

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659614

研究課題名(和文)がん幹細胞のGenetic instabilityに着目した新しい癌治療の構築

研究課題名(英文)New cancer treatment focusing on genetic instability of the cancer stem cell

研究代表者

前原 喜彦 (Maehara, Yoshihiko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80165662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞は化学療法や放射線などの治療へ抵抗性を示すために残存しやすく、がん幹細胞を標的とした治療法を確立することで再発、転移のリスクが少ない新しいがん治療が構築できるものと期待されている。私達は、癌が部分的に低酸素や化学刺激に暴露されている状況で、一部の細胞が幹細胞化するとともに遺伝子の不安定性を生じやすくなっており、これが治療抵抗性を生じさせている原因の一つと考えている。細胞株を用いた検討で、酸化ストレスで染色体不安定性が生じる原因を検討するとともに、臨床検体を用いて、実際の癌で治療後に幹細胞化や遺伝子不安定性が生じているのかを検討した。

研究成果の概要(英文)：The cancer stem cell remains to be resistant to the treatment such as chemotherapy or the radiation. We can propose a new treatment to reduce recurrence and metastasis by targetting the cancer stem cell. Because a cancer is exposed to hypoxia and chemical irritation partially, some cells become a stem like cell and become to generate genetic instability.

In our experiment, oxidative stress (OS) causes DNA damage and chromosome instability that may lead to carcinogenesis. OS is also suggested to contribute to an increase in aneuploid cells. However, it is not clear how OS is involved in the regulation of SAC and contributes to carcinogenesis associated with aneuploidy. Here we show that an oxidant (KBrO3) activated the p53 signaling pathway and suppressed the expression of SAC factors, BubR1, and Mad2, in human diploid fibroblast MRC5 cells. This suppression was dependent on functional p53 and reactive oxygen species.

研究分野：外科系臨床医学

科研費の分科・細目：消化器外科学

キーワード：染色体不安定性 酸化ストレス BuBR1 p53 がん幹細胞 LgR5

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は部位に依存しない無制限増殖能、浸潤能、転移能をもつ細胞であるが、臨床で遭遇するがんを形成するすべてのがん細胞すべてがこれらの性質を持っているとは限らず、がん細胞の一部が自己複製能や多分化能という幹細胞と同様の性質を持ち、がん組織中で自己複製を繰り返しつつ、分化してがん細胞集団となっていると考えられている。この考えは「がん幹細胞仮説」とも呼ばれる。このがん幹細胞は化学療法や放射線などの治療へ抵抗性を示すために残存しやすく、再発・転移の原因となる可能性がある。したがって、がん幹細胞を標的とした治療法を確立することで再発、転移のリスクが少ない新しいがん治療が構築できるものと期待されている。

一方、培養されている胚性幹細胞や iPS 細胞が DNA aneuploidy をはじめとする genetic instability の phenotype を示すことが報告されている (Ben-David U et al. Cell Cycle. 2010)。我々は以前より、がん細胞中の genetic instability の研究を行っており、中でも DNA aneuploidy の癌は転移を生じやすく、治療抵抗性で予後も不良であることを示してきた。我々はがん幹細胞における genetic instability に着目している。

2. 研究の目的

- 1) 消化管癌における Genetic instability のメカニズムと Cancer stem like cell の同定
- 2) 消化器癌臨床検体におけるストレス応答タンパクと Genetic instability

3. 研究の方法

1) 細胞株の実験では 2 倍体ヒト正常線維芽細胞株 MRC-5 に対し、8oxoG や ROS の発生が報告されている KBrO₃ を曝露し、p53 signal と BubR1/MAD2 の発現を解析した。また、酸化ストレス曝露下の DNA ploidy を FACS を用いて解析し、細胞形態を経口免疫染色に観察した。最後に、胃癌臨床検体において、p53、BUBR1 免疫組織化学染色を行い、DNA ploidy との関連を検討した。

2) 切除標本を使用した検討として抗 Mortalin 抗体 (Clone JG1, 1:50 Affinity BioReagents) を用いて p53 タンパクの癌における機能の解析を行っている。

4. 研究成果

1) 酸化ストレスと p53、BUBR1 の関連: KBrO₃ 曝露後から経時的に p53 signal pathway の活性化及び BubR1/MAD2 の発現量の減少が観察され、さらにこの現象は ROS スカベンジャーの NAC の添加によって、阻害された。次に、p53 knockdown 下での KBrO₃ 曝露 48 時間後における BubR1/MAD2 の発現を観察したところ、p53 knockdown による p21 の消失とともにコントロール群で見られる

BubR1/MAD2 の発現量の減少が抑制された。この現象は、p53 正常細胞である MKN45、SNU-1 でも同様にみられ、一方で p53-mutant 細胞株 MKN28、p53 欠損細胞株 KATOIII では認めなかった。以上の結果から、酸化ストレス曝露による BubR1 と Mad2 の発現減少は p53 signal pathway に依存していることが示唆された。

次に FACS での解析ではコントロール群では KBrO₃ 曝露によって、polyploidy は減少することがわかった。各細胞周期の解析から、この現象は酸化ストレス曝露による p53 依存的な G1 arrest により S、G2/M 細胞が減少していることに起因していると考えられた。従って、p53 knockdown 下では G1 期 arrest はみられず、S、G2/M 期細胞が減少及び polyploidy の減少も認められなかった。この際の細胞を蛍光免疫染色により解析したところ、p53 knockdown 下では酸化ストレス曝露により二核細胞が有意に増加していることがわかった。また、p53 /BubR1 をともに knockdown すると S 期の細胞が減少し、polyploidy も減少することがわかりました。この結果と相関して、p53 /BubR1 の double knockdown 下では酸化ストレス曝露による二核細胞の増加も見られませんでした。一方で、Mad2 については p53 と double knockdown しても、polyploidy の減少は見られませんでした。

以上の結果より、BubR1 は p53 欠損細胞における酸化ストレス曝露による polyploidy の出現に寄与していることが示唆され、さらにその現象は SAC 機能を介していない可能性が示唆されました。

最後に胃癌臨床検体で検証を行った。p53 は免疫染色陰性と陽性に分類し、BubR1 はその染色強度から発現量を high と low に分類しました。既知の報告から免疫染色における p53 陽性は、p53 の機能異常と判断されると言われており、今回の検討では、p53 の機能異常が BubR1 の発現量と相関することがわかりました。

さらに、胃癌部臨床検体を Laser Scanning Cytometry を用いて DNA ploidy を解析し、その結果と先程の p53 及び BubR1 の発現を検証しました。

その結果、p53 陽性、つまり p53 の機能異常かつ BubR1 が高い発現を示している検体ほど、DNA aneuploidy を示すことがわかった。

2) ストレス応答タンパク質 Mortalin と genetic instability の検討:

Mortalin は細胞質に顆粒状に染まった。過去の報告通りに、癌細胞に 75%以上染色されるものを陽性とした。Mortalin 陽性症例は 182 例中 137 例であった。陽性症例は深達度が深く (p=0.006)、リンパ節転移陽性であり (p=0.016)、肝転移も陽性症例に多かった (p=0.046)。また、陽性症例は陰性症例に比べて予後不良であった (p=0.035)。

p53 はこれまでの報告どおりに、核に染まる

ものを発現異常例とした。10%以上染まるものを発現異常とした。発現異常症例は182例中114例であった。臨床病理学的因子との検討では、深達度が深く(p=0.008)、リンパ節転移陽性であり(p=0.017)、肝転移も陽性症例に多かった(p=0.009)。また、静脈侵襲が高度であるv3症例にp53発現異常症例が有意に多く見られた(p=0.019)。p53発現異常症例は正常症例に比べると予後が不良であった(p=0.042)。

Mortalinは正常p53と結合し、これを細胞質内にとどめ、p53の機能を阻害すると報告されている。このため、p53正常発現症例すなわち、genetic instabilityが起こっていない68例について検討した。Mortalin陽性例では深達度が深く(p=0.02)、リンパ節転移陽性であり(p=0.037)、肝転移も陽性症例に多かった(p=0.042)。また、Mortalin陽性例では予後不良であった(p=0.013)。独立予後因子でもあった。

細胞を用いた実験から酸化ストレスはp53 signal pathwayの活性化及びBubR1/MAD2の発現量の減少させていた。またこのBubR1とMad2の発現減少はp53に依存していた。酸化ストレス曝露下のp53欠損細胞において、BubR1 knockdownは、polyploid細胞の出現を有意に減少させることがわかった。さらに胃癌部臨床検体において、p53の機能異常がBubR1の発現量に相関すること、そして、p53の機能異常とBubR1の高発現が、DNA aneuploidyと相関することが判明した。p53が正常に機能している状態では、酸化ストレス曝露によるpolyploidyの出現はp53依存性のBubR1/Mad2の発現減少によって阻止されるが、p53が機能しない場合、BubR1/Mad2の発現が抑制されず、蓄積することで二核細胞及びpolyploidyの出現が増加する。その結果、染色体のmisseggregationやDNA aneuploidyを引き起こすきっかけとなり、癌の進行に寄与している可能性が考えられた。そして、今回の実験からBubR1の発現抑制が、p53機能異常下における酸化ストレスが誘導する二核細胞及びpolyploidyの出現増加を防ぐ可能性があることが示唆された。つまり、BubR1はp53機能異常かつ酸化ストレスによって誘導されるDNA aneuploidyを伴った癌の進行を抑制するターゲット因子になりうると考えられた。

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48件)

- 1 Umemoto Y, Okano S, Matsumoto Y, Nakagawara H, Matono R, Yoshiya S, Yamashita YI, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Harada M, Aishima S, Oda Y, Shirabe K, Maehara Y: Prognostic impact of programmed cell death 1 ligand 1 expression in human leukocyte antigen class I-positive hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Gastroenterol* 2014.
- 2 Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y: A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2014.
- 3 Sugimachi K, Niida A, Yamamoto K, Shimamura T, Imoto S, Iinuma H, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Watanabe M, Tanaka J, Kudo S, Hase K, Kusunoki M, Yamada K, Shimada Y, Sugihara K, Maehara Y, Miyano S, Mori M, Mimori K: Allelic Imbalance at an 8q24 Oncogenic SNP is Involved in Activating MYC in Human Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014.
- 4 Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y: Phase II Study of Docetaxel and S-1 (DS) as Neoadjuvant Chemotherapy for Clinical Stage III Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014.
- 5 Nakanoko T, Saeki H, Morita M, Nakashima Y, Ando K, Oki E, Ohga T, Kakeji Y, Toh Y, Maehara Y: Rad51 expression is a useful predictive factor for the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 21: 597-604, 2014.
- 6 Nagao Y, Akahoshi T, Uehara H, Hashimoto N, Kinjo N, Kawanaka H, Tomikawa M, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration is feasible for prolonged portosystemic shunts after living donor liver transplantation. *Surg Today* 44: 633-639, 2014.
- 7 Morita M, Saeki H, Ito S, Ikeda K, Yamashita N, Ando K, Hiyoshi Y, Ida S, Tokunaga E, Uchiyama H, Oki E, Ikeda T, Yoshida S, Nakashima T, Maehara Y: Technical improvement of total pharyngo-laryngo-esophagectomy for esophageal cancer and head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 1671-1677, 2014.
- 8 Morita M, Otsu H, Kawano H, Kasagi Y, Kimura Y, Saeki H, Ando K, Ida S, Oki E, Tokunaga E, Ikeda T, Kusumoto T, Maehara Y: Gender differences in prognosis after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 44:

- 505-512, 2014.
- 9 Kohno M, Okamoto T, Suda K, Shimokawa M, Kitahara H, Shimamatsu S, Konishi H, Yoshida T, Takenoyama M, Yano T, Maehara Y: Prognostic and Therapeutic Implications of Aromatase Expression in Lung Adenocarcinomas with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2014.
 - 10 Ito S, Yamaguchi S, Saeki H, Oki E, Tayama E, Ikejiri K, Morita M, Maehara Y: Significance of preoperative evaluation of the right gastroepiploic artery graft to the coronary artery in patients undergoing abdominal surgery. *World J Surg* 38: 1051-1057, 2014.
 - 11 Imai K, Emi Y, Iyama KI, Beppu T, Ogata Y, Kakeji Y, Samura H, Oki E, Akagi Y, Maehara Y, Baba H: Splenic volume may be a useful indicator of the protective effect of bevacizumab against oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Eur J Surg Oncol* 40: 559-566, 2014.
 - 12 Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y: A high MELD score, combined with the presence of hepatitis C, is associated with a poor prognosis in living donor liver transplantation. *Surg Today* 44: 233-240, 2014.
 - 13 Ida S, Morita M, Hiyoshi Y, Ikeda K, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Kusumoto T, Yoshida S, Nakashima T, Watanabe M, Baba H, Maehara Y: Surgical resection of hypopharynx and cervical esophageal cancer with a history of esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 1175-1181, 2014.
 - 14 Honma K, Nakanishi R, Nakanoko T, Ando K, Saeki H, Oki E, Iimori M, Kitao H, Kakeji Y, Maehara Y: Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers. *Surg Today* 44: 454-461, 2014.
 - 15 Hisamatsu Y, Tokunaga E, Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, Nakashima Y, Taketani K, Aishima S, Oda Y, Morita M, Maehara Y: Impact of GATA-3 and FOXA1 expression in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2014.
 - 16 Ando K, Oki E, Zhao Y, Ikawa-Yoshida A, Kitao H, Saeki H, Kimura Y, Ida S, Morita M, Kusumoto T, Maehara Y: Mortalin is a prognostic factor of gastric cancer with normal p53 function. *Gastric Cancer* 17: 255-262, 2014.
 - 17 Yoshiya S, Shirabe K, Matsumoto Y, Ikeda T, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Harimoto N, Maehara Y: Rendezvous ductoplasty for biliary anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 95: 1278-1283, 2013.
 - 18 Yonemitsu Y, Matsumoto T, Itoh H, Okazaki J, Uchiyama M, Yoshida K, Onimaru M, Onohara T, Inoguchi H, Kyuragi R, Shimokawa M, Ban H, Tanaka M, Inoue M, Shu T, Hasegawa M, Nakanishi Y, Maehara Y: DVC1-0101 to treat peripheral arterial disease: a Phase I/IIa open-label dose-escalation clinical trial. *Mol Ther* 21: 707-714, 2013.
 - 19 Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E, Takeishi K, Ikeda T, Yoshizumi T, Furukawa Y, Ishida T, Maehara Y: Surgical outcomes of pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors in elderly patients. *Langenbecks Arch Surg* 398: 539-545, 2013.
 - 20 Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E, Takeishi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Utsunomiya T, Maehara Y: Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery* 154: 1038-1045, 2013.
 - 21 Yamashita Y, Shirabe K, Toshima T, Tsujita E, Takeishi K, Harimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Ikeda T, Soejima Y, Maehara Y: Risk factors for recurrence after curative resection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in patients without postoperative interferon therapy. *Hepatol Res* 43: 1313-1320, 2013.
 - 22 Yamashita N, Tokunaga E, Kitao H, Hisamatsu Y, Taketani K, Akiyoshi S, Okada S, Aishima S, Morita M, Maehara Y: Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 139: 739-746, 2013.
 - 23 Tuul M, Kitao H, Iimori M, Matsuoka K, Kiyonari S, Saeki H, Oki E, Morita M, Maehara Y: Rad9, Rad17, TopBP1 and claspin play essential roles in heat-induced activation of ATR kinase and heat tolerance. *PLoS One* 8: e55361, 2013.
 - 24 Tsutsumi N, Tomikawa M, Uemura M, Akahoshi T, Nagao Y, Konishi K, Ieiri S, Hong J, Maehara Y, Hashizume M: Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater. *Surg Endosc* 27: 2178-2184, 2013.
 - 25 Takeshita M, Koga T, Takayama K, Ijichi K, Yano T, Maehara Y, Nakanishi Y, Sueishi K: Aurora-B overexpression is correlated with aneuploidy and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 80: 85-90, 2013.
 - 26 Sugimachi K, Yokobori T, Inuma H, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Suzuki A, Maehara Y, Mori M,

- Mimori K: Aberrant Expression of Plastin-3 Via Copy Number Gain Induces the Epithelial-Mesenchymal Transition in Circulating Colorectal Cancer Cells. *Ann Surg Oncol* 2013.
- 27 Saeki H, Morita M, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Kawano H, Otsu H, Ando K, Kimura Y, Oki E, Kusumoto T, Maehara Y: Multimodal treatment strategy for clinical T3 thoracic esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 20: 4267-4273, 2013.
- 28 Saeki H, Emi Y, Kumashiro R, Otsu H, Kawano H, Ando K, Ida S, Kimura Y, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Shimokawa M, Maehara Y: Impact of second-line and later cetuximab-containing therapy and KRAS genotypes in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *Surg Today* 2013.
- 29 Oki E, Emi Y, Akagi Y, Tokunaga S, Sadanaga N, Tanaka T, Ogata Y, Saeki H, Kakeji Y, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Shirouzu K, Maehara Y: Phase II trial of alternating mFOLFOX6 and FOLFIRI regimens in the first-line treatment for unresectable or metastatic colorectal cancer (KSCC0701). *Oncology* 84: 233-239, 2013.
- 30 Okano S, Yamamoto H, Kono S, Fujii H, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y: Dedifferentiated liposarcoma of the spermatic cord with a hemangioendothelioma-like component: a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 209: 596-604, 2013.
- 31 Okano S, Matsumoto Y, Yoshiya S, Yamashita Y, Harimoto N, Ikegami T, Shirabe K, Harada M, Yoshikai Y, Maehara Y: CD4 T cell-mediated masking effects of the immunogenicity of tumor-associated antigens are qualitatively and quantitatively different depending on the individual antigens. *Fukuoka Igaku Zasshi* 104: 1-14, 2013.
- 32 Okano S, Kondoh H, Toshima T, Nakagawara H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Harada M, Yoshikai Y, Maehara Y: Fas-deficient fully allogeneic dendritic cells administered via an intratumoral injection route show efficient antitumor effects in murine models. *Fukuoka Igaku Zasshi* 104: 15-26, 2013.
- 33 Nakashima Y, Yoshinaga K, Kitao H, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Kakeji Y, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y: Podoplanin is expressed at the invasive front of esophageal squamous cell carcinomas and is involved in collective cell invasion. *Cancer Sci* 104: 1718-1725, 2013.
- 34 Morita M, Otsu H, Kawano H, Kumashiro R, Taketani K, Kimura Y, Saeki H, Ando K, Ida S, Oki E, Tokunaga E, Ikeda T, Kusumoto T, Maehara Y: Advances in esophageal surgery in elderly patients with thoracic esophageal cancer. *Anticancer Res* 33: 1641-1647, 2013.
- 35 Morita M, Kawano H, Otsu H, Kimura Y, Saeki H, Ando K, Ida S, Oki E, Ikeda T, Kusumoto T, Fukushima J, Nakashima T, Maehara Y: Surgical resection for esophageal cancer synchronously or metachronously associated with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 20: 2434-2439, 2013.
- 36 Mano Y, Aishima S, Fukuhara T, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, Toshima T, Iguchi T, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y: Decreased roundabout 1 expression promotes development of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 44: 2419-2426, 2013.
- 37 Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y: Tumor-associated macrophage promotes tumor progression via STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* 80: 146-154, 2013.
- 38 Kyuragi R, Matsumoto T, Okadome J, Kawakubo E, Homma K, Iwasa K, Guntani A, Okazaki J, Maehara Y: Endovascular aneurysm repair for an abdominal aortic aneurysm and a left ruptured common iliac artery aneurysm in a patient with hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2013.
- 39 Konishi H, Shirabe K, Yoshiya S, Ikeda T, Ikegami T, Yoshizumi T, Ikawa-Yoshida A, Motomura T, Fukuhara T, Maehara Y: Hepatic interferon-gamma-induced protein-10 expression is more strongly associated with liver fibrosis than interleukin-28B single nucleotide polymorphisms in hepatocellular carcinoma resected patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 43: 1139-1147, 2013.
- 40 Kinjo N, Nagao Y, Akahoshi T, Masahiro K, Hashimoto N, Uehara H, Kawanaka H, Tomikawa M, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y: Hepatic vein waveform and splenomegaly predict improvement of prothrombin time after splenectomy in hepatitis C virus-related cirrhotic patients. *Hepatol Res* 43: 933-941, 2013.
- 41 Kayashima H, Shirabe K, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y: Liver regeneration and venous collateral formation in the right lobe living-donor remnant: segmental volumetric analysis and three-dimensional visualization. *Transplantation* 95: 353-360, 2013.
- 42 Ikegami T, Shirabe K, Yoshizumi T, Kayashima H, Maehara Y: Use of the

- SAND balloon catheter in single-incision laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Asian J Endosc Surg* 6: 134-136, 2013.
- 43 Ikegami T, Shirabe K, Nakagawara H, Yoshizumi T, Toshima T, Soejima Y, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Maehara Y: Obstructing spontaneous major shunt vessels is mandatory to keep adequate portal inflow in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 95: 1270-1277, 2013.
- 44 Ikawa-Yoshida A, Ando K, Oki E, Saeki H, Kumashiro R, Taketani K, Ida S, Tokunaga E, Kitao H, Morita M, Maehara Y: Contribution of BubR1 to oxidative stress-induced aneuploidy in p53-deficient cells. *Cancer Med* 2: 447-456, 2013.
- 45 Haro A, Yano T, Kohno M, Yoshida T, Koga T, Okamoto T, Takenoyama M, Maehara Y: Expression of Brachyury gene is a significant prognostic factor for primary lung carcinoma. *Ann Surg Oncol* 20 Suppl 3: S509-516, 2013.
- 46 Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Maehara Y, Nishie A, Yamanaka T: Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 100: 1523-1530, 2013.
- 47 Soejima Y, Ikegami T, Ijichi H, Ikeda T, Shirabe K, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Matsuura H, Okadome K, Maehara Y: Technical evolution of laparoscopic hepatic resection: a single institutional experience. *Fukuoka Igaku Zasshi* 103: 226-232, 2012.
- 48 Harada N, Shirabe K, Ikeda Y, Korenaga D, Takenaka K, Maehara Y: Surgical management of hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class B cirrhotic patients: hepatic resection and/or microwave coagulation therapy versus living donor liver transplantation. *Ann Transplant* 17: 11-20, 2012.

〔学会発表〕(多数)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

前原喜彦 (MAEHARA YOSHIHIKO)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号 : 80165662

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし