

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25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249050

研究課題名（和文） 消化器癌の難治性メカニズムに基づいた先端的治療開発

研究課題名（英文） Innovation of cancer treatment based on the refractory mechanism of digestive cancers

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：

我々は難治性癌の中にプロテアソーム活性に依存しない少数の癌細胞集団が内在することを見出した。本研究ではその可視化システムを構築し、手術臨床検体および培養癌細胞へ導入した。その結果、プロテアソーム活性が低い G^{high} 分画を確認し、 G^{high} の非対称性分裂により G^{low} が生じるが、低酸素下では G^{high} の対称性分裂が活発化し抗癌剤耐性を獲得すること、低酸素誘導因子阻害剤により抑制されることを見出した。 G^{high} は細胞内 ROS が低値であり、 $G^{\text{high}}\text{ROS}^{\text{low}}$ 分画が特徴的な幹細胞性遺伝子シグネチャーを持ち、マクロファージ遊走を伴う高転移能を示すこと、臨床検体における $G^{\text{high}}\text{ROS}^{\text{low}}$ 遺伝子シグネチャーが術後再発予測に役立つことを明らかとした。

研究成果の概要（英文）：

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the aggressive malignancies mainly due to the recurrence and/or metastasis even after curative resection. There is emerging evidence that tumor metastasis and recurrence might be driven by a small subpopulation of stemness cells, so-called cancer stem cells (CSCs). Previous investigations revealed that glioma and breast CSCs were found to exhibit intrinsically low proteasome activity. It was reported that breast CSCs contained lower level of reactive oxygen species (ROS) than corresponding non-tumorigenic cells. We visualized two stem cell features, low proteasome activity and low intracellular ROS in HCC cells. We used two-color FACS sorting to isolate the cells with these stem cell features. A visualized small subpopulation of HCC cells demonstrated asymmetric divisions. Their remarkable tumorigenicity in NOD/SCID mice suggested the cancer initiation potential of the HCC CSCs. Comprehensive gene expression analysis revealed that chemokine-related genes were upregulated in the CSCs subpopulation. Our identified HCC CSCs facilitated the migration of macrophages in vitro, and demonstrated the metastatic potentials with recruitment of macrophages in vivo. In the patients after curative operation for HCC, the CSC-specific gene signature in the liver microenvironments has a significant correlation to the recurrence. The monitoring system of the stem cell features is a promising tool to analyze the in vivo significance of CSCs microenvironments in human HCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	15,900,000	4,770,000	20,670,000
2011年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
2012年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
総計	36,900,000	11,070,000	47,970,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：難治性癌、プロテアソーム、低酸素、活性酸素、幹細胞、マクロファージ、転移、再発

1. 研究開始当初の背景

従来の癌研究は、主に培養細胞による解析が中心であったが、生体内では「がん」という疾患は癌細胞と宿主との相互関係にあり、微小環境、宿主反応を含むより多くの分子が複雑に作用すると考えられている。即ち、疾患としての癌-宿主相互関係を包括的に解析するためには、組織を用いた臨床研究が高いプライオリティを持つことを示している。癌細胞の特徴として一般にプロテアソーム活性に依存し高活性状態にあるが、我々は臨床検体の解析によって難治性癌の中にプロテアソーム活性が極めて低下した少数の癌細胞集団が内在することを見出した。最近、dormant な癌幹細胞はプロテアソーム活性に依存しないことが報告されている。本研究では、この特性に基づいて「がん」の難治性メカニズムの本態を解析する。

2. 研究の目的

難治性癌の特性を可視化することによって基礎的解析を行ない、臨床的意義を解明することを目的としている。

(1) 難治性可視化システムによる癌細胞の基礎的解析

難治性癌に認められるプロテアソーム活性低下を可視化し、*in vitro*での細胞動態を解析し、分子生物学的意義を検証する。

(2) 難治性可視化癌細胞の生物学的解析と臨床的意義の解明

難治性可視化癌細胞の生体内動態を解析する。消化器癌の臨床検体を用いて生物学的意義を検証し、先端的治療開発へ展開する。

3. 研究の方法

難治性癌の可視化システムによる基礎的解析および臨床的解析の二面から先端的治療へ展開することを特徴とする。可視化システムによる (I) 癌幹細胞の動態解析、(II) 幹細胞性の維持メカニズム解析、(III) 抗癌剤耐感受性解析、(IV) 転移・播種モデルにおける局在と転移ニッチ機構の解析を行なう。同時に、得られた基礎データを臨床検体で検証し、先端的治療開発へと展開する。

4. 研究成果

癌細胞の特徴として genetic instability による proteotoxic stress が高く (Aihara, Tanaka et al. *J Hepatol* 2010)、一般にプロテアソームが高活性状態にあるが、未分化幹細胞では dormancy に保たれプロテアソーム活性が低下している。我々は難治性癌が幹細胞性を示し (Murakata, Tanaka et al. *Ann Surg* 2011)、プロテアソーム活性に依存しない少数の癌細胞集団が内在することを見出した。プロテアソーム活性低下に伴い 緑色蛍光を発

する可視化システムを構築し (Adikrisna, Tanaka et al. *Gastroenterology* 2012)、肝細胞癌の手術臨床検体およびヒト肝癌培養細胞へ導入した。その結果、臨床検体および培養細胞において、肝癌細胞全体の約 0.5% にプロテアソーム活性が低い G^{high} 分画の存在を確認した。 G^{high} の非対称性分裂により G^{low} が生じること、 G^{low} からは G^{high} が生じないこと、 G^{high} は G^{low} に比べ細胞分裂が遅延することを確認した。低酸素条件下の長期培養により、 G^{high} 細胞比率は 14 日間で 0.5%→28.0% へ上昇を認めた。疑似低酸素条件下では G^{high} 肝癌細胞の対称性分裂が活発となり G^{high} 比率が 6.51% に上昇し抗癌剤耐性を獲得すること、低酸素誘導因子阻害剤によって特異的に抑制されることが明らかとなった。活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) と発癌の高い相関を見出したが (Tanaka et al. *Hepatology* 2011)、 G^{high} 細胞は細胞内 ROS 濃度が有意に低値であることを見出し、 $G^{high}ROS^{low}$ 細胞分画をソーティングして解析した。また DNA マイクロアレイ解析により、 $G^{high}ROS^{low}$ 肝癌細胞で特徴的な幹細胞性遺伝子シグネチャーを持ち、特にケモカイン・ネットワークの亢進を検出した。ヒトマクロファージ培養細胞を用いた解析により、 $G^{high}ROS^{low}$ 肝癌細胞が高いマクロファージ遊走作用を呈することを証明した。 $G^{high}ROS^{low}$ 肝癌細胞は NOD-SCID マウスにおいて高い腹腔転移能を示し、生体内でもマクロファージの集簇を認めた。さらに肝細胞癌の臨床検体における解析によって、 $G^{high}ROS^{low}$ 肝癌細胞の遺伝子シグネチャーが術後再発と極めて高い相関を示すことを明らかとした (Muramatsu, Tanaka et al. *Hepatology* in press)。現在、本システムを用いた癌幹細胞特異的な分子標的治療を開発し、特許出願中である (特願 2012-227496)。

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 36 件) 全て査読有

- ① 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(3):405-414, 2010. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.037.
- ② Tanaka S, Arii S. Novel molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Surgery*, 7(4):413-9, 2010. doi: 10.1007/s00534-009-0238-8.
- ③ Tanaka S, Arii S. Current status of

- molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: basic science. *International Journal of Clinical Oncology*, 15(3):235-41, 2010. doi: 10.1007/s10147-010-0083-4.
- ④ 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. *Journal of Hepatology*, 52(1):63-71, 2010. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.013.
- ⑤ 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 Suppl 1:125-30, 2010. doi: 10.1159/000315240.
- ⑥ 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(5):766-76, 2010. doi: 10.1093/carcin/bgp250.
- ⑦ 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. *Journal of Surgical Research*, 159(1):572-581, 2010. doi: 10.1016/j.jss.2008.12.043.
- ⑧ 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 Genetics and Cytogenetics*, 198(2):118-25, 2010. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.004.
- ⑨ Uchida Y, 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. *Oncology Reports*, 24:1147-51, 2010. doi: 10.3892/or_00000966
- ⑩ Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Ban D, Noguchi N, 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. doi: 10.1002/hep.24536.
- ⑪ Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies. *Journal of Gastroenterology*, 46(3):289-96, 2011. doi: 10.1007/s00535-011-0387-9.
- ⑫ Murakata A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 253(1):94-100, 2011. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f9bc00.
- ⑬ 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-alpha as a novel prognostic target for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 18(7):2093-103, 2011. doi: 10.1245/s10434-011-1569-7.
- ⑭ 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: a case report. *Hepatogastroenterology*. 58(109): 1137-41, 2011. doi: 10.5754/hge07224.
- ⑮ 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280495/pdf/97320630007280.pdf>
- ⑯ Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy. "New Perspectives in Hepatocellular Carcinoma" *Seminars in Oncology*, 39(6):486-92, 2012. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.005.
- ⑰ 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*, 143(1):234-245, 2012. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00989.x.
- ⑱ Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii S, Inazawa J. Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 18(13):3541-3551, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1007.
- ⑲ 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):549–54, 2012. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02187.x.
- ⑳ Xieraili M, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Mayinuer A, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Villin 1 is a predictive factor for the recurrence of high serum AFP associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Science*, 103(8):1493–501, 2012. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02315.x.
- ㉑ Kudo A, Ban D, Aihara A, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Tanaka S, Arii S. Decreased Mrp2 transport in severe macrovesicular fatty liver grafts. *Journal of Surgical Research*, 178(2):915–21, 2012. doi: 10.1016/j.jss.2012.04.057.
- ㉒ Kudo A, Akashi T, Kumagai J, Ban D, Inokuchi M, Kojima K, Kawano T, Tanaka S, Arii S. Prognoses of GEP-NETs with undetermined malignant potentials of their primary sites. *Hepatogastroenterology*, 59(118):1682–6, 2012. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-013-0791-4>
- ㉓ Kudo A, Akashi T, Kumagai J, Ban D, Inokuchi M, Kojima K, Kawano T, Tanaka S, Arii S. The importance of clinical information in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Hepatogastroenterology*, 59(120):2450–3, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584507>
- ㉔ Yasen M, Obulhasim G, Kajino K, Mogushi K, Mizushima H, Tanaka S, Tanaka H, Hino O, Ari S. DNA binding protein A expression and methylation status in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. *International Journal of Oncology*, Mar;40(3):789–97, 2012. doi: 10.3892/ijo.2011.1282.
- ㉕ Irie T, Ito K, Ozawa H, Noda Y, Ikeda S, Tanaka S, Arii S, Horikawa S. Splenic artery ligation: a protection against hepatic ischemia/reperfusion injury in partially hepatectomized rats. *Hepatology Research*, 42(8):819–27, 2012. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00989.x.
- ㉖ Uetake H, Tanaka S, Ishikawa T, Sugihara K, Arii S. Fate of metastatic foci after chemotherapy and usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography to detect minute hepatic lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 19(5):509–14, 2012. doi: 10.1007/s00534-012-0510-1.
- ㉗ Katayama Y, Maeda M, Miyaguchi K, Nemoto S, Yasen M, Tanaka S, Mizushima H, Fukuoka Y, Arii S, Tanaka H. Identification of pathogenesis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma by expression profiling. *Oncol Lett*. 4(4):817–823, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506695/>
- ㉘ Endo M, Yasui K, Zen Y, Gen Y, Zen K, Tsuji K, Dohi O, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Taniwaki M, Nakanuma Y, Arii S, Yoshikawa T. Alterations of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit-BRG1 and BRM in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 33(1):105–172013. 2012. doi: 10.1111/liv.12005.
- ㉙ Sato K, Tanaka S, Mitsunori Y, Mogushi K, Yasen M, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance. *Hepatology*, 57(4):1436–1447, 2013. doi: 10.1002/hep.26122.
- ㉚ Furuta M, Kozaki KI, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J. The Tumor-suppressive mir-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 8(3):e60155, 2013. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060155>
- ㉛ 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. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 20(2):234–42, 2013. doi: 10.1007/s00534-012-0507-9.
- ㉜ Mayinuer A, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Xieraili M, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Upregulation of protein tyrosine phosphatase type IVA member 3 (PTP4A3/PRL-3) associated with tumor differentiation and a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 20(1):305–17, 2013. doi: 10.1245/s10434-012-2395-2.
- ㉝ Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication. *Hepatology*, in press. doi: 10.1002/hep.26345.
- ㉞ Dohi O, Yasui K, Gen Y, Takada H, Endo M,

- Tsuji K, Konishi C, Yamada N, Mitsuyoshi H, Naito Y, Tanaka S, Arii S, Yoshikawa T. Epigenetic silencing of miR-335 and its host gene MEST in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 42(2):411-8, 2013. doi: 10.3892/ijo.2012.1724.
- ③⑤ Obulhasim G, Yassen M, Kajino K, Mogushi K, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S, Hino O. Up-regulation of dbpA mRNA in hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. *Hepatology International*, in press, DOI 10.1007/s12072-012-9357-4.
- ③⑥ Kudo A, Mogushi K, Takayama T, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Tanaka H, Anzai N, Sakamoto M, Tanaka S, Arii S. Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Gastroenterol*. in press, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-013-0791-4>
- [学会発表] (計32件)
- ① Tanaka S, et al. Gene expression signature of the non-cancerous liver tissue associated with the early recurrence of hepatocellular carcinoma. 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 19, 2010, Washington DC, USA
- ② 田中真二, 他. パネルディスカッション「オンコロジストとして外科医に求められる基礎研究とは何か」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年4月8日, 名古屋
- ③ 田中真二, 他. ミニシンポジウム. 転移性肝癌の治療戦略. 大腸癌肝転移に対する肝切除: Bevacizumab 併用化学療法と術中造影超音波検査の有用性. 第22回日本肝胆膵外科学会, 2010年5月27日, 仙台
- ④ 田中真二, 他. シンポジウム「肝細胞癌の分子標的探索と臨床応用」外科臨床に基づく肝癌分子標的の解析と臨床展開. 第46回日本肝臓学会総会, 2010年5月28日, 山形
- ⑤ 田中真二, 他. 特別企画「消化器外科領域におけるリサーチの重要性—具体的アプローチについて—」外科臨床に基づいた肝胆膵癌の分子生物学的解析. 第65回日本消化器外科学会総会, 2010年7月15日, 下関
- ⑥ 田中真二, 他. シンポジウム「消化器癌転移のメカニズムに基づいた新たな治療標的分子の探索」臨床検体オミックス解析に基づく転移分子ネットワークの同定と分子標的治療への展開. 第65回日本消化器外科学会総会, 2010年7月15日, 下関
- ⑦ Tanaka S, et al. English Workshop; Gastroenterological cancer. EpCAM, a molecular target associated with the gross morphology in hepatocellular carcinoma. 第69回日本癌学会総会, 2010年9月24日, 大阪
- ⑧ 田中真二, 他. シンポジウム「肝細胞癌治療のこれからの展開」肝細胞癌治療における外科治療の位置付けと方向性. 第14回日本肝臓学会大会, 2010年10月13日, 横浜
- ⑨ 田中真二, 他. パネルディスカッション「肝細胞癌治療アルゴリズムの再考: 薬剤療法の位置づけ」Adjuvant therapyの適応: 非癌部遺伝子発現プロファイルによる肝細胞癌の早期再発予測. 第48回日本癌治療学会学術集会, 2010年10月29日, 京都
- ⑩ Tanaka S, et al. Microenvironment and stemness potentials in hepatocellular carcinoma. The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference, March 3, 2011, Maihama, Japan
- ⑪ Tanaka S, et al. 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, April 3, 2011, Orlando, FL, USA
- ⑫ 田中真二, 他. シンポジウム「テーラーメイド医療時代へ向けた肝癌治療」肝癌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年6月3日, 東京
- ⑬ 田中真二, 他. シンポジウム「進行肝癌に対する治療戦略と手術の実際」進行肝癌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年6月10日, 東京
- ⑭ 田中真二, 他. 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・上部消化管)」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年7月15日, 名古屋
- ⑮ 田中真二, 他. シンポジウム「肝細胞癌の再発機構の解明と対策」指定講演. 肝細胞癌の再発様式と遺伝子発現パターンから見た再発機序の解明. 第47回日本肝癌研究会, 2011年7月28日, 静岡
- ⑯ Tanaka S, et al. English Oral Sessions; Hepatocellular cancer (1). Molecular targets identified by omics analysis to predict the recurrence of hepatocellular carcinoma. 第70回日本癌学会総会, 2011年10月5日, 名古屋
- ⑰ 田中真二, 他. 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年10月23日, 福岡
- ⑱ 田中真二, 他. パネルディスカッション「がん幹細胞研究の進展と治療展開」指定講演. ヒト固形癌の休眠型癌幹細胞の特性に基づいた解析と治療開発. 第49回日本癌治療学会学術集

- 会、2011年10月27日、名古屋
- ⑲ Tanaka S, et al. 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年11月10日、東京
- ⑳ Tanaka S, et al. Asia-Pacific Symposium, 国際シンポジウム、招待講演. Angiogenesis and stemness potentials in hepatocellular carcinoma. 第19回日本血管生物医学学会学術集会、2011年12月10日、東京
- ㉑ 田中真二、他. シンポジウム「治療抵抗性固形癌の克服に向けた基礎研究」指定演題. 難治性消化器癌における幹細胞特性の可視化に基づいた治療開発. 第112回日本外科学会定期学術集会、2012年4月13日、幕張
- ㉒ 田中真二、他. ミニシンポジウム「肝癌」肝細胞癌に対する系統的肝切除およびSurgical Marginの意義と術中造影超音波検査の有用性. 第24回日本肝胆膵外科学会、2012年5月30日、大阪
- ㉓ 田中真二、他. ワークショップ「肝再生、幹細胞研究が臨床医学にもたらす可能性」幹細胞特性の可視化に基づいたヒト肝癌細胞の解析. 第48回日本肝臓学会総会、2012年6月7日、金沢
- ㉔ 田中真二、他. ワークショップ「臨床応用に向かう消化器外科領域基礎研究」多施設共同前向き研究による肝癌バイオマーカーの同定と応用展開. 第67回日本消化器外科学会総会、2012年7月19日、富山
- ㉕ 田中真二、他. 基調シンポジウム『肝癌の分子病理学的個別化診断の現状と将来展望』指定演題. 切除標本を用いたバイオマーカー・分子標的の探索. 第48回日本肝癌研究会、2012年7月20日、金沢
- ㉖ Tanaka S, et al. Symposia: Molecular targeting to cancer stem cell/cancer initiating. Real-time imaging of pancreatic cancer stem cells to identify the selectively targeting therapy. 第71回日本癌学会総会、2012年9月19日、札幌
- ㉗ Tanaka S. JCA-Mauvernay Award 受賞講演. Surgical oncology to develop novel targeted therapies for advanced digestive cancer. 第71回日本癌学会総会、2012年9月21日、札幌
- ㉘ 田中真二、他. シンポジウム「分子標的治療の限界を超える新しい肝癌治療法の開発」VEGF非依存性メカニズムに基づいた肝癌分子標的治療の開発. 第54回日本消化器病学会大会、2012年10月10日、神戸
- ㉙ 田中真二、他. パネルディスカッション「消化器癌と酸化ストレス」多施設共同前向き研究による肝癌再発の解析と酸化ストレス・パスイエ

イの同定. 第16回日本肝臓学会大会、2012年10月10日、神戸

- ⑳ 田中真二、他. シンポジウム「肝発癌・進展機序研究に与える幹細胞学のインパクト」幹細胞の機能的特性を基盤とした肝癌のニッチ解析と臨床的意義. 第10回日本消化器外科学会大会、神戸
- ㉑ 田中真二、他. シンポジウム「がん幹細胞の検出と生物学的意義」招待講演. がん幹細胞の生物学的特徴に基づいた根治的治療開発. 第23回日本消化器癌発生学会総会、2012年11月15日、徳島
- ㉒ 田中真二、他. ワークショップ「進行肝細胞癌の治療」高度進行肝細胞癌に対する治療戦略. 第74回日本臨床外科学会総会、2012年12月1日、東京

〔図書〕(計2件)

- ① 有井滋樹、松井修 (監・編集) 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年、265頁
- ② Sakai S, Tanaka S, Kawakami K, Arai S. (Bentham E-book) Cell-enclosing microparticles and microcapsules production using a water-immiscible fluid under laminar flow and application to cell therapy. in *Bioencapsulation of Living Cells for Diverse Medical Applications*, ed. Dangerfield J, Brandtner EM. in press

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: Identification of cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents
発明者: 田中真二、有井滋樹

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2012-227496

出願年月日: 2012年10月12日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

(H22-23年度)

森 正樹 (MOII MASAKI)

大阪大学医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 70190999