

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）
分担研究報告書

膵癌患者におけるグレリンによる QOL 改善療法の開発研究

研究分担者 光永 修一
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

研究要旨

食欲不振などの消化器症状を伴う悪液質を高頻度に認める進行膵癌患者では、高い抗腫瘍効果と強い消化器毒性が特徴であるフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカン併用レジメンが標準的全身化学療法となりつつある。摂食ホルモンであり消化管粘膜保護作用を有するグレリンの補充療法は、進行膵癌患者の消化器症状や全身化学療法による消化器毒性を軽減し、患者の QOL および治療成績を向上させる可能性がある。グレリン補充療法の開発には、「消化器毒性と治療成績」が関連し、「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」によるグレリン補充療法が有効な患者集団を選別しうる可能性を示す必要がある。また、グレリン作用による腫瘍組織への影響を推測するため「膵癌組織のグレリン受容体発現」解析が必要と考えられる。進行膵癌患者を対象とした後ろ向き調査により、フルオロウラシル系経口抗癌剤では、高度な消化器毒性は抗癌剤の用量強度低下と予後不良に関連していた。生体内でのグレリン作用の指標の一つであり、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比[AG 比]（アシルグレリン血中濃度[AG] / AG + デスアシルグレリン血中濃度[DG]）の臨床的意義について進行膵癌患者を対象として前向きに調査すると、体内でのグレリン作用低下を示す AG 比低値は、消化器症状および全身化学療法中の消化器毒性と関連していた。また、膵癌肝転移組織ではグレリン受容体 mRNA の発現は極めて低く、腫瘍組織に対するグレリン作用の影響は限定的である可能性が高い。以上より、AG 比低値で、フルオロウラシル系抗癌剤を含むレジメンを施行する進行膵癌患者では、グレリン補充療法は有効である可能性があると考えられた。

A. 研究目的

進行膵癌に対する全身化学療法は、最近になりフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカンの 3 剤併用レジメンである FOLFIRINOX が

標準的治療として加わった。従来のレジメンと比べ、FOLFIRINOX は高い抗腫瘍効果が期待できるが、食欲不振や悪心などの消化器毒性が重篤化する。進行膵癌患者では、食欲不振などの消化器症

状を伴う悪液質を高頻度に認めるため、抗癌剤による強い消化器毒性の上乗せは、患者の QOL 低下や、抗癌剤の休薬・減量による用量強度低下に繋がる可能性が高い。このような状況に陥った患者の治療成績は低下すると予想されるため、消化器症状や抗癌剤による消化器毒性に対する治療開発は必要と考えられる。

グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、摂食の必要性が高まると血中濃度は上昇する。胃切除後患者の食欲不振はグレリン血中濃度の低下が原因の一つとされ、グレリン補充療法により食欲不振が改善する。また、グレリンには消化管粘膜保護作用があり、抗癌剤による粘膜障害の軽減に有用であることが実験的に報告されている。よって、グレリン補充療法は、進行膵癌患者における消化器症状や、抗癌剤による消化器毒性を軽減する可能性がある。

進行膵癌を対象としたグレリン補充療法を効率よく開発するためには、グレリン作用により有用な臨床効果が見込める患者集団の特定が重要と考えられる。具体的には、生体内のグレリン作用が低下して消化器症状が高度な患者集団の選定に有用なグレリン関連バイオマーカーが必要である。そのようなバイオマーカーの候補は、生体内のグレリン作用の指標である、活性化グレリン血中濃度[アシルグレリン：AG]、不活性化グレリン血中濃度[デスアシルグレリン：DG]、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比 [AG 比] ($AG / AG + DG$) が挙げられる。これらのグレリン関連バイオマーカーにより、グレリン作用による臨床的有用性が期待できる患者集団の特定が可能であれば、グレリン補充療法への展望が開くと考えられる。しかし、現時点で進行膵癌患者を対象としたグレリン関連バイオマーカーの臨床的意義について詳細な報告はなく、検討が必要である。

グレリン作用による腫瘍増大への懸念は、癌患者を対象としたグレリン補充療法を計画する際に重大な問題となる。膵癌細胞株の中には、グレリン作用により細胞増殖が促進する細胞株の存在が報告されている。グレリンは、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a と結合して細胞内へシグナルを伝える。腫瘍組織において成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a がほとんど発現していなければ、腫瘍組織へのグレリン作用を懸念する必要性が低下する。膵癌組織における成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析は、グレリン補充療法を開発する上で重要な情報を提供すると考えられる。

本研究は、上述の背景を踏まえ、以下の研究目標に到達することを目的として計画された：

消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗癌剤が存在することを示す：「**消化器毒性と治療成績**」の研究

消化器症状や抗癌剤による消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカーの選定：「**消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー**」の研究

膵癌組織における成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析：「**膵癌組織のグレリン受容体発現**」の研究

B. 研究方法

「消化器毒性と治療成績」

臨床病理学的に膵癌と診断され、ゲムシタピン耐性進行膵がんの 2 次治療として、フルオロウラシル系経口抗癌剤である S-1 単剤療法を実施した症例のうち、S-1 療法の用量 (80 / 100 / 120 mg/day：体表面積に応じて選択) と用法 (4 週投与 2 週休薬) が添付文書に従っており、S-1 服薬量の経過が後ろ向きに追跡可能で臓器機能が保たれている 57 例を対象とした。

S-1 治療期間中の相対的用量強度 (relative dose

intensity: RDI) を計算して記録し、化療中の有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria: CTCAE) を用いて評価した。全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) は化療開始日を起算日として計算し、RDI と消化器毒性や治療成績との関連について検討を行った。

「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」

国立がん研究センター東病院において、膵癌肝転移と診断され全身化学療法が予定された患者のうち、文書にて研究に同意した被験者を対象とした。

全身化学療法前、1 ヶ月後に、AG、DG、AG 比、体組成、自記式質問票による症状スコアを測定した。治療有効性に関わる臨床データは 3 ヶ月毎に前向きに調査して記録した。全身化学療法中の有害事象は、CTCAE で評価した。

食欲不振は、症状無し: 0 ~ 最も強い: 10 までの 11 段階でスコア化され、食欲不振スコアが全体中央値よりも小さい患者は「食欲不振なし」とし、「食欲不振なし」群と「食欲不振」群との群間で AG、DG、AG 比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン関連バイオマーカーを特定した。そして、全身化学療法前と 1 ヶ月後の間でのグレリン関連バイオマーカーの変動と消化器毒性などの有害事象との関連を検討した。

「膵癌組織のグレリン受容体発現」

国立がん研究センター東病院において、膵癌肝転移と確定診断され全身化学療法が予定された患者のうち、文書にて研究に同意した被験者を対象とした。診断目的の肝生検時に核酸抽出用組織を別に採取して遺伝子を抽出し、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の mRNA 発現を検討した。

(倫理面への配慮)

研究、は、国立がん研究センターの臨床研究倫理規定に従った研究である。

C. 研究結果

「消化器毒性と治療成績」

- 1 患者背景

解析対象患者は、57 名であった。

年齢中央値 (範囲): 62.0 才 (37 - 78)、性別: 男性 33 例 (57.9%)、PS 0/1: 33 例 (57.9%) / 24 例 (42.1%)

- 2 S-1 の相対的用量強度 (RDI)

RDI 中央値 (範囲): 90 % (範囲: 10.7 - 115)

- 3 消化器毒性と RDI

CTCAE Grade 2 以上の食欲不振や悪心を認めた症例群の平均 RDI は 65 % と 61 % であり、食欲不振や悪心 Gr < 2 の RDI (85 %, 83 %) と比較して低値であった ($P = 0.002$, $P = 0.005$) (表 1)。

表 1. 有害事象別の S-1 相対的用量強度 (RDI)

有害事象	Grade	数	Mean RDI (95%CI)	P
食欲不振	<2	35	0.85 (0.76-0.94)	0.002
	≥2	22	0.61 (0.48-0.75)	
悪心	<2	38	0.83 (0.75-0.92)	0.005
	≥2	19	0.61 (0.45-0.77)	

- 4 消化器毒性と治療成績

OS 中央値: 289 日 (95%信頼区間: 228 - 314)

食欲不振 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日)

$p = 0.32$

悪心 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) $p = 0.32$

PFS 中央値: 125 日 (95%信頼区間: 92 - 158)

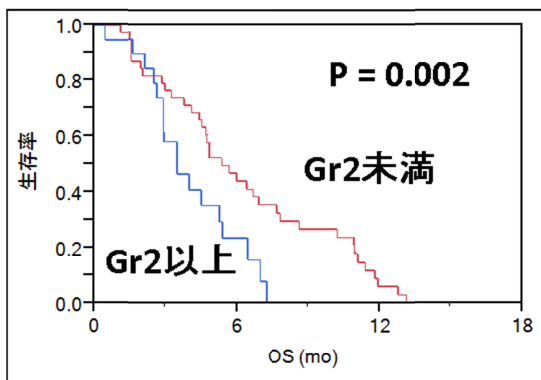
食欲不振 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) $p = 0.32$

悪心 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) $p = 0.32$

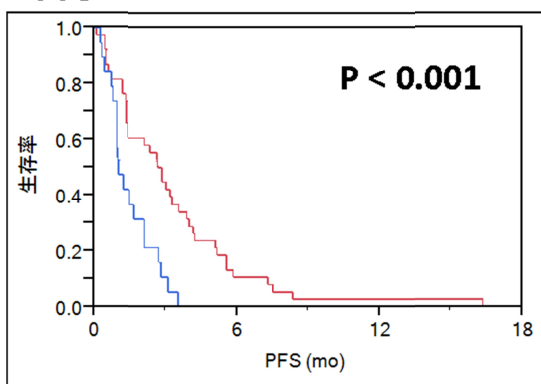
食欲不振 (図 2) や悪心が Gr 2 以上であった症例群は、OS および PFS が不良であった。

図2. 悪心と治療成績

OS



PFS



「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」

- 1 患者背景

平成25年12月までに登録した84名の被験者の中から、膵癌肝転移と病理学的に確定診断されグレリン血中濃度が測定できた72名を評価した。治療法別の割合は、ゲムシタピン単剤療法 (GEM) 26.8%、GEM+タルセバ併用療法39.4%、他の抗癌剤レジメン 18.3%、best supportive care 15.5%であった。

- 2 グレリン血中濃度と消化器症状

治療前グレリン血中濃度は、AG 中央値 : 31.5 pg/ml、DG 中央値 : 148.8 pg/ml、AG 比 : 0.17 であった。食欲不振スコアの治療前中央値は3であり、「食欲不振」群に特徴的に治療前グレリン指

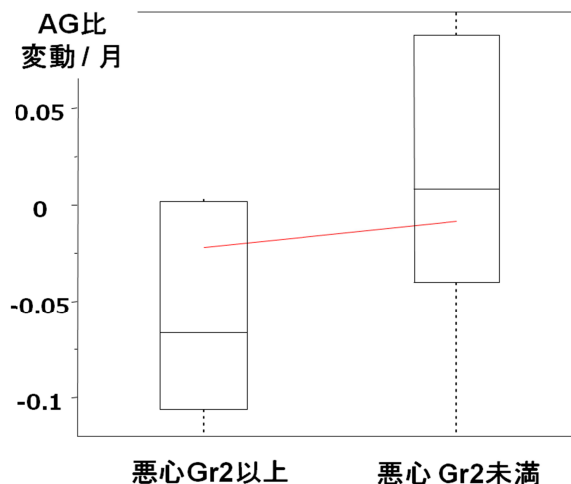
標はAG比低値 ($P < 0.01$) およびAG低値 ($P = 0.04$) であった (表1)。

表1. 食欲不振スコア別にみたグレリン指標

Factor	食欲不振スコア		P (wilcoxon)
	3未満	3以上	
AG (pg/mL)	Median (25%/75%tile) 42.7 (17.6/83.5)	23.9 (0.0/44.0)	0.04
DAG (pg/mL)	Median (25%/75%tile) 152.9 (60.4/262.6)	135.5 (62.1/389.7)	0.95
AG比	Median (25%/75%tile) 0.24 (0.15/0.32)	0.11 (0.00/0.20)	< 0.01

- 3 グレリン血中濃度の変動と消化器毒性
全身化学療法を行った61名の消化器毒性とグレリン指標との関連では、悪心 Grade 2以上の患者集団ではGrade 2未満と比較して、治療開始から1ヶ月間のAG比が減少する傾向であった ($P = 0.08$) (図1)。

図1. 消化器毒性(悪心)とAG比の変動



「膵癌組織のグレリン受容体発現」

- 1 患者背景

病理診断にて膵がん肝転移と確定診断され、初発治療として全身化学療法が行われた症例のうち、肝転移の腫瘍生検組織より核酸抽出が行われ、成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析が可能であった27例を解析した。

- 2 リアルタイムRT-PCRによるmRNA発現解析

肝生検検体より採取した mRNA を用いてリアルタイム RT-PCR を行ったところ、ハウスキーピング遺伝子である GAPDH の Cp 値の中央値は 19.7 サイクル (範囲: 16.9-21.5) と十分な発現を認めたのに比べて、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の Cp 値の中央値は 38.4 サイクル (範囲: 36.1-40.0) とほとんど発現が認められなかった。

D. 考察

進行膵がん 2 次化学療法での S-1 療法では、悪心や食欲不振が強い集団は用量強度と治療成績が共に低下していた。S-1 を含むフルオロウラシル系レジメンを施行する進行膵癌患者では、グレリン補充療法を追加することにより消化器毒性が軽減して用量強度が維持されて治療成績が改善することが期待される。

AG 比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器毒性のよい指標であり、AG 比が低下している患者集団はグレリン補充療法のよい適応であると考えられた。今後、進行膵癌に対する全身化学療法は、平成 25 年 12 月に保険承認された、消化器毒性の強い 3 剤併用レジメンである FOLFIRINOX に移行する。グレリンの臨床的意義を前向きに確認する本コホートは平成 26 年 8 月まで登録を継続する。従って、AG 比は FOLFIRINOX の消化器毒性を予測するバイオマーカーとなる可能性について検討することが可能である。本研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

膵がん肝転移の腫瘍組織では、グレリン受容体の遺伝子発現をほとんど認められないため、グレリンによる腫瘍組織への作用は考慮しなくてもよいレベルであると考えられた。

E. 結論

進行膵癌ではフルオロウラシル系抗癌剤投与

中の消化器毒性は、用量強度の低下および治療成績不良と関連する。

AG 比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器症状のよい指標である。

グレリン受容体 mRNA は膵癌組織でほとんど発現しておらず、グレリン作用による腫瘍組織への影響は限定的と考えられる。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Mitsunaga S](#), Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 108: 2063-2069, 2013.
2. Inagaki M, Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Kinoshita H, Shima Y, Terao K, [Mitsunaga S](#), Ochiai A, Uchitomi Y. Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 21: 2097-2106, 2013.
3. Yoshikawa K, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Aizawa M, Ochiai A. Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head. *Cancer Sci*. 103: 2012-2020, 2012.
4. Imoto A, [Mitsunaga S](#), Inagaki M, Aoyagi K, Sasaki H, Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 131: 2795-2807, 2012.

5. Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T. 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, 2012.
 6. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 40: 415-421, 2011.
 7. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18: 567-574, 2011.
 8. 光永修一、池田公史、仲地耕平、落合淳志. 膵がん患者の「るいそう」と IL-6. *腫瘍内科*, 7 : 146-152, 2011.
 9. 高橋進一郎、小西大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、光永修一、大野泉、木下平. 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.
 10. Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 66: 527-534, 2010.
 11. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N: Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 313-318, 2010.
2. 学会発表
 1. 三浦智史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、池田公史. Characterization of patient with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 口演, 仙台, 8月29日, 2013 .
 2. 奥山浩之、光永修一、桑原明子、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、池田公史. 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン療法の有害事象と炎症性サイトカイン・タンパクの関連 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013 .
 3. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、和泉啓司郎、池田公史. ゲムシタピン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性 6週レジメンとの比較 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013.
 4. 光永修一. IL-6/STAT3経路は、膵癌の腫瘍浸潤と疼痛に関与する . 第72回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜, 10月5日, 2013 .
 5. 光永修一. 膵がん神経浸潤モデルによる悪液質解明 . 第7回In vivo実験医学シンポジウム, シンポジウム, 東京, 11月7日, 2013 .
 6. Mitsunaga S, Suzuki M, Suzuki H, Miura T, Narita M, Ikeda M, Ochiai A. Nervous system reaction to neural invasion leads to cachexia in

- pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013 .
7. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Low active ghrelin ratio correlated with appetite loss in patients with advanced pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013.
 8. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ochiai A. The time trends of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma in 1,047 patients. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
 9. Miura T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ikeda M. Characterization of patients with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
 10. Kuwahara A, Mitsunaga S, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Ikeda M. Symptom changes that predict disease control by systemic chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium, poster, San Francisco, January 19-21, 2012.
 11. 光永修一, 池田公史, 大野 泉, 清水 怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 桑原明子, 奥坂拓志, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔, 落合淳志 . 進行膵がんにおける腹腔動脈および上腸間膜動脈周囲浸潤の臨床的意義 . 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月 28 日, 2012.
 12. 桑原明子, 光永修一, 池田公史, 大野 泉, 清水 怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 奥坂拓志, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔 . 膵癌化学療法において腫瘍制御予測因子となりうる症状変動の検討 . 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月 28 日, 2012.
 13. 田中弘人, 光永修一, 小林美沙樹, 船崎秀樹, 市田泰彦, 高橋秀明, 大野 泉, 清水 怜, 池田公史, 和泉啓司郎 . 進行膵がん患者に対する 2 次化学療法としての S-1 療法の早期中止に関わる因子解析 . 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月 27 日, 2012.
 14. Mitsunaga S, Ikeda M, Ueno H, Nakachi K, Morizane C, Kondo S, Shimizu S, Kojima Y, Suzuki T, Tamai T, O'Brien JP, Okusaka T. Phase I/II study of lenvatinib (E7080), a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I results. ASCO-GI 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium, poster, San Francisco, January 24-26, 2013.
 15. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 鈴木雅美, 加藤博之, 寺尾公男. 膵がんにおける抗IL-6療法の意義. 第84回日本内分泌学会学術集会. ミニシンポジウム, 神戸, 4月23日, 2011.
 16. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A. Use of elevated IL-1 to predict prognosis in patients with advanced pancreatic cancer with high IL-6 and wasting condition. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, June 5-8, 2011.
 17. Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Shimizu S, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Okusaka T. The degree of circulating CRP level predicts the results of GEM-monotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会学

- 術集会. ワークショップ, 横浜, 7月21 - 23日, 2011.
18. 光永修一、池田公史、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、稲垣正俊、古瀬純司、落合淳志. 進行膵がんにおいて、病状悪化を認めるIL-6高値群のうちIL-1高値群は予後不良である. 第42回日本膵臓学会大会. 口演, 青森, 7月29 - 30日, 2011.
 19. 光永修一、落合淳志、鈴木雅美. 膵がん神経浸潤による神経因性疼痛は脊髄のアストロサイトにより調整される. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3 - 5日, 2011.
 20. 吉川 清、光永修一、木下 平、小西 大、高橋進一郎、後藤田直人、加藤祐一郎、會澤雅樹、落合淳志. 膵臓頭部がんにおける腫瘍関連マクロファージの臨床的意義に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3 - 5日, 2011.
 21. Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia and pain in pancreatic cancer. 6th Cachexia Conference. Milan, Dec. 8-10, 2011.
 22. Ohno I, Mitsunaga S, Nakachi K, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Kojima Y, Ochiai A, Okusaka T, Ikeda M: Clinical significance of serum alkaline phosphatase level in advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 23. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.: Clinical significance of elevation of the serum IL-6 level in patients with advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 24. Okuyama H, Mitsunaga S, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okusaka T, Ueno H, Ochiai A, Ikeda M: Association of interleukin-6 levels and neutropenia during gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 25. Mitsunaga S, Masafumi I, Nakachi K, Kojima Y, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H : Low Level of Circulating IL-6 is Associated with Neutropenia of Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, 口演、福岡、7月12日、2010.
 26. 光永修一、池田公史、仲地耕平、井元 章、鈴木雅美、落合淳志 : Astrocytic activation by neural invasion modulates pain in pancreatic cancer. (膵がん患者の疼痛には神経浸潤に由来する脊髄アストロサイトの活性化が関与する) 第 69 回日本癌学会学術総会、口演、大阪、9月23日、2010.
 27. 大野 泉、光永修一、仲地耕平、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、小島康志、落合淳志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がん症例における血清 ALP 値の意義. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30日、2010.
 28. 奥山浩之、光永修一、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、小島康志、高橋秀明、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、落合淳志、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン (GEM) 療法による血液毒性の予測因子. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30日、2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

【国内】

1. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：特願2010-515932
2. 名称：膀胱がん治療剤
出願番号：特願 2012-517325

【国外】

1. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
2. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
3. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
4. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
5. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
6. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
7. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：EP09758415.5
8. 名称：膀胱がん治療剤
出願番号：US13/700594
9. 名称：膀胱がん治療剤

出願番号：EP11786743

10. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
11. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
12. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
13. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
14. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
15. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
16. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：EP09758415.5
17. 名称：膀胱がん治療剤
出願番号：US13/700594

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし