

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20249061

研究課題名（和文） 難治性消化器癌における転移・再発の分子診断と分子標的治療の開発

研究課題名（英文） Study on the molecular diagnosis of metastasis and recurrence and molecular-targeted therapy for intractable hepato-pancreatic cancer

研究代表者

有井 滋樹 (ARII SHIGEKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50151171

研究成果の概要（和文）：

- (1) 肝癌の致命的再発を解析した結果、Aurora kinase Bが予測因子となることを見出し、特異的阻害剤が肝癌治療に有効であることを前臨床試験によって実証した。
- (2) 予後不良な肝癌の肉眼形態である多結節癒合型では、幹細胞マーカーEpCAMの発現が高く、予後規定分子であることを示した。
- (3) 核輸送因子 importin alpha1 が、肝癌再発のバイオマーカーとなることを示した。
- (4) 正常肝に比較してメチル化と相関し発現低下が認められ、さらに細胞増殖を負に制御する2種類のmicroRNAを同定した。またこれらmicroRNAの標的分子を明らかにした。
- (5) 非癌部におけるCYP1A2の低発現が癌再発に関わることを示した。GSEA解析によって酸化ストレスと有意な相関を認め、酸化ストレスが肝癌の発生に関与する知見であると考えられた。
- (6) 癌幹細胞ではプロテアゾーム依存性が低いことを応用して、ヒト膵癌細胞から癌幹細胞の特性を示す細胞群を抽出した。本細胞群に対して、選択的に殺細胞効果をもつ薬剤スクリーニングに成功した。

研究成果の概要（英文）：

- (1) According to the DNA microarray analysis using clinical samples of hepatocellular carcinoma (HCC), aurora kinase B was identified as the only independent predictor of the lethal recurrence. Preclinical tests revealed the specific inhibitor of aurora kinase B was the promising agent to treat the aggressive HCC.
- (2) The distinct signature of gene expression closely related to the morphological progression in HCC. Especially, a stem cell marker EpCAM might play a critical role in the aggressiveness of confluent multinodular type of HCC.
- (3) Among the alterations of transport system in the nuclear microenvironment, we focused on the importin family using microarray analysis of HCC tissues. Importin alpha1 was identified as a molecule activated functionally in HCC cells, and its significance was also validated clinicopathologically.
- (4) The study showed that (i) tumor-specific hypermethylation-mediated silencing of miR-124 and miR-203 was a relatively frequent molecular event in primary HCCs and (ii) miR-124 and miR-203 exert cell growth-inhibitory effect with the downregulation of their potential targets, resulting in cell cycle arrest at the G1-S checkpoint and apoptosis, respectively.
- (5) We identified the downregulation of CYP1A2 in non-cancerous liver tissue as a predictive factor for recurrence of early-stage HCC. The significance of non-cancerous CYP1A2 was confirmed by validation study using the prospective multi-center cohort. GSEA revealed that close association of CYP1A2 was implicated with the oxidative stress pathways in liver tissue.
- (6) We used a fluorescence marker system for level of proteasome activity to identify pancreatic cancer cells with features of cancer stem cells (CSCs). We screened and identified a compound that is specifically toxic to the pancreatic CSCs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
2009年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2010年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2011年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
年度			
総計	37,100,000	11,130,000	48,230,000

研究分野：肝胆膵外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床学・消化器外科学

キーワード：肝癌、膵癌、DNA マイクロアレイ、microRNA、幹細胞、EpCAM、酸化ストレス、分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

肝癌、膵癌などの難治性消化器癌は、切除不能例のみならず切除可能な症例でもしばしば早期に転移・再発するため、予後が極めて不良である。臨床検体に基づいた解析によって新たなバイオマーカーを同定し、新たな治療戦略の開発が急務である。従来の抗癌剤・放射線など、癌細胞に対する直接的殺効果は、正常細胞への副作用や癌細胞の耐性など多くの問題が指摘されている。一方、癌新生血管や間質細胞など宿主因子を標的とした間接的抑制効果は副作用や耐性が少ない上に、癌細胞の転移・進展を阻害し tumor dormancy を促すことが示され、近年 癌治療の新しい分子標的として高い注目を集めている。このような宿主因子は多様な構成細胞によって成り立ち、様々なシグナル伝達系が関与することが指摘されており、手術によって得られた臨床検体の活用が必須である。臨床検体から総括的なオミックス解析によって同定される癌特異的シグナル伝達分子群の解析は、癌-宿主相互関係のメカニズムの解明に大きく寄与するばかりか、臨床応用に直接結びつく重要な研究課題である。

2. 研究の目的

本研究では臨床検体を用いた包括的分子解析に基づいた癌予防診断ツールの開発と、癌進展メカニズムの解析による分子標的治療の開発という2点を特徴とする。

(1) オミックス解析による癌予防診断ツールの開発

本研究では臨床検体を用いて、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルの解析、高精度 CGH マイクロアレイによる包括的微小ゲノム情報解析、microRNA アレイによる機能性低分子 RNA プロファイルの解析、ティッシュマイクロアレイによる蛋白解析を行

なう。既に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した各症例の臨床データベースを確立しており、各症例に適した予防治療を選択する分子診断システムを構築する。

(2) 癌進展メカニズムの解析による分子標的治療の開発

包括的ゲノム解析によって異常を認めた遺伝子群の解析を行ない、癌進展における分子機構を解明する。その抑制分子の解析から、分子標的剤の検索および前臨床試験による検証を行なう。本研究では、オミックス解析から得られたデータから新しい分子標的治療の開拓を目指す。

3. 研究の方法

(1) オミックス解析による癌予防診断ツールの開発

① DNA マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル解析

肝癌切除症例の癌組織、非癌部組織を採取し、DNA マイクロアレイによって遺伝子発現を網羅的に解析する。各症例の病理学的因子、転移、再発、転帰などの臨床情報と DNA マイクロアレイプロファイルに基づいて、癌の悪性度や臨床経過を予測する遺伝子群を同定する。

② 高精度 CGH マイクロアレイによる包括的微小ゲノム情報解析

100kb～数 Mb レベルの微小なゲノムコピー数の異常を解析し、ゲノムワイドに微小コピー数異常を検索する。

③ microRNA アレイによる機能性低分子 RNA プロファイル解析

肝癌切除症例の癌組織（原発）、非癌部、転移組織、再発組織から低分子核酸を抽出し、human mature microRNA 470 種の網羅的発現解析を行なう (Agilent Technologies;

G4470A)。同定された特異的発現 microRNA と

臨床病理学的因子との相関を解析するとともに、microRNA が制御する遺伝子発現を下記 DNA マイクロアレイによって検証する。

④ ティッシュマイクロアレイによる蛋白発現、局在解析

肝癌切除症例の癌部組織、非癌部組織を採取し、ホルマリン固定後のブロックを用いて、ティッシュマイクロアレイを作成する。DNA マイクロプロファイル、microRNA アレイによって同定された候補分子について、その蛋白発現と局在、癌部非癌部の発現差などをティッシュマイクロアレイによって網羅的に解析する。

(2) 癌進展メカニズムの解析による分子標的治療の開発

① 癌関連分子群の機能解析

オミックス解析によって同定された癌関連分子群の発現を培養細胞によって解析し、cDNA 発現ベクター導入による過剰発現および siRNA 導入による RNA 干渉ノックダウンについて細胞機能変化を解析する。

② 分子標的治療の探索と前臨床試験

癌関連分子群に対する cDNA 発現ベクター導入細胞や siRNA ノックダウン細胞などを用いて、分子標的治療の候補を同定する。細胞イメージアナライザーによって同定した治療剤候補に対して、培養細胞、動物実験モデルによる前臨床試験で検証する。

4. 研究成果

(1) 外科切除標本の癌組織、非癌部組織を用いた DNA マイクロアレイ・プロファイリング解析の結果、致死再発に関わる遺伝子として分裂期キナーゼ Aurora kinase B (ARKB) を同定した。高精度 CGH マイクロアレイによる解析で、ゲノム不安定性と有意な相関を認めた。患者予後及び致死再発に関する因子を臨床病理学的事項を含めて解析した結果、ARKB がもっとも有意な独立因子であった。さらに validation test においても同様に有意な遺伝子であることが検証され、肝細胞癌のもっとも重要な予後因子である門脈浸潤に深く関わることも判明した。このような機能を有する ARKB を高発現することにより癌細胞は aggressiveness を獲得するものと推察された (Br J Surg 2008)。以上の結果は ARKB が分子標的になりうることを示唆するものであり、製薬メーカーとの共同研究により ARKB 阻害剤による肝細胞癌治療の前臨床試験を行った。その結果、本阻害剤がヒト肝細胞株の増殖を ARKB の発現に相関して抑制すること、ARKB の作用であるクロマチンタンパク質ヒストンのリン酸化を阻害すること、細胞核分裂が生じるにもかかわらず細胞質分裂を阻害し、細胞死に至らせることなどが明らかとなった。そしてヌードマウスを用いた肝細胞株 xenograft モデルにおいて腫

瘍増殖を抑制することが示され、新しい分子標的薬としての応用が期待された (J Hepatol 2010)。

(2) 肝癌の肉眼形態 (単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節融合型) が予後に深くかわることを臨床検体を用いて確認し、それらの遺伝子発現プロファイル DNA マイクロアレイにて解析した。その結果、予後不良な肉眼形態である多結節融合型では、幹細胞マーカーの 1 種である EpCAM の高発現を認め、かつ有意な予後規定分子であることを明らかにした (Ann Surg 2011)。現在、抗 EpCAM 抗体による分子標的治療に関する研究を進めている。

(3) 核内輸送分子 Importin family の網羅的発現解析により Importin α 1 の肝癌部における発現が進行度、予後と相関し、新たな分子マーカー、分子標的となることが示された (Ann Surg Oncol 2011)。

(4) 癌抑制遺伝子型 microRNA のメチル化スクリーニング、定量的発現解析などの手法を用いて、腫瘍特異的な DNA 過剰メチル化により発現抑制される miR-124, miR-203 を同定した。これらは細胞増殖抑制能を有し、miR-124 は G0/G1 アレストを、miR-203 ではアポトーシスを誘導する作用のあることを確認し、前者では CDK6 や IQGAP1 などを、後者では ABCE1 を標的分子とすることを明らかにした (Carcinogenesis 2010)。

(5) 肝切除後の再発症例の遺伝子発現解析から、非癌部の CYP1A2 の低発現が再発にかかわることを見出し、ティッシュマイクロアレイによる検証によって証明した。GSEA 解析の結果、CYP1A2 は酸化ストレスによって発現が抑制されることが示され、酸化ストレスと発癌の関連性を示唆する知見であるとともに、発癌、多中心性再発の分子マーカーであると考えられた (Hepatology 2011)。

(6) DNA マイクロアレイおよびティッシュマイクロアレイの結果、肝癌および膀胱癌組織におけるプロテアゾーム系蛋白の亢進を認めた。一方、癌幹細胞がプロテアゾーム依存性が低いこと、低プロテアゾーム活性を可視化するレトロウイルスベクターを構築し、ヒト膀胱癌細胞に導入した。その結果、癌幹細胞の特性を有する細胞群が抽出され、強い抗がん剤耐性を示すことが明らかとなった。細胞イメージアナライザーを用いて、癌幹細胞に対して選択的な殺細胞効果を示す薬剤スクリーニングを行ない、候補薬剤の同定した。候補薬剤を用いた前臨床試験によって腫瘍抑制効果を確認した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 37 件)

1. Adikrisna R, Tanaka S, Muramatsu S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Yamaoka S, Arii S. Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents. *Gastroenterology*, in press
2. Sakai S, Inamoto K, Liu Y, Tanaka S, Arii S, Taya M. Multicellular tumor spheroid formation in duplex microcapsules for analysis of chemosensitivity. *Cancer Science*, 103(3):549-554, 2012 査読有
3. Yasen M, Obulhasim G, Kajino K, Mogushi K, Mizushima H, Tanaka S, Tanaka H, Hino O, Arii S. DNA binding protein A expression and methylation status in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. *International Journal of Oncology*, 40(3):789-797, 2012 査読有
4. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, in press 査読有
5. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Yamamoto M, Kokudo N, Takayama T, Kawasaki S, Sakamoto M, Arii S. Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study. *Hepatology*, 54(4):1273-1281, 2011 査読有
6. Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies. *Journal of Gastroenterology*, 46:289-296, 2011 査読有
7. Murakata A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 253(1):94-100, 2011 査読有
8. Yoshitake Y, Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Murakata A, Matsumura S, Mitsunori Y, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Importin- α 1 as a novel prognostic target for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 18(7):2093-2103, 2011 査読有
9. Nakamura N, Irie T, Ochiai T, Kudo A, Itoh K, Tanaka S, Teramoto K, Arii S. Pancreatoduodenectomy after coronary artery bypass grafting using the right gastroepiploic artery. *Hepatogastroenterology*, 58(109):1137-1141, 2011 査読有
10. Miyaguchi K, Fukuoka Y, Mizushima H, Yasen M, Nemoto S, Ishikawa T, Uetake H, Tanaka S, Sugihara K, Arii S, Tanaka H. Genome-wide integrative analysis revealed a correlation between lengths of copy number segments and corresponding gene expression profile. *Bioinformatics*, 7(6):280-284, 2011 査読有
11. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*, 147:405-414, 2010 査読有
12. Tanaka S, Arii S. Novel molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepato-Biliary-Pancreat Surg*, 7(4):413-9, 617-621, 2010 査読有
13. Tanaka S, Arii S. Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: basic science. *Int J Clin Oncol*, 15(3):235-41 258-263, 2010 査読有
14. Aihara A, Tanaka S, Yasen M, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Arii S. The selective Aurora B kinase inhibitor AZD1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 52:63-71, 2010 査読有
15. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*, 78:125-130, 2010 査読有
16. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced

- tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 31:766-776, 2010 査読有
17. Sui S, Kudo A, Suematsu M, Tanaka S, Nakamura N, Ito K, Arii S. Preservation solutions alter mrp2-dependent bile flow in cold ischemic rat livers. *J Surg Res*, 159:572-581, 2010 査読有
 18. Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. PEG10 is a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 198:118-125, 2010 査読有
 19. Uchida U, Tanaka S, Aihara A, Adikrisna R, Yoshitake K, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Irie K, Kudo A, Nakamura N, Lai PB, Arii S. Analogy between sphere forming ability and stemness of human hepatoma cells. *Oncol Rep*, 24:1147-1151, 2010 査読有
 20. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyosi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating Rho A in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letter*, 275:27-34, 2009 査読有
 21. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyosi H, Mimami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue 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 Cancer*, 48:109-120, 2009 査読有
 22. Mahmut Y, 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 Sci*, 100:472-480, 2009 査読有
 23. 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. *J Am Coll Surg*, 208:368-374, 2009 査読有
 24. Endo M, Yasui K, Nakajima T, Gen Y, Tsuji K, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. Infrequent amplification of JUN in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 29: 4989-4994, 2009 査読有
 25. Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 180: 30-36, 2008 査読有
 26. 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. *Brit J Surg*, 95:61-619, 2008 査読有
 27. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatology Res*, 38:37-51, 2008 査読有
 28. Nakajima T, Yasui K, Keika Z, 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 Res*, 38:886-895, 2008 査読有
 29. Kaneda M, Zhang D, Bhattacharjee R, Nakahama K, Arii S, Morita I. Vitamin K(2) suppresses malignancy of HuH 7 hepatoma cells via inhibition of connexin 43. *Cancer Lett*, 38:761-772, 2008 査読有
 30. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Ikai

- I, Kudo M, Kojiro M, Makuuchi M, Monden M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Takayasu K. The Liver Cancer Study Group of Japan Comparison of the outcomes between an anatomical resection and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*, 143:469-475, 2008 査読有
31. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Takayasu K, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I. for the Liver Cancer Study Group of Japan Surgical resection vs percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatology*, 49:589-594, 2008 査読有
 32. Takamatsu S, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, Igari T, Arii S. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*, 55:609-614, 2008 査読有
 33. 有井滋樹. 肝癌に対する各種治療法 消化器癌の外科治療. 肝胆膵 (上西紀夫、中尾昭公編)、2巻、6-10、2008、査読有
 34. 有井滋樹. 小肝細胞癌の治療 消化器癌の外科治療、肝胆膵 (上西紀夫、中尾昭公編)、2巻、23-26、2008、査読有
 35. 有井滋樹, 田中真二, 伊東浩次, 中村典明, 工藤篤, 野口典男. *Current Organ Topics 肝癌の診断・治療 最前線、癌と化学療法*, 35(10)巻、1676-1680、2008、査読有
 36. 田中真二, 野口典男, 平良 薫, 工藤 篤, 中村典明, 伊東浩次, 有井滋樹. [肝移植 Crossfire] 肝細胞癌と肝移植 Neoadjuvant 治療と Salvage 移植の意義、肝・胆・膵、56(4)巻、549-555、2008、査読有
 37. 田中真二, 有井滋樹. [癌の転移形成のメカニズムと治療戦略] 臨床検体を用いた転移形成遺伝子群の同定と機能解析による分子標的治療の開発、癌の臨床、54(3)巻、151-155、2008、査読有
- [学会発表] (計 28 件)
1. Tanaka S, Arii S. Asia-Pacific Symposium Angiogenesis and stemness potentials in hepatocellular carcinoma. 第 19 回日本血管生物医学学会学術集会(招待講演). 2011. 12. 10. 東京
 2. 田中真二, 藍原有弘, 伴大輔, 落合高德, 入江工, 工藤篤, 中村典明, 有井滋樹. シンポジウム「進行肝細胞癌の治療戦略」進行肝細胞癌に対する集学的治療戦略と肝切除術の意義. 第 73 回日本臨床外科学会総会. 2011. 11. 17. 東京
 3. Tanaka S, Murakata A, Mogushi K, Ogawa K, Muramatsu S, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Yasen M, Tanaka H, Arii S. Symposium: Liver Pathology. Gene expression signature and the specific role of EpCAM stem cell marker in gross morphology of hepatocellular carcinoma. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. 2011. 11. 10. 東京
 4. 田中真二, 茂櫛 薫, 有井滋樹. パネルディスカッション「消化器癌の悪性度・予後における分子診断」幹細胞性 GSEA/パスウェイ解析に基づいた肝癌臨床への展開. 第 9 回日本消化器外科学会大会. 2011. 10. 24. 福岡
 5. 田中真二, 伴 大輔, 入江 工, 野口典男, 工藤 篤, 中村典明, 有井滋樹. 高度進行肝癌に対する集学的治療戦略. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011. 10. 20. 福岡
 6. 田中真二, 藍原有弘, 茂櫛 薫, 落合高德, ヤセン マハムット, 稲澤護治, 田中 博, 有井滋樹. 肝癌再発を予測するオミックス解析と分子標的治療への応用. EpCAM, a molecular target associated with the gross morphology in hepatocellular carcinoma. 第 70 回日本癌学会総会. 2011. 10. 5. 名古屋
 7. 田中真二, 松村聡, 渡辺雄一郎, 光法雄介, 伴大輔, 入江工, 野口典男, 工藤篤, 中村典明, 有井滋樹. ワークショップ「消化器癌に対する分子生物学の臨床応用」肝胆膵癌の包括的オミックス解析による臨床応用. 第 66 回日本消化器外科学会総会. 2011. 7. 15. 名古屋
 8. 田中真二, 村形綾乃, 茂櫛薫, 小川康介, 伴大輔, 入江工, 野口典男, 工藤篤, 中村典明, 田中博, 有井滋樹. ワークショップ「がん幹細胞」肝癌の腫瘍形態と幹細胞マーカーの意義. 第 15 回日本がん

- 分子標的治療学会. 2011. 6. 24. 東京
9. 田中真二, 松村聡, 光法雄介, 伴大輔, 入江工, 野口典男, 工藤篤, 中村典男, 有井滋樹. シンポジウム「進行肝臓に対する治療戦略と手術の実際」進行肝臓に対する治療方針と集学的治療の意義. 第23回日本肝胆膵外科学会. 2011. 6. 10. 東京
 10. 田中真二, 中村典明, 有井滋樹. シンポジウム「テーラーメイド医療時代へ向けた肝臓治療」肝臓の臨床解析に基づく治療戦略. 第47回日本肝臓学会総会. 2011. 6. 3 東京
 11. 田中真二, 村形綾乃, 村松俊輔, アディクリスナ ラマ, 茂榎薫, 伴大輔, 入江工, 野口典男, 工藤篤, 中村典明, 中山恒, 田中博, 田賀哲也, 有井滋樹. 難治性癌の肝細胞性解析に基づく分子標的治療の開発と応用. 第111回日本外科学会定期学術集会. 2011. 5. 28. 東京
 12. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the non-cancerous liver tissue associated with the early recurrence of hepatocellular carcinoma. 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2011. 4. 3. Orlando, FL, USA
 13. 松村 聡, 井本逸勢, 稲澤譲治, 有井滋樹. 口演・統合的アレイ解析によるDNA過剰メチル化を指標とした肝細胞癌の新規がん抑制遺伝子の探索. 第46回日本肝臓学会総会. 2010. 5. 28. 山形
 14. 田中真二, 村形綾乃, 有井滋樹. シンポジウム・外科臨床に基づく肝臓分子標的の解析と臨床展開. 第46回日本肝臓学会総会. 2010. 5. 28. 山形
 15. 茂榎 薫, 田中真二, Mahmut Yasen, 野口典男, 入江 工, 工藤 篤, 中村典明, 稲澤譲治, 田中 博, 有井滋樹. 口演・肝細胞癌の早期再発を予測する非癌部遺伝子発現プロファイル. 第46回日本肝臓学会総会. 2010. 5. 27. 山形
 16. Mahmut Yasen, 水島 洋, 茂榎 薫, Obulhasim Gulanbar, 田中真二, 有井滋樹, 田中 博. ポスター・遺伝子発現解析に基づいて肝臓脈管浸潤関連遺伝子の探索と同定. 第46回日本肝臓学会総会. 2010. 5. 27. 山形
 17. 田中真二, 藍原有弘, 伴 大輔, 野口典男, 入江 工, 工藤 篤, 中村典明, 有井滋樹. ミニシンポジウム・肝胆膵癌の分子標的治療 肝臓臨床検体のオミックス解析を基盤とする分子標的の同定と前臨床試験への展開. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2010. 5. 27. 仙台
 18. Mahmut Yasen, 水島 洋, 茂榎 薫, Gulanbar Obulhasim, 田中真二, 有井滋樹, 田中 博. マイクロアレイ解析により肝臓再発、悪性度診断分子マーカーの構築と同定. 第99日本病理学会. 2010. 4. 28. 東京
 19. Tanaka S, Mogushi K, Mahmut Y, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the non-cancerous liver tissue associated with the early recurrence of hepatocellular carcinoma. 101st AACR Annual Meeting 2010. 2010. 4. 19. Washington, DC, USA
 20. 藍原有弘, 田中真二, Mahmut Yasen, アディクリスナ ラマ, 岡島千怜, 村松俊輔, 吉武 健一郎, 松村 聡, 光法雄介, 村形綾乃, 入江 工, 野口典男, 工藤 篤, 中村典明, 山崎 繁, 有井滋樹. ワークショップ・難治性肝細胞癌の分子標的 Aurora kinase B の同定と選択的阻害剤を用いた前臨床試験. 第110回日本外科学会定期学術集会. 2010. 4. 8. 名古屋
 21. 松村 聡, 井本逸勢, 小崎健一, 稲澤譲治, 有井滋樹. サージカルフォーラム・肝細胞癌においてDNA過剰メチル化で制御されているがん抑制遺伝子の統合的アレイ. 第110回日本外科学会定期学術集会. 2010. 4. 8. 名古屋
 22. 吉武 健一郎, 田中真二, 茂榎 薫, アディクリスナ ラマ, 村松俊輔, 松村 聡, 光法雄介, 村形綾乃, 入江 工, 野口典男, 工藤 篤, 中村典明, 田中 博, 有井滋樹. サージカルフォーラム・肝細胞癌の新たなバイオマーカーImportin $\alpha 1$ の解析. 第110回日本外科学会定期学術集会. 2010. 4. 8. 名古屋
 23. 村形綾乃, 田中真二, 茂榎 薫, Mahmut Yasen, 入江 工, 野口典男, 工藤 篤, 中村典明, 田中 博, 有井滋樹. サージカルフォーラム・肝細胞癌肉眼形態における遺伝子発現パターンの相違とその臨床的意義. 第110回日本外科学会定期学術集会. 2010. 4. 8. 名古屋
 24. 田中真二, 藍原有弘, 野口典男, 入江 工, 工藤 篤, 中村典明, 有井滋樹. パネルディスカッション・外科臨床に基づいた難治性消化器癌の分子標的治療の開発. 第110回日本外科学会定期学術集会. 2010. 4. 8. 名古屋
 25. Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Aurora Kinase B pathway as a novel molecular target in invasive hepatocellular carcinoma. AACR Annual Meeting 2009. 2009. 4. 20. Denver, CO,

- USA
26. Arii S, Tanaka S. Development of Novel Molecular Target Therapy for HCC. 6th International Meeting Hepatocellular Carcinoma:Eastern and Western Experiences Current Issues of Hepatocellular Carcinoma. 2008.12.8. Seoul, Korea
 27. Aihara A, Tanaka S, Arii S. Aurora Kinase B Inhibitor is a novel molecularly targeting therapeutic for hepatocellular carcinoma. ILCA 2008 Annual Conference. 2008.9.5. Chicago, USA
 28. Tanaka S, Aihara A, Mahmut Y, Mogushi K, Taira K, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Imoto I, Eishi Y, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Aurora Kinase B is a novel target for treatment of hepatocellular carcinoma. AACR Annual Meeting 2008. 2010.4.19. Washington, DC, America. 2008.4.15、San Diego, USA

[図書] (計1件)

1. 有井 滋樹. 株式会社アークメディア. 肝細胞癌の早期診断: 画像と分子マーカー. 2012, 265

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有井 滋樹 (ARII SHIGEKI)
東京医科歯科大学・
大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 50151171

(2) 研究分担者

稲澤 譲治 (INAZAWA JYOUJI)
東京医科歯科大学・
難治疾患研究所・教授
研究者番号: 30193551

三木 義男 (MIKI YOSHIO)
東京医科歯科大学・
難治疾患研究所・教授
研究者番号: 10281594

田中 真二 (TANAKA SHINJI)
東京医科歯科大学・
大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号: 30253420

(3) 連携研究者

なし。