

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08805

研究課題名（和文）腸内細菌による膵臓癌化学療法抵抗性の機序解明と革新的治療法開発

研究課題名（英文）Microbiome and chemoresistance in pancreatic cancer

研究代表者

春木 孝一郎 (Haruki, Koichiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60720894

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：膵臓癌細胞を用いて、抗癌剤投与によりオートファジー活性が変化することを確認し、さらに、網羅的解析により抗癌剤投与によりオートファジー関連遺伝子や複数のライソゾーム酵素の遺伝子が発現上昇していることを同定した。特に酸性 グルコシダーゼ（GAA）に着目し、GAA遺伝子をsiRNAで抑制することにより塩酸ゲムシタピンによる抗腫瘍効果が増強され、アポトーシスの亢進し、抗腫瘍効果が増強することを確認した。肝細胞癌の臨床検体の癌部および非癌部の16S rRNAシーケンスの結果では癌部において正常肝組織と比較して、Proteobacteriaが有意に多く、Firmicutesが少ないという結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌のキードラッグである塩酸ゲムシタピンの抗癌剤耐性の機序をオートファジー活性、ライソゾーム酵素に見出し、特に酸性 グルコシダーゼの制御により塩酸ゲムシタピンの抗腫瘍効果が増強することを明らかにすることができた。膵臓癌腫瘍内の細菌叢解析により、細菌叢とオートファジー、抗癌剤耐性の相互作用を解析することで、膵臓癌微小環境と抗癌剤耐性の理解を進めることが期待でき、今後も研究を継続する予定である。

研究成果の概要（英文）：We confirmed the changes in autophagic activity by gemcitabine in pancreatic cancer and revealed that several autophagic and lysosomal enzymes were activated by gemcitabine by microarray. Among the lysosomal enzymes, α -glucosidase was identified as the promising target of chemoresistance. Using siRNA, inhibition of α -glucosidase enhanced the antitumor effect of gemcitabine. 16S rRNA sequence of resected specimens of hepatocellular carcinoma revealed the difference in α - and β -diversity between tumor and adjacent normal tissues.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵臓癌 癌微小環境 腸内細菌 化学療法抵抗性 オートファジー ライソゾーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は最も予後不良な克服すべき最重要疾患である。治療法としては外科的切除が唯一の根治術であるが、発見時切除可能である症例は約 10~20%と極めて少ない。切除不能例に対し化学療法や放射線療法などの集学的治療を行ってもその効果は限定的で、1 年生存率は約 15%に留まる。膵癌が抗癌剤耐性を示す要因として、膵癌微小環境における線維化や低酸素化、癌幹細胞、耐性遺伝子の活性化などが挙げられるが、いまだブレイクスルーとなる治療抵抗性の機序解明、克服は得られておらず、新規治療戦略の立案、構築が急務である (Cell 2023;186:1729-54.)。

オートファジーは障害された蛋白質をオートライゾソームによる自己消化を介して細胞内エネルギーの維持あるいはタンパク質の供給によって細胞内器官を再構成することで細胞のホメオスタシスを維持する生体機構である。オートファジーは膵癌における抗癌剤耐性の機序の一つとして注目されている。オートファジーはオートファゴソーム形成に始まり、分解の本体は脂質二重膜で構成されるオルガネラの一つであるライソソームが担い、オートファジーによって取り込まれた物質をその構成単位まで酵素処理している (J Clin Invest. 2015;125:47-54.)。癌細胞における Lysosome 発現増強が、血管新生やがんの転移浸潤能に関与していることが知られている (Nature. 2015;524:361-5.)。

一方で、腸内細菌叢は腫瘍微小環境、腫瘍免疫と密接に関係していることが報告され、化学療法や免疫チェックポイント阻害剤の効果や耐性への関与が大きな注目を集めている (Cancer Cell. 2018;33:570-80.)。特に口腔内に存在し歯周病の原因菌である *Fusobacterium nucleatum* は大腸癌の腫瘍内で検出され、予後不良との関連が報告されているが (Gut. 2016;65:1973-80.)、膵癌でも腫瘍内に *Fusobacterium* 属が存在し、予後との関連が報告されている (Oncotarget. 2015;6:7209-20.)。膵癌では腫瘍内の腸内細菌の多様性と構成が予後と関係することから (Cell. 2019;178:795-806)、膵癌の進行や治療抵抗性における腸内細菌の関与が強く示唆されるが、そのメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

本研究では膵臓癌の進行や治療抵抗性において何らかの影響を与えていると考えられる腸内細菌に着目し、細胞質内に侵入した病原性細菌を捕獲、分解する生体防御機構の役割を担うオートファジー機構を軸に、膵臓癌において腫瘍内の腸内細菌が化学療法抵抗性に関与する分子メカニズムを解明し、腸内細菌をターゲットとした新規治療法開発を目指す。オートファジーの本体であるライソソーム酵素に着目し、抗癌剤耐性の鍵となる酵素を同定し抑制することでオートファジー不全を誘導し、抗癌剤の治療効果を高めることを確認する。さらに、腫瘍内の腸内細菌を同定し、オートファジー活性およびライソソーム酵素活性との関係を解析する。

3. 研究の方法

膵臓癌切除検体におけるオートファジー活性と予後の解析を行う。

膵臓癌細胞株に塩酸ゲムシタピンを投与し、マイクロアレイ解析および siRNA によるライソソーム酵素遺伝子のノックダウンを行い、抗癌剤耐性に寄与する遺伝子を同定する。

同定したライソソーム酵素がオートファジー、ミトコンドリア、抗癌剤によるアポトーシスに及ぼす影響の機能解析を行う。

癌組織中の腸内細菌を RNA scope および 16S rRNA 解析で局在の同定および細菌叢解析を行う。

4. 研究成果

1. オートファジー活性と膵臓癌の予後

膵臓癌切除検体を用いて、オートファジー活性の指標である Beclin1 および LC3 の免疫組織染色を行い、Proportion および Intensity で評価を行ったところ、Beclin1、LC3B はそれ自体では共に有意な予後との関係を示さなかった。

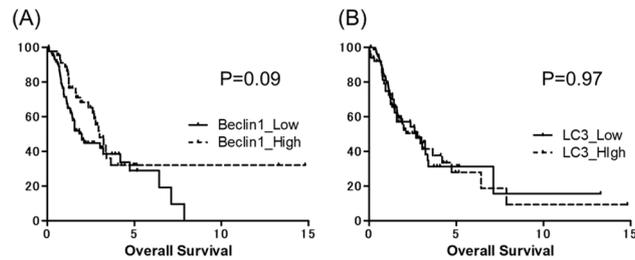


図1. 膵臓癌切除検体における Beclin1、LC3 発現と予後

2. 塩酸ゲムシタピンによるオートファジー関連遺伝子および Lysosome 酵素遺伝子発現の上昇

ヒト膵臓癌細胞株 (PANC-1、MiaPaca2) に対し、膵臓癌の標準治療である塩酸ゲムシタピン (GEM) 投与した際の細胞内変化を、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡を用いて評価した。電子顕微鏡においてはミトコンドリアの膨化や、Lysosome の発現の上昇を認めた (A)。蛍光顕微鏡においては、Lysosome (赤) の発現上昇、ミトコンドリア (緑) の発現上昇を認めた (B)。フローサイトメトリーにて同条件でのミトコンドリアの定量を行うと、GEM 投与にて有意なミトコンドリアの発現上昇をみとめた (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) (C)。GEM の濃度は、CCK assay にて膵臓癌細胞株の抗癌剤耐性を示した濃度 (PANC1: $1\mu\text{M}$ 、MiaPaca2: $0.5\mu\text{M}$) を選択した。

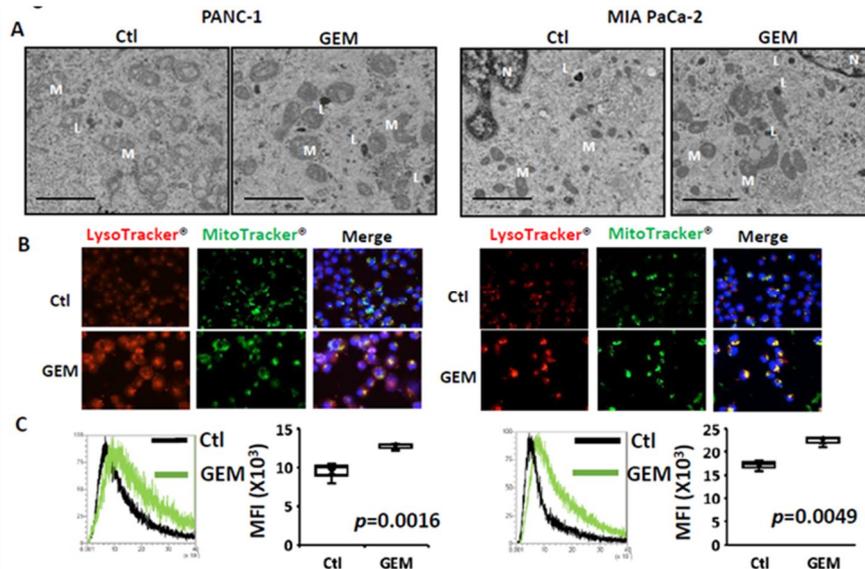


図2. GEM 投与によるミトコンドリアの蓄積と Lysosome 酵素の上昇

塩酸ゲムシタピン (GEM) を投与した膵臓癌細胞 (PANC-1) に対しマイクロアレイ解析を行い (A) オートファジー関連遺伝子や複数の Lysosome 酵素の遺伝子が発現上昇していることを同定した (B)。塩酸ゲムシタピンによって発現上昇を認めた Lysosome 酵素遺伝子として、遺伝子欠損時の酵素補充療法が確立されている、酸性 α グルコシダーゼ (GAA) や α ガラクトシダーゼ A (GLA)、イズロネートスルファターゼ (IDS)、 α イズロニダーゼ (IDUA) などの発現も有意に増加していた。本研究ではグリコーゲン代謝に大きくかかわる酸性 α グルコシダーゼ (GAA) に着目した。

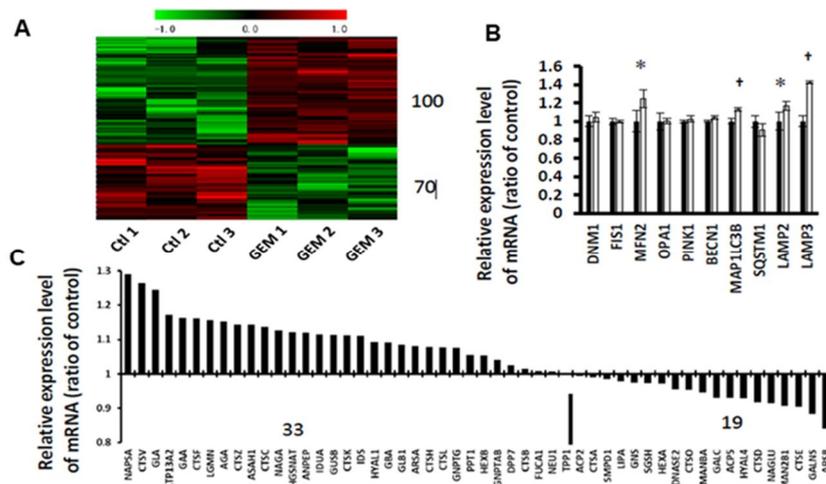


図 3 . GEM 投与によるマイクロアレイ解析

3 . 塩酸ゲムシタピンによるオートファジー、Lysosome 酵素活性の変化

ヒト膵癌細胞株 (PANC-1、MiaPaca2) に対し、濃度別に塩酸ゲムシタピンを投与すると、濃度依存的に GAA の酵素活性の上昇を認めた (Mann-Whitney U test、 $p < 0.05$) (A)。また Western blotting では GEM の濃度依存的に LAMP2、LC3II の発現が上昇し、p62 が減弱していることから、GEM によって Autophagy-Lysosome pathway の亢進が確認された (B)。

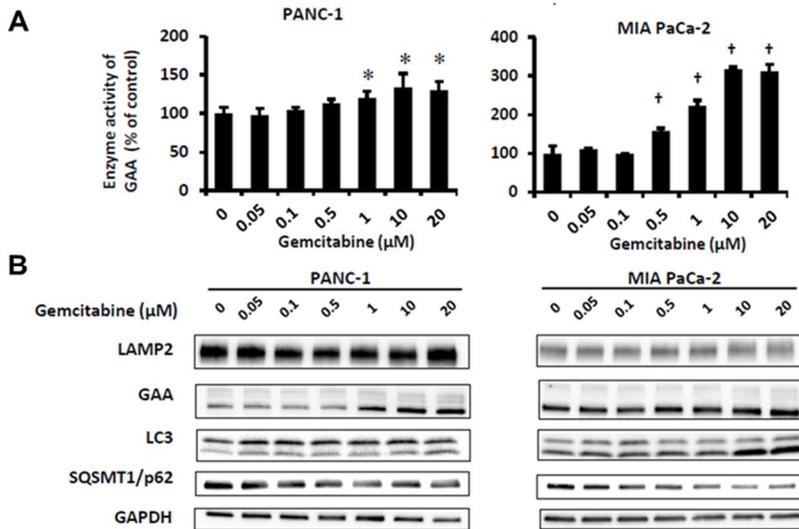


図 4 . GEM 投与によるオートファジー活性化

4 . GAA 抑制による化学療法抵抗性の改善

ヒト膵癌細胞株 (PANC-1、MiaPaca2) に対し siRNA を用いて GAA 遺伝子をノックダウンさせ、塩酸ゲムシタピンを投与すると、GEM による細胞増殖抑制効果がさらに増強することが確認された (Repeated measures analysis of variance、 $p < 0.05$)。

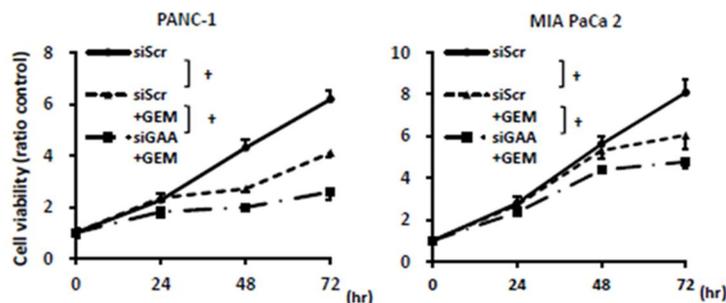


図 5 . GAA ノックダウンによる GEM の抗腫瘍効果

さらに GAA ノックダウン細胞においては、GEM との併用療法において Cleaved caspase-3、Cleaved caspase 8、Cleaved PARP などのアポトーシスシグナル蛋白が増強することが確認された (A)。また、Annexin V Assay においても、アポトーシス細胞が有意に増強することが確認された (Mann-Whitney U test、 $p < 0.05$) (B)。

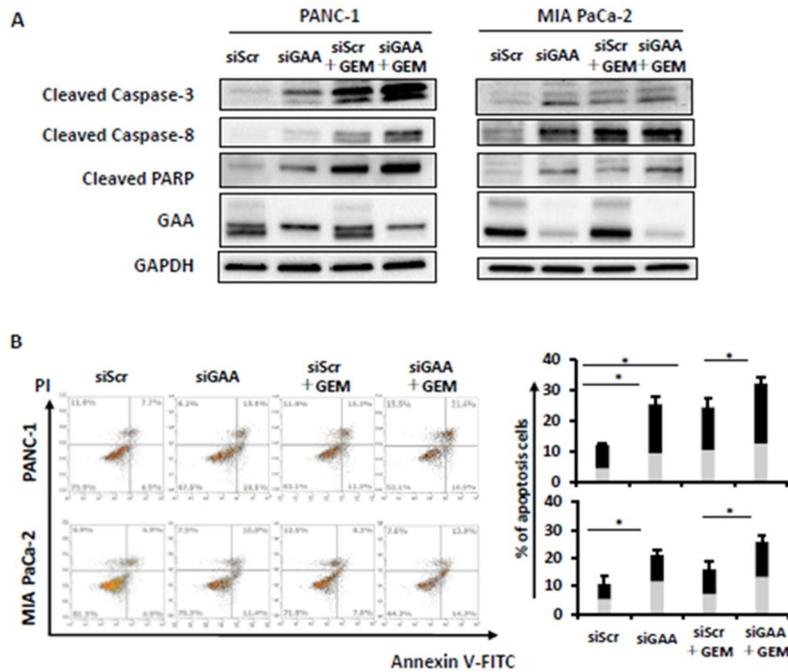


図6 . GAAノックダウンによるGEMのアポトーシス誘導効果

5 . RNA scope による癌組織中の腸内細菌の同定

ヒト癌組織中の腸内細菌の同定のため RNA scope を用いた in situ hybridization を行った。プレリミナリーで施行したヒト大腸癌組織の RNA scope では癌組織中の *Fusobacterium nucleatum* を同定した (図 6)。さらに、網羅的腫瘍内腸内細菌のプレリミナリーとしてヒト肝細胞癌組織 (n=27) と対応する非腫瘍組織 (n=27) から DNA を抽出し、16S rRNA シーケンスを施行したところ、16S rRNA シーケンスの通常プロトコルである 2-30 サイクルでは微生物由来の DNA の増幅が得られず、40 サイクルまで PCR サイクルを上げることで微生物由来 DNA の増幅が得られた。α diversity と Permanova (β diversity) の結果から、腫瘍部と非腫瘍部では菌叢の全体構造に有意な差がみられた ($p=0.0319$, $p=0.015$)。肝細胞癌では癌部において正常肝組織と比較して、Proteobacteria が有意に多く、Firmicutes が少ないという結果であり、現在 Genus、Species レベルの解析を進めており、隣癌組織でも 16S rRNA シーケンスを行う。さらに同定された菌を in situ hybridization で局在の評価を行うとともに、オートファジー、ライソゾーム酵素との関係の解析を行う。

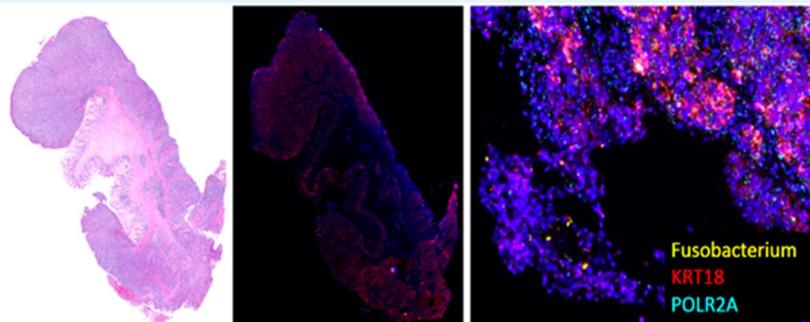


図 7 . RNA scope による *Fusobacterium nucleatum* の同定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsunematsu Masashi, Haruki Koichiro, Shirai Yoshihiro, Onda Shinji, Furukawa Kenei, Okui Norimitsu, Abe Kyohei, Sakamoto Taro, Gocho Takeshi, Ikegami Toru	4. 巻 53
2. 論文標題 The Signal Intensity Ratio of Pancreas to Spleen in Magnetic Resonance Imaging Can Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 e310 ~ e316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000002306	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 Ugai Tomotaka, Shimizu Takashi, Kawamura Hidetaka, Ugai Satoko, Takashima Yasutoshi, Usui Genki, V?yrynen Juha P, Okadome Kazuo, Haruki Koichiro, et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Inverse relationship between Fusobacterium nucleatum amount and tumor <scp>CD274</scp> (<scp>PD L1</scp>) expression in colorectal carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 e1453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1453	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 Nakashima Keigo, Haruki Koichiro, Kamada Teppei, Takahashi Junji, Nakaseko Yuichi, Ohdaira Hironori, Furukawa Kenei, Suzuki Yutaka, Ikegami Toru	4. 巻 7
2. 論文標題 Usefulness of the cachexia index as a prognostic indicator for patients with gastric cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 733 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12669	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 Aida Takashi, Haruki Koichiro, Akaoka Munetoshi, Furukawa Kenei, Onda Shinji, Shirai Yoshihiro, Shiozaki Hironori, Takahashi Keita, Oikawa Tsunekazu, Ikegami Toru	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel combined C reactive protein albumin ratio and modified albumin bilirubin score can predict long term outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 143 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12727	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 Takashima Yasutoshi, Kawamura Hidetaka, Okadome Kazuo, Ugai Satoko, Haruki Koichiro, Arima Kota, Mima Kosuke, Akimoto Naohiko, Nowak Jonathan A., Giannakis Marios, Garrett Wendy S., Sears Cynthia L., Song Mingyang, Ugai Tomotaka, Ogino Shuji	4. 巻 NA
2. 論文標題 Enrichment of Bacteroides fragilis and enterotoxigenic Bacteroides fragilis in CpG island methylator phenotype-high colorectal carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Microbiology and Infection	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmi.2024.01.013	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 Nakaseko Yuichi, Haruki Koichiro, Nakashima Keigo, Furukawa Kenei, Suzuki Yutaka, Ikegami Toru	4. 巻 30
2. 論文標題 Right-Lateral Pringle Maneuver Using Endovascular Clip for Open and Laparoscopic Hepatectomy After Esophagectomy (with Video)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7371 ~ 7372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-023-14119-6	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 Yanagaki Mitsuru, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Taniai Tomohiko, Akaoka Munetoshi, Shirai Yoshihiro, Abe Kyohei, Onda Shinji, Matsumoto Michinori, Uwagawa Tadashi, Ikegami Toru	4. 巻 55
2. 論文標題 Liver Only Living Donor Transplantation for Polycystic Disease in a Patient on Chronic Hemodialysis: Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.03.057	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 Taniai Tomohiko, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Yanagaki Mitsuru, Hamura Ryoga, Akaoka Munetoshi, Tsunematsu Masashi, Onda Shinji, Shirai Yoshihiro, Uwagawa Tadashi, Ikegami Toru	4. 巻 55
2. 論文標題 Open Thoracic Drainage Followed by Proximal Splenic Artery Embolization for Massive Hydrothorax Before Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 884 ~ 887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.03.010	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 Ugai Tomotaka, Haruki Koichiro, Harrison Tabitha A., Cao Yin, Qu Conghui, Chan Andrew T., Campbell Peter T., Akimoto Naohiko, Berndt Sonja, Brenner Hermann, Buchanan Daniel D, et al	4. 巻 118
2. 論文標題 Molecular Characteristics of Early-Onset Colorectal Cancer According to Detailed Anatomical Locations: Comparison With Later-Onset Cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 712 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000002171	査読の有無 無
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 Ugai Tomotaka, Akimoto Naohiko, Haruki Koichiro, Harrison Tabitha A., Cao Yin, Qu Conghui, Chan Andrew T., Campbell Peter T., Berndt Sonja I., Buchanan Daniel D, et al	4. 巻 58
2. 論文標題 Prognostic role of detailed colorectal location and tumor molecular features: analyses of 13,101 colorectal cancer patients including 2994 early-onset cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01955-2	査読の有無 無
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 Vayrynen Juha P., Haruki Koichiro, Lau Mai Chan, Vayrynen Sara A., Ugai Tomotaka, Akimoto Naohiko, Zhong Rong, Zhao Melissa, Dias Costa Andressa, Borowsky Jennifer, Bell Phoenix, Takashima Yasutoshi, Fujiyoshi Kenji, Arima Kota, Kishikawa Junko, Shi Shan-shan, Twombly Tyler S., Song Mingyang, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Spatial Organization and Prognostic Significance of NK and NKT-like Cells via Multimarker Analysis of the Colorectal Cancer Microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 215 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0772	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 Ugai Tomotaka, Vayrynen Juha P, Haruki Koichiro, Akimoto Naohiko, Lau Mai Chan, Zhong Rong, Kishikawa Junko, Vayrynen Sara A, Zhao Melissa, Fujiyoshi Kenji, Dias Costa Andressa, Borowsky Jennifer, Arima Kota, Guerriero Jennifer L, Fuchs Charles S, Zhang Xuehong, Song Mingyang, et al.	4. 巻 114
2. 論文標題 Smoking and Incidence of Colorectal Cancer Subclassified by Tumor-Associated Macrophage Infiltrates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JNCI: Journal of the National Cancer Institute	6. 最初と最後の頁 68 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnci/djab142	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 Arima Kota, Zhong Rong, Ugai Tomotaka, Zhao Melissa, Haruki Koichiro, Akimoto Naohiko, Lau Mai Chan, Okadome Kazuo, Mehta Raaj S., Vayrynen Juha P., Kishikawa Junko, Twombly Tyler S., Shi Shanshan, Fujiyoshi Kenji, Kosumi Keisuke, Ogata Yoko, Baba Hideo, Wang Fenglei, Wu Kana, Song Mingyang, et al.	4. 巻 163
2. 論文標題 Western-Style Diet, pks Island-Carrying Escherichia coli, and Colorectal Cancer: Analyses From Two Large Prospective Cohort Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 862 ~ 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.06.054	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 Yanagaki Mitsuru, Shirai Yoshihiro, Shimada Yohta, Hamura Ryoga, Taniai Tomohiko, Horiuchi Takashi, Takada Naoki, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Uwagawa Tadashi, Kobayashi Hiroshi, Ikegami Toru	4. 巻 43
2. 論文標題 Inhibition of lysosomal acid -glucosidase induces cell apoptosis via impairing mitochondrial clearance in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 826 ~ 837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgac060	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 Haruki Koichiro, Onda Shinji, Taniai Tomohiko, Yanagaki Mitsuru, Furukawa Kenei, Ikegami Toru	4. 巻 29
2. 論文標題 Triple Intercostal Transthoracic Ports in Laparoscopic Hepatectomy for a Tumor in a Cranially Protruded Liver (with Video)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3978 ~ 3978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-11374-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 Borowsky J, Haruki K, Lau MC, Dias Costa A, Vayrynen JP, Ugai T, Arima K, da Silva A, Felt KD, Zhao M, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Association of Fusobacterium nucleatum with specific T cell subsets in the colorectal carcinoma microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2816-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-4009	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 Vayrynen JP, Haruki K, Vayrynen SA, Lau MC, Dias Costa A, Borowsky J, Zhao M, Ugai T, Kishikawa J, Akimoto N, Zhong R, Shi S, Chang TW, Fujiyoshi K, Arima K, Twombly TS, Da Silva A, Song M, Wu K, Zhang X, Chan AT, Nishihara R, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Giannakis M, Ogino S, Nowak JA.	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic significance of myeloid immune cells and their spatial distribution in the colorectal cancer microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunother Cancer	6. 最初と最後の頁 e002297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-002297	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 該当する

1. 著者名 Sikavi DR, Nguyen LH, Haruki K, Ugai T, Ma W, Wang DD, Thompson KN, Yan Y, Branck T, Wilkinson JE, Akimoto N, Zhong R, Lau MC, Mima K, Kosumi K, Morikawa T, Rimm EB, Garrett WS, Izard J, Cao Y, Song M, Huttenhower C, Ogino S, Chan AT.	4. 巻 12
2. 論文標題 The sulfur microbial diet and risk of colorectal cancer by molecular subtypes and intratumoral microbial species in adult men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Transl Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 e00338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ctg.0000000000000338	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 該当する

1. 著者名 Yanagaki M, Haruki K, Yasuda J, Furukawa K, Onda S, Tsunematsu M, Shirai Y, Gocho T, Taniat T, Hamura R, Ikegami T.	4. 巻 28
2. 論文標題 The significance of the rapid turnover protein score as a predictor of the long-term outcomes in hepatocellular carcinoma after hepatic resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 8130-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-10704-9	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 Haruki K, Furukawa K, Onda S, Shirai Y, Ikegami T.	4. 巻 5
2. 論文標題 “Graft Recipient Weight Ratio” or “Graft volume standard liver volume ratio” in clinical practice in living donor liver transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 865-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12461	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 Haruki K, Furukawa K, Ashida H, Shirai Y, Onda S, Tsunematsu M, Ikegami T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Simultaneous dual hepatic vascular embolization (DHVE) for massive hepatectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 8246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-10433-z	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 Haruki K, Onda S, Yasuda J, Ikegami T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Feasible laparoscopic left trisectionectomy by Arantius' ligament approach (with video)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 101630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-10433-z	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 Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Taniyai T, Hamura R, Shirai Y, Yasuda J, Shiozaki H, Onda S, Gocho T, Shiba H, Usuba T, Nakabayashi Y, Fujioka S, Okamoto T, Ikegami T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Effectiveness of anatomical resection for small hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis of a multi-institutional database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastrointest Surg	6. 最初と最後の頁 2835-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-021-04985-4	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 Taniyai T, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Yasuda J, Shirai Y, Gocho T, Yanagaki M, Hamura R, Shiba H, Ikegami T.	4. 巻 26
2. 論文標題 The novel index using preoperative C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1922-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01964-2	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15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 春木 孝一郎, 恩田 真二, 古川 賢英, 安田 淳吾, 恒松 雅, 柳垣 充, 谷合 智彦, 及川 恒一, 猿田 雅之, 池上 徹
2. 発表標題 予後から定義するBorderline resectable肝細胞癌と集学的治療戦略
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤岡 宗紀 柳垣 充, 春木 孝一郎, 古川 賢英, 石崎 俊太, 恒松 雅, 奥井 紀光, 松本 倫典, 坂本 太郎, 後町 武志, 池上 徹
2. 発表標題 レンパチニブ耐性肝細胞癌におけるミトファジーの亢進
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柳垣 充, 宇和川 匡, 上野 敏秀, 今井 健太, 高橋 数冴, 新井田 厚司, 恒松 雅, 白井 祥睦, 春木 孝一郎, 古川 賢英, 後町 武志, 池上 徹, 間野 博行, 高阪 真路
2. 発表標題 膵癌患者の組織とリキッドバイオプシー検体を用いた分子プロファイリングの有用性
3. 学会等名 第82回日本癌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 春木 孝一郎, 播本 憲史, 池上 徹
2. 発表標題 予後から定義するBorderline resectable肝細胞癌とその治療戦略
3. 学会等名 JDDW 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柳垣 充, 春木 孝一郎, 古川 賢英, 恩田 真二, 石崎 俊太, 恒松 雅, 白井 祥睦, 奥井 紀光, 松本 倫典, 坂本 太郎, 後町 武志, 丹治 芳明, 五十嵐 陽介, 谷合 智彦, 池上 徹
2. 発表標題 肝細胞癌におけるARID4Bの分子生物学的意義と予後予測因子としての有用性の検討
3. 学会等名 JDDW 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruki K, Onda S, Furukawa K, Yasuda J, Tsunematsu M, Sakamoto T, Yanagaki M, Taniai T, Gocho T, Ikegami T.
2. 発表標題 The prognostic significance of GNRI, sarcopenia, osteopenia in elderly and non-elderly patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春木孝一郎, 古川賢英, 安田淳吾, 松本倫典, 奥井紀光, 恒松 雅, 坂本太郎, 後町武志, 谷合智彦, 柳垣 充, 池上 徹.
2. 発表標題 術前大量肝性胸水症例に対する生体肝移植における集学的治療戦略
3. 学会等名 第40回日本肝移植学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春木孝一郎, 恩田真二, 古川賢英, 安田淳吾, 恒松 雅, 坂本太郎, 柳垣 充, 谷合智彦, 後町武志, 池上 徹.
2. 発表標題 Intermediate/advanced stage高度進行肝細胞癌における肝切除成績と集学的治療戦略
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春木孝一郎, Jennifer Borowsky, Sun A. Kim, 眞杉洋平, Zhi Rong Qian, 美馬浩介, Marios Giannakis, 松本倫典, 宇和川 匡, 荻野周史, 池上 徹.
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatumが大腸癌微小環境に与える影響
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳垣 充, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 谷合智彦, 堀内 堯, 春木孝一郎, 古川賢英, 小林博司, 池上 徹.
2. 発表標題 膵癌における酸性 グルコシダーゼ阻害はマイトファジー不全とアポトーシスを誘導する
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春木孝一郎, 古川賢英, 安田淳吾, 恩田真二, 羽村凌雅, 飯田智恵, 坂本太郎, 柳垣 充, 後町武志, 池上 徹.
2. 発表標題 高齢者肝細胞癌に対する肝切除後長期成績におけるGNRI、サルコペニア、オステオペニアの臨床的意義
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 春木孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 安田淳吾, 羽村凌雅, 白井祥睦, 恒松 雅, 飯田智恵, 坂本太郎, 谷合智彦, 柳垣 充, 河合裕成, 後町武志, 池上 徹.
2. 発表標題 肝細胞癌における切除後全身炎症反応持続の臨床的意義
3. 学会等名 第19回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽村凌雅, 白井祥睦, 谷合智彦, 柳垣 充, 春木孝一郎, 古川 賢英, 坂本太郎, 後町武志, 池上 徹.
2. 発表標題 膵癌におけるライソゾーム機構の分子機序解明と革新的治療の開発
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷合智彦, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 柳垣 充, 古川賢英, 春木孝一郎, 河合裕成, 恩田真二, 坂本太郎, 後町武志, 宇和川 匡, 嶋田 周, 田中真二, 池上 徹.
2. 発表標題 膵臓癌に対するセラミド代謝制御による抗腫瘍効果の分子生物学的機序の解明
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川賢英, 春木孝一郎, 羽村凌雅, 河合裕成, 谷合智彦, 白井祥睦, 柳垣 充, 恩田真二, 坂本太郎, 後町武志, 池上 徹.
2. 発表標題 膵癌に対するGPR15を標的とした新規治療法の開発
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
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	須田 互 (Suda Wataru) (20590847)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田中 真二 (Tanaka Shinji) (30253420)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	池上 徹 (Ikegami Toru) (80432938)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究分担者	古川 賢英 (Furukawa Kenei) (80624973)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	白井 祥睦 (Shirai Yoshihiro) (10785364)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	恩田 真二 (Onda Shinji) (10459620)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	阿部 恭平 (Abe Kyohei) (30751292)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	後町 武志 (Gocho Takeshi) (40338893)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	

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