

平28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) RNA測定による膵癌血液診断法の実用化研究  
(英語) Practical Research for pancreatic cancer diagnostics by blood RNA examination
- 研究開発担当者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系・教授 金子周一  
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Professor, Shuichi Kaneko.
- 実施期間： 平成28年4月1日～平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 膵癌の病態解析と膵癌高精度判定 mRNA 測定体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」の開発  
開発課題名： (英語) Analysis of pathological condition of pancreas cancer and development of high-performance in vitro diagnostics by mRNA measurement “Pancreas cancer blood mRNA measurement in vitro diagnostics”.
- 分担研究 (日本語) mRNA 測定体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」の臨床性能試験準備・実施  
開発課題名： (英語) Preparation and practice of the investigator-initiated clinical study for evaluation of the performance of the in vitro diagnostics by mRNA measurement “Pancreas cancer blood mRNA measurement in vitro diagnostics”
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系・准教授 酒井佳夫  
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Associate Professor, Yoshio Sakai.

- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系・教授 太田哲生  
所属 役職 氏名 : (英語) Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Professor, Tetsuo Ohta.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系・協力研究員 北川裕久  
所属 役職 氏名 : (英語) Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Collaborative Researcher, Hirohisa Kitagawa.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系・教授 原田憲一  
所属 役職 氏名 : (英語) Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Professor, Kenichi Harada.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域保健学系・教授 本多政夫  
所属 役職 氏名 : (英語) Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University. Professor, Masao Honda.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院・特任教授 吉村健一  
所属 役職 氏名 : (英語) University Hospital, Kanazawa University. Professor, Kenichi Yoshimura.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院・特任教授 今井康人  
所属 役職 氏名 : (英語) University Hospital, Kanazawa University. Professor, Yasuhito Imai
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学医学部附属病院 特任教授 藤原忠美  
所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya University Hospital. Specially Appointed Professor, Tadami Fujiwara.
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 松井茂之  
所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine. Professor, Shigeyuki, Matsui.
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院・教授 村山敏典  
所属 役職 氏名 : (英語) University Hospital, Kanazawa University. Professor, Toshinori Murayama.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究は、血液において消化器癌の有無により発現が変動する遺伝子群のメッセンジャーRNAを測定し消化器癌を診断する既開発済の「消化器がんマイクロアレイ血液検査」を、膵癌を高精度に診断する「膵癌血液 mRNA 測定検査」に改良、実用化を目的とした。

研究開発項目「膵癌の病態解析と膵癌高精度判定 mRNA 測定体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」の開発」は、研究代表者 金子周一 教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）、研究分担者 酒井佳夫 准教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）、太田哲夫 教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）、北川裕久 協力研究員（金沢大学医薬保健研究域医学系）、原田憲一 教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）、本多政夫 教授（金沢大学医薬保健研究域保健学系）、松井茂之 教授（名古屋大学大学院医学系研究科）により実施した。膵癌患者血液の遺伝子発現解析を実施した。膵癌患者(5 例)および対照健常者(7 例)の末梢血液について、全血液、および細胞分画を分離し、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析を行った。階層クラスタリング解析で、全血液、および細胞分画では CD14+細胞と CD4+細胞が、膵癌、健常者それぞれを多数含む 2 つのクラスターを形成した。膵癌 31 例、健常者 22 例より末梢血液 CD14+細胞、CD4+細胞を分離、同様に遺伝子発現解析を行った。CD14+分画、CD4+分画において膵癌と健常者で発現に差を認めた遺伝子は、細胞周期の活性化に加え、各細胞分画に特徴的な免疫応答活性に関与するプロセスが示された。膵癌切除組織における炎症状態の解析については、研究分担者の太田哲生、北川裕久、原田憲一、酒井佳夫が従事し、次の結果を得た。外科的切除治療を受けた膵癌患者 20 例の膵癌組織について、炎症細胞集簇の特徴を免疫染色にて検討した。膵癌局所には、CD33+好中球エラスターゼ陰性の単球/マクロファージ系細胞、CD4+細胞の著明な集簇を認めた。これらの研究により、膵癌の存在によって全末梢血液細胞の遺伝子発現変化が生じること、末梢血液細胞分画および膵癌局所において CD4+細胞および単球/マクロファージ系細胞がともに膵癌に伴う炎症細胞の反応に重要な役割を担うことが示唆された(Cancer Sci 2015)。研究分担者の松井茂之 教授（名古屋大学大学院医学系研究科）、酒井佳夫 准教授は、血液で膵癌に反応する遺伝子群の同定とそれらを用いた膵癌検出法開発の研究を実施した。RNA 測定診断薬「消化器がんマイクロアレイ血液検査」での膵癌 28 例、健常者 27 例の全血液遺伝子発現データより膵癌の血液で有意に発現変動を示す遺伝子について、リアルタイム定量 PCR にて発現データを確認し、生物統計解析により、膵癌に反応し、感度、特異度より最も膵癌判別に優れていると考えられた遺伝子群を同定した。この遺伝子群についての生物学的意義の解析では、マクロファージ、T リンパ球が関連する、細胞接着、抗原提示、血管形成、サイトカインシグナル等の生物学的ネットワークが示唆され、膵癌存在による癌局所および末梢血液細胞における生体反応に合致する特徴を有するものと考えられた。

研究開発項目「mRNA 測定体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」の臨床性能試験準備・実施」では、分担者 藤原忠美が試験準備・実施の助言を行い、研究代表者の金子周一 教授が試験調整医師を、分担者 酒井佳夫 准教授が実務調整、分担者 村山敏典 教授（金沢大学附属病院）が事務局調整業務、分担者 吉村健一 特任教授（金沢大学附属病院）が計画における生物統計助言、今井康人 特任教授（金沢大学附属病院）がデータマネジメントを担った。開発する体外診断薬の膵癌検出の感度、特異度を主要評価項目とする臨床性能試験実施計画書、試験薬概要書資料を準備の上、医薬品・医療機器総合機構への体外診断用医薬品の対面助言を平成 27 年 10 月 2 日（金）に実施した。対面助言をうけ、膵癌、健常者に加え、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎を試験対象とした。その後、試験計画について、金沢大学附属病院受託研究審査委員会の承認を得た（平成 28 年 1 月 14 日）。研究分担者の今井康人によ

り、臨床性能試験実施における症例登録システム、電子的データ収集システム(EDC)の準備が完了した。モニタリング手順書を完成した。試験における統計解析計画書、図表の策定を終了した。参加する金沢大学関連 9 施設における倫理委員会の審査、承認を進め、平成 28 年 6 月より症例登録を開始した。平成 29 年 3 月末時点で、膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎の登録を完了し、健常者の登録を継続している。また、平成 28 年度試験症例登録開始後、平成 28 年 10 月～12 月にモニタリングを、平成 29 年 2 月～3 月に監査を実施した。

これらの研究開発項目についての進捗にあたり、開発検討会議を研究期間中に実施した。

The purpose of the current study is to improve the already developed “digestive system cancers microarray blood test” which measures messenger RNA expression in blood of digestive system cancers, aiming to develop “pancreas cancer blood mRNA measurement test” to be practically implemented.

In the study item “Analysis of pathological condition of pancreas cancer and development of high-performance in vitro diagnostics by mRNA measurement “Pancreas cancer blood mRNA measurement in vitro diagnostics” ” was conducted by the research representative, Shuichi Kaneko, the research members, Yoshio Sakai, Tetsuo Ohta, Hirohisa Kitagawa, Kenichi Harada, Masao Honda, Shigeyuki Matsui. Analysis of blood gene expression of pancreas cancer patients was performed. Gene expression analysis of whole blood and isolated cellular fractions obtained from 5 pancreatic cancer patients and 7 healthy volunteers was performed using DNA microarray. The clustering analysis of gene expression of whole blood, the CD14+fraction and CD4 fraction showed the two clusters formation: one cluster was enriched with pancreas cancer and the other with healthy volunteer. In addition, peripheral blood CD14+ cells and CD4+ cells of 31 pancreas cancer patients and 22 healthy volunteers were isolated to be examined for gene expression in the same way. The biological processes of genes whose expression was different between pancreas cancer patients and healthy volunteers were related to activation of cell cycle as well as processes related to specific immune response activation to each cellular fraction. The research members Tetsuo Ohta, Hirohisa Kitagawa, Kenichi Harada, and Yoshio Sakai were engaged in analysis of inflammatory condition of the resected pancreas cancer tissues. Pancreas cancer tissues which were obtained from 20 pancreas cancer patients who underwent surgical resection were assessed by immunohistochemical analysis for infiltrating inflammatory cells. Pancreas cancer tissues showed the infiltration of CD33+ cells which were negative for neutrophil elastase indicating monocyte/macrophage cells, and intensive infiltration CD4+ cells. These results suggested that gene expression alteration in whole blood cells occurred in response to pancreas cancer, and CD4+ cells as well as monocyte/macrophage played important roles locally as well as systemically in pancreas cancer (Cancer Sci 2015). The research members, Shigeyuki Matsui and Yoshio Sakai, performed the research for identification of genes in blood which react to pancreas cancer and development of the method for detection of pancreas cancer using these genes. Referring to whole blood gene expression data of 28 pancreas cancer patients and 27 healthy volunteers measured by RNA measurement diagnostics “digestive system cancers microarray blood examination”, the affected genes expression in pancreas cancer

patients were also assessed by real-time detective PCR. By biostatistical analysis of the obtained data, 56 genes were identified for pancreas cancer detection with high sensitivity as well as specificity. Analysis of biological meaning for these genes implied the biological networks involving cell adhesion, antigen presentation, blood vessel morphogenesis and cytokine signaling etc. which were considered to be related to macrophage and T lymphocyte, indicating that they were consistent with the host response to cancer local tissues and peripheral blood due to pancreas cancer.

In the study item preparation and practice of the investigator-initiated clinical study for evaluation of the performance of the in vitro diagnostics by mRNA measurement “Pancreas cancer blood mRNA measurement in vitro diagnostics” , the research member, Tadami Fujiwara advised for the preparation and practice of the study, the representative, Shuichi Kaneko, was engaged in the trial adjustment doctor, the research member, Yoshio Sakai, was in charge of practice adjustment, the research member, Toshinori Murayama, was in secretariat adjustment, the research member, Kenichi Yoshimura advised for biostatistical plan, and the research member, Yasuhito Imai, was in charge of data management. The clinical performance study protocol for assessment of the developed blood test diagnostics, as well as study diagnostics brochure, was prepared. Face to face consultation of in vitro diagnostics by PMDA was done on Oct 2, 2015. In accordance with the PMDA advice, intraductal papillary mucinous neoplasm and chronic pancreatitis as well as pancreas cancer and healthy volunteer were added to objectives. The study plan has been approved by the institutional review board of Kanazawa University Hospital (Jan 14, 2016). The research member, Yasuhito Imai, established electronic data collection system including case registration for practice of this study. The procedure document of monitoring was accomplished. Statistical analysis plan document and mock-up preparation were completed. The 9 cooperative institutions related to Kanazawa University proceeded to the institutional review board judgement and approval, and case registration has been initiated on June, 2016. Registration of pancreas cancer, intraductal papillary mucinous neoplasm, chronic pancreatitis has been completed and registration of the healthy continued. For this clinical study, monitoring was conducted between October through December in 2016, and audit was done between February and March in 2017.

For progression of these study items, meetings of study development were conducted during the study period.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 20件）

#### 国内誌

1. 酒井佳夫、金子周一. 血液メッセンジャーRNA測定による消化器がんの診断方法開発 臨床免疫・アレルギー科、65(4) p.351-357, 2016.

#### 国際誌

1. S Kaneko, K Ikeda, Y Matsuzaki, J Furuse, H Minami, Y Okayama, T Sunaya, Y Ito, L Inuyama, K Okita. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol* 51(10):1011-21, 2016.
2. T Terashima, T Yamashita, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Response to chemotherapy improved hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci* 107(9):1263-9, 2016.
3. F Liu, T Shimakami, K Murai, T Shirasaki, M Funaki, M Honda, S Murakami, M Yi, H Tang, S Kaneko. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep* 6:30939, 2016.
4. K Kawaguchi, M Honda, T Yamashita, H Okada, T Shirasaki, M Nishikawa, K Nio, K Arai, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. Jagged1 DNA Copy Number Variation Is Associated with Poor Outcome in Liver Cancer. *Am J Pathol* 186(8):2055-67, 2016.
5. S Takashima, S Usui, K Kurokawa, T Kitano, T Kato, H Murai, H Furusho, H Oda, M Maruyama, Y Nagata, K Usuda, K Kubota, Y Takeshita, Y Sakai, M Honda, S Kaneko, M Takamura. Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events. *Open Heart* 3(1):e000400, 2016.
6. E Mizukoshi, T Yamashita, K Arai, T Terashima, M Kitahara, H Nakagawa, N Iida, K Fushimi, S Kaneko. Myeloid-derived suppressor cells correlate with patient outcomes in hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 65(6):715-25, 2016.
7. T Terashima, T Yamashita, N Takata, H Nakagawa, T Toyama, K Arai, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. *Hepatol Res* 46(7):650-6, 2016.
8. T Terashima, T Yamashita, R Horii, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 16(1):338, 2016.

9. N Nishida, J Ohashi, SS Khor, M Sugiyama, T Tsuchiura, H Sawai, K Hino, M Honda, S Kaneko, H Yatsushashi, O Yokosuka, K Koike, M Kurosaki, N Izumi, M Korenaga, JH Kang, E Tanaka, A Taketomi, Y Eguchi, N Sakamoto, K Yamamoto, A Tamori, I Sakaida, S Hige, Y Itoh, S Mochida, E Mita, Y Takikawa, T Ide, Y Hiasa, H Kojima, K Yamamoto, M Nakamura, H Saji, T Sasazuki, T Kanto, K Tokunaga, M Mizokami. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6:24767, 2016.
10. M Honda, T Shirasaki, T Terashima, K Kawaguchi, M Nakamura, N Oishi, X Wang, T Shimakami, H Okada, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. HBcrAg during nucleos(t)ide analog therapy are related to intra-hepatic HBV replication and development of hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 213(7):1096-106, 2016.
11. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improves hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci.* 107(9):1263-9, 2016.
12. Tang Y, Masuo Y, Sakai Y, Wakayama T, Sugiura T, Harada R, Futatsugi A, Komura T, Nakamichi N, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kaneko S, Kato Y. Localizatoin of Xenobiotic Transporter OCTN1/SLC22A4 in Hepatic Stellate Cells and Its Protective Role in Liver Fibrosis. *J Pharm Sci.* 105(5):1779-89, 2016.
13. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis.* 213(7):1096-106, 2016.
14. Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K, Miyata T, Yamamoto Y, Fukumura Y, Sato Y, Sasaki M, Harada K, Takase M. Characterization of intraductal papillary neoplasm of bile duct with respect to histopathologic similarities to pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol.* 51:103-13. 2016.
15. Nguyen CH, Harada K. Adult bile duct strictures: differentiating benign biliary stenosis from cholangiocarcinoma. *Medical Molecular Morphology.* 49(4):189-202, 2016.
16. K Kaji, E Mizukoshi, T Yamashita, K Arai, H Sunagozaka, K Fushimi, H Nakagawa, K Yamada, T Terashima, M Kitahara, S Kaneko. Cellular Immune Responses for Squamous Cell Carcinoma Antigen Recognized by T Cells 3 in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 12(1):e0170291, 2017.
17. H Watanabe, Y Inaba, K Kimura, SI Asahara, Y Kido, M Matsumoto, T Motoyama, N Tachibana, S Kaneko, M Kohno, H Inoue. Dietary Mung Bean Protein Reduces Hepatic Steatosis, Fibrosis, and Inflammation in Male Mice with Diet-Induced, Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Nutr* 147(1):52-60, 2017.

18. Miyashita T, Miki K, Kamigaki T, Makino I, Nakagawara H, Tajima H, Takamura H, Kitagawa H, Fushida S, Ahmed Ak, Duncan MD, Harmon JW, Ohta T. Low-dose gemcitabine induces major histocompatibility complex class I-related chain A/B expression and enhances an antitumor innate immune response in pancreatic cancer. *Clinical and Experimental Medicine*. 17(1):19-31, 2017.
19. Matsui S, Noma H, Qu P, Yoshio Sakai, Matsui K, Heuck C, Crowley J. Multi-subgroup gene screening using semi-parametric hierarchical mixture models and the optimal discovery procedure: application to a randomized clinical trial in multiple myeloma. *Biometrics* (In press).
20. Emura T, Nakatochi M, Matsui S, Michimae H, Rondeau V. Personalized dynamic prediction of death according to tumour progression and high-dimensional genetic factors: Meta-analysis with a joint model. *Statistical Methods in Medical Research*. (In press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 免疫抑制性がん微小環境の改変に重点を置いた新規集学的治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 田島秀浩, 牧野 勇, 中川原寿俊, 大島慶直, 中沼伸一, 林 泰寛, 高村博之, 岡本浩一, 酒井清祥, 木下 淳, 中村慶史, 尾山勝信, 二宮 致, 北川裕久, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14~16, 国内
2. 膵癌微小環境と腫瘍間質の改変に重点を置いた新規治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 田島秀浩, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 林 泰寛, 中川原寿俊, 高村博之, 二宮 致, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21~23, 国内
3. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct with PI3KCA mutation: A case report. ポスター. Nguyen Canh Hiep, 池田博子, 佐藤保則, 原田憲一. 第 105 回日本病理学会総会. 2016/5/12. 国内
4. 膵癌微小環境と腫瘍間質の改変に重点を置いた新規治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 林 泰寛, 田島秀浩, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/12~13, 国内
5. 膵癌における低容量 Gemcitabine と Valproic acid 併用療法による MICA/B 発現と可溶性 MICA/B に対する影響, 口頭, 宮下知治, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 林 泰寛, 中川原寿俊, 田島秀浩, 高村博之, 太田哲生, 第 28 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2016/6/2~4, 国内
6. 膵癌化学療法における免疫逃避機構とその解除への工夫, 口頭, 宮下知治, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 林 泰寛, 田島秀浩, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 41 回日本外科系連合学会学術集会, 2016/6/15~17, 国内
7. Oura T, Matsui K, Matsui S. 口頭. Cancer outlier analysis based on a nested two-way clustering. XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, 2016/7/10~15. 国外



8. 膵癌微小環境と腫瘍間質の改変に重点を置いた新規治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 田島秀浩, 牧野 勇, 大島慶直, 中沼伸一, 林 泰寛, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016/7/21~22, 国内
9. Analysis of immunological features in blood of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. ポスター Takuya Komura, Yoshio Sakai, Hisashi Takabatake, Norihiko Ogawa, Masaki Miyazawa, Shuichi Kaneko. 第 47 回日本膵臓学会大会・第 20 回国際膵臓学会・第 6 回アジアオセアニア膵臓学会 (仙台)、2016/8/4、国内
10. Nab-paclitaxel and gemcitabine decrease cancer-associated fibroblasts through pancreatic stromal depletion, 口頭, Miyashita T, Tajima H, Makino I, Nakanuma S, Hayashi H, Takamura H, Ohta T, The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) , 2016/8/4~7, 国内 (国際学会)
11. Clinicopathological effects of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine for resectable pancreatic cancer, 口頭, Tajima H, Kitagawa H, Makino I, Ohbatake Y, Nakanuma S, Hayashi H, Miyashita T, Takamura H, Ohta T, The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) , 2016/8/4~7, 国内 (国際学会)
12. The impact of the location of the tumor and UICC resectability criteria for prognosis after surgery in pancreatic cancer, 口頭, Makino I, Nakagawara H, Miyashita T, Tajima H, Ohbatake Y, Nakanuma S, Hayashi H, Takamura H, Fushida S, Ohta T, Kitagawa H, The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) , 2016/8/4~7, 国内 (国際学会)
13. Histopathological review of resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma comparing with CT images for correct decision, 口頭, Kitagawa H, Makino I, Tajima H, Nanagawara H, Takamura H, Hayashi H, Miyashita T, Ohta T, Ikeda H, Gabata T, The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) , 2016/8/4~7, 国内 (国際学会)
14. 免疫抑制性がん微小環境の改変に重点を置いた膵癌に対する新規集学的治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 田島秀浩, 牧野 勇, 岡崎充善, 山口貴久, 大島慶直, 中沼伸一, 林 泰寛, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 2016/9/15~16, 国内
15. The features of host immune response in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. ポスター、Takuya Komura, Yoshio Sakai, Kenichi Harada, Shuichi Kaneko. UEGW (ウィーン)、2016/10/19、国外
16. 膵癌の微小環境改変に重点を置いた新規治療法の開発, 口頭, 宮下知治, 田島秀浩, 牧野 勇, 大島慶直, 中沼伸一, 林 泰寛, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/20~22, 国内
17. Nab-paclitaxel and gemcitabine decrease cancer-associated fibroblasts through pancreatic stromal depletion, ポスター, Miyashita T, Tajima H, Okazaki M, Yamaguchi T, Makino I, Ohbatake Y, Nakanuma S, Hyashi H, Takamura H, Fushida S, Ohta T, 40th World Congress of the International College of Surgeons / 62nd Annual Congress of the International College of Surgeons Japan Section, 2016/10/23~26, 国内 (国際学会)
18. Neoadjuvant chemotherapy influence the pancreatic stromal cells within the tumor microenvironment, 口頭, Miyashita T, Tajima H, Okazaki M, Yamaguchi T, Makino I,

- Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Ohta T, 40th World Congress of the International College of Surgeons/Japan-Czech Joint Symposium, 2016/10/23~26, 国内 (国際学会)
19. Effectiveness of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy with gemcitabine for resectable pancreatic cancer, ポスター, Tajima H, Okazaki M, Yamaguchi T, Ohbatake Y, Nakanuma S, Makino I, Hayashi H, Miyashita T, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Ohta T, 40th World Congress of the International College of Surgeons/62nd Annual Congress of the International College of Surgeons Japan Section, 2016/10/23~26, 国内 (国際学会)
  20. Left-sided portal hypertension after pancreaticoduodenectomy with combined resection of portal vein for pancreatic cancer, 口頭, Makino I, Kitagawa H, Yamaguchi T, Okazaki M, Miyashita T, Tajima H, Ohbatake Y, Nakanuma S, Hayashi H, Takamura H, Ohta T, 40th World Congress of the International College of Surgeons/62nd Annual Congress of the International College of Surgeons Japan Section, 2016/10/23~26, 国内 (国際学会)
  21. Retrospective study of preoperative chemotherapy with gemcitabine for resectable pancreatic cancer, 口頭, Tajima H, Okazaki M, Yamaguchi T, Makino I, Miyashita T, Ninomiya I, Fushida S, Ohta T, 40th World Congress of the International College of Surgeons/Japan-Czech Joint Symposium, 2016/10/23~26, 国内 (国際学会)
  22. 膵臓癌における宿主免疫応答状態の解明 ポスター 小村卓也、酒井佳夫、金子周一 JDDW 2016 (神戸)、2016/11/3、国内
  23. 低容量 Gemcitabine と Valproic acid 併用療法による膵癌細胞への MICA/B 発現, 可溶性 MICA/B 出現および  $\gamma$   $\delta$  T 細胞傷害活性に対する影響, ポスター, 宮下知治, 牧野 勇, 田島秀浩, 大島慶直, 中沼伸一, 林 泰寛, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, JDDW2016/第 58 回日本消化器病学会大会/第 14 回日本消化器外科学会大会, 2016/11/3~6, 国内
  24. 肝胆道系疾患の新潮流 「肝胆道系疾患の多様性」. 口頭. 原田憲一. 平成 28 年 IAP 日本支部病理学教育セミナー 病理診断講習会. 2016/11/12. 国内
  25. 高齢女性の肝粘液性嚢胞性腫瘍の 1 例. 口頭. 八木俊洋、沈 雪珠、佐藤保則、原田憲一. 第 41 回日本肝臓学会東部会. 2016/12/8. 国内
  26. 自然免疫応答の賦活化による膵癌治療の新戦略, 口頭, 宮下知治, 岡崎充善, 山口貴久, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 林 泰寛, 田島秀浩, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生, 第 50 回制癌剤適応研究会, 2017/3/17, 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 肝臓フォーラム「名医のおはなし-肝臓-」: 肝臓のはたらき. 原田憲一. 平成 28 年度公益財団法人ウイルス肝炎研究財団 市民公開講座. 2016/10/23. 国内

### (4) 特許出願

なし