

200823005B

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発

平成18年度～平成20年度

総合研究報告書

研究代表者 山田哲司

平成21（2009）年 4月

別添 1

厚生労働科学研究費補助金  
第 3 次対がん総合戦略研究事業

がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発

平成 18 年度～平成 20 年度

総合研究報告書

研究代表者 山田哲司

平成 21 (2009) 年 4 月

別添2

I. 総括研究報告

がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発・・・・・・・・・・ 1

山田哲司

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・ 26

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・ 28

厚生労働科学補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」

総合研究報告書

研究代表者 山田哲司 国立がんセンター研究所 部長

**研究要旨**

がん検診で無症状の段階でがんを発見し、早期に治療を開始することは有効ながん対策法の一つと考えられる。本研究班では、非侵襲的に得られる血液を検体に用い、精密検診を行うべき症例を効率良く絞るプレスクリーニングに使用できる新規腫瘍マーカーを開発することを目的とし、下記の研究を行った。

1. 多施設共同研究による血漿・血清検体の収集

腫瘍マーカーの開発と検証を目的として、大規模な血漿・血清バンクの構築を進めている。国際がんバイオマーカーコンソーシアム(ICBC, International Cancer Biomarker Consortium)へ唯一の日本チームとして参加し、7つの医療機関（自治医科大学病院、国立がんセンター中央病院、東京医科大学病院、大阪府立成人病センター、国立病院機構大阪医療センター、福岡大学病院、大阪医科大学病院）より膵がん、胃がん、大腸がん、肝細胞がんなどの消化器がん患者、鑑別疾患の対象となる良性疾患患者、および健常者より同一の採血・保存プロトコールで血漿・血清検体を臨床情報とともに収集した。平成21年3月4日採血分までで1315症例分の血清・血漿検体を収集した。

2. 膵がんの血液診断法の検証とマーカー分子の構造解明

逆相磁気ピーズクロマトグラフィーによる血漿前処理とMALDI-QqTOF-MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Quadrupole Time-Of-Flight) による精密質量分析により、従来より報告している低分子のマーカータンパク質が検出できることを確認した。現在までに上記多施設共同研究で前向きに収集した検体を含め4つの独立したコホート1594検体、ハイデルベルグ大学との共同研究により同大学の163検体の血漿あるいは血清タンパク質の精密質量解析を行い、再現性のある結果が得られることが明らかになった。



### 3. 血漿フィブリノーゲンの酸化修飾検出による膵がん診断法の開発

国立がんセンター研究所で独自に開発した 2DICAL (2-Dimensional Image Converted Analysis of Liquid chromatography and mass spectrometry)法により、plasma fibrinogen  $\alpha$ -polypeptide の 2 箇所の proline 残基に膵がん患者で酸化修飾が見られることを報告してきたが、今年度は内 1 箇所の proline hydroxylation を特異的に検出できるモノクローナル抗体を作成した。この抗体を用いて膵がん患者における血漿 fibrinogen の酸化修飾を証明し、また本酸化修飾をもたらす酵素を特定した。ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) を構築し、上記多施設共同研究により収集した血漿検体の定量解析し、その有用性を検証した。

#### 【分担研究者】

本田一文

国立がんセンター研究所 室長

尾野雅哉

国立がんセンター研究所 室長

近藤格

国立がんセンター研究所 プロジェクトリーダー

西村俊秀

東京医科大学 客員教授

永井秀雄

自治医科大学 教授

佐田尚宏

自治医科大学 教授

井岡達也

大阪府立成人病センター 副部長

土田明彦

東京医科大学 准教授

奥坂拓志

国立がんセンター中央病院 医長

斎藤 豊

国立がんセンター中央病院 医長

安波洋一

福岡大学 教授

中森正二

大阪医療センター 診療統括部長

島原政司

大阪医科大学 教授

#### A. 研究目的

がん検診で無症状の段階でがんを発見し、早期に治療を開始することが有効ながん対策法の一つと考えられる。本研究班では、全国どの医療施設でも同じ条件で、被験者の負担が少なく、非侵襲的に得られる血液を検体に用い、精密検診を行うべき症例を効率良く絞るプレスクリーニングに使用できる新規腫瘍マーカーを開発することを最終的な目的としている。平成から 15 年から 17 年度までの第 3 次対がん総合戦略研究事業研究課題「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」では、高分解能・高質量精度の質量分析装置を使用し、難治性の高い膵がん患者を 90%以上の正診率で診断でき、さらに既存の腫瘍マーカーである CA19-9 と組み合わせることで、病期 I 期の早期症例を含めた 100%が検出可能な新規腫瘍マーカーを開発

した。この成果は血液バイオマーカーによるがん検診に現実性があることを示したものと思われる。

質量分析法の膵がん診断能について検証するため、対象を膵以外の臓器にも範囲を拡げ、前向きに多施設より同一の方法で検体を収集し、大規模な検証研究を行った。

## B. 研究方法

### 多施設共同研究による血清・血漿の収集

各地のがん医療の中核となる7つの医療機関が参加する班組織により添付する研究計画書のように全く同一の採血、輸送、保存プロトコールで、膵がん以外にも胃がん、大腸がん、などの比較的罹患率の高いがんの罹患患者、および鑑別疾患の対象となる良性疾患患者および健常者から血清・血漿を匿名化された精度の高い臨床情報とともに前向きに集める多施設共同研究を行った。

### 膵がんの血液診断法の検証とマーカー分子の構造解明

昨年度までに本検査の実用化に向けた技術開発として逆相磁気ビーズクロマトグラフィー (magnetic bead based hydrophobic interaction chromatography system: MBHICs) と MALDI-QqTOF-MS 法を組み合わせた MBHICs-MALDI-QqTOF-MS 法を考案し、「①測定装置と試薬の安定性と再現性の確保、②測定の自動化と高速化シ

ステムの確立、③得られたデータの品質管理法と多検体計測時の解析結果統合法の確立」の3点に重点を置き、開発を進めてきた。

SELDI-QqTOF-MS 法によって抽出され報告されてきたペプチドピーク候補のアミノ酸配列と翻訳後修飾状態を決定し、さらに実用化に向けて確立された MBHICs-MALDI-QqTOF-MS による血漿プロファイル法による膵がん診断法の診断精度を独立した5つコホートを用いて大規模な検証を行った。

### 血清・血漿のタンパク質発現解析による新規腫瘍マーカーの探索

膵がん患者血漿および健常者血漿を国立がんセンター中央病院にてそれぞれ38症例、39症例、東京医科大学病院にてそれぞれ5症例、4症例集積し、計86症例を解析対象とした。アルブミンなどの血中に存在する大量のたんぱく質の影響を除外するために、特異糖鎖を認識するコンカナバリンA (ConA) にて血漿を前処理し、ConAに吸着する分画を抽出した。

抽出したペプチドを2DICALで解析し、膵がん患者群と健常者群間でU検定で有意差 ( $p < 0.0005$ ) のあるピークを拾い出し、目視にて確認したものをマーカー候補とした。

(倫理面への配慮)

多施設共同研究の実施にあたっては「臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号、平成



16年12月28日改正)」等の指針に沿った計画を作成し、国立がんセンターおよび自治医科大学、東京医科大学、大阪府立成人病センター、大阪医療センター、大阪医科大学、福岡大学の7施設で倫理委員会による審査を受け、研究によって提供者に危険や不利益が生じない事、匿名化が厳重に行われ、個人情報厳重に管理されていること、提供者に同意を得る方法に倫理的な問題がないことを確認し、施設審査委員会の承認を得た後に研究を開始した。

### C. 研究結果

#### 多施設共同研究による血清・血漿の収集

全国7施設から血液検体を集める方法を統一した。平成21年3月4日採血分までで1315症例分の血清・血漿検体の収集が終了した。全ての検体において血清ビリルビン値と既存の腫瘍マーカーのCEA、CA19-9、DuPan-2の値を測定した。

#### 膵がんの血液診断法の検証とマーカー分子の構造解明

浸潤性膵管がん患者では健常者に比べて高度な統計学的有意差を持って低下し、健常者から浸潤性膵管がんを選別するためのAUC値は0.885であった。早期膵がん(臨床病期I, II)に対するAUC値は0.835、進行膵がん(臨床病期III, IV)に対するAUC値は0.896であった。浸潤性膵管がん臨床

病期I, II, III, IVのすべてで統計学的有意性を持ってPancJudgeの発現低下が認められた( $p=1.99E-3$ ,  $6.924E-8$ ,  $3.149E-19$ ,  $2.857E-32$ )。浸潤性膵管がん以外の消化器疾患でAUC値が0.85を超えたものは、浸潤性膵管がん以外の膵悪性腫瘍(0.921)、慢性膵炎(0.971)、十二指腸がん(0.939)のみであった。さらにCa19-9、DUPA2の組み合わせによる診断精度の検証を試みた。ロジスティック回帰法を用いた組み合わせによる浸潤性膵管がんの判別AUC値は0.996と高値を示し、CA19-9、DUPAN2単独によるAUC値0.907、0.921より上回った。

ハイデルベルグ大学外科学病院で採取された膵がん( $n=52$ )、慢性膵炎( $n=58$ )、健常者( $n=53$ )の血漿検体を用いてPancJudgeの有用性を検討した。膵がんを健常者から判別するAUC値は0.946であり、慢性膵炎を健常者から判別するAUC値は0.857であった。

#### 血清・血漿のタンパク質発現解析による新規腫瘍マーカーの探索

2DICAL法で検出したピークは115,325ピークあり、そのピークから上記方法で絞り込んだマーカー候補は6ピークであった。それぞれピークの(質量電荷比( $m/z$ ), 保持時間(RT))は、(412  $m/z$ , RT 13.7min)、(546  $m/z$ , RT 8.3min)、(552  $m/z$ , RT 8.3min)、(827  $m/z$ , RT 8.3min) (1141  $m/z$ , RT 29.0min) (1185  $m/z$ , RT 9.2min)、であった。これらのピークは東京医科大学病院症例にても差が認められ、検

証された。特に有意な差を認めた3つのピーク(552 m/z, RT 8.3min)、(827 m/z, RT 8.3min)(1141 m/z, RT 29.0min)による判別率、ROC曲線下面積は、552 m/z、827 m/z、1141 m/zの順に、それぞれ、81%、0.83、89%、0.92、86%、0.91であった。これらのピークは東京医科大学病院症例にても差が認められ、検証された。

これらのピークのなかでペプチド配列が決定されたものに、水酸化プロリンを含む $\alpha$ -フィブリノゲンのペプチド配列が認められたため、この配列に対する特異抗体を作成した。この抗体は、 $\alpha$ -フィブリノゲンがタンパク質の状態でも反応したため、2DICALで解析した血漿でその発現を解析したところ、膵がんで水酸化プロリンを含む $\alpha$ -フィブリノゲンの発現が上昇していることが確認された。

さらに、本研究班で収集した血液での発現を解析したところ健常者に比べ膵がんで有意に上昇していることが確認された。年齢性別をあわせ、各種疾患での発現を調べたところ、膵がんでより上昇が認められた。

#### D. 考察

プロテオーム解析による新しい膵がん血液診断法の有用性を多臨床施設から収集した血液検体で検証した。検証に使用された血漿検体は833検体で、その中には健常者血漿が128例、浸潤性膵管がんが249例含まれていた。これらすべての血漿検体に対して

質量分析を行ったが、浸潤性膵管がん患者を健常者から判別するAUC値は0.885であり、本診断法が膵がんの早期診断法としても有用であることを検証できた。今後はこの診断法を実用化するため、診断用に特化した質量分析機の開発が必要がある。

臨床検体のプロテオーム解析を行う場合は、その検体の採血、保存方法で、結果は大きく左右される。今回われわれは日本全国の地理的に異なる計7施設から同一の方法で検体を採取して輸送・保存する実際の臨床検査を想定したシステムを構築した。この検体を用いことにより、がん検診に応用した場合に近いデータが取得できたと考えられる。今後より汎用性の高いがん検診に応用可能な血液診断法を開発するため、新たな腫瘍マーカーの探索が必要である。

#### E. 結論

全国7施設の病院から膵がん患者を中心にその他の消化器疾患や健常者の血液検体を同一のプロトコールで収集し、質量分析法による膵がんの血漿診断法の診断能について大規模な検証実験を行い、良好な成績がえられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Shitashige M, Naishiro Y, Idogawa M, Honda K, Ono M, Hirohashi S,



Yamada T. Involvement of Splicing Factor-1 in  $\beta$ -Catenin/T Cell Factor-4-mediated Gene Transactivation and Pre-mRNA Splicing  
*Gastroenterology*, (in press).

Hara T, Honda K, Shitashige M, Ono M, Matsuyama H, Naito K, Hirohashi S, Yamada T.  
Mass spectrometry analysis of the native protein complex containing actinin-4 in prostate cancer cells.  
*Mol Cell Proteomics*, (in press).

Idogawa M, Masutani M, Shitashige M, Honda K, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Hirohashi S, Yamada T.  
Ku70 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 competitively regulate  $\beta$ -catenin and T-cell factor-4-mediated gene transactivation: Possible linkage of DNA damage recognition and Wnt signaling.  
*Cancer Res*, (in press).

Ono M, Shitashige M, Honda K, Isobe T, Kuwabara H, Matsuzuki H, Hirohashi S, Yamada T.  
Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow liquid chromatography and mass spectrometry.

*Mol Cell Proteomics*, 2006, 5:1338.

Okano T, Kondo T, Fujii K, Nishimura T, Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Matsuno Y, Gemma A, Kato H, Kudoh S, Hirohashi S.  
Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in lung adenocarcinoma.  
*Clin Cancer Res*, (in press).

Kondo T and Hirohashi S.  
Application of highly sensitive fluorescent dyes (CyDye DIGE Fluor Saturation Dyes) to laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) for cancer proteomics.  
*Nature Protocols*, (in press).

Hatakeyama H, Kondo T, Fujii K, Nakanishi Y, Kato H, Fukuda S, Hirohashi S  
Proteomic study identified protein clusters associated with carcinogenesis, histological differentiation and nodal metastasis of esophageal cancer.  
*Proteomics*, 2006, 6: 6300.

Fujii K, Kondo T, Yamada M, Iwatsuki K, Hirohashi S.

Toward a comprehensive quantitative proteome database: protein expression map of lymphoid neoplasms by 2-D DIGE and MS.

*Proteomics*, 2006, 6: 4856.

Suehara Y, Kondo T, Fujii K, Hasegawa T, Kawai A, Seki K, Beppu Y, Nishimura T, Kurosawa H, Hirohashi S.

Proteomic signatures corresponding to histological classification and grading of soft-tissue sarcomas.

*Proteomics*, 2006, 6:4402.

Okano T, Kondo T, Kakisaka T, Fujii K, Yamada M, Kato H, Nishimura T, Gemma A, Kudoh S, Hirohashi S.

Plasma proteomics of lung cancer by a linkage of multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis.

*Proteomics*, 2006, 6:3938.

Isomura K, Kono S, Moore MA, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N.

Physical activity and colorectal cancer: The Fukuoka colorectal

cancer study.

*Cancer Sci*, 2006, 97:1099.

Iwai T, Tomita Y, Okano S, Shimizu I, Yasunami Y, Kajiwara T, Yoshikai Y, Taniguchi M, Nomoto K, Yasui H. Regulatory roles of NKT cells in the induction and maintenance of cyclophosphamide-induced tolerance. Regulatory roles of NKT cells in the induction and maintenance of cyclophosphamide-induced tolerance.

*J Immunol*, 2006, 177: 8400.

Kajiwara T, Tomita Y, Okano S, Iwai T, Yasunami Y, Yoshikai Y, Nomoto K, Tominaga R, Yasui H. Effects of cyclosporin A on the activation of NKT cells induced by  $\alpha$ -galactosylceramide.

*Transplantation*, (in press)

Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T.

Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting.

*Dis Esophagus*, 2006, 19:473.

Katsumata K, Sumi T, Mori Y, Hisada M, Tsuchida A, Aoki T.

Detection and evaluation of epithelial cells in the blood of colon

cancer patients using RT-PCR. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11:385.

Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T.

Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer.

*Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 57:647.

Okusaka T, Yamada T, Maekawa M.

Serum tumor markers for pancreatic cancer: The dawn of new era?

*Journal of the Pancreas*, 2006, 7:332.

Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Ueno H, Furuse J, Sumii T.

A phase I/II study of combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer.

*Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36:557.

Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, Ishii H, Yamao K, Ishikawa O, Ohkawa S, Saitoh S.

A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer.

*Cancer Chemother Pharmacol*, (in

press).

Ueno H, Sato T, Yamamoto S, Tanaka K, Ohkawa S, Takagi H, Yokosuka O, Furuse J, Ishii H, Sawaki A, Kasugai H, Osaki Y, Fujiyama S, Sato K, Wakabayashi K, Okusaka T.

Randomized, double-blind, placebo-control trial of orally administered bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C.

*Cancer Sci*, 2006, 97:1105.

Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Moriyama N, Okusaka T.

Multiple on-tumors arterioportal shunts due to chronic liver disease mimicking hepatocellular carcinoma: outcomes and the associated elevation of alpha-fetoprotein.

*J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 288.

Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Okusaka T, Shimada K, Takayama T, Sakamoto M.

CT Evaluation of the Progression of Hypoattenuating Nodular Lesions in Virus-Related Chronic Liver Disease.

*AJR*, 2006, 187: 454.

Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A,



Yamoo K, Nagase M, Ishii H, Nakachi K, Ueno H, Ikeda M, Morizane C, Horikawa Y, Mizuno N. Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer.

*Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36:552.

Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishi H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N.

Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: The impact of a cytidine deaminase polymorphism.

*J Clin Oncol*, (in press).

Kondo S, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Morizane C.

Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma.

*Int J Clin Oncol*, 2006, 11:407.

Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M, Imai A, Fujimoto N, Ikeda H.

Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.

*Anticancer Res*, 2006, 26:3755.

Takayasu K, Mizuguchi Y, Muramatsu Y, Okusaka T, Takayama T, Sakamoto M.

Natural outcome of hypovascular nodular lesion of chronic liver disease studied by follow-up CT: analysis of factors affecting malignant transformation.

*Radiology*, (in press).

本田一文、逢坂由昭、土田明彦、青木達哉、山田哲司

放射線感受性 - 血清ペプチドプロファイルを用いた食道がん術前化学放射線療法奏効性予測の可能性

別冊医学のあゆみ 2006, 341.

本田一文、下重美紀、山田哲司

血液試料の最適な調整法と解析  
バイオテクノロジージャーナル  
2006, 3-4:149.

本田一文、山田哲司

腫瘍マーカーと包括的プロテオーム解析:

ペプチドの包括的プロファイリングによる非侵襲的腫瘍マーカー開発

分子呼吸器病 2006 10:133.

本田一文、尾野雅哉、下重美紀、山田哲司

‘睥癌’早期発見の新技術

日本臨床 2006 64:1745.

本田一文、山田哲司

ゲノム・プロテオーム情報を利用した  
薬剤感受性・副作用予測  
臨床と研究 2006 83:1270.

尾野雅哉、本田一文、山田哲司

バイオテクノロジーのがん検診への  
応用とその将来性  
公衆衛生 (印刷中)

山田哲司、本田一文

プロテオミクス解析による膵臓が  
んの血漿マーカーの開発  
ファルマシア (印刷中)

尾野雅哉、本田一文、山田哲司

腫瘍マーカー  
クリニカルプラクティス (印刷  
中)

近藤格

疾患プロテオミクスと蛍光ディフ  
レンシャル二次元電気泳動  
生物物理化学 2006, 155.

近藤格、廣橋説雄

がんのプロテオミクス  
新臨床腫瘍学 2006, 83.

近藤格

二次元電気泳動法と質量分析のため  
の組織試料の調製法  
バイオテクノロジージャーナル2006,  
6:153.

西村俊秀、加藤治文

疾患のプロテオーム解析  
臨床化学2006, 35:5.

小泉大、佐田尚宏、永井秀雄

膵癌の腫瘍マーカー  
Surgery Frontier (in press).

粕谷和彦、土田明彦、青木達哉

抗体エンジニアリング  
東京医科大学雑誌 2006, 64:222.

土田明彦、長江逸郎、齋藤 準、池田

隆久、田辺好英、高橋総司、青木達哉、  
糸井隆夫

膵・胆管合流異常における胆道発癌の  
予防. 臨床消化器内科 2006, 21:705.

須藤日出男、高木 融、片柳 創、星

野澄人、須田 健、日比康太、伊藤一

成、土田明彦、青木達哉  
胃がん骨転移  
癌と化学療法 2006, 33:1058.

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森

実千種  
膵癌診断の進歩ー内科の立場から

ー  
消化器病学会雑誌 2006, 103:391.

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森

実千種  
膵癌 TS-1 単剤治療について.

癌と化学療法 2006, 33:207.

奥坂拓志

ゲムシタピンと S-1 の併用療法  
薬事日報 2006, 10266:4.

奥坂拓志

胆道系がん  
新臨床腫瘍学 2006, 451.

上野秀樹、奥坂拓志

6. 切除不能膵癌の治療. (3) 化学療法.  
コンセンサス癌治療 2006, 5:40.

上野秀樹、奥坂拓志

進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略  
特集 I 進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略  
消化器科 2006, 42:146.

上野秀樹、奥坂拓志

切除不能膵がんの化学療法の現状と今後の課題  
血液・腫瘍科 2006, 53:436.

池田公史、名嶋弥菜、森実千種、上野秀樹、奥坂拓志

胆道癌症例と緩和医療. B. 胆道癌.  
IX. 胆道癌治療における QOL. 膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究動向—.  
日本臨床 2006, 64(suppl 1):565.

池田公史、奥坂拓志

53. 肝細胞癌. Common Disease インストラクション・マニュアル—患者

に何をどう説明するか—

*Medicina* 2006, 43:203.

森実千種、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史

5-FU系. B. 胆道癌. VII. 胆道癌の治療. 4. 進行・再発胆道癌の治療. 膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究動向—.  
日本臨床 2006, 64(suppl 1):529.

名嶋弥菜、奥坂拓志

腫瘍マーカーによる診断. B. 胆道癌. III. 胆道癌の病理. 膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究動向—.  
日本臨床 2006, 64(suppl 1):419.

池田公史、森実千種、上野秀樹、奥坂拓志

肝外転移を有する FMP 療法の治療成績と効果. 特集 II 「進行肝癌の治療最前線」. 消化器科 (印刷中)

Huang L, Shitashige M, Satow R, Honda K, Ono M, Yun J, Tomida A, Tsuruo T, Hirohashi S, Yamada T. Functional Interaction of DNA Topoisomerase II $\alpha$  with the  $\beta$ -Catenin and T-Cell Factor-4 Complex  
*Gastroenterology*. 133(5):1569-78, 2007.

Shitashige M, Satow R, Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T.



Increased susceptibility of Sf1(+/-) mice to azoxymethane-induced colon tumorigenesis.

*Cancer Sci.* 98(12):1862-7, 2007.

Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, Kita T, Takano M, Tamai S, Inazawa J, Yamada T, Matsubara O.

Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type.

*Mod Pathol.* [in press]

Ota Y, Takagi Y, Osaka Y, Shinohara M, Hoshino S, Tsuchida A, Aoki T, Honda K, Yamada T.

Usefulness of serum protein profiling for prediction of preoperative chemoradiosensitivity of esophageal cancer.

*Oncol Rep.* 18(3):653-7, 2007.

Kikuchi S, Honda K, Handa Y, Kato H, Yamashita K, Umaki T, Shitashige M, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Hirohashi S, Yamada T.

Serum albumin-associated peptides of patients with uterine endometrial cancer.

*Cancer Sci.* 98(6):822-9, 2007.

下重美紀、本田一文、尾野雅哉、山

田哲司

プロテオミクスによる発現蛋白の解析 -疾患関連蛋白の同定-  
分子消化器病 4(3):201-207, 2007.

佐藤礼子、山田哲司

エキソソームを用いた癌特異的  
スプライシングバリエーションの探索  
バイオテクノロジージャーナル  
7(3):302-306, 2007.

山田哲司

ゲノミクス、プロテオミクスの立場から

ゲノム医学 7(2):121-124, 2007.

山田哲司

プロテオーム解析によるがん診断法の開発

日本医事新報 4329:89, 2007.

本田一文、山田哲司

がん転移・浸潤に対するアクチン結合タンパク質アクチニン-4の生物学的機能

生化学 79(7):643-654, 2007.

山田哲司

バイオマーカーの探索の現状と展開

細胞工学 26(9):1006-1008, 2007.

本田一文、尾野雅哉、下重美紀、山田哲司

質量分析を用いた血清・血漿プロテオーム解析による癌診断マーカー

開発法

細胞工学別冊 97-103, 2007.

本田一文、尾野雅哉、山田哲司

血漿・血清がん診断法、新たな検診方法はあるのか。－血漿ペプチドプロファイルによる難治がん患者検出の可能性－

呼吸器コモンディジーズ 肺がんのすべて [印刷中]

尾野雅哉、山田哲司

プロテオーム・糖鎖解析技術を活用した大規模解析による診断の現況  
実験医学増刊 25(17):2714-22, 2007.

本田一文、山田哲司

ダイレクトタンパク質プロファイルによる膵癌血漿診断への応用  
実験医学増刊 25(17):2732-8, 2007.

山田哲司

ゲノム・プロテオーム研究の成果  
*Pharma Medica*. [印刷中]

Katoh H, Ojima H, Kokubu A, Saito S, Kondo T, Kosuge T, Hosoda F, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Shibata T.

Genetically distinct and clinically relevant classification of hepatocellular carcinoma: putative therapeutic targets.

*Gastroenterology*. 133(5):1475-86, 2007.

Yokoo H, Kondo T, Okano T, Nakanishi K, Sakamoto M, Kosuge T, Todo S, Hirohashi S.

Protein expression associated with early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery.

*Cancer Sci*. 98(5):665-73, 2007.

Kakisaka T, Kondo T, Okano T, Fujii K, Honda K, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Yamada T, Kato H, Nishimura T, Todo S, Hirohashi S.

Plasma proteomics of pancreatic cancer patients by multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE): up-regulation of leucine-rich alpha-2-glycoprotein in pancreatic cancer.

*J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 852(1-2):257-67, 2007.

近藤格

癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー開発の現状と将来の展望

細胞工学 26(9):1039-1044, 2007.

Marko-Varga G, Ogiwara A, Nishimura T, Kawamura T, Fujii

K, Kawakami T, Kyono Y, Tu HK, Anyoji H, Kanazawa M, Akimoto S, Hirano T, Tsuboi M, Nishio K, Hada S, Jiang H, Fukuoka M, Nakata K, Nishiwaki Y, Kunito H, Peers IS, Harbron CG, South MC, Higebottam T, Nyberg F, Kudoh S, Kato H.

Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer.

*J Proteome Res.* 6(8):2925-35, 2007.

Okusaka T, Ito Y, Furuse J, Yamada S, Ishii H, Shibuya K, Ioka T, Shinchi H.

Current status of chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer in Japan.

*Int J Clin Oncol.* [in press]

Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Iwasa S, Hagihara A, Kojima Y.

Hepatic arterial infusion chemotherapy with epirubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis.

*Oncology.* [in press]

Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N,

Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T.

A Multi-center Retrospective Analysis of Survival Benefits of Chemotherapy for

Unresectable Biliary Tract Cancer.

*Jpn J Clin Oncol.* 2007 Oct 17; [Epub ahead of print]

Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Okusaka T, Arai Y, Takayasu K.

Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma.

*Ann Surg Oncol.* 14(8):2337-47, 2007.

Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C, Ogura T, Hagihara A, Tanaka T.

Phase II study of combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer.

*Jpn J Clin Oncol.* 37(7):515-20, 2007.

Hamaguchi T, Kato K, Yasui H, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Muro K, Yamada Y, Okusaka T.



Shirao K, Shimada Y, Nakahama H, Matsumura Y.

A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation.

*Br J Cancer.* 16;97(2):170-6, 2007.

Ikeda M, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Kagami Y, Ikeda H.

A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.

*Br J Cancer.* 4;96(11):1650-5, 2007.

Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Ogura T, Hagihara A, Iwasa S.

A phase II trial of transcatheter arterial infusion chemotherapy with an epirubicin-Lipiodol emulsion for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial embolization.

*Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 May 31; [Epub ahead of print]

Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H.

A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer.

*Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 May 23; [Epub ahead of print]

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種

胆道癌・膵癌

コンセンサス癌治療 特集/コンセンサス術後補助療法.  
6(2):76-81, 2007.

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種

肝・胆・膵癌. III.膵臓癌 I.

癌と化学療法 34(10):1568-1571, 2007.

上野秀樹、奥坂拓志

消化器系の癌：胆道癌に対する化学療法. がん診療の最前線  
最新医学 62:690-698, 2007.

上野秀樹、奥坂拓志

セカンドオピニオン実践ガイド：II. 各論－腫瘍疾患の病期・病態別治療法－膵癌. *Medical Practice.* 24:156-162, 2007.

上野秀樹、奥坂拓志

進行膵癌に対する全身化学療法は？ 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス. ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック 跡見 裕、上村直実、白鳥敬子、

正木尚彦、編集。東京（文光堂）  
pp294-296, 2007.

森実千種、奥坂拓志、小菅智男  
膵癌の化学療法  
外科治療 97(3):285-291, 2007.

萩原淳司、森実千種、池田公史、上  
野秀樹、奥坂拓志  
黄疸の症状緩和  
緩和医療学 9(3):81-84, 2007

伊藤芳紀、奥坂拓志、上野秀樹、池  
田公史、森実千種、馬屋原 博、加  
賀美芳和、角 美奈子、今井 敦、  
池田 恢  
局所進行膵癌に対する化学療法－  
5-FU 系抗癌剤との併用－。特集 肝  
胆膵の癌に対する放射線療法  
胆と膵 [印刷中]

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森  
実千種  
膵癌化学療法：現状と今後の展開  
*Cancer Treatment Navigator*. メ  
ディカルレビュー社、東京。[印刷  
中]

奥坂拓志  
8. 治療法 わが国における膵がん  
の臨床試験  
インフォームドコンセントのため  
の図解シリーズ 膵がん 改訂版  
(船越顯博編集)  
医薬ジャーナル社 [印刷中]

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森  
実千種  
肝・胆・膵癌。III. 膵臓癌 I  
癌と化学療法 34(10), 2007. [印刷  
中]

伊藤由理子、森実千種、奥坂拓志  
消化器がん化学療法のキードラッ  
グ (7) gemcitabine  
消化器癌化学療法 2008. [印刷中]

伊藤由理子、奥坂拓志、上野秀樹  
膵癌に対する新規抗がん剤の展望  
胆と膵 2007. [印刷中]

岩佐 悟、奥坂拓志  
切除不能膵癌の化学療法。外科医に  
必要ながん化学療法 B. がん化学療  
法の実際 5. 膵癌  
外科治療 2007. [印刷中]

Satoh M, Yasunami Y, Matsuoka  
N, Nakano M, Itoh T, Nitta T,  
Anzai K, Ono J, Taniguchi M,  
Ikeda S.  
Successful islet transplantation to  
two recipients from a single donor  
by targeting proinflammatory  
cytokines in mice.  
*Transplantation*. 83(8):1085-92,  
2007.

Tao H, Shinmura K, Suzuki M,  
Kono S, Mibu R, Tanaka M,  
Kakeji Y, Maehara Y, Okumura T,  
Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y,

Maekawa T, Takenaka T, Ichimiya H, Imaizumi N, Sugiura H.

Association between genetic polymorphisms of the base excision repair gene *MUTYH* and increased colorectal cancer risk in a Japanese population.  
*Cancer Sci.* [in press]

Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, Tanaka S, Itoh M.

Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy.

*World J Gastroenterol.* 13(14):2066-71, 2007.

Itoi T, Sofuni A, Fukushima N, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Moriyasu F, Tsuchida A, Kasuya K.

Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas.

*J Gastroenterol.* 42(5):389-94, 2007.

Nakamura Y, Yi SQ, Terayama H, Naito M, Li J, Moriyama H, Tsuchida A, Itoh M.

Sequential histopathology of pancreatic tissues in aly/aly mice.

*Cells Tissues Organs.* 186(3):204-9, 2007.

Enomoto M, Tsuchida A, Miyazawa K, Yokoyama T, Kawakita H, Tokita H, Naito M, Ihoh M, Ohyashiki K, Aoki T.

Vitamin K2-induced cell growth inhibition via autophagy formation in cholangiocellular carcinoma cell lines.

*Int J Mol Med.* [in press]

永川裕一、土田明彦、小澤 隆、粕谷和彦、斉藤 準、池田隆久、青木利明、青木達哉

尾側膵切除における切離方法と膵液瘻の検討

日本外科系連合学会誌 32(4):622-6, 2007.

石崎哲央、安倍知見、小柳泰久、勝又健次、和田建彦、土田明彦、青木達哉

mFOLFOX6の肝障害により肝不全に陥った大腸癌肝転移切除の1例癌と化学療法 34(6):945-8, 2007.

榎原克典、土田明彦、青木達哉  
移植免疫寛容における Ras 経路の関与

東京医科大学雑誌 65(2):100-5, 2007.