

201119045A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した  
多施設共同研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 上野 秀樹

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した  
多施設共同研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 上野 秀樹

平成 24 (2012) 年 5 月

## 目 次

I.総括研究報告書 膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した 多施設共同研究	1
II.研究成果の刊行に関する一覧表	9
III.研究成果の刊行物・別刷	19

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した多施設共同研究

研究代表者 上野 秀樹 国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

切除可能膵がんに対する有効な補助療法の確立を目的として多施設共同の臨床試験を計画した。本年度は「膵がん切除患者を対象としたゲムシタビンとS-1の併用療法（GS療法）をゲムシタビン単独療法と比較する術後補助化学療法のランダム化第III相試験」を多施設共同で計画・実施した。2010年11月に開始した症例登録は順調に進み、2012年度中に目標症例の300例に到達する予定である。

研究分担者

松 山 裕	東京大学大学院医学系 研究科准教授
斎浦 明夫	がん研有明病院部長
高橋進一郎	国立がん研究センター 東病院医長
山上 裕 機	和歌山県立医科大学教授
杉山 政 則	杏林大学医学部教授
馬場 秀 夫	熊本大学医学部教授
中郡 聡 夫	東海大学医学部教授
田中 雅 夫	九州大学大学院医学 研究院教授
竹田 伸	名古屋大学大学院医学系 研究科講師
具 英 成	神戸大学大学院医学系 研究科教授
中森 正 二	大阪医療センター統括 診療部長
森永聡一郎	神奈川県立がんセンター 部長
山本 順 司	防衛医科大学校教授
奈良 聡	国立がん研究センター 中央病院医員

A. 研究目的

代表的な難治がんのひとつである膵がんは、死亡数が年々増加しており、有効な治療法を確立することはがん対策における重要な課題である。診断法の進歩により、切除可能な段階で発見される症例は増加しつつあるが、治療成績は未だに不良である。進行膵癌に対しては、ゲムシタビン（GEM）が標準治療として確立した。しかし、補助療法についてはエビデンスが乏しく、標準的な治療法は確立していなかった。近年大規模なランダム化比較試験（RCT）が膵癌切除例に対しても行われるようになり、海外から術後補助療法に関する3つの臨床試験（ESPAC-1およびCONKO-001, ESPAC-3）が報告され、GEM単剤による化学療法が、標準補助療法として位置づけられるに至った。しかし、膵癌切除例の予後は未だに不良であり、さらなる治療の開発が切望されている。本研究グループ（JSAP）は、膵癌切除例に対する補助療法の開発研究と多施設共同試験の環境整備を1992年から継続的に行っており、現在までに2つのRCTを

実施・報告してきた。特に術後GEMの意義を検証したJSAP-02は、CONKO-001にて示された補助GEMの有用性をアジア人にも再現したRCTとして高い評価を受け、わが国における標準治療の確立に貢献した。現在は、より優れた補助療法を開発するために、わが国で開発されたティーエスワン(S-1)とGEMとの併用療法(GS療法)に取り組んでいる。まず、補助GS療法の安全性と推奨用量を調べることを目的とした第1/2相試験(JSAP-03)を行った。JSAP-03の登録は順調に進み、第3相試験におけるGS療法の推奨用量が決定された。これを踏まえ、補助GS療法の補助GEMに対する優越性を検証するためのRCT(JSAP-04)を計画した。GS療法は次世代の標準治療になる可能性を秘めた治療であるが、補助療法に関してはほとんど情報が無い。JSAP-04は独創性の高い意義のある研究である。

## B. 研究方法

### 研究方法

本研究(JSAP-04)は膵癌切除例を対象とした補助化学療法に関する多施設共同RCTである。主要な目的は、新規治療である補助GS療法の優越性を現在の標準治療である補助GEM療法を対照として検証することである。試験の概要は以下の通りである。

1) 表題：膵がん切除患者を対象としたゲムシタビンとS-1の併用療法(GS療法)をゲムシタビン単独療法と比較する術後補助化学療法のランダム化第III相試験

2) 評価項目

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoints：無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

3) 対象

切除手術後10週以内の浸潤性膵管がん患者で、肉眼的治癒切除が得られて

おり、明らかな再発を認めず、主要臓器の機能が十分に保持されている。

4) 試験デザイン

術後補助化学療法の種類によるランダム化比較試験

調整因子：根治度、リンパ節転移の有無、施設

試験治療：GS療法

ゲムシタビン：800mg/m<sup>2</sup> day1、S-1：65mg/m<sup>2</sup> day1-7

2週1コース、6ヶ月間

対照治療：ゲムシタビン単独療法

ゲムシタビン：1,000mg/m<sup>2</sup> day1、8、15

4週1コース、6ヶ月間

5) 予定登録数と研究期間

予定登録数：300人

症例登録参加施設：43施設

登録期間：3年

追跡期間：登録終了後2年

6) 研究組織：

本研究は、「厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業」の支援を受けて、膵がんの補助療法の開発を行っている多施設共同グループ：Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP)により行われる。

試験実施施設：

東北大学、栃木県立がんセンター、筑波大学、埼玉県立がんセンター、千葉大学、千葉県がんセンター、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、癌研有明病院、東京女子医科大学、杏林大学、帝京大学、防衛医科大学校、東海大学、横浜市立大学、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、名古屋大学、愛知県がんセンター中央、三重大学、和歌山県立医科大学、大阪大学、国立病院機構大阪医療センター、関西労災病院、京都大学、京都府立医科大学、兵庫医科

大学、神戸大学、広島大学、国立病院機構四国がんセンター、徳島大学、香川大学、九州大学、産業医科大学、北九州市立医療センター、国立病院機構九州がんセンター、熊本大学、宮崎大学、佐賀県立病院好生館、東京医科大学、日本医科大学、川崎医科大学、呉医療センター・中国がんセンター

#### C. 研究結果

2010年度中に研究実施計画書を策定し、国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認を受けた後、各施設倫理審査委員会への承認申請をおこなった。2010年11月に開始した症例登録は順調に進み、2012年度中に目標症例の300例に到達する予定である。

#### D. 考察

切除可能膵がんに対する術後補助療法については、ゲムシタビン単剤による化学療法が実質的な標準治療として扱われるようになった。しかし、補助療法による全生存期間の延長効果はわずかであり、より効果の高い治療法が望まれている。2006年8月に膵がんに対する保険適応が認可されたS-1は数少ない化学療法剤のひとつとして期待を持たれており、非切除膵がん症例での臨床試験が進められている。そこで、ゲムシタビン単剤の化学療法よりも高い効果を期待して、ゲムシタビンとS-1の併用化学療法（GS療法）についてゲムシタビン単剤による補助化学療法と比較する第Ⅲ相臨床試験を計画し、開始した。膵臓外科の領域では、化学療法の臨床試験に精通した施設は限られているため、こうした取り組みを全国規模の多施設共同研究として行なうことは、がん医療の均てん化にも資するものと考えている。

#### E. 結論

膵がんの補助療法に関して、GS療法の有用性をゲムシタビン単剤療法に対して検証するための第Ⅲ相試験を実施した。目標症例到達は目前であり、今後の成果が期待される。

#### F. 健康危険情報

本研究で行った臨床試験における有害事象の発生はこれまでのところ許容範囲内であった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 外国語論文

- 1) Kaida M, Ueno H, et al. Phase 1 trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother* 34:92-9, 2011.
- 2) Kosuge T, Ueno H, et al. Postoperative adjuvant therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:792-6, 2011.
- 3) Morizane C, Ueno H, et al. Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:957-64, 2012.
- 4) Ueno H, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41:953-8, 2011.
- 5) Morizane C, Ueno H, et al. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 40:415-21, 2011.
- 6) Aoki T, Matsuyama Y, et al. Convergence process of volumetric liver regeneration after living-donor hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 15:1594-601, 2011.
- 7) Eguchi S, Matsuyama Y, et al; the Liver Cancer Study Group of Japan. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 98: 552-7, 2011.
- 8) Higashi T, Matsuyama Y, et al. Sobue T; the Liver Cancer Study Group o

- f Japan. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. *Hepatology Research* 41:1208-15, 2011.
- 9) Isayama H, Matsuyama Y, et al. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-TEST): Covered wallstent versus doublelayer stent. *Digestive Endoscopy* 23:310-315, 2011.
  - 10) Saiura A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am J Surg.* 201 :203-208, 2011.
  - 11) Kawashima M, Takahashi S, et al. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79:1479-86, 2011.
  - 12) Kobayashi S, Takahashi S, et al. Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:559-66, 2011.
  - 13) Nakajima K, Takahashi S, et al. Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Simultaneous Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastasis.[Epub ahead of print]. *J Gastrointest Surg.*, 2011.
  - 14) Shirakawa H, Takahashi S, et al. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. [Epub ahead of print]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2011.
  - 15) Takahashi S, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:567-74, 2011.
  - 16) Kawai M, Yamaue H, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 253:495-501, 2011.
  - 17) Hirono S, Yamaue H, et al. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 255:517-522, 2012.
  - 18) Ieda J, Yamaue H, et al. Re-expression of CEACAM1 long cytoplasmic domain isoform is associated with invasion and migration of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 129:1351-1361, 2011.
  - 19) Iida T, Yamaue H, et al. Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncol Rep.* 25:1271-1277, 2011.
  - 20) Katsuda M, Yamaue H, et al. Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs. *Int J Oncol.* 39:1295-1302, 2011.
  - 21) Kawai M, Yamaue H, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:601-608, 2011.
  - 22) Kawai M, Yamaue H. Pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the clinical impact of a new surgical procedure; pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy.[Epub ahead of print]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2011.
  - 23) Kiriyama S, Yamaue H, et al. Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival. *Ann Surg.* 254:984-991, 2011.
  - 24) Kiyotani K, Yamaue H, et al. A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy. [Epub ahead of print]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012.
  - 25) Matsuda K, Yamaue H, et al. Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Surgery.* 151:238-44, 2012.

- 26) Miura K, Yamaue H, et al. S-1 as a core anticancer fluoropyrimidine agent. [Epub ahead of print]. *Expert Opin Drug Deliv.*, 2012.
- 27) Miyazawa M, Yamaue H, et al. Dendritic cells adenovirally-transduced with full-length mesothelin cDNA elicit mesothelin-specific cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines in vitro. *Cancer Lett.* 305:32-39, 2011.
- 28) Shimizu A, Yamaue H, et al. Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. [Epub ahead of print]. *Cancer Sci* : 2012.
- 29) Shimizu A, Yamaue H, et al. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 15:1401-1410, 2011.
- 30) Tani M, Yamaue H, et al. Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 151:183-191, 2012.
- 31) Uchiyama K, Yamaue H, et al. Combined intraoperative use of contrast-enhanced ultrasonography imaging using a sonazoid and fluorescence navigation system with indocyanine green during anatomical hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 396:1101-7, 2011.
- 32) Ueno M, Yamaue H, et al. Adjuvant chemolipiodolization reduces early recurrence derived from intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 18:3624-3631, 2011.
- 33) Wang L, Yamaue H, et al. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res.* 22:208-219, 2012.
- 34) Yamaue H, et al. Pancreatic dissection in the procedure of pancreaticoduodenectomy (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 19:95-99, 2012.
- 35) uruhashi S, Baba H, et al. No donor and MEK inhibitor synergistically inhibit proliferation and invasion of cancer cells. *Int J Oncol* 40: 807-815, 2012.
- 36) Hashimoto D, Baba H, et al. Prediction of operative morbidity after pancreatic resection. (in press). *Hepato gastroenterol* , 2012.
- 37) Hayashi H, Baba H, et al. Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy via TGF- $\beta$ 1 activation in mice. (in press). *Hepatology* : 2012.
- 38) Ishimoto T, Baba H, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xct subunit of system xc and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19:387-400, 2011.
- 39) Iwagami S, Baba H, et al. Pyrosequencing assay to measure LINE-1 methylation level in esophageal squamous cell carcinoma. (in press) *Ann Surg Oncol* : 2012.
- 40) Nakahara O, Baba H, et al. Carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: loss of miRNA-101 promotes overexpression of histone methyltransferase EZH2. (in press). *Ann Surg Oncol* : 2012.
- 41) Okabe H, Baba H, et al. Hepatic stellate cells accelerate the malignant behavior of cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:1175-84, 2011.
- 42) Hirashima K, Baba H, et al. Aberrant activation of the mTOR pathway and anti-tumor effect of everolimus on esophageal squamous cell carcinoma. (in press). *Br J Cancer* : 2012.
- 43) Imai K, Baba H, et al. Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 104:300-307, 2011.
- 44) Takamori H, Baba H, et al. Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18:1110-5, 2011.
- 45) Kobayashi S, Nakagohri T, et al. Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:559-66, 2011.
- 46) Yamaguchi K, Nakagohri T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 40:571-580, 2011.



- 47) Fujita H, Tanaka M, et al. High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *International Journal of Oncology* 38:629-641, 2011.
- 48) Kayashima T, Tanaka M, et al. Insig2 is overexpressed in pancreatic cancer and its expression is induced by hypoxia. *Cancer Sci* 102:1137-1143, 2011.
- 49) Kitaura Y, Tanaka M, et al. Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 Contributes to the Invasiveness of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells Through the Regulation of CD24 Expression. *Pancreas* 40:1034-1042, 2011.
- 50) Kurata N, Tanaka M, et al. Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells by quantifying the expression levels of genes associated with the metabolism of gemcitabine and 5-fluorouracil. *Int J Oncol* 39:473-482, 2011.
- 51) Tsutsumi K, Tanaka M, et al. Claudin-4 Expression Predicts Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. In press 2011. *Ann Surg Oncol.* ;, 2011.
- 52) Matsubara J, Tanaka M, et al. Reduced plasma level of CXCL chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:160-171, 2011.
- 53) Nakata K, Tanaka M, et al. Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas* 40:581-587, 2011.
- 54) Ohtsuka T, Tanaka M, et al. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. In press 2011. *Am J Surg* : 2011.
- 55) Ohuchida K, Tanaka M, et al. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18:2381-2387, 2011.
- 56) Takamori H, Tanaka M, et al. Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18:1110-5, 2011.
- 57) Yamaguchi K, Tanaka M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 40:571-580, 2011.
- 58) Yamaguchi K, Tanaka M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 40:571-580, 2011.
- 59) Yasui T, Tanaka M, et al. Adenoviral therapy is more effective in gemcitabine-resistant pancreatic cancer than in gemcitabine-sensitive cells. *Anticancer Res* 31:1279-1288, 2011.
- 60) Fujii T, Takeda S, et al. Comparison of pancreatic head resection with segmental duodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms of the pancreatic head. *Pancreas* 40:1258-1263, 2011.
- 61) Nakao A, Takeda S, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 255:103-108, 2012.
- 62) Sahin TT, Takeda S, et al. Prognostic implications of lymph node metastases in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Pancreas* 40:1029-1033, 2011.
- 63) Fujii T, Takeda S, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 19:176-183, 2012.
- 64) Komatsu S, Ku Y, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 117: 4890-4904, 2011.
- 65) Komatsu S, Ku Y, et al. Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 98: 558-564, 2011.
- 66) Matsumoto I, Ku Y, et al. A focal mass-forming autoimmune pancreatitis

mimicking pancreatic cancer with obstruction of the main pancreatic duct. J Gastrointest Surg 15: 2296-2298, 2011.

- 67) Matsumoto I, Ku Y, et al. An extremely rare portal annular pancreas for pancreaticoduodenectomy with a special note on the pancreatic duct management in the dorsal pancreas. [Epub ahead of print]. Surgery, 2011.
  - 68) Ikura Y, Nakamori S, et al. Mita E, Nakamori S. Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress. Pathology 43:167-168, 2011.
  - 69) Kubota M, Nakamori S, et al. Xenon-inhalation computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor. [Epub ahead of print] Dig Dis Sci, 2011.
  - 70) Masuda H, Nakamori S, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 67: 911-917, 2011.
  - 71) Ogawa H, Nakamori S, et al. Isolated pancreatic metastasis from uterine cervical cancer: a case report. Pancreas 40: 797-798, 2011.
  - 72) Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kishi Y, Kosuge T, et al. Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: Evidence from 570 hepatectomies. Surgery. 2012 Jan 11.
  - 73) Nara S, Oguro S, Hata S, Kishi Y, Esaki M, Shimada K, et al. Total Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection for a Pancreatic Adenocarcinoma Involving both the Gastroduodenal Artery and the Celiac Artery. Hepatogastroenterology. 2011 Dec 6;59(117).
- 日本語論文
- 1) 山口智宏, 上野秀樹, 他. 【外科医のための最新癌薬物療法】(I章)臓器別薬物療法 膵癌 進行・再発(切除不能を含む)治療. 臨床外科 66:225-230, 2011.
  - 2) 上野秀樹, 他. 【膵腫瘍:診断と治療の進歩】トピックス 膵癌 内科治療の進歩. 日本内科学会雑誌 101:29-36, 2012.
  - 3) 谷山智子, 上野秀樹, 他. 【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】膵がん かかりつけ医から専門医への質問 切除不能膵がんに対して、どのような治療があるのでしょうか? 治療 93:942-944, 2011.
  - 4) 坂本康成, 上野秀樹, 他. 【胆・膵疾患診療の最前線 新しいガイドラインによる有用な実地診療】治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために 膵胆道癌化学療法の最前線. Medical Practice 29:140-144, 2012.
  - 5) 海野倫明, 上野秀樹, 他. 膵癌に対する術前術後補助療法の現状と今後の展望. 日本消化器病学会雑誌 108:1676-1695, 2011.
  - 6) 笹木有佑, 上野秀樹, 他. 【膵癌治療の新展開 ; タルセバ・ジェムザール・TS-1】FOLFIRINOX -初めて第III相臨床試験で効果が認められたジェムザールを含まない膵癌治療レジメン-. 肝胆膵 64:247-252, 2012.
  - 7) 上野秀樹, 他. 膵癌の診断と治療2011~2013】切除不能膵癌の治療 化学療法. コンセンサス癌治療 10:154-158, 2011.
  - 8) 上野秀樹, 他. 膵がんでの臨床試験デザイン】抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント. 抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント. 技術情報協会 :27-35, 2011.
  - 9) 上野秀樹, 他. 【膵癌診療の最新トピックス】膵癌の化学療法・化学放射線療法. 癌と化学療法 39:357-363, 2012.
  - 10) 大塚大河, 上野秀樹, 他. 膵癌対策最前線(第10回)(最終回) 膵癌術後補助療法. Frontiers in Gastroenterology 16:39-46, 2011.
  - 11) 大塚大河, 上野秀樹, 他. 【膵癌up-to-date】進行膵癌に対する分子標的治療・ワクチン療法. 臨床消化器内科 26:109-116, 2011.
  - 12) 大塚大河, 上野秀樹, 他. 【切除不能膵癌に対する集中的治療】切除不能・再発膵癌に対する化学療法. 消化器外科 33:1839-1849, 2011.
  - 13) 兵頭一之介, 上野秀樹, 他. 膵癌化

- 学療法の標準的治療を検証する—JA  
CCRO PC-01, GEST試験の結果をどう  
捉えるか—。膵・胆道癌FRONTIER 2  
:4-11, 2012.
- 14) 高橋進一郎, 他. “予後, 再発部位,  
術後補助化学療法の効果  
—Borderline Resectable 膵癌と切  
除可能膵癌の比較—”. 胆と膵 32:  
641-645, 2011.
- 15) 細川 勇一, 高橋進一郎, 他 (症例  
報告) 術後7年無再発生存中の胆管癌  
と膵癌の同時性重複癌の1例. 日本  
消化器外科学会雑誌 44:428-434, 2  
011.
- 16) 門田 一晃, 高橋進一郎, 他. (症例  
報告) 胆嚢転移を来した原発性肝細  
胞癌の1切除例. 日本消化器外科学  
会雑誌 44:259-265, 2011.
- 17) 門田一晃, 高橋進一郎, 他. 術後早  
期に再発をきたし死亡した膵腺扁平  
上皮癌の1例. 臨床外科 66:845-84  
9, 2011.
- 18) 檜垣栄治, 高橋進一郎, 他. 腎細胞癌  
術後に17個の膵内転移をきたし膵全  
摘術にて切除しえた1例. 膵臓 26  
:517-523, 2011.
- 19) 山上裕機. 膵癌治療の新しい展開—  
集学的治療におけるがんペプチドワ  
クチン療法への役割—. 日本消化器病  
学会誌. 108:1639-1645, 2011.
- 20) 松本逸平, 具 英成, 他. 特集: 膵癌  
診療と研究の最先端  
粒子線治療を用いた新しい膵癌治療  
戦略. 胆と膵 32:869-874, 2011.
- 21) 山下公太郎, 中森正二, 他. 胃癌治療  
切除後の腹部大動脈周囲のリンパ節  
再発に対する外科切除の意義. 日本  
外科系連合学会誌 36:764-769, 201  
1.
- 22) 松野裕旨, 中森正二, 他. RFAおよび  
放射線治療により長期生存している  
胃癌肝転移の1例. 癌と化学療法 3  
8:1957-1959, 2011.
- 23) 中森正二. 非特異的腫瘍マーカーの  
意義と臨床応用. 成人病と生活習慣  
病 41:741-743, 2011.
- 24) 中森正二, 他. 切除不能進行・再発膵  
癌におけるUFT先行投与Gemcitabine  
併用化学療法の多施設共同第II相臨  
床試験. 癌と化学療法 38:789-792,  
2011.
- 25) 中森正二, 他. 胆道がん手術—切除適  
応となるのはどこまでか? 臨床腫  
瘍プラクティス 7:370-373, 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kaida M, <u>Ueno H</u> , et al	Phase 1 trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer.	J Immunother	34	92-99	2011
Kosuge T, <u>Ueno H</u>	Postoperative adjuvant therapy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18	792-796	2011
Morizane , <u>Ueno H</u> , et al	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol	69	957-964	2011
<u>Ueno H</u> , Okusaka T, et al	Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer.	Jpn J Clin Oncol	41	953-958	2011
Morizane C, <u>Ueno H</u> , et al	Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.	Pancreas	40	415-421	2011
Aoki T, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Convergence process of volumetric liver regeneration after living-donor hepatectomy.	Journal of Gastrointestinal Surgery	15	1594-601	2011
Eguchi S, <u>Matsuyama Y</u> , et al.; the Liver Cancer Study Group of Japan.	Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma.	British Journal of Surgery	98	552-557	2011
Higashi T, <u>Matsuyama Y</u> , et al.; the Liver Cancer Study Group of Japan.	Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry.	Hepatology Research	41	1208-1215	2011
Isayama H, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-TEST): Covered wallstent versus doublelayer stent.	Digestive Endoscopy	23	310-315	2011
Wang L, <u>Saiura A</u> , et al.	Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency.	Genome Res.	22	208-219	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kawashima M, <u>Takahashi S</u> , et al .	Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	79	1479-1486	2011
Kobayashi S, <u>Takahashi S</u> , et al.	Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18	559-566	2011
<u>Takahashi S</u> , et al.	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18	567-574	2011
Shirakawa H, <u>Takahashi S</u> , et al.	Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	19	249-258	2012
Nakajima K, <u>Takahashi S</u> , et al.	Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Simultaneous Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastasis.	J Gastrointest Surg.	16	821-827	2012
Kawai M, <u>Yamaue H</u> , et al.	Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy.	Ann Surg.	253	495-501	2011
Ieda J, <u>Yamaue H</u> , et al.	Re-expression of CEACAM1 long cytoplasmic domain isoform is associated with invasion and migration of colorectal cancer.	Int J Cancer.	129	1351-1361	2011
Iida T, <u>Yamaue H</u> , et al.	Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer.	Oncol Rep.	25	1271-1277	2011
Katsuda M, <u>Yamaue H</u> , et al.	Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs.	Int J Oncol.	39	1295-1302	2011
Kawai M, <u>Yamaue H</u> , et al.	Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	J HepatobiliaryPancreat Sci.	18	601-608	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kawai M, <u>Yamaue H.</u>	Pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the clinical impact of a new surgical procedure; pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy.	J HepatobiliaryPancreat Sci.	18	755-761	2011
Kiriyama S, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival.	Ann Surg.	254	984-991	2011
Miyazawa M, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Dendritic cells adenovirally-transduced with full-length mesothelin cDNA elicit mesothelin-specific cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines in vitro.	Cancer Lett.	305	32-39	2011
Shimizu A, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy.	J Gastrointest Surg.	15	1401	2011
Uchiyama K, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Combined intraoperative use of contrast-enhanced ultrasonography imaging using a sonazoid and fluorescence navigation system with indocyanine green during anatomical hepatectomy.	Langenbecks Arch Surg.	396	1101-1107	2011
Ueno M, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Adjuvant chemolipiodolization reduces early recurrence derived from intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.	Ann Surg Oncol.	18	3624-3631	2011
Hirono S, <u>Yamaue H.</u> , et al.	The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.	Ann Surg.	255	517-522	2012
Tani M, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery.	Surgery.	151	183-191	2012
Matsuda K, <u>Yamaue H.</u> , et al.	Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis.	Surgery.	151	238-244	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Wang L, <u>Yamaue H</u> , et al.	Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency.	Genome Res.	22	208-219	2012
<u>Yamaue H</u> , et al.	Pancreatic dissection in the procedure of pancreaticoduodenectomy (with videos).	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	19	95-99	2012
Kiyotani K, <u>Yamaue H</u> , et al.	A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy. [Epub ahead of print]	Pharmacogenet Genomics.			2012
Matsuda K, <u>Yamaue H</u> , et al.	S-1 as a core anticancer fluoropyrimidine agent. [Epub ahead of print]	Expert Opin Drug Deliv.			2012
Shimizu A, <u>Yamaue H</u> , et al.	Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. [Epub ahead of print]	Cancer Sci.			2012
Ishimoto T, <u>Baba H</u> , et al.	CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xct subunit of system xc and thereby promotes tumor growth.	Cancer Cell	19	387-400	2011
Imai K, <u>Baba H</u> , et al.	Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer.	Br J Cancer	104	300-307	2011
Okabe H, <u>Baba H</u> , et al.	Hepatic stellate cells accelerate the malignant behavior of cholangiocarcinoma cells	Ann Surg Oncol	18	1175-1184	2011
Takamori H, <u>Baba H</u> , et al.	Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer.	Ann Surg Oncol	18	1110-1115	2011
Furuhashi S, <u>Baba H</u> , et al.	No donor and MEK inhibitor synergistically inhibit proliferation and invasion of cancer cells.	Int J Oncol	40	807-815	2012
Hashimoto D, <u>Baba H</u> , et al.	Prediction of operative morbidity after pancreatic resection. (in press)	Hepatogastroenterol			2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Hayashi H, <u>Baba H</u> , et al.	Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy via TGF- $\beta$ 1 activation in mice. (in press)	Hepatology			2012
Iwagami S, <u>Baba H</u> , et al.	Pyrosequencing assay to measure LINE-1 methylation level in esophageal squamous cell carcinoma. (in press)	Ann Surg Oncol			2012
Nakahara O, <u>Baba H</u> , et al.	Carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: loss of microrna-101 promotes overexpression of histone methyltransferase EZH2. (in press)	Ann Surg Oncol			2012
Hirashima K, <u>Baba H</u> , et al.	Aberrant activation of the mTOR pathway and anti-tumour effect of everolimus on oesophageal squamous cell carcinoma. (in press)	Br J Cancer			2012
Kobayashi S, <u>Nakagohri T</u> , et al.	Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18	559-566	2011
Shirakawa H, <u>Nakagohri T</u> , et al.	Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	19	249-258	2011
Yamaguchi K, <u>Nakagohri T</u> , et al.	Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN.	Pancreas.	40	571-580	2011
Fujita H, <u>Tanaka M</u> , et al.	High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy.	International Journal of Oncology	38	629-641	2011
Kayashima T, <u>Tanaka M</u> , et al.	Insig2 is overexpressed in pancreatic cancer and its expression is induced by hypoxia.	Cancer Sci	102	1137-1143	2011
Kitaura Y, <u>Tanaka M</u> , et al.	Transforming Growth Factor $\beta$ 1 Contributes to the Invasiveness of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells Through the Regulation of CD24 Expression.	Pancreas	40	1034-1042	2011



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kurata N, <u>Tanaka M</u> , et al.	Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells by quantifying the expression levels of genes associated with the metabolism of gemcitabine and 5-fluorouracil.	Int J Oncol	39	473-482	2011
Ohuchida K, <u>Tanaka M</u> , et al.	MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer.	Ann Surg Oncol	18	2381-2387	2011
<u>Tanaka M</u> .	Controversies in the management of pancreatic IPMN	Nature reviews. Gastroenterology & hepatology	8	56-60	2011
Yamaguchi K, <u>Tanaka M</u> , et al.	Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN.	Pancreas.	40	571-580	2011
Yasui T, <u>Tanaka M</u> , et al.	Adenoviral therapy is more effective in gemcitabine-resistant pancreatic cancer than in gemcitabine-sensitive cells.	Anticancer Res	31	1279-1288	2011
Nakata K, <u>Tanaka M</u> , et al.	Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis.	Pancreas	40	581-587	2011
Tsutsumi K, <u>Tanaka M</u> , et al.	Claudin-4 Expression Predicts Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. (In press)	Ann Surg Oncol.			2011
Ohtsuka T, <u>Tanaka M</u> , et al.	Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas.(in press)	Am J Surg.			2011
<u>Takeda S</u> , et al.	Prognostic implications of lymph node metastases in carcinoma of the body and tail of the pancreas.	Pancreas	40	1029-1033	2011
Fujii T, <u>Takeda S</u> , et al.	Comparison of pancreatic head resection with segmental duodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms of the pancreatic head.	Pancreas	40	1258-1263	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Nakao A, <u>Takeda S</u> , et al.	Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer.	Ann Surg	255	103-108	2012
Fujii T, <u>Takeda S</u> , et al.	Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures.	Ann Surg Oncol	19	176-183	2012
Komatsu S, <u>Ku Y</u> , et al.	Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma.	Br J Surg	98	558-564	2011
Komatsu S, <u>Ku Y</u> , et al.	Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma.	Cancer	117	4890-4904	2011
Matsumoto I, <u>Ku Y</u> , et al.	A focal mass-forming autoimmune pancreatitis mimicking pancreatic cancer with obstruction of the main pancreatic duct.	J Gastrointest Surg	15	2296-2298	2011
Matsumoto I, <u>Ku Y</u> , et al.	An extremely rare portal annular pancreas for pancreaticoduodenectomy with a special note on the pancreatic duct management in the dorsal pancreas. [Epub ahead of print]	Surgery			2011
Ikura Y, <u>Nakamori S</u> , et al.	Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress.	Pathology	43	167-168	2011
Masuda H, <u>Nakamori S</u> , et al.	Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol	67	911-917	2011
Ogawa H, <u>Nakamori S</u> , et al.	Isolated pancreatic metastasis from uterine cervical cancer: a case report.	Pancreas	40	797-798	2011
Kubota M, <u>Nakamori S</u> , et al.	Xenon-inhalation computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor. [Epub ahead of print]	Dig Dis Sci			2011

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
<u>Nara S</u> , et al.	Total Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection for a Pancreatic Adenocarcinoma Involving both the Gastroduodenal Artery and the Celiac Artery.	Hepatogastroenterology.	6	117	2011
<u>Nara S</u> , et al.	Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: Evidence from 570 hepatectomies.	Surgery.	151	526-536	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
上野秀樹, 奥坂拓志.	【膵癌の診断と治療2011~2013】切除不能膵癌の治療 化学療法.	コンセンサス癌治療	10	154-158	2011
海野倫明, 上野秀樹, 他.	膵癌に対する術前術後補助療法の現状と今後の展望.	日本消化器病学会雑誌	108	1676-1695	2011
山口智宏, 上野秀樹, 他.	【外科医のための最新癌薬物療法】(I章)臓器別薬物療法 膵癌 進行・再発(切除不能を含む)治療.	臨床外科	66	225-230	2011
谷山智子, 上野秀樹, 他.	【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】膵がん かかりつけ医から専門医への質問 切除不能膵がんに対して、どのような治療があるのでしょうか?	治療	93	942-944	2011
上野秀樹, 奥坂拓志.	【膵がんでの臨床試験デザイン】抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント. 抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント.	技術情報協会		27-35	2011
大塚大河, 上野秀樹, 他.	膵癌対策最前線(第10回)(最終回) 膵癌術後補助療法.	Frontiers in Gastroenterology	16	39-46	2011
大塚大河, 上野秀樹, 他.	【膵癌up-to-date】進行膵癌に対する分子標的治療・ワクチン療法.	臨床消化器内科	26	109-116	2011
大塚大河, 上野秀樹, 他.	【切除不能膵癌に対する集中的治療】切除不能・再発膵癌に対する化学療法.	消化器外科	33	1839-1849	2011
上野秀樹, 奥坂拓志.	【膵腫瘍:診断と治療の進歩】トピックス 膵癌 内科治療の進歩.	日本内科学会雑誌	101	29-36	2012
坂本康成, 上野秀樹, 他.	【胆・膵疾患診療の最前線 新しいガイドラインによる有用な実地診療】治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために 膵胆道癌化学療法の最前線.	Medical Practice	29	140-144	2012
笹木有佑, 上野秀樹, 他.	【膵癌治療の新展開;タルセバ・ジェムザール・TS-1】FOLFIRINOX -初めて第Ⅲ相臨床試験で効果が認められたジェムザールを含まない膵癌治療レジメン-.	肝胆膵	64	247-252	2012
上野秀樹, 奥坂拓志.	【膵癌診療の最新トピックス】膵癌の化学療法・化学放射線療法.	癌と化学療法	39	357-363	2012
兵頭一之介, 上野秀樹, 他.	膵癌化学療法の標準的治療を検証する - JACCRO PC-01, GEST試験の結果をどう捉えるか -.	膵・胆道癌FRONTIER	2	4-11	2012