanemura M, Akamatsu H.	4. 巻 46
2. 論文標題 A Case of Mesenteric Hematoma Caused by Abdominal Metastasis of Small Cell Lung Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 2164-2166
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 Mikamori M, Tanemura M, Furukawa K, Saito T, Ohtsuka M, Suzuki Y, Imasato M, Kishi K, Akamatsu H.	4. 巻 46
2. 論文標題 A Case of Retroperitoneal Dedifferentiation Type Liposarcoma in Which Total Pancreatectomy and Radiation Therapy Was Performed at the Remnant Pancreas after Pancreaticoduodenectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 1948-1950
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 Kinoshita M, Kobayashi S, Gotoh K, Kubo M, Hayashi K, Iwagami Y, Yamada D, Akita H, Noda T, Asaoka T, Takeda Y, Tanemura M, Eguchi H, Urakawa S, Goto K, Maekawa K, Wada H, Mori M, Doki Y.	4. 巻 65
2. 論文標題 Heterogeneity of Treg/Th17 According to Cancer Progression and Modification in Biliary Tract Cancers via Self-Producing Cytokines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 2937-2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-06011-9.	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 Matsuura Y, Wada H, Eguchi H, Gotoh K, Kobayashi S, Kinoshita M, Kubo M, Hayashi K, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M.	4. 巻 64
2. 論文標題 Exosomal miR-155 Derived from Hepatocellular Carcinoma Cells Under Hypoxia Promotes Angiogenesis in Endothelial Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 792-802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-018-5380-1.	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 Y, Tei M, Wakasugi M, Masuzawa T, Ohtsuka M, Mikamori M, Saito T, Furukawa K, Imasato M, Kishi K, Tanemura M, Akamatsu H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Role of single-incision laparoscopic surgery in the management of small bowel obstruction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Endosc.	6. 最初と最後の頁 2558-2565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-020-07671-9.	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 Matsumoto K, Noda T, Kobayashi S, Sakano Y, Yokota Y, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H.	4. 巻 500
2. 論文標題 Inhibition of glycolytic activator PFKFB3 suppresses tumor growth and induces tumor vessel normalization in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Lett.	6. 最初と最後の頁 29-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.12.011.	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 Y, Noda T, Okumura Y, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Murakami T, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H.	4. 巻 112
2. 論文標題 Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1275-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14807.	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masahiro Tanemura, Kenta Furukawa, Manabu Mikamori, Tadafumi Asaoka, Yasuo Urata, Kentaro Kishi
2. 発表標題 Clinical impact of new liquid biopsy using modified telomerase-specific adenovirus-based identification for viable-peritoneal tumor cells in peritoneal lavage fluid in resectable pancreatic cancer
3. 学会等名 Annual Meeting 2020 for American Association for Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村 匡弘、古川 健太、三賀森 学、浅岡 忠史、岸 健太郎
2. 発表標題 新規リキッドバイオプシー技術を応用した膵癌治療における術前放射線療法の個別化選択の可能性
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Tanemura, Kenta Furukawa, Manabu Mikamori, Tadafumi Asaoka, Kenichi Matsumoto, Yusuke Matusura, Yasuo Urata
2. 発表標題 Role of new liquid biopsy using modified telomerase-specific adenovirus-based identification for viable-peritoneal tumor cells in peritoneal lavage fluid in resectable pancreatic cancer
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村 匡弘、古川 健太、三賀森 学、浅岡 忠史、松本謙一、松浦雄佑、浦田泰生、岸 健 太郎
2. 発表標題 膵癌外科治療におけるviabilityを加味した新規腹腔洗浄細胞診の意義と治療選択
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村匡弘、古川健太、三賀森 学、浅岡忠史、松浦雄佑、松本謙一、岸 健太郎、浦田泰生
2. 発表標題 リキッドバイオプシー技術を応用した膵癌治療の個別化選択への可能性
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Tanemura, Kenta Furukawa, Manabu Mikamori, Takuro Saito, Masahisa Otsuka, Yozo Suzuki, Kentaro Kishi, Hironao Yasuoka, Masahiko Tsujimoto, Yasuo Urata, Hiroki Akamatsu
2. 発表標題 Clinical impact of viable circulating tumor cells (v-CTC) detection and PD-L1 expression on v-CTC in the patients with resectable pancreatic cancer
3. 学会等名 Annual Meeting 2019 American Association for Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 種村匡弘、古川健太、三賀森学、浅岡忠史、岸健太郎、浦田泰生
2. 発表標題 膵癌患者末梢血のリキッドバイオプシーによる治療方針決定と免疫checkpoint阻害剤の可能性
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 種村匡弘, 古川健太, 三賀森 学, 西塔拓郎, 大塚正久, 鈴木陽三, 今里光伸, 岸 健太郎, 浦田泰生, 赤松大樹
2. 発表標題 切除可能膵癌におけるviabilityを加味した微小循環癌細胞(v-CTC)の検出とCTC上PD-L1の発現意義
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Tanemura, Kenta Furukawa, Manabu Mikamori, Yusuke Matsuura, Kenichi Matsumoto, Tadafumi Asaoka, Hironao Yasuoka, Yasuo Urata.
2. 発表標題 Viable circulating tumor cells (v-CTC) predict occult metastatic disease and prognosis, and aberrant expression of PD-L1 on v-CTC in pancreatic cancer.
3. 学会等名 Annual Meeting 2021 for American Association for Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三善 英知  (Miyoshi Eiji)  (20322183)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	
研究分担者	江口 英利  (Eguchi Hidetoshi)  (90542118)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	

#### 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
---------	---------