

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：17701
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K09200
研究課題名(和文) 血中循環腫瘍細胞を標的としたがん免疫療法効果予測バイオマーカーの開発と臨床応用
研究課題名(英文) Development and clinical application of biomarkers for predicting response to immune therapy via targeting circulating tumor cells
研究代表者
有上 貴明 (ARIGAMI, TAKAAKI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任准教授
研究者番号：40527058
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)：近年、免疫チェックポイント分子阻害剤であるニボルマブによる免疫療法が胃癌においても臨床導入された。そこでニボルマブ導入前後での臨床成績を評価した所、導入後は2次療法や3次療法への移行率が高く、有意に予後良好であった。さらに免疫療法後の化学療法(SC: salvage chemotherapy)についても検討した所、SCの奏効率および病勢制御率は、それぞれ37.5%と75.0%であり、SC開始後の無増悪生存期間および全生存期間の中央値は、それぞれ285日と360日であった。これらの結果よりニボルマブ導入後の化学療法戦略の変化は、切除不能胃癌に対する予後を改善する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌治療ガイドラインでは、免疫チェックポイント分子阻害剤のニボルマブによる免疫療法は3次療法として位置付けられている。さらに免疫療法後の化学療法(salvage chemotherapy)の有効性も肺癌などの他癌腫では注目されているが、胃癌においてはその臨床的意義も含めて不明であった。本研究によって切除不能胃癌に対する免疫療法を基軸とした化学療法後方ラインの予後改善効果の臨床的意義が明確となった。さらに治療戦略としての免疫療法不応後の化学療法継続の重要性が示唆された。今後、1次化学療法における免疫チェックポイント分子阻害剤の導入や殺細胞性抗癌剤との併用療法による更なる予後向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated changes in post-progression chemotherapy (PPC) before and after nivolumab approval and determined their prognostic impact in patients with advanced gastric cancer. Patients who received chemotherapy after nivolumab approval had high proportions of PPC after first- or second-line chemotherapy and a favorable prognosis. Moreover, we assessed tumor response to salvage chemotherapy (SC) after nivolumab and its prognostic effects. The objective response rate and disease control rate to SC were 37.5% and 75.0%, respectively. The median progression-free survival and overall survival following salvage chemotherapy were 285 and 360 days, respectively. These results indicate that changes in chemotherapeutic strategies after nivolumab approval might contribute to improved prognosis in patients with advanced gastric cancer.

研究分野：癌免疫療法

キーワード：免疫チェックポイント分子 ニボルマブ 免疫療法 胃癌 Salvage chemotherapy

1. 研究開始当初の背景

(1)免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1/PD-L1(B7-H1)抗体や抗 CTLA-4 抗体は 2011 年に米国食品医薬品局 (FDA)によって承認され、悪性黒色腫や非小細胞肺癌において使用されている。さらに PD-1 阻害剤であるニボルマブは本邦においても 2017 年 9 月から治癒切除不能な進行・再発胃癌への適応拡大が承認され、臨床試験でも著明な腫瘍縮小効果が報告された。現在、臨床に導入されている免疫チェックポイント阻害剤は、主に腫瘍細胞上に発現するリガンドである B7 family とそのレセプターである T 細胞表面上の CD28 family の結合を阻害することで抑制された宿主の T 細胞性免疫応答を活性化し、がん細胞に対する細胞傷害活性が増強され、腫瘍増殖を抑制する作用を持っている。

(2)申請者は、米国留学中の 2010 年に世界で初めて B7 family に属する B7-H3 の乳がん細胞における発現解析を行い、リンパ行性転移を制御する重要な免疫チェックポイント分子であることを発表した (Arigami, et al. Ann Surg 2010)。その後、ほとんど研究されてこなかった消化器がんでも検討を重ね、特に日本人で罹患率や死亡率の高い胃癌患者を対象に免疫チェックポイント分子発現の臨床的意義について 6 編のオリジナル論文を報告してきた。一方、これまでの研究から次のような解明すべき課題や問題点も浮き彫りとなった。

がん免疫療法の標的となっている免疫チェックポイント分子は未だに限定的であるため有望な新規標的分子は存在しないのか？

血中 CTC における免疫チェックポイント分子発現が免疫応答の中でがんの逃避機構にどのように作用しているのか？

免疫チェックポイント阻害剤の治療効果や免疫関連副作用の予測としてリキッドバイオプシーとしての血液中にその代用となるバイオマーカーは存在しないのか？

2. 研究の目的

本研究では血中 CTC における免疫チェックポイント分子発現の T 細胞性免疫応答へ与える影響について分子生物学的検討を行うと同時に今後の臨床応用を踏まえ、簡便に採取可能な血液サンプルを用いて免疫チェックポイント阻害剤の治療効果や副作用を予測可能な血中バイオマーカーを探索することを目的としている。

3. 研究の方法

(1)消化器がんの血液中 CTC における新規免疫チェックポイント分子発現と T 細胞性免疫応答に関わる免疫担当細胞との関係

血中 CTC における新規免疫チェックポイント分子 B7 family 発現の T 細胞性免疫応答に対する影響を明らかにする目的で消化器がんの血液検体を用いて免疫チェックポイント分子やヘルパー T 細胞、細胞障害性 T 細胞 (CTL)、制御性 T 細胞 (Treg) の発現を評価し、解

析する。同時に原発巣での発現解析も行い、血液中での免疫応答に対する作用との比較検討を行う。

当院で外科切除や化学療法を施行した消化器がん（胃がん、大腸がん、膵がん）の血液や切除標本を用いて新規免疫チェックポイント分子である B7-H5, B7-H6, HHLA2 の発現を flow cytometry や免疫染色、RT-PCR にて評価する。同時に CD3, CD4, CD8, Foxp3 に対する抗体を用いて T 細胞性免疫応答に関わる因子の発現解析も行う。また血中の CTC は、上皮細胞接着因子(EpCAM)/cytokeratin/CD45 とナノビーズを用いて同定する。申請者らは、CTC 同定に関する手技も既に確立させている(Uenosono, Arigami, et al. Cancer 2013)。最終的には新規免疫チェックポイント分子の発現と T 細胞性免疫応答に関わる因子との関係を統計学的に解析することで血中における腫瘍の免疫逃避に關与するメカニズムを明らかにする。

(2)NOG マウス体内移植モデルを用いた新規免疫チェックポイント分子の機能解析

新規免疫チェックポイント分子の機能的な役割を *in vivo* で詳細に検討する目的で消化器がん細胞株に siRNA の手技を用いて免疫チェックポイント分子を特異的にノックダウンさせ、通常のマウスと NOG マウスを用いて移植モデルを作成する。経時的に腫瘍の変化を観察し、サイズや重量を測定する。さらに摘出された腫瘍を用いて免疫チェックポイント分子や免疫担当細胞の発現状態を免疫染色や RT-PCR にて評価し、統計学的な検討を踏まえて前年度の *in vitro* での実験結果との整合性を確認する。免疫不全状態下での実験解析を加えることでさらに踏み込んだ免疫チェックポイント分子の機能的な役割が明らかとなることが予想される。

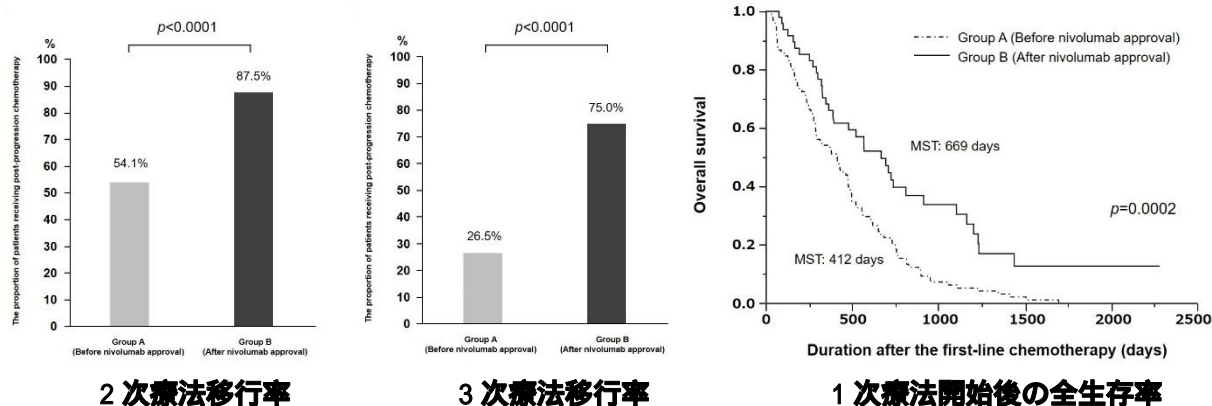
(3)がん免疫療法における治療効果や副作用の予測となる血液バイオマーカーの探索

治癒切除不能な進行・再発胃がんに対するニボルマブの治療効果予測として組織における PD-L1 発現の有用性は示されず、現在でも確立したバイオマーカーは存在しない。そこで消化器がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の治療効果や副作用の予測となる血液バイオマーカーの探索を行う。PD-1 阻害剤であるニボルマブが投与された胃がん症例を対象に末梢血液と組織内での免疫チェックポイント分子の発現を RT-PCR や ELISA 法、免疫染色を用いて解析し、治療効果と比較することで有望な分子を絞り込む。さらに全身性炎症反応や免疫状態を反映する好中球リンパ球比などの一般血液検査から得られるマーカーとの関係を解析し、より精度の高い血液バイオマーカーに基づいた効率的な個別化がん免疫療法の構築を目指す。さらに経時的に血液サンプルを採取し、評価することで治療モニタリングとしての有用性についても検討する。

4. 研究成果

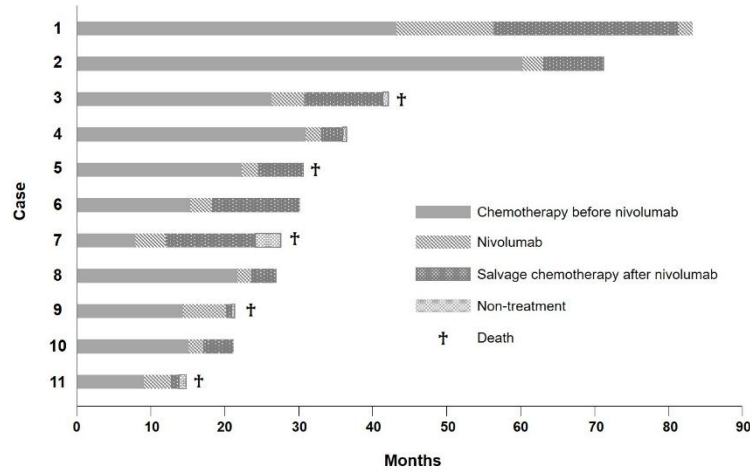
(1)免疫チェックポイント分子阻害剤である抗 PD-1 抗体のニボルマブによる免疫療法が本

邦において 2017 年 9 月に承認され、胃癌治療ガイドラインでも切除不能・再発胃癌に対する 3 次療法として位置づけられている。そこでニボルマブ承認前後における 2 次あるいは 3 次療法への移行率や予後の変化について後ろ向きに比較検討を行った。対象は、2007 年 6 月から 2019 年 10 月に当院において切除不能進行胃癌の診断で 1 次および 2 次化学療法を導入し、病勢増悪 (PD) と判断された 146 例とした。男性：92 例、女性：54 例、平均年齢は 69.5 歳であった。切除不能因子としては腹膜播種：99 例、遠隔リンパ節転移：40 例、肝転移：31 例、肺転移：3 例 (重複あり) であり、2 個以上の切除不能因子を有する症例は、34 例に認められた。ラムシルマブとニボルマブによる治療歴は、それぞれ 46 例と 23 例に認められ、1 次療法と 2 次療法後に化学療法を受けた症例は、それぞれ 95 例と 62 例であった。ニボルマブ承認後に化学療法を受けた B 群は、ニボルマブ承認前に化学療法を終了した A 群と比較して有意にラムシルマブやニボルマブによる治療歴、あるいは 2 次療法や 3 次療法への移行率が高かった ($P < 0.0001$)。さらに A 群は B 群と比較して有意に予後不良であり ($P = 0.0002$)、多変量解析では年齢 (70 歳未満 vs. 70 歳以上) や遠隔転移の個数 (1 個 vs. 2 個以上)、ラムシルマブ治療歴の有無が独立した予後因子の一つであった ($P = 0.0252$, $P = 0.0036$, $P = 0.0076$)。これらの結果よりニボルマブ承認後の化学療法戦略の変化は、切除不能胃癌に対する予後を改善する可能性が示唆された。

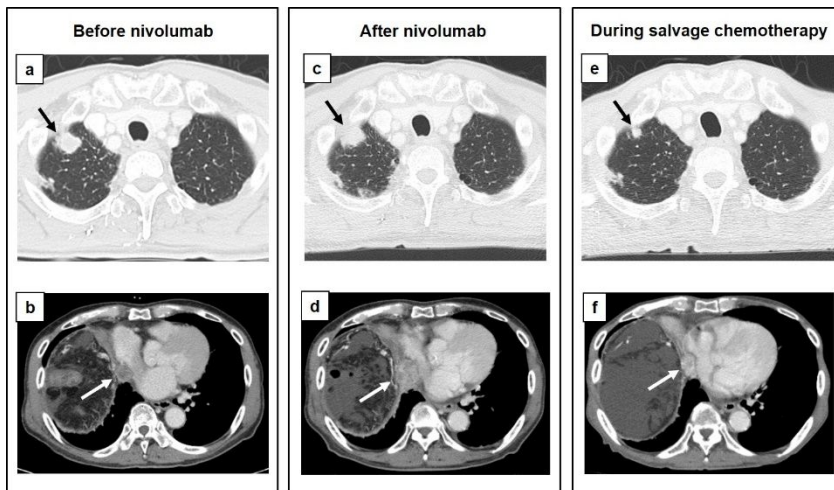


(2) さらに治療戦略としての免疫療法後の化学療法 (Salvage chemotherapy) の有効性についても検討を行った。本研究を始める前段階として当院におけるニボルマブと Salvage chemotherapy の臨床成績を後ろ向きに検討を行った。対象は、切除不能・再発胃癌の診断で当院にて 3 次療法以降でニボルマブによる免疫療法を行った 31 例とした。男性：20 例、女性：11 例、平均年齢は 62 歳であった。切除不能：17 例、再発：13 例、局所進行：1 例となっており、切除不能因子としては腹膜播種：15 例、遠隔リンパ節転移：8 例、肝転移：8 例、肺転移：3 例、骨転移：1 例、卵巣転移：1 例 (重複あり) であった。ニボルマブ免疫療法は、22 例は 3 次療法で行われ、9 例は 4 次から 6 次療法で行われた。奏効率は 20% (4/20) であり、病勢制御率は 55% (11/20) であった。Salvage chemotherapy は 11 例に行われ、奏効率および病勢制御率は、それぞれ 37.5% (3/8)、75.0% (6/8) であった。Salvage

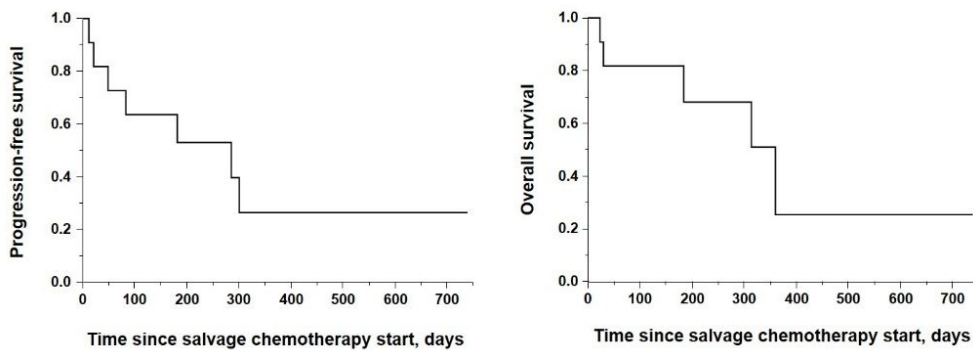
chemotherapy 開始後の無増悪生存期間および全生存期間の中央値は、それぞれ 285 日と 360 日であった。これらの結果より免疫チェックポイント分子阻害剤であるニボルマブは、化学療法の感受性を増加させる可能性が示唆された。



Salvage chemotherapy を受けた 11 例の治療経過



Salvage chemotherapy 著効症例の 1 例



Salvage chemotherapy 後の無増悪生存率および全生存率

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Arigami Takaaki, Matsushita Daisuke, Okubo Keishi, Sasaki Ken, Noda Masahiro, Kita Yoshiaki, Mori Shinichiro, Kurahara Hiroshi, Yanagita Shigehiro, Uenosono Yoshikazu, Ishigami Sumiya, Ohtsuka Takao, Natsugoe Shoji	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical Significance of Conversion Surgery for Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination: A Retrospective Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 798 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509530	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 Arigami Takaaki, Matsushita Daisuke, Okubo Keishi, Tanaka Takako, Sasaki Ken, Noda Masahiro, Kita Yoshiaki, Mori Shinichiro, Tsuruda Yusuke, Kurahara Hiroshi, Ohtsuka Takao	4. 巻 6
2. 論文標題 Recurrent gastric cancer sustaining a partial response after the nivolumab discontinuation because of immune-related adverse events: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-020-01050-1	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 Arigami Takaaki, Matsushita Daisuke, Okubo Keishi, Yanagita Shigehiro, Ehi Katsuhiko, Sasaki Ken, Noda Masahiro, Kita Yoshiaki, Mori Shinichiro, Kurahara Hiroshi, Uenosono Yoshikazu, Ishigami Sumiya, Natsugoe Shoji	4. 巻 98
2. 論文標題 Response Rate and Prognostic Impact of Salvage Chemotherapy after Nivolumab in Patients with Advanced Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 630 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507219	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 Arigami Takaaki, Matsushita Daisuke, Okubo Keishi, Kawasaki Yota, Iino Satoshi, Sasaki Ken, Noda Masahiro, Kita Yoshiaki, Mori Shinichiro, Kurahara Hiroshi, Maemura Kosei, Yanagita Shigehiro, Uenosono Yoshikazu, Ishigami Sumiya, Natsugoe Shoji	4. 巻 98
2. 論文標題 Indication and Prognostic Significance of Conversion Surgery in Patients with Liver Metastasis from Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000505555	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 有上貴明, 松下大輔, 大久保啓史, 田中貴子, 佐々木健, 野田昌宏, 喜多芳昭, 盛真一郎, 大塚隆生, 愛甲孝, 夏越祥次	4. 巻 43
2. 論文標題 術前補助化学療法を施行したstage III進行胃癌におけるリンパ節転移の臨床的意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リンパ学	6. 最初と最後の頁 69~73
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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Tanaka T, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Uenosono Y, Ohtsuka T	4. 巻 36
2. 論文標題 Changes in Chemotherapeutic Strategies and Their Prognostic Impact in Patients With Advanced Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 409-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12718	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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Yanagita S, Uenosono Y, Ishigami S, Ohtsuka T	4. 巻 51
2. 論文標題 Prognostic impact of surgery after chemotherapy for type 4 gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1851-1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02320-7	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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Yanagita S, Uenosono Y, Kurahara H, Ohtsuka T	4. 巻 41
2. 論文標題 Prognostic Significance of HER2 Expression for Gastric Cancer With Clinically Para-aortic Lymph Node Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3099-3107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15094	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 Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, Mori S, Sasaki K, Omoto I, Kurahara H, Maemura K, Okubo K, Uenosono Y, Ishigami S, Natsugoe S	4. 巻 19
2. 論文標題 Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5903-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Keishi Okubo, Yasuto Uchikado, Yoshiaki Kita, Shinichiro Mori, Ken Sasaki, Masahiro Noda, Shoji Natsugoe
2. 発表標題 Clinical significance of chemotherapy after nivolumab for advanced gastric cancer
3. 学会等名 第92回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Masaaki Iwatsuki, Hiroyuki Orita, Kazuma Kobayashi, Shigekazu Hidaka, Tetsuya Kusumoto, Hironaga Satake, Eiji Oki, Satoshi Tsutsumi, Kazutoshi Tobimatsu, Mototsugu Shimokawa, Hiroshi Saeki, Akitaka Makiyama, Hideo Baba, Masaki Mori
2. 発表標題 局所進行胃/食道胃接合部癌のS-1/Oxaliplatin併用術前化学療法第II相試験(KSCC1601)
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Keishi Okubo, Yoshiaki Kita, Shinichiro Mori, Ken Sasaki, Masahiro Noda, Takao Ohtsuka
2. 発表標題 切除不能進行・再発胃癌に対するニボルマブ免疫療法を介した治療戦略
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Keishi Okubo, Ken Sasaki, Masahiro Noda, Yusuke Tsuruda, Yoshiaki Kita, Shinichiro Mori, Shoji Natsugoe
2. 発表標題 Clinical Significance of Surgery after Chemotherapy in Patients with Type 4 Gastric Cancer: A Retrospective Study
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Keishi Okubo, Ken Sasaki, Masahiro Noda, Yusuke Tsuruda, Yoshiaki Kita, Shinichiro Mori, Takao Ohtsuka
2. 発表標題 Stage IIIの切除可能進行胃癌に対する術前補助化学療法の臨床的意義：後方視的研究
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 有上貴明, 松下大輔, 大久保啓史, 田中貴子, 佐々木健, 野田昌宏, 喜多芳昭, 盛真一郎, 大塚隆生
2. 発表標題 腹膜播種胃癌に対するConversion Surgeryの臨床的意義
3. 学会等名 第17回日本消化管学会総会学術集会 (ワークショップ)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有上貴明, 松下大輔, 大久保啓史, 佐々木健, 鶴田祐介, 下之園将貴, 喜多芳昭, 盛真一郎, 大塚隆生
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子B7-H3を用いた精度の高い胃癌腹膜播種診断法の開発
3. 学会等名 第45回日本リンパ学会総会 (シンポジウム)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Keishi Okubo, Masataka Shimonosono, Ken Sasaki, Yusuke Tsuruda, Yoshiaki Kita, Shinichiro Mori, Shigehiro Yanagita, Yoshikazu Uenosono, Takao Ohtsuka
2. 発表標題 Impact and Clinical Indications of Conversion Surgery after Trastuzumab-based Chemotherapy for HER2-positive Unresectable Gastric Cancer
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会（ワークショップ）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有上貴明
2. 発表標題 二ボルマブ登場で変わった胃癌薬物療法～治療戦略の変化と予後への影響～
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有上貴明
2. 発表標題 胃癌に対する機能温存手術と薬物療法 鹿児島大学病院における栄養介入の取り組みも含めて
3. 学会等名 第7回日本臨床栄養代謝学会東北支部学術集会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有上貴明
2. 発表標題 どうする？ これからの胃がん悪液質治療 臨床試験と実臨床から紐解くアナモレリンの意義
3. 学会等名 日本緩和医療学会第3回九州支部学術大会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有上貴明, 柳田茂寛, 松下大輔, 川越浩輔, 貴島孝, 下之菌将貴, 内門泰斗, 喜多芳昭, 尾本至, 佐々木健, 盛真一郎, 田辺寛, 夏越祥次
2. 発表標題 胃癌における新規免疫チェックポイント分子B7-H3による血中遊離腫瘍細胞の検出と臨床応用への展開
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会(ワークショップ)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有上貴明, 柳田茂寛, 松下大輔, 貴島孝, 下之菌将貴, 喜多芳昭, 尾本至, 佐々木健, 盛真一郎, 田辺寛, 内門泰斗, 夏越祥次
2. 発表標題 切除不能進行・再発胃癌に対するニボルマブの治療成績と予後予測マーカーの検討
3. 学会等名 第52回制癌剤適応研究会(シンポジウム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有上貴明, 柳田茂寛, 松下大輔, 貴島孝, 下之菌将貴, 喜多芳昭, 尾本至, 佐々木健, 盛真一郎, 田辺寛, 野田昌宏, 内門泰斗, 夏越祥次
2. 発表標題 切除不能胃癌に対するLiquid biopsyによる化学療法効果予測 血液マーカーによるスコア システムの構築
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会(シンポジウム)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 有上貴明, 松下大輔, 大久保啓史, 上之園芳一, 大塚隆生	4. 発行年 2020年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 11
3. 書名 消化器外科	

1. 著者名 Takaaki Arigami, Yoshikazu Uenosono, Shigehiro Yanagita, Sumiya Ishigami, Shoji Natsugoe	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 15
3. 書名 Lymph Node Metastasis in Gastrointestinal Cancer	

〔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	柳田 茂寛 (Yanagita Shigehiro) (20444903)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教 (17701)	
研究分担者	夏越 祥次 (Natsugoe Shoji) (70237577)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	大久保 啓史 (Okubo Keishi) (40772223)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員 (17701)	
研究分担者	松下 大輔 (Matsushita Daisuke) (10724205)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	

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