

RESEARCH REPORT 2021

Research Center for
Innovative Cancer Therapy
since 1997

Kurume University

目 次

Table of Contents

	頁		Page
はじめに	1	Director's Message	1
I. がんワクチン分子部門	2	I. Cancer Vaccine Development Division	2
スタッフ紹介	2	Staff Roster	2
研究概要	5	Overview	5
研究活動	6	Research Activities	6
業績（2021）	19	Selected Publications in 2021	19
II. 肝癌部門	20	II. Liver Cancer Research Division	20
1. 肝癌部門	20	1. Liver Cancer Research Division	20
スタッフ紹介	20	Staff Roster	20
研究概要	24	Overview	24
研究活動	25	Research Activities	25
2. 病理部門	40	2. Division of Pathology	40
スタッフ紹介	40	Staff Roster	40
研究概要	42	Overview	42
研究活動	44	Research Activity	44
業績（2021）	46	Selected Publications in 2021	46
(肝癌・病理部門)		(Liver Cancer Division & Pathology)	
III. 分子標的部門	53	III. Molecular Targeting Therapeutics Division	53
スタッフ紹介	53	Staff Roster	53
研究概要	66	Overview	66
研究活動	67	Research Activities	67
(外科、整形外科、婦人科、内科学講座血液・腫瘍内科、病理学、病理診断科・病理部、内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科、放射線医学講座、脳神経外科、がん分子生物学グループ)		(Surgery, Plastic Surgery, Gynecology, Hematology and Oncology, Pathology, Diagnostic Pathology, Respirology, Neurology and Rheumatology, Radiology, Neurosurgery, Cancer Molecular Biology Research Group)	
業績（2021）	91	Selected Publications in 2021	91
IV. センター関連行事、他	98	IV. Center-Related Events, etc	98

Research Report 2021 - Annual Report of the Kurume University
Research Center for Innovative Cancer Therapy –

Published on September 1, 2022

Research Center for Innovative Cancer Therapy,
Kurume University
67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka, 830-0011, Japan

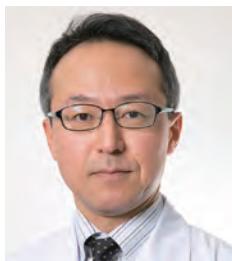
Administration Office Phone +81-942-31-7916
 Fax +81-942-31-7918

Tumor Immunology Phone +81-942-31-7744
Division Fax +81-942-31-7745

Liver Cancer Phone +81-942-31-7746
Research Division Fax +81-942-31-7747

Molecular Targeting Phone +81-942-31-7748
Therapeutics Division Fax +81-942-31-7749

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/sentanca/index.html>



はじめに

久留米大学先端癌治療研究センター
所長 古賀 浩徳

1997（平成9）年1月に設立された久留米大学先端癌治療研究センター（Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy）」（以下、先端癌）は、今年で25年目を迎えました。その間、文部科学省の「ハイテク・リサーチ・センター整備事業」や「COEプログラム」をはじめとする外部からの支援と、学内の皆様に育てられ、癌研究における新しい知見を内外に発信し続けてきました。

2022年4月からは、山田亮先生の後任として私が所長の職を引き継いでおります。また7月からは、「がんワクチン分子部門」が「腫瘍免疫部門（Tumor Immunology Division）」に名称変更する予定です。より時勢に合った研究体制を構築しつつ、多面的な癌研究をさらに発展させて参りたいと思っております。引き続き当センターに対するご支援ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願ひいたします。

Greetings from the Director

Hironori Koga, M.D., Ph.D.
Director,
Research Center for Innovative Cancer Therapy,
Kurume University

Established in January 1997, the Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy is now in its 25th year. During that time, thanks to external support from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology's "High-Tech Research Center Development Project" and "COE Program," as well as from Kurume University and its staff, we have continued to disseminate new findings in cancer research both inside and outside the university.

In April 2022, I succeeded Dr. Akira Yamada as Director of the Center. In July, the "Cancer Vaccine Development Division" will be renamed the "Tumor Immunology Division." We will continue to carry out multifaceted cancer research while building a research system that is more in tune with the times. We look forward to your continued support and encouragement.

がんワクチン分子部門 : Cancer Vaccine Development Division

スタッフ

Staff Roster

教 授 :	山田 亮 (旧部門長)	Professor:	Akira Yamada, Ph.D. (Former Division Chief)
教 授 :	溝口恵美子 (新部門長)	Professor:	Emiko Mizoguchi, M.D., Ph.D. (Current Division Chief)
講 師 :	小松誠和	Assistant Professor:	Nobukazu Komatsu, Ph.D.
講 師 :	和氣加容子	Assistant Professor:	Kayoko Waki, Ph.D.
大学院生 :	横溝香奈子	Research Assistant:	Kanako Yokomizo, M.S.
技 術 員 :	小澤 京 山本佳子	Research Assistant:	Miyako Ozawa, M.S. Keiko Yamamoto, Ph.D.
秘 書 :	矢永啓子	Secretary:	Keiko Yanaga



山田 亮

Akira Yamada, Ph.D.

1986年 九州大学大学院博士課程修了
1986年 久留米大学医学部免疫学講座助手
(1995年講師, 1999年助教授)
1987年 米国Kansas大学留学
1988年 米国Harvard大学Dana-Faber癌研究所留学
2003年 久留米大学先端癌治療研究センター教授
2009年~13年 同センター所長
2013年 同センターがんワクチン分子部門長
2016年 同センター所長



溝口 恵美子

Emiko Mizoguchi, M.D., Ph.D.

1990年 久留米大学医学部医学科卒業
1992年 久留米大学医学部免疫学講座大学院在学中に研究のため米国ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院へ、ResearchFellowとして留学(久留米大学大学院3年次在学中に留学)
1994年 久留米大学大学院医学研究科修了
1997年 ハーバード大学医学部病理学講師(Instructor)
2003年 ハーバード大学医学部内科学講師(Instructor)
2006年~16年 ハーバード大学医学部内科学助教授
(Assistant Professor)
2014年 久留米大学医学部病理学講座客員教授就任(2年間)
2016年 ブラウン大学医学部分子微生物免疫学非常勤准教授就任(兼務)
2016年 久留米大学医学部免疫学講座准教授就任
2019年 久留米大学医学部医学教育研究センター国際交流部門副部門長就任(兼務)



小松 誠和

Nobukazu Komatsu, Ph.D.

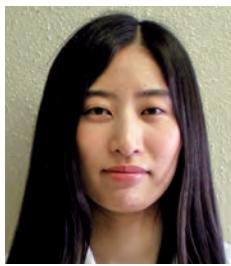
2001年 長崎大学大学院海洋生産科学研究科修了
(学術博士)
2001年 久留米大学先端癌治療研究センター研究員
2002年 科学技術振興事業団
(現・科学技術振興機構) 研究員
2005年 久留米大学医学部免疫学講座講師
2010-11年 ルドヴィッヒ癌研究所(ベルボルン) 留学
2014年 久留米大学医学部免疫学講座講師



和氣 加容子

Kayoko Waki, Ph.D.

2006年 ロザリンドフランクリン医科学大学大学院
博士課程修了
2007年 米国国立癌研究所—フレデリック ポスドク
2012年 久留米大学先端癌治療研究センター
ポスドク
2018年 同センター 助教
2021年 同センター 講師



横溝 香奈子
Kanako Yokomizo, M.S.

2018年 明治国際医療大学大学院鍼灸学研究科
博士前期課程修了
2019年 久留米大学大学院医学研究科博士課程在学中



小澤 京
Miyako Ozawa, M.S.

2015年 崇城大学大学院工学研究科博士前期課程修了



山本 佳子
Keiko Yamamoto, Ph.D.

2018年 崇城大学大学院工学研究科博士課程修了

がんワクチン分子部門

研究概要

前部門長（～2022年3月）：山田 亮

本年4月より新部門長に溝口恵美子教授をお迎えし、部門名も7月より腫瘍免疫学部門に変更することとなりました。今回のリサーチレポートは2021年度の業績のまとめですので、前部門長の私がとりまとめさせていただきました。

2021年度は2017年度採択の私立大学研究ブランディング事業の最終年度となりました。研究ブランディング事業のメインプロジェクトの一つとして進められてきた「テーラーメイドがんペプチドワクチン」の開発に関しては、開発レベルがアカデミアから企業レベルへとステップアップしたことから、2020年度で終了し、2021年度は新たながん免疫療法創出のための基礎的研究をメインに行ってまいりました。

がん組織は日々増殖を続ける中で一部の細胞は死に至ります。死んだがん細胞からはがん抗原が放出され、がんに対する免疫を誘導しますが、同時にダメージ関連分子パターンと呼ばれる分子群も放出されます。これらの分子はがん局所の環境（腫瘍微小環境）を変化させ、免疫療法の効果発現に大きく影響することが明らかにされつつあります。そこで、代表的なダメージ関連分子パターンである high-mobility group box 1 (HMGB1) に注目し、がん免疫における機能を明らかにしました。

Overview of Research

**Akira Yamada, Ph.D.
Former Division chief**

The 2021 fiscal year marked the final year of the Kurume University Research Branding Project. The cancer vaccine project, a major part of the Research Branding Project, has now reached the point where it has shifted from academic-based research to private sector development, thus clinical studies of Cancer Vaccines have been concluded and the current projects in our division involve basic research aimed at the development of new immunotherapeutic modalities for cancer treatment.

Cancer tissues expand every day, however, some part of the cancer tissues experience cell death. Tumor antigens are released from the dead cells together with cellular components, such as damage-associated molecular patterns (DAMPs), into the tumor microenvironment. These DAMP molecules expressed both positive and negative effects on anti-tumor immunity through the modification of the tumor microenvironment. We are focusing on the role of high mobility group box 1 (HMGB1), a representative tumor-derived DAMP molecule, in tumor immunity and we have found that HMGB1 has a negative impact on anti-tumor immunity.

研究活動

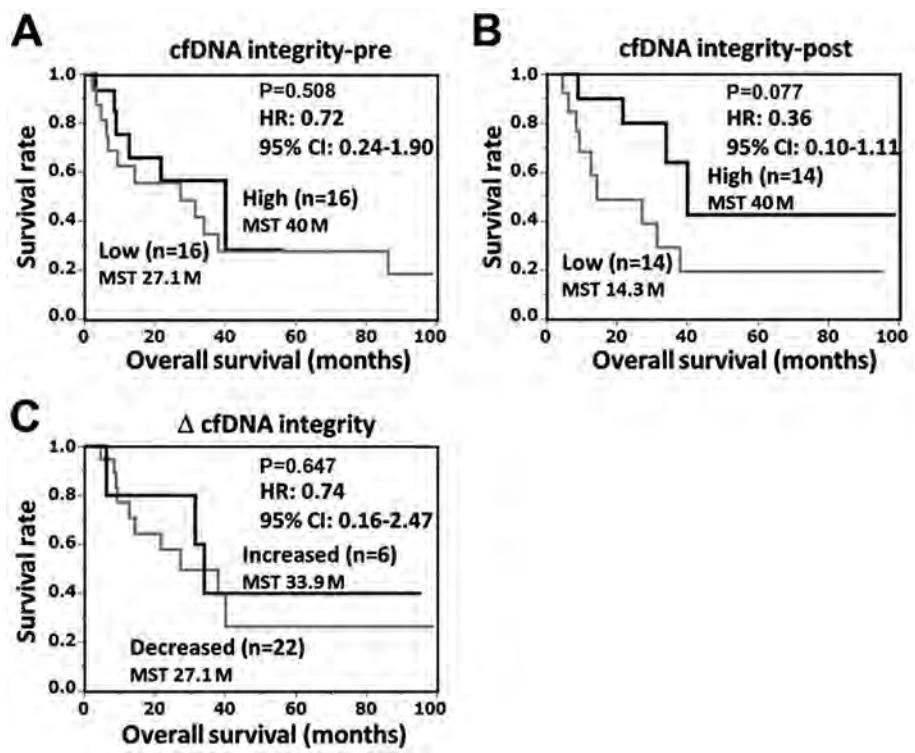
血漿中のDNA integrityはペプチドワクチン療法を受けた子宮体がん患者において予後予測因子となる

子宮体がんは先進国の婦人科癌のうち最も発症数の高い癌である。ほかの婦人科癌に比べて予後は良いが、進行期における予後は依然とし悪く、免疫療法のような新たな治療法が早急に必要とされており、新たなバイオマーカーの探索も重要となっている。本研究では、ペプチドワクチン療法を受けた進行期の子宮体がん患者における血漿中DNA integrity（血漿中の総DNA断片に対するネクロシスで生じた長いDNA断片の比率）を検討した。ペプチドワクチン後における血漿DNA integrityの減少、及びペプチドワクチン後の血漿DNA integrityが予後と相関していることが確認された。前者は他の癌腫でも同様の傾向が見られたことにより、血漿DNA integrityはがんワクチン療法における重要なマーカーとなる可能性が示唆された。

本研究の成果は Mol Clin Oncol. 2021. 14(2):29. doi:10.3892/mco.2020.2191.に公表された。

Integrity of plasma cell-free DNA as a prognostic factor for vaccine therapy in patients with endometrial cancer

Endometrial cancer is the most prevalent gynecological cancer in developed countries. Although the prognosis of endometrial cancer is better than that of other gynecological cancers, the prognosis of advanced endometrial cancer is still poor and thus new therapeutic modalities, such as immune therapies, are urgently required. For the further development of new modalities, exploration of new biomarkers is important. The present study investigated the circulating cell-free DNA (cfDNA) integrity as a ratio of the necrotic tumor cell-derived long cfDNA fragments to the total dead cell-derived short cfDNA fragments from genomic Alu elements in patients with advanced endometrial cancer during peptide vaccination treatment. The results demonstrated that: i) The plasma cfDNA integrity was decreased during the first cycle of vaccination in patients with endometrial cancer treated with the personalized peptide vaccination, and ii) the post-vaccination cfDNA integrity levels were correlated with good prognosis. Some of these findings have been confirmed in other cancers, and thus cfDNA integrity might be an important marker for future cancer vaccine therapies in general, and might also be applicable for other immune therapies.



膵臓がんにおけるテラーメイドペプチドワクチン療法の低臨床効果に関する因子の検討

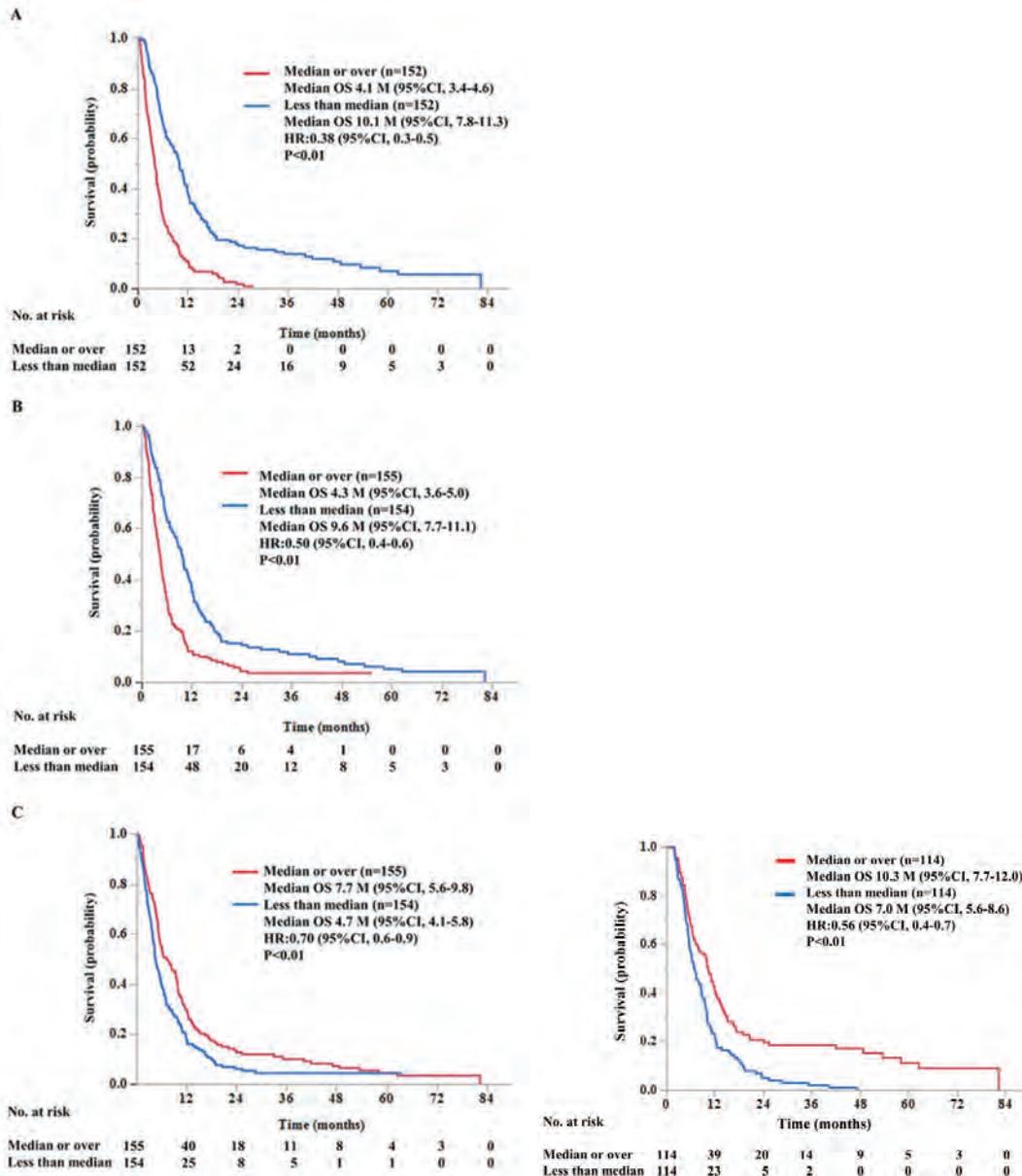
309名の膵臓がん患者（301名が進行期がん）を対象としたテラーメイドペプチドワクチン療法の臨床第II相試験を行った。ワクチン候補ペプチド31種の中からHLAタイプと各ペプチドに対する血中IgGの抗体価をもとに2から4種のペプチドを選択し、皮下投与した。309名のうち、81名が急速な疾患進行のためワクチン1サイクルを終えられず、全生存の中央値は2.1カ月と1サイクル終了した228名の8.4カ月と比較し大幅に短いことが確認された（ $p<0.01$ ）。「免疫ブースティング」をワクチン後にIgGレベルがワクチン前の2倍以上になる、と定義した場合、化学療法との併用の有無にかかわらず、大多数の患者で免疫ブースティングが見られた。また、31種のペプチドに対する免疫反応は様々だったが、投与ペプチドに対する免疫ブースティングを示した患者はより長い生存期間が確認された。低臨床効果に関するワクチン前因子として、高値のC反応性タンパク質レベル、高好中球カウント数、低リンパ球数と低赤血球数、進行期、ワクチン前の化学療法の多さが関与していた。ワクチン後因子として、ペプチドワクチンの単剤療法及び免疫ブースティングの低さが関与していた。以上より、すい臓がんにおけるペプチドワクチン療法の低臨床効果は、ワクチン投与前の炎症シグネチャーが関与していることが示唆された。

本研究の成果は Mol Clin Oncol. 2021. 14(2):39. doi:10.3892/mco.2020.2201.に公表された。

Investigation of factors associated with reduced clinical benefits of personalized peptide vaccination for pancreatic cancer

The aim of the present study was to determine the factors associated with reduced clinical benefits of personalized peptide vaccination (PPV) for pancreatic cancer. Phase II PPV clinical trials comprising 309 (8 non-advanced and 301 advanced-stage) patients with pancreatic cancer were conducted. Two to four peptides were selected among a set of 31 different peptides as vaccine candidates for personalized peptide vaccination based on human leukocyte antigen types and preexisting peptide-specific IgG levels, and subcutaneously injected. The selected peptides were subcutaneously injected. Of the 309 patients, 81 failed to complete the 1st PPV cycle due to rapid disease progression, and their median overall survival [2.1 months; 95% confidence interval (CI), 1.8-2.7] was significantly shorter than that of the remaining 228 patients (8.4 months; 95% CI, 8.4-9.9; $P<0.01$). ‘Immune boosting’ was defined when IgG levels before vaccination increased more than 2-fold after vaccination. Immune boosting was observed in the majority of patients with PPV irrespective of whether or not they received concomitant chemotherapy. Additionally, patients demonstrating immune boosting exhibited longer survival rates. Although the positive-response rates and peptide-specific IgG levels in pre- and post-vaccination samples differed among the 31 peptides, patients exhibiting immune boosting in response to each of the vaccinated peptides demonstrated longer survival times. Pre-vaccination factors associated with reduced clinical benefits were high c-reactive protein (CRP) levels, high neutrophil counts, lower lymphocyte and red blood cell counts, advanced disease stage and the greater number of chemotherapy courses prior to the PPV treatment. The post-vaccination factors associated

with lower clinical benefits were PPV monotherapy and lower levels of immune boosting. In conclusion, pre-vaccination inflammatory signatures, rather than pre- or post-vaccination immunological signatures, were associated with reduced clinical benefits of personalized peptide vaccination (PPV) for pancreatic cancer.



血漿中のDNA integrityはペプチドワクチン療法を受けた非小細胞肺がん患者において予後予測因子となる

免疫チェックポイント阻害剤を用いた併用療法の臨床試験が多く行われており、その組み合わせ療法としてワクチン療法が期待されている。我々はテーラメイドペプチドワクチン療法を開発し、多くの癌腫で臨床試験を行ってきが、予後予測因子となるバイオマーカーはまだ限られており、新たなバイオマーカーの探索が必要とされている。本研究では、ペプチドワクチン療法を受けた進行期の非小細胞肺がん患者における血漿DNA integrityを検討した。ワクチン1サイクル後に血漿DNA integrityの減少が確認され、ワクチン前の血漿DNA integrityが高値の患者は低値の患者より予後が長く、中央値はそれぞれ、17.9カ月と9カ月であった（hazard ratio: 0.59, p=0.0049）。ワクチン後の血漿DNA integrity値でも同様の傾向が見られた（中央値：16.4カ月と9.4カ月、hazard ratio: 0.65, p=0.024）。以上より、がんペプチドワクチン療法を受けた非小細胞肺がん患者において血漿DNA integrityが予後予測マーカーとなりうることが示唆された。

本研究は Immunopharmacol Immunotoxicol. 2021; 43(2):176-182. doi:10.1080/08923973.2021.1872619.に公表された。

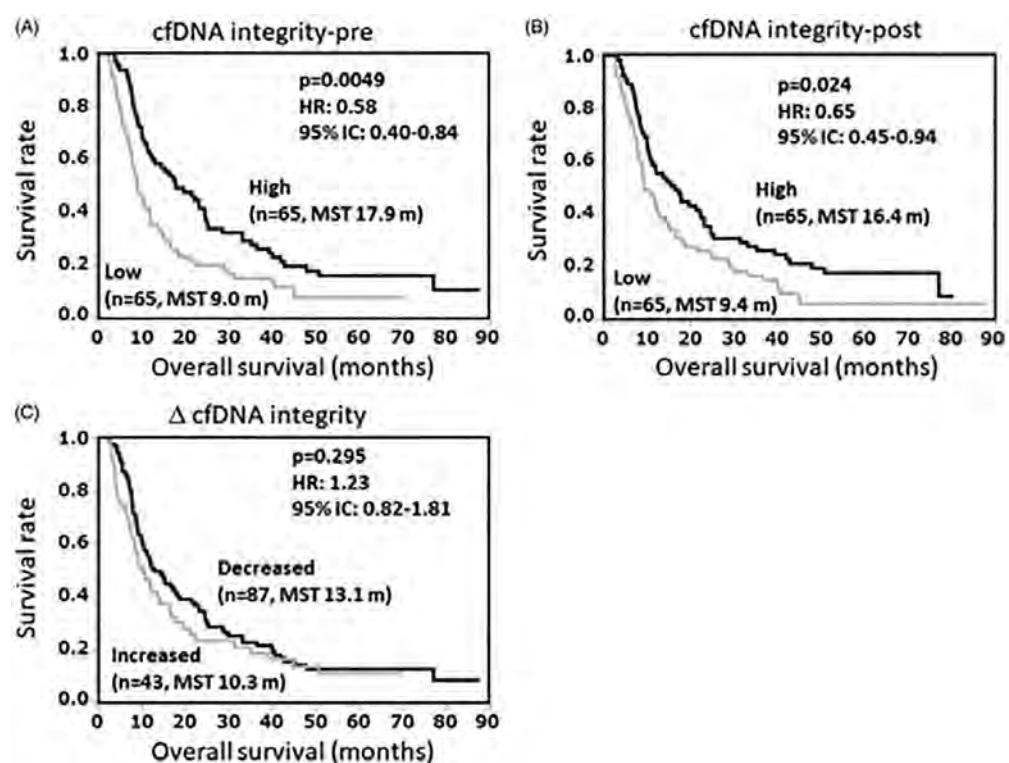
Integrity of circulating cell-free DNA as a prognostic biomarker for vaccine therapy in patients with nonsmall cell lung cancer

Background: Many clinical trials of immune checkpoint blockade-based combination therapies are under way. Vaccine therapy is a promising partner of combination therapies. We have developed a personalized peptide vaccination and conducted clinical trials of it in patients with various cancers. At the present time, we have only a limited number of biomarkers related to the prognosis of vaccine-treated patients. Thus, new biomarkers are urgently needed.

Methods: In this study, we investigated the plasma cell-free DNA (cfDNA) integrity-a ratio of the necrotic tumor cell-derived long cfDNA fragments to the total dead cell-derived short cfDNA fragments from genomic Alu elements-in patients with advanced nonsmall cell lung cancer during treatment with the personalized peptide vaccination.

Results: We found that (1) the cfDNA integrity was decreased after the first cycle of vaccination, and (2) the patients with high prevaccination cfDNA integrity survived longer than those with low prevaccination integrity (median survival time (MST): 17.9 versus 9.0 months, respectively; hazard ratio (HR): 0.58, $p = .0049$). A similar tendency was observed in postvaccination cfDNA integrity (MST: 16.4 vs 9.4 months; HR: 0.65, $p = .024$).

Conclusions: These results suggest that cfDNA integrity is a possible prognostic biomarker in patients treated with the personalized peptide vaccine.



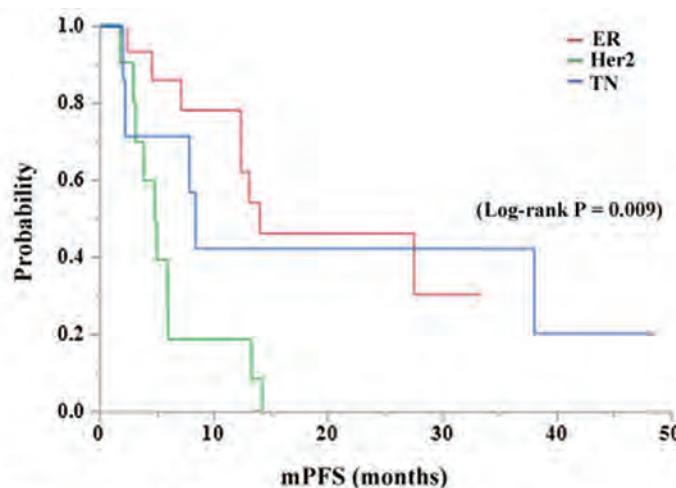
血漿中の前立腺関連抗原ペプチドに対する IgG はペプチドワクチン療法を受けた乳がん患者において予後予測因子となる

本研究では、転移性再発乳がん患者の血漿中における前立腺関連抗原（PRA）：前立腺特異抗原、前立腺特異的膜抗原、前立腺酸性ホスファターゼのT細胞エピトープペプチドに反応するIgGを検討した。患者はテーラーメイドペプチドワクチン療法（PPV）を受けており、投与されたペプチドは患者自身のHLAタイプに一致したペプチド候補の中から、ワクチン開始前の各ペプチドに対する血中IgGの抗体価をもとに選出された。ペプチド候補はPRAを除いた腫瘍関連抗原由来の27種の傷害性T細胞エピトープペプチドから成る。77名のPPV療法を受けたがん患者において、PRAペプチドと27種のペプチド候補に対する遡及的解析を行った。31名の患者において、ワクチン投与後にPRAに反応するIgGレベルの上昇が見られた。抗PRAペプチドレベルは無増悪生存もしくは全生存との関連性は見られなかつたが、エストロゲン受容体陽性（ER+）患者の無増悪生存と有意に相関していることが示された。以上より、血中の抗PRA IgGレベルは特にER+の転移性再発乳がん患者において、PPV療法中の有用な予後予測因子になりうることを示唆している。

本研究の成果はExp Ther Med. 2021; 22(2):905. doi: 10.3892/etm.2021.10337.に公表された。

Plasma level of prostate related-antigen peptide-reactive IgG is a prognostic factor of patients with breast cancer treated with personalized peptide vaccines

The present study assessed plasma IgG in patients with metastatic recurrent breast cancer (mrBC) that is reactive to various T-cell epitope peptides of prostate-related antigens (PRAs), such as prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen and prostate acid phosphatase. Patients were treated with personalized peptide vaccines (PPVs) which were selected and administered from a panel of candidate peptides based on human leukocyte antigen-types and prevaccination IgG levels to each peptide. The peptide panel consisted of 27 cytotoxic T-lymphocyte-epitope peptides derived from tumor-associated antigens, not including PRA. PRA peptides and peptide panels were retrospectively analyzed in 77 PPV-treated patients. The results revealed that PRA reactive IgG levels were increased after vaccination in 31 of the 97 patients included in the present study. Although there was no significant association between anti-PRA peptide levels and progression-free survival (PFS) or overall survival, anti-PRA peptide levels were significantly associated with PFS ($P=0.009$) in estrogen-receptor positive (ER+) patients with cancer. The results suggested that plasma anti-PRA IgG levels may be a useful prognostic marker for monitoring PPVs, particularly for ER+ patients with mrBC (trial registration no. from the UMIN Clinical Trials Registry, UMIN000001844).



The median PFS of ER⁺/HER2⁻ patient group in the anti-PRA increase group was significantly longer than those of the other groups ($p=0.009$).

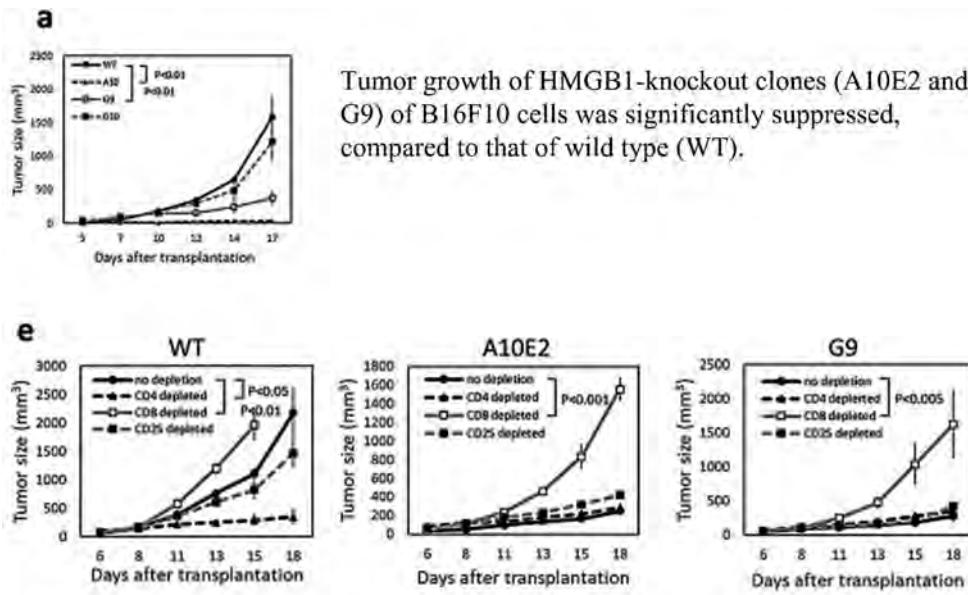
マウスメラノーマ腫瘍細胞B16F10におけるhigh-mobility group box 1のノックアウトは腫瘍増殖を抑制する抗腫瘍免疫応答を誘導する

High-mobility group box 1(HMGB1)は損傷もしくは死細胞から放出されるダメージ関連分子パターン分子 (DAMPs) として知られており、炎症反応やそれに続く自然免疫を誘導する。しかし、腫瘍微小環境での炎症は腫瘍促進・進展に寄与するともされているので、抗腫瘍免疫におけるHMGB1の役割は明らかではない。本研究では、CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集により、マウス腫瘍細胞B16F10とCT26のHMGB1ノックアウト株を確立し、抗腫瘍免疫におけるHMGB1の役割を検討した。HMGB1をノックアウトした腫瘍細胞はin vivoでの腫瘍増殖の抑制が見られ、その増殖抑制はCD8 T細胞が関連しており、CD8 T細胞・マクロファージ・樹状細胞の腫瘍組織への浸潤がより多く見られた。これらの結果は、腫瘍細胞のHMGB1のノックアウトは腫瘍組織への免疫細胞の浸潤が少ない“cold” tumorを多くの免疫細胞の浸潤が見られる“hot” tumorへと変換し、傷害性T細胞によるin vivoでの腫瘍増殖を抑えることを示した。免疫細胞の腫瘍微小環境への浸潤はがん免疫サイクルの一連の流れの中で重要なステップを担っている。よって、腫瘍由来のHMGB1を制御することは免疫チェックポイント阻害剤やがんワクチン療法を含むがん免疫療法の臨床結果の改善に応用することができるかもしれない。

本研究の成果は、Med Oncol.2022 Feb;39(5):58. doi: 10.1007/s12032-022-01659-2.に公表された。

Knockout of high-mobility group box 1 in B16F10 melanoma cells induced host immunity-mediated suppression of in vivo tumor growth

High-mobility group box 1 (HMGB1) has been reported as a damage-associated molecular pattern (DAMP) molecule that is released from damaged or dead cells and induces inflammation and subsequent innate immunity. However, the role of HMGB1 in the anti-tumor immunity is unclear since inflammation in the tumor microenvironment also contributes to tumor promotion and progression. In the present study, we established HMGB1-knockout clones from B16F10 and CT26 murine tumors by genome editing using the CRISPR/Cas9 system and investigated the role of HMGB1 in anti-tumor immunity. We found that (1) knockout of HMGB1 in the tumor cells suppressed in vivo, but not in vitro, tumor growth, (2) the suppression of the in vivo tumor growth was mediated by CD8 T cells, and (3) infiltration of CD8 T cells, macrophages and dendritic cells into the tumor tissues was accelerated in HMGB1-knockout tumors. These results demonstrated that knockout of HMGB1 in tumor cells converted tumors from poor infiltration of immune cells called “cold” to “immune-inflamed” or “hot” and inhibited in vivo tumor growth mediated by cytotoxic T lymphocytes. Infiltration of immune cells to the tumor microenvironment is an important step in the series known as the cancer immunity cycle. Thus, manipulation of tumor-derived HMGB1 might be applicable to improve the clinical outcomes of cancer immunotherapies, including immune checkpoint blockades and cancer vaccine therapies.



In CD8-depleted B6 mice, tumor growth of HMGB1-knockout clones (A10E2 and G6) was augmented.

腸管上皮細胞の発現するキチナーゼ3様1（CHI3L1）分子内の核局在化配列における推測上のサイクリン結合ドメインに関する癌化における役割について

主研究者：溝口恵美子

[背景] 我々のグループは、炎症誘導性分子であるCHI3L1が、炎症性腸疾患（IBD）患者の腸管上皮細胞の癌化に関連することをこれまでに報告している。ヒト腸管上皮細胞株の3D培養条件下では、TNF α 刺激によってCHI3L1が主に核内に局在していることを見出している。この研究では、CHI3L1の核内移行の生物学的意義を明らかにすることを目的としている。

[方法] CHI3L1の核局在化の機序を明らかにするため、我々はcNLS Mapperを用いてCHI3L1分子内の核局在化配列（NLS）を調査した。次に、CRISPR-Cas9を用いてCHI3L1 SW480変異細胞株を作成した。野生型細胞（WT）と変異型細胞の細胞増殖率をMTS assayで解析した。さらに、ヒトCHI3L1-GFP融合タンパク質の細胞内局在を分裂酵母*Schizosaccharomyces pombe*を使った実験系で確認した。

[結果] cNLS Mapperにより、2.2から4.9にかけてのスコアで10箇所の推定NLSが同定された。最大のスコアを示したのはCHI3L1の144番目から174番目にかけてのアミノ酸配列であった。興味深いことに、NLSの末端配列であるKQLLL（170番目から174番目）にはサイクリン結合部位と推定されるものが含まれていた。また、NLSの近傍には、SPLFR（220番目から224番目）とSPDR（230番目から233番目）というCHI3L1のリン酸化部位と推定される箇所があることを発見した。以上の理由から、CRISPR-Cas9を用いてCHI3L1内のKQLLL配列を欠失させたSW480（KO）安定細胞株を作成した。CHI3L1 KO細胞はWT細胞と比較して、Day3およびDay4で細胞増殖率が有意に低い（p<0.01）ことをMTS assayで確認した。また、分裂酵母を用いた実験系では、コントロール群でvector-GFPタンパク質が核および細胞質の両方に広く発現したのに対し、CHI3L1-GFP融合タンパク質は主に核周辺に発現していることを確認した。

[結論] 本研究は、CHI3L1（特にKQLLL配列）が大腸上皮細胞の増殖および核周辺局在化に重要な役割を担っていることを示している。

Neoplastic role of putative cyclin-binding domain in nuclear localization sequence of Chitinase 3-like 1 in colonic epithelial cells.

Emiko Mizoguchi

[Background/Aim] Our group previously demonstrated that the inflammation-inducible molecule chitinase 3-like 1 (CHI3L1), contributes to the neoplastic progression of intestinal epithelial cells in IBD patients. Under 3D culture conditions, we found that CHI3L1 localized mainly in the nucleus with TNF α stimulation in colon cancer cell lines. In this study, we further clarified the biological characteristics of

CHI3L1 in nucleic localization.

[Method] To clarify the mechanistic involvement of CHI3L1 nuclear localization, we used cNLS Mapper to search for the presence of nuclear localization sequences (NLS) in CHI3L1 molecules. Next, we generated a CHI3L1 SW480 mutant cell line utilizing a CRISPR-Cas9 method. Cell proliferation rate of wild-type (WT) versus mutant cells was analyzed by MTS cell proliferation colorimetric assay. Furthermore, we checked the cellular localization of human CHI3L1-GFP fusion protein in *Schizosaccharomyces pombe* system.

[Results] Ten putative NLSs were identified by the program with scores between 2.2 and 4.9. The maximum score was observed in the amino acids from 144th to 174th in CHI3L1. Interestingly, the end-terminal sequence of the NLS, KQLLL (170th to 174th) amino acids, contains a putative cyclin-binding domain. We also found predictive CHI3L1 phosphorylation sites near the NLS: SPLFR (220th to 224th amino acids) and SPDR (230th to 233rd amino acids). Based on the above findings, we deleted the KQLLL sequence within the CHI3L1 and generated stable SW 480 cells (KO cells) by CRISPR-Cas9 method. CHI3L1 KO cells showed a significantly ($p<0.01$) lower proliferation rate on days 3 and 4 as compared to WT cells, as determined by MTS assay. Utilizing an established fission yeast model, the CHI3L1-GFP protein was mainly expressed in the peri-nuclear compartment, although control vector-GFP protein is diffusely localized in both nucleus and cytoplasm.

[Conclusion] This study showed that CHI3L1 (in particular the KQLLL sequence) plays a critical role in colonic epithelial proliferation and peri-nucleic localization.

キチナーゼ3様1（CHI3L1）は高齢者のCOVID-19に対する治療標的となり得る

主研究者：溝口恵美子

[研究概要]

COVID-19はSARS-CoV-2(SC2)に起因し高齢者や併存疾患のある患者でより流行・重症化することが知られている。chitinase 3-like-1(CHI3L1)は老化や併存疾患(特に慢性疾患やがんなど)がある状態で誘導されることから、CHI3L1とSC2の関係性について検討した。我々は今回、CHI3L1がSC2受容体であるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)およびスパイクタンパク質プライミングプロテアーゼ(SPP)を強力に刺激すること、ACE2とSPPは加齢によって発現が増加すること、抗CHI3L1抗体であるカスガマイシンおよびリン酸化阻害抗体によりACE2およびSPPの誘導が抑制されることを示した。ヒトの研究では、高齢者や併存疾患のある患者で循環血漿中CHI3L1が増加しており、COVID-19の重症度と相関していることを明らかにした。今回の研究では、CHI3L1がACE2およびSPPの強力な刺激因子であること、この誘導がSC2感染時の老化に寄与している主要な機序であること、またCHI3L1が自身のシグナル伝達と協調してSC2感染を増強していることを示した。以上より、CHI3L1はCOVID-19の病態で重要な役割を果たしており、同時に魅力的な治療標的であると言える。今後、SC2感染者の長期的予後(感染による後遺症など)を左右する因子としてCHI3L1に注目していきたい。

本研究の成果は、*JCI Insight.* 2021. 6(21):e148749. doi: 10.1172/jci.insight.148749.に公表された。

Chitinase 3-like-1 is a therapeutic target that mediates the effects of aging in COVID-19.

[Research Abstract]

COVID-19 is caused by SARS-CoV-2 (SC2) and is more prevalent and severe in elderly and patients with comorbid diseases (CM), including chronic diseases and cancers . Because chitinase 3-like-1 (CHI3L1) is induced during aging and CM, the relationships between CHI3L1 and SC2 were investigated. Here, we demonstrate that CHI3L1 is a potent stimulator of the SC2 receptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and viral spike protein priming proteases (SPP), that ACE2 and SPP are induced during aging, and that anti-CHI3L1, kasugamycin, and inhibitors of phosphorylation abrogate these ACE2- and SPP-inductive events. Human studies also demonstrate that the levels of circulating CHI3L1 are increased in the elderly and patients with CM, where they correlate with COVID-19 severity. These studies demonstrate that CHI3L1 is a potent stimulator of ACE2 and SPP, that this induction is a major mechanism contributing to the effects of aging during SC2 infection, and that CHI3L1 co-opts the CHI3L1 axis to augment SC2 infection. CHI3L1 plays a critical role in the pathogenesis of and is an attractive therapeutic target in COVID-19. In the future, we would like to pay attention to CHI3L1 as a factor that influences the long-term prognosis of SC2-infected persons (sequelae due to infection, etc.).

Selected Publications in 2021

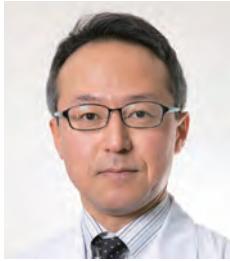
1. Mizoguchi E, Subramaniam R, Okada T, Mizoguchi A. A Review of Selected IBD Biomarkers: From Animal Models to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan;11(2):207. doi: 10.3390/diagnostics11020207.
2. Waki K, Yokomizo K, Kawano K, Tsuda N, Komatsu N, Yamada A. Integrity of plasma cell-free DNA as a prognostic factor for vaccine therapy in patients with endometrial cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb; 14(2):29. doi: 10.3892/mco.2020.2191.
3. Uchino Y, Muroya D, Yoshitomi M, Shichijo S, Yamada A, Sasada T, Yamada T, Okuda K, Itoh K, Yutani S. Investigation of factors associated with reduced clinical benefits of personalized peptide vaccination for pancreatic cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb; 14(2):39. doi: 10.3892/mco.2020.2201.
4. Waki K, Yokomizo K, Yoshiyama K, Takamori S, Komatsu N, Yamada A. Integrity of circulating cell-free DNA as a prognostic biomarker for vaccine therapy in patients with nonsmall cell lung cancer. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021 Apr; 43(2):176-182. doi: 10.1080/08923973.2021.1872619.
5. Saku S, Toh U, Takao Y, Sakurai S, Yamada A, Shichijo S, Itoh K, Akagi Y. Plasma level of prostate related-antigen peptide-reactive IgG is a prognostic factor of patients with breast cancer treated with personalized peptide vaccines. *Exp Ther Med*. 2021 Aug; 22(2):905. doi: 10.3892/etm.2021.10337.
6. Sudo T, Kawahara A, Ishi K, Mizoguchi A, Nagasu S, Nakagawa M, Fujisaki M, Hino H, Saisho K, Kaku H, Matono S, Mori N, Akiba J, Yamada A, Akagi Y. Diversity and shared T-cell receptor repertoire analysis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2021 Aug; 22(2):618. doi: 10.3892/ol.2021.12879.
7. Kamle S, Ma B, He CH, Akosman B, Zhou Y, Lee CM, El-Deiry WS, Huntington K, Liang O, Machan JT, Kang MJ, Shin HJ, Mizoguchi E, Lee CG, Elias JA. Chitinase 3-like-1 is a therapeutic target that mediates the effects of aging in COVID-19. *JCI Insight*. 2021 Nov;6(21):e148749. doi: 10.1172/jci.insight.148749.
8. Mizoguchi E, Sadanaga T, Okada T. Biological analyses-derived translational findings in the T cell receptor alpha chain knockout mouse as an experimental model for ulcerative colitis. *Int J Transl Med*, 2021 Nov;1(3):187-204. doi:10.3390/ijtm1030014.
9. Yokomizo K, Waki K, Ozawa M, Yamamoto K, Ogasawara S, Yano H, Yamada A. Knockout of high-mobility group box 1 in B16F10 melanoma cells induced host immunity-mediated suppression of in vivo tumor growth. *Med Oncol*. 2022 Feb; 39(5):58. doi: 10.1007/s12032-022-01659-2.

肝癌部門：Liver Cancer Research Division

スタッフ

Staff Roster

教 授：	古賀浩徳 黒松亮子（超音波診断センター教授） 佐田通夫（客員教授） 上野隆登（客員教授） 鳥村拓司（客員教授）	Professor: Hironori Koga Ryoko Kuromatsu Michio Sata Takato Ueno Takuji Torimura
講 師：	中村 徹	Senior Assistant Professor: Toru Nakamura
助 教：	吉田隆文 岩本英希 増田篤高 阪上尊彦 田中俊光 鈴木浩之	Assistant Professor: Takafumi Yoshida Hideki Iwamoto Atsutaka Masuda Takahiko Sakaue Toshimitsu Tanaka Hiroyuki Suzuki
技 術 員：	今村恭子	Research Assistant: Yasuko Imamura
秘 書：	成澤妙子	Secretary: Taeko Narisawa



古賀 浩徳

Hironori Koga M.D., Ph.D.

1988年 岡山大学医学部卒業
1988年 岡山大学医学部第一内科入局
1992年 国立がんセンター中央病院レジデント
2004年 久留米大学医学部第二内科講師
2008-10年 米国ブラウン大学留学
2014年 久留米大学医学部消化器内科准教授
2015年 久留米大学医学部消化器内科 消化器先端医療
研究部門教授
2017年 久留米大学先端癌治療研究センター・肝癌部門長
2022年 同センター所長



黒松 亮子

Ryoko Kuromatsu M.D., Ph.D.

1986年 久留米大学医学部卒業
1998年 久留米大学医学部第二内科助手
2004年 久留米大学医学部消化器内科講師
2012年 久留米大学医学部消化器内科准教授
2017年 久留米大学超音波診断センター教授



佐田 通夫

Michio Sata M.D., Ph.D.

1975年 久留米大学医学部卒業
1975年 久留米大学医学部第二内科入局
1998年 久留米大学医学部第二内科教授
2003年 久留米大学病院肝癌センター長
2005年 久留米大学医学部消化器疾患情報講座（兼任）
2007-08年 久留米大学先端癌治療研究センター所長
2014-20年 西日本病院研究所所長
2014年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授・
久留米大学名誉教授
2015年 久留米大学学長直属特命教授
2016年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授



上野 隆登

Takato Ueno M.D., Ph.D.

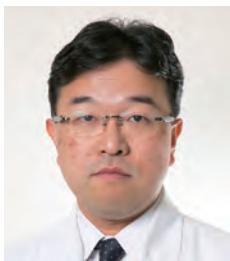
1979年 鹿児島大学医学部卒業
1979年 久留米大学医学部第二内科入局
2001年 久留米大学先端癌治療研究センター教授
2001年 米国Duke University Medical Center（肝臓研究所）留学
2011年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授
2019-21年 朝倉医師会病院参事
2022年 社会医療法人親仁会介護老人保健施設くろさき
苑苑長



鳥村 拓司

Takuji Torimura M.D., Ph.D.

1982年 久留米大学医学部卒業
1982年 久留米大学医学部第二内科入局
2004年 久留米大学医学部第二内科助教授
2006年 久留米大学病院肝癌センター長
2011年 久留米大学先端癌治療研究センター教授
2014-21年 久留米大学医学部消化器内科主任教授
2022年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授・
久留米大学名誉教授
地方独立行政法人大牟田市立病院院长



中村 徹

Toru Nakamura M.D., Ph.D.

1997年 久留米大学医学部医学科卒業
1998年 九州大学循環器内科学留学
2001年 久留米大学大学院医学研究科修了
2001年 久留米大学医学部消化器内科助教
2017年 久留米大学医学部消化器内科講師



吉田 隆文

Takafumi Yoshida M.D., Ph.D.

1997年 佐賀医科大学医学部卒業
2002年 九州大学生体防御医学研究所免疫制御部門留学
2003年 久留米大学大学院医学研究科修了
2003年 久留米大学医学部消化器内科助教
2010-11年 米国カリフォルニア州立大学
サンディエゴ校留学



岩本 英希

Hideki Iwamoto M.D., Ph.D.

2005年 久留米大学医学部卒業
2005年 久留米大学病院初期臨床研修
2007年 久留米大学医学部消化器内科入局
2011年 久留米大学大学院医学研究科修了
2011年 久留米大学医学部消化器内科助教
2012-14年 スウェーデン カロリスカ研究所留学



増田 篤高

Atsutaka Masuda M.D., Ph.D.

2006年 久留米大学医学部卒業
2008年 久留米大学医学部消化器内科入局
2015年 久留米大学医学部消化器内科助教



阪上 尊彦

Takahiko Sakaue M.D., Ph.D.

2008年 久留米大学医学部卒業
2008-10年 久留米大学病院臨床研修管理センター
2010年 久留米大学医学部消化器内科入局
2015年 久留米大学医学部消化器内科助教
2021年 米国オハイオ州立大学ウェクスナー医療センター留学



田中 俊光

Toshimitsu Tanaka M.D.

2009年 久留米大学医学部卒業
2011年 久留米大学医学部消化器内科入局
2016年 久留米大学医学部消化器内科助教



鈴木 浩之
Hiroyuki Suzuki M.D., Ph.D.

2015年 佐賀大学医学部卒業
2017年 久留米大学医学部消化器内科助教



今村 恭子
Yasuko Imamura

1995年 北里大学衛生学部衛生技術学科卒業
2014年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員



成澤 妙子
Taeko Narisawa

1990年 福岡女学院短期大学英語科卒業
2007年 久留米大学先端癌治療研究センター秘書

1. 肝癌部門

研究概要

部門長：古賀浩徳

現在、私たちは難治癌の診断・治療、および硬変肝の再生を2つの柱として研究活動を展開しています。前者には、1)腫瘍組織内皮細胞特異的に発現するマイクロRNAの同定とそれを標的とした腫瘍特異的血管新生抑制療法、2)胰液由来エクソソームのmicroRNA解析による胰癌高精度早期診断、3)Wntシグナル転写因子TCF-4アイソフォームによる癌幹細胞形質発現制御機構の解明、4)肉腫様肝癌における免疫補助シグナル分子PD-L1の発現および新規機能解析、5)肝癌に対する分子標的治療におけるIGFBP-1のバイオマーカーとしての意義、6)肝細胞癌におけるレンバチニブ耐性機序の解明、が含まれます。後者には、自己CD34陽性血管内皮前駆細胞によるC型肝硬変の再生治療が含まれます。

Overview of Research

Hironori Koga, Division Chief

The main aims of our Liver Cancer Research Division are to conquer difficult-to-treat cancers such as liver cancer and pancreatic cancer and to regenerate cirrhotic liver caused by chronic hepatitis C virus infection. Projects related to cancer treatment include 1) development of tumor tissue-specific anti-angiogenic treatments through regulating tumor endothelial cell-specific microRNAs, 2) establishing accurate diagnosis of early pancreatic cancer by analyzing microRNAs derived from exosomes in pancreatic juice, 3) investigating the potential involvement of T-cell factor-4 isoforms in regulating cellular phenotype of cancer stem-cell-like cells, 4) unveiling novel functions of the immune check point molecule PD-L1 in sarcomatous liver cancer, 5) studying the usefulness of IGFBP-1 as a biomarker in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with molecular-targeted drugs, and 6) exploring the mechanisms of lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. Projects related to cirrhotic liver include a clinical trial for regeneration of cirrhotic liver using CD34-positive cells in humans, and an experimental challenge using iPS-derived hepatocyte-like cells and endothelial cells for the same purpose.

研究活動

A. 「TCF-4 isoform高精度発現解析による肝癌特異的Wntシグナル異常の探求」

主研究者：古賀浩徳

我々は Wnt シグナル中枢転写因子 T-cell factor (TCF)-4 の isoform を、ヒト肝癌細胞株から 14 クローン（新規 12）同定した（図 1）（Exp Cell Res 2011）。機能解析の結果、Exon 9 の先頭に位置する転写制御モチーフ「SxxSS」が肝癌細胞の造腫瘍能や低酸素耐性に（PLoS ONE 2012）、また Exon 4 全体の欠失が抗癌剤耐性や上皮間葉移行に関わっていることを見出した（Liver Int 2013）。従って、各 isoform の発現量や比が肝癌形質の多彩さを調節していることが示唆されたが、肝癌組織における我々の isoform 発現解析には、定量性に限界があった。本研究ではこの限界を超えるべく、ペプチド核酸（Peptide Nucleic Acids, PNA）を用いた新しい PCR システムで、個々の isoform mRNA 発現の正確な定量法を確立した。

TCF-4J と TCF-4K の発現に焦点を当ててみると、肝よりもむしろ胃や大腸などの消化管癌において TCF-4J 型が強く発現していることがわかった。このことから、癌組織における J 型の発現と Wnt/beta-catenin/TCF-4 経路の活性化には相関があることが示唆された。すなわち、TCF-4 isoform のプロファイリングは、基本的には、癌の悪性度というより Wnt シグナルの canonical pathway が活性化状況を反映している可能性が示唆された。

しかしながら、過剰発現の実験における TCF-4J と TCF-4K の比較においては、糖代謝、アミノ酸代謝、さらには免疫チェックポイント分子の発現にも大きな影響を与えていていることが明らかとなっており、癌免疫微小環境における癌細胞や Treg の代謝や免疫回避機構を理解する上で、TCF-4 isoform の研究は重要な切り口になるものと考えている。

A. Exploration of T-cell factor-4 isoform-dependent dysregulation of Wnt signaling in liver cancer cells

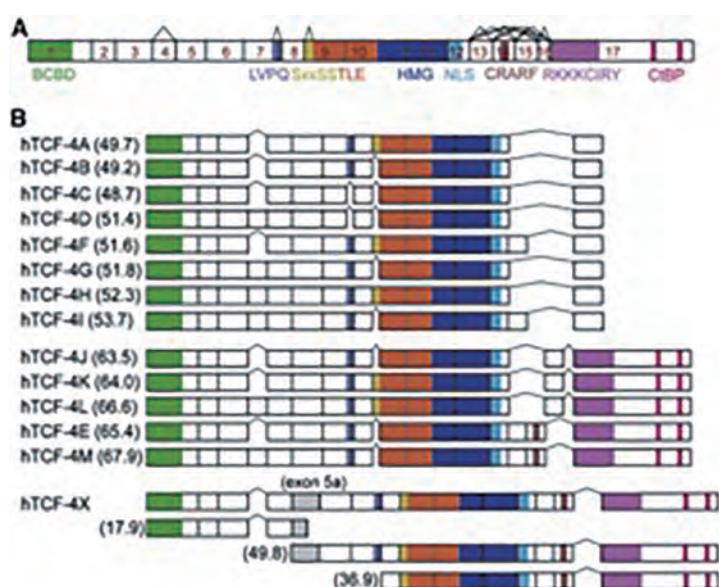
Hironori Koga

Previously we identified 14 isoforms of T-cell factor (TCF)-4, a key transcriptional factor in the Wnt signaling pathway, from human hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines (Exp Cell Res 2011). Functional analysis of the isoforms demonstrated that the SxxSS motif, localized at the head of exon 9, played crucial roles in increased cell proliferation and resistance to hypoxia (PLoS ONE 2012). It also found that loss of exon 4 contributed to an increase in resistance to chemotherapeutic agents and epithelial-mesenchymal transition (Liver Int 2013). These findings suggest that expression levels and variation of TCF-4 isoforms tightly regulate diverse phenotypes of liver cancer cells. However, our methods using classical gel electrophoresis were limited in their ability to quantitatively measure those expression levels. To overcome this limitation, we have established a novel peptide nucleic acid-based RT-PCR system, and have completed testing the potential of the system in assessing the expression level in various isoforms in several cancer

cell lines, including liver, stomach, pancreas, and colon cancer cells.

Focusing on the expression of TCF-4J and TCF-4K, we found that TCF-4J type is more strongly expressed in gastrointestinal cancers such as stomach and colon than in the liver. This suggests that there is a correlation between J-type expression and activation of the Wnt/beta-catenin/TCF-4 pathway in cancer tissues. In other words, the profiling of TCF-4 isoforms may basically reflect the activation status of the canonical pathway of Wnt signaling rather than the malignancy of the cancer.

Comparison of TCF-4J and TCF-4K in overexpression experiments has revealed that TCF-4 isoforms have a significant impact on glucose and amino acid metabolism, as well as on the expression of immune checkpoint molecules, and we believe that the study of TCF-4 isoforms is an important starting point for understanding cancer cell and Treg metabolism and immune evasion mechanisms in the cancer immune microenvironment.



B. THADA は Fas による FADD のリン酸化と核内移行を調節する

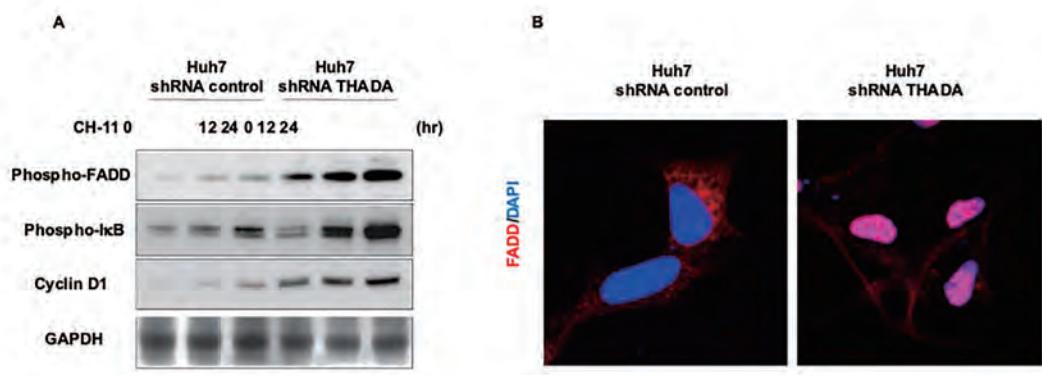
主担当者：吉田隆文

Fas 関連タンパク質である FADD は Fas とカスパーゼ経路とを橋渡しし Fas による細胞死を引き起こす。一方で FADD は細胞増殖や腫瘍形成にも働くことが解っている。FADD の細胞増殖性の働きには Fas による Ser194 のリン酸化を必要とする。また FADD は Ser194 リン酸化を介して細胞質から核に移行することが示されている。しかし、FADD のリン酸化がどのように調節されているかは解っていない。Fas による細胞死と細胞増殖という相反する二つの作用機序を解明するために、新規 Fas 結合蛋白である THADA の FADD のリン酸化と細胞内での局在への影響を調べた。Huh7 細胞において抗 Fas 抗体 (CH-11) による刺激により FADD のリン酸化が誘導された (図 A)。この FADD のリン酸化は THADA のノックダウンにより著明に増強していた (図 A)。さらに、THADA のノックダウンにより FADD の核への局在が増強していた (図 B)。これらのことから THADA は FAS による FADD のリン酸化を阻害することにより FADD の核への移行を阻害することが解った。

B. THADA regulates Fas-mediated phosphorylation and nuclear localization of FADD

Takafumi Yoshida

Fas-associated protein with death domain (FADD) bridges the Fas and caspase pathway, leading to Fas-induced apoptosis. FADD has been also shown to cause cellular proliferation and tumorigenesis. The non-apoptotic effects require FADD phosphorylation at Ser-194, which is also stimulated by Fas. FADD is translocated from the cytoplasm into the nucleus through Ser 194 phosphorylation. Nevertheless, it remains unclear how FADD phosphorylation by Fas is regulated. To elucidate the two contradictory mechanisms of cell death and cell proliferation by Fas, we examined whether THADA, a novel interacting protein with Fas, regulates phosphorylation and intracellular localization of FADD. Agonistic anti-Fas antibody (CH-11) induced FADD phosphorylation in Huh7 cells (Fig A). The FADD phosphorylation was markedly augmented in Huh7 cells with THADA knockdown (Fig. A). Furthermore, THADA knockdown caused nuclear accumulation of FADD in Huh7 cells (Fig. B). These findings showed that THADA prevents nuclear localization of FADD by inhibiting FAS-mediated FADD phosphorylation.



C. レンバチニブ薬剤耐性における癌関連線維芽細胞の肝細胞増殖因子の重要性

主研究者：岩本英希

【目的】

切除不能進行肝細胞癌（HCC）に対するレンバチニブ（LEN）はVEGFシグナルの抑制に加え、FGFシグナルを抑制する事で、癌血管新生を抑制する薬剤である。LENは奏効性の高い薬剤であるが、HCCは経過によりLENに対する薬剤耐性を獲得し、再度増悪する症例を数多く経験する。癌関連線維芽細胞（Cancer associated fibroblast: CAF）がLENの薬剤耐性に関与している事がこれまでの我々の研究で明らかとなっていたが、その耐性に関わる分子などの更なる解析を行った。

【方法】

癌微小環境内にCAFが存在しないPDGFR- β TKマウスを用いて肝細胞癌担癌モデルを作製し、LENの抗腫瘍効果の変化を検証した。線維芽細胞株にレンバチニブ及びFGF阻害剤を加え、肝細胞増殖因子（HGF）の発現レベルを評価した。

【結果】

PDGFR- β TK-HCC内のCAFは対照群と比べてCAFが20%減少していた。このマウスに対してLEN投与を行うと、対照群では18%の抗腫瘍効果であったのに対して、69%と有意に抗腫瘍効果が増加した。

線維芽細胞株に対してLENを曝露させると対照群に対して8倍のHGFの発現増加を認めた。FGFシグナル阻害剤特にFGFR1、FGFR2の阻害を行うとHGFの発現増加が見られた。FGFRシグナル下流のYY1の抑制がHGF発現増加に関与している事が明らかとなった。HGFの受容体であるcMETをノックダウンさせた肝癌細胞株を用いて同所同種移植モデルマウスを作製し、LENを投与すると、対照群に比べて有意に抗腫瘍効果が増強した。

【結語】

本研究によりHCCにおけるLEN薬剤耐性にLENのFGFシグナル抑制によるCAFのHGF増加が強く関与する事が明らかとなった（図1）。本研究で、LEN投与におけるHGF-c-METシグナルの活性は肝細胞癌に薬剤耐性をもたらすことが明らかとなり、今後の治療戦略の提案となる事が分かった。

C. HGF derived from cancer associated fibroblast contributes to lenvatinib-resistance in hepatocellular carcinoma

Hideki Iwamoto

Background:

Lenvatinib (LEN) is an anti-angiogenic agent which inhibits not only VEGF signaling, but also FGF signaling. LEN initially shows a high therapeutic response, but HCC gradually acquires LEN resistance during the course of treatment. Recently, we have clarified involvement of the cancer associated fibroblast (CAF) in LEN-resistance. In this study we conducted further analyses of LEN-resistance.

Methods:

We examined changes in anti-tumor effect of LEN in a PDGFR- β TK mouse model, which lacked CAF in the tumor-microenvironment. We also evaluated direct change of genetic expressions in Len using a fibroblast cell line.

Results:

In the PDGFR- β TK-HCC, the number of CAFs was decreased by 20%. LEN achieved a 69% volume reduction in the PDGFR- β TK-HCC, but only an 18% reduction in the wild-type-HCC. In the fibroblast cell line, LEN directly increased hepatocyte growth factor (HGF) level through inhibition of FGFR 1 and 2. The c-MET knockdown resulted in increased sensitivity of LEN in the HCC-orthotopic model mouse.

Conclusion:

The present study shed light on the mechanism of drug resistance to LEN treatment in HCC (Figure 1). LEN directly induces an increase of HGF through blocking FGF signaling. During LEN treatment, inhibition of HGF-cMET signaling may be a promising therapeutic strategy to increase the anti-tumor effect.

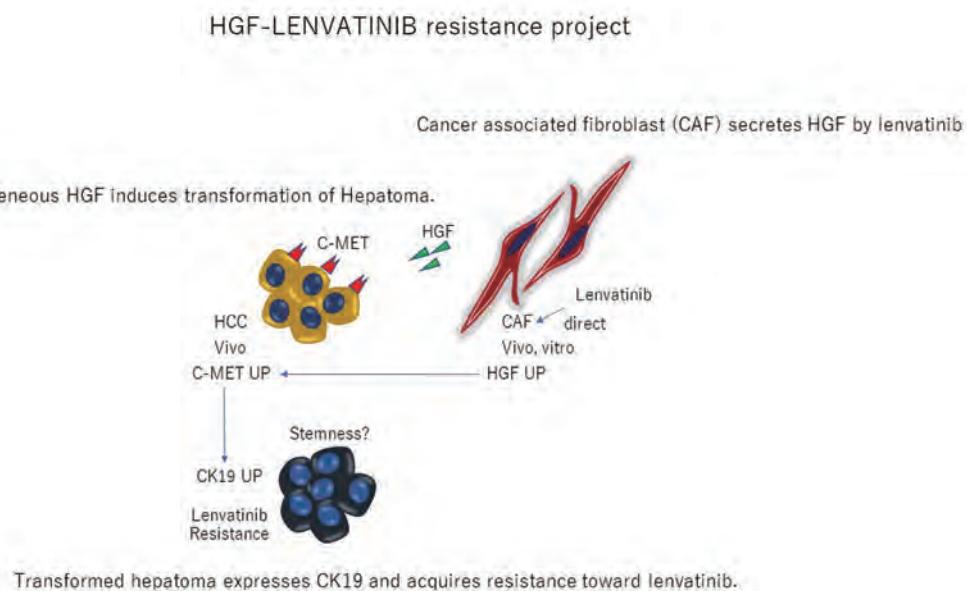


図 1 Schema of lenvatinib resistance in the study

D. NASH モデルマウスに対する培養CD34陽性細胞移植による肝線維化改善メカニズムの解析

主研究者：増田篤高、中村 徹

【背景】現在日本には約40万人の肝硬変患者がいると推定されているが、その主な原因としてC型肝炎ウイルス感染が大多数を占める。しかし、直接作用型抗ウイルス剤の発売以降、C型肝炎は制御可能となった一方で、生活習慣の欧米化に伴い、肥満や糖尿病などの生活習慣に由来する非アルコール性脂肪性肝疾患、中でも非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に伴う肝硬変の症例は今後増加し、主要原因になることが予想されている。我々はこれまで四塩化炭素誘導肝硬変モデルマウスを用いて、培養CD34陽性細胞移植の抗線維化作用を報告してきた。今回食餌誘発性NASH モデルマウスにおける培養CD34陽性細胞移植による治療効果を検討するとともに、RNA シークエンス（RNA-seq）を用いてその機序解明を試みたので報告する。

【方法】C57BL6/Jマウス骨髄単核球層より磁気細胞分離装置を用いてCD34陽性細胞を分離し、各種成長因子（VEGF, SCF, IL-6, Flt-3, TPO）を添加したStemSpan-SFEM培地で7日間培養した。NASH モデルマウスはコリン欠乏メチオニン減量高脂肪食（CDAHFD60）を給餌することで作製した。CDAHFD60 を12、20、40週間給餌させ、それぞれの肝組織における肝線維化率をシリウスレッド染色を用いて評価した。また12週間給餌群を軽度線維化モデル、20週間給餌群を高度線維化モデルとし、各モデルで1回（CD34s）あるいは2回（CD34d）の培養CD34陽性細胞移植を行い、生食群（Ctrl）と比較し、線維化抑制効果を評価した。さらに高度線維化モデルにおいて、Ctrl群とCD34d群でRNA-seq解析を行い、細胞移植効果の作用機序を解析した。

【結果】CDAHFD60 の給餌により、肝小葉内におけるSirius-red染色陽性率は20週までは増加したが、20週と40週では有意差を認めなかった（通常食, $0.37 \pm 0.05\%$; 12週, $4.22 \pm 0.85\%$; 20週, $8.69 \pm 0.70\%$; 40週, $8.58 \pm 0.48\%$ ）。軽度線維化、高度線維化両モデルにおいて、Ctrl群と比較し細胞移植群で量依存性に有意に線維化進展が阻止された。RNA-seqデータを用いたgene ontology 解析では“defence response to virus”が最も変化し、その中でSTAT1/CXCL10 axisが抑制されていた。

【結語】NASH モデルマウスにおいて培養CD34陽性細胞移植が線維化の程度に関わらず肝線維化を抑制することを証明した。さらにRNA-seq解析によりその機序がSTAT1/CXCL10 axisを抑制することで、Tリンパ球やマクロファージの肝臓への遊走を阻害することによる可能性が示唆された。

D. Ex vivo-expanded CD34⁺ cell transplantation inhibits liver fibrosis by attenuating immune cell migration in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis

Atsutaka Masuda, Toru Nakamura *et al.*

Background: We have already reported that CD34⁺ cell transplantation was useful for antifibrosis and regenerative therapy in carbon tetrachloride-induced liver cirrhotic mice and hepatitis virus-related liver cirrhosis in humans. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), characterized by steatosis with inflammation and liver cell injury, can progress to liver cirrhosis. We investigated the antifibrotic effect and mechanism of cell transplantation therapy with ex vivo-expanded mouse CD34⁺ cells in a diet-induced NASH model.

Methods: Mouse CD34⁺ cells were isolated from mouse bone marrow mononuclear cells by magnetic cell sorting and cultured in StemSpan-SFEM medium supplemented with VEGF, SCF, IL-6, Flt-3 ligand and TPO for 7 days. C57BL/6J mice were fed a control (10% kcal fat) or a choline-deficient amino acid-defined, high-fat diet (CDAHFD; 60% kcal fat, 0.1% methionine) for up to 40 weeks. In addition, the 12-week feeding group was used as a mild fibrosis model, and the 20-week feeding group was used as a severe fibrosis model. Each model was transplanted either once (CD34s) or twice (CD34d) with expanded CD34⁺ cells, and infused saline (Ctrl) was used as a control. We analyzed liver fibrosis and measured the morphometry of fibrotic areas by Sirius-red staining. Furthermore, in the severe fibrosis group, RNA-sequencing (RNA-seq) analysis was compared between the Ctrl group and the CD34d group to elucidate the mechanism of cell transplantation therapy.

Results: After 7-days culture, CD34⁺ cells were effectively expanded. CDAHFD60 feeding increased the percentage of Sirius-red positive area in the hepatic lobule up to 20 weeks, however no significant difference was observed between 20 and 40 weeks (0W, $0.37 \pm 0.05\%$; 12W, $4.22 \pm 0.85\%$; 20W, $8.69 \pm 0.70\%$; 40W, $8.58 \pm 0.48\%$). In both the mild fibrosis and the severe fibrosis models, the progression of liver fibrosis was significantly inhibited in a dose-dependent manner in expanded CD34⁺ cell-transplanted livers compared to nontreated livers. RNA-seq data showed that “defense response to virus” was the most upregulated gene set in the Gene ontology analysis, and that STAT1/CXCL10 axis was suppressed in CD34d livers.

Conclusion: We demonstrated that transplantation of ex vivo-expanded CD34⁺ cells inhibited liver fibrosis in NASH model mice regardless of the degree of liver fibrosis. Furthermore, RNA-seq analysis suggested that the mechanism is inhibition of migration of T lymphocytes and macrophages to the liver by suppressing STAT1/CXCL10 axis.

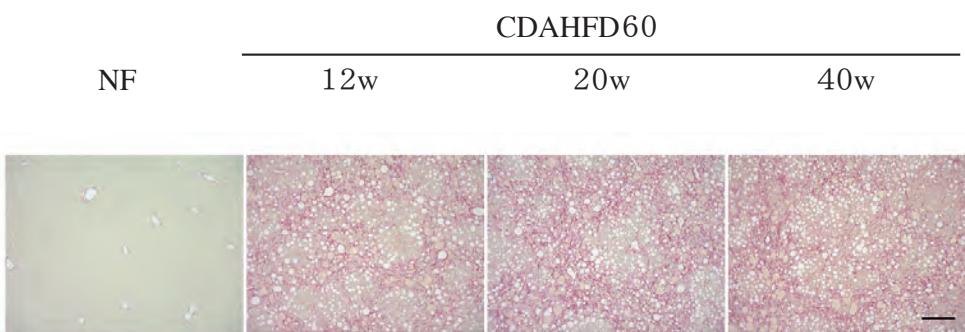


図 肝臓切片のシリウスレッド染色写真。

シリウスレッド染色陽性率は20週までは増加したが、20週と40週では有意差を認めなかつた ($\text{NF}, 0.37 \pm 0.05\%$; $12\text{w}, 4.22 \pm 0.85\%$; $20\text{w}, 8.69 \pm 0.70\%$; $40\text{w}, 8.58 \pm 0.48\%$)。

NF, 通常食; CDAHFD60, コリン欠乏メチオニン減量高脂肪食; 12w, 12週間給餌; 20w, 20週間給餌; 40w, 40週間給餌。Bar = $200\mu\text{m}$ 。

Figure Liver sections.

CDAHFD60 feeding increased the percentage of Sirius-red positive area in the hepatic lobule up to 20 weeks, however no significant difference was observed between 20 and 40 weeks (NF, $0.37 \pm 0.05\%$; 12w, $4.22 \pm 0.85\%$; 20w, $8.69 \pm 0.70\%$; 40w, $8.58 \pm 0.48\%$). NF, normal food; CDAHFD60, choline-deficient amino acid-defined, high-fat diet; 12w, 12 weeks fed; 20w, 20 weeks fed; 40w, 40 weeks fed. Bar = $200\mu\text{m}$.

E. 腹膜播種を有する進行胃癌に対するニボルマブ治療の治療抵抗性の解明

主研究者：田中俊光、古賀浩徳

【背景と目的】日本において、胃癌の罹患数は2018年に第2位であり、2019年の癌関連死の第3位である。PD-1/PD-L1阻害薬に代表される免疫チェックポイント阻害剤は、様々な癌腫で有効性が認められており、胃癌においては3次治療以降のニボルマブ療法が2018年から標準治療となった。さらに、2021年にはHER2陰性胃癌において、ニボルマブ療法+化学療法の併用療法が1次治療の標準治療となり、胃癌治療において免疫治療は重要な治療戦略となった。胃癌における遠隔転移の部位として、腹膜播種があり切除不能胃癌の約50%が腹膜播種を有しているといわれている。腹膜播種を有する胃癌においては、ニボルマブ療法の効果が乏しいと報告されているが、その原因機序については詳細にはわかっていない。そこで本研究では、腹膜播種を有する胃癌の治療抵抗性を解明することを目的とした。

【材料と方法】当院において2017年10月から2022年3月までに3次治療以降でニボルマブ療法を受けた切除不能進行胃癌の患者55人を対象とした。腹膜播種を有する胃癌が予後不良因子になるかどうかを検討した。

【結果】対象患者55人の年齢中央値は66歳（21-82歳）であった。そのうち33人（60%）に腹膜播種を認めた。全生存期間に対しての多変量解析では、「腹膜播種」（HR=2.23, 95% CI 1.08-4.34）、「HER2陽性」（HR=2.48, 95% CI 1.06-5.63）および「irAEなし」（HR=4.24, 95% CI 1.63-11）が統計学的に有意な予後不良因子として同定された。

【結論・展望】3次治療以降でニボルマブ療法を受けた切除不能進行胃癌患者においては、腹膜播種の存在は独立した予後不良因子であった。腹膜播種がニボルマブ治療に対して治療抵抗性を示しており、今後は同種腫瘍移植モデルを用いて、免疫治療（ニボルマブ、ペンプロリズマブ、アテゾリズマブ療法）を行い、治療効果および治療抵抗性の原因を解明していく。

E. Nivolumab treatment resistance in advanced gastric cancer with peritoneal dissemination

Toshimitsu Tanaka, Hironori Koga

Background: In Japan, gastric cancer was the second most common cancer in 2018 and the third most common cancer-related cause of death in 2019. Immune checkpoint inhibitors, represented by PD-1/PD-L1 inhibitors, have shown efficacy in a variety of carcinomas, and in gastric cancer, nivolumab therapy after third-line treatment has become the standard of care since 2018. Furthermore, in 2021, nivolumab plus chemotherapy will become the standard of first-line treatment for HER2-negative gastric cancer, making immunotherapy an important therapeutic strategy in the treatment of gastric cancer. Peritoneal

dissemination is one form of distant metastasis in gastric cancer, and it is estimated that approximately 50% of unresectable gastric cancer patients have peritoneal dissemination. It has been reported that nivolumab therapy is not effective in gastric cancer patients with peritoneal dissemination. Therefore, we aimed to elucidate the mechanism of resistance of gastric cancer with peritoneal dissemination to nivolumab therapy.

Materials and Methods: This study included 55 patients with unresectable advanced gastric cancer who received nivolumab therapy from October 2017 to March 2022 after third-line treatment at our institution. We investigated whether gastric cancer with peritoneal dissemination is a poor prognostic factor.

Results: The median age of the 55 eligible patients was 66 (21-82) years. Of these, 33 (60%) had peritoneal dissemination. In a multivariate analysis of overall survival, “peritoneal dissemination” (HR= 2.23, 95% CI 1.08-4.34), “HER2 positivity” (HR= 2.48, 95% CI 1.06-5.63), and “no irAE” (HR = 4.24, 95% CI 1.63-11) were identified as statistically significant poor prognostic factors.

Conclusion and Future Direction: In patients with unresectable advanced gastric cancer treated with nivolumab after third-line therapy, the presence of peritoneal dissemination was an independent poor prognostic factor. Peritoneal dissemination has been associated with resistance to nivolumab therapy, and future studies will use an allogeneic tumor transplant model and immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab) to elucidate the treatment response and cause of resistance to therapy.

Table 1. Baseline clinical characteristics (n=55).

Categories		No	%
Age (years)		66(21-82)	
Sex	Male	44	80
	Female	11	20
ECOG PS	0	22	40
	1	27	49
	2	6	11
Liver metastatic	+	22	40
Peritoneal dissemination	+	33	60
Number of metastatic sites	≥2	22	40
Gastrectomy	+	19	35
HER2 status	+	13	24
irAE	+	11	20
*HPD(Hyper Progressive Disease)	+	7	13
NLR at baseline (/ μ L)	>3.0	30	55
CRP (mg/dL)	>0.4	15	27
CEA (ng/dL)	>5.0	29	53
CA19-9 (ng/dL)	>37	28	50
CEA, CA19-9 (ng/dL)	+	15	27

Table2. Univariate and multivariate analysis of OS with Cox regression models (n=55).

Categories	Cut-off	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (years)	>65	1.52	0.82 to 2.82	0.19	2.10	0.99 to 4.67	0.051
Sex	Male	1.42	0.66 to 3.12	0.38			
ECOG PS	>1	1.23	0.66 to 2.31	0.51			
Liver metastatic	+	0.89	0.48 to 1.70	0.72			
Peritoneal dissemination	+	1.62	0.84 to 3.12	0.14	2.23	1.08 to 4.34	0.029
Number of metastatic sites	≥2	1.03	0.55 to 1.92	0.91			
Gastrectomy	+	0.99	0.50 to 1.98	0.98			
HER2 status	+	1.61	0.80 to 3.26	0.19	2.48	1.06 to 5.60	0.08
irAE	+	0.26	0.10 to 0.65	0.001	0.23	0.09 to 0.61	0.031
HPD (Hyper Progressive Disease)	+	1.73	0.72 to 4.17	0.24			
NLR at baseline (/ μ L)	>3.0	0.82	0.44 to 1.54	0.54			
CRP (mg/dL)	>0.4	1.28	0.63 to 2.56	0.48			
CEA (ng/dL)	>5.0	1.21	0.65 to 2.28	0.53			
CA19-9 (ng/dL)	>37	1.20	0.65 to 2.25	0.55			
CEA, CA19-9 (ng/dL)	+	2.02	0.98 to 4.16	0.06	1.37	0.60 to 2.91	0.48

F. 肝細胞癌に対する分子標的薬治療は immune cold から immune hot へと腫瘍免疫微小環境を変化させうる

主研究者：鈴木浩之、岩本英希

【背景】

現在、切除不能進行肝細胞癌に対する標準治療として、ソラフェニブ・レンバチニブ・カボザンチニブ等の分子標的治療薬（MTA）が広く用いられているが、満足な治療効果が得られているとは言い難い。最近、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）であるアテゾリズマブとMTAであるベバシズマブを組み合わせた治療が進行肝細胞癌に対する1次治療として承認され、その抗腫瘍効果の高さから今後の肝細胞癌治療に期待が集まっている。しかしながら、この組み合わせにより得られるメカニズムについては不明な点が多く、最大限の治療効果が得られる薬剤選択が非常に困難であることが現状である。肝細胞癌は元来、その免疫微小環境は immune cold な腫瘍として知られ（Wada, et al. Hepatology 1998）、さらに immune cold な腫瘍は ICI に対し治療抵抗性があるとされている。ICI を用いた肝細胞癌治療戦略において immune cold な腫瘍を immune hot な腫瘍へと変えることは非常に重要であると考えられており、今回我々は、MTA が腫瘍免疫微小環境を変化させた可能性を評価することを目的とした。

【方法】

我々はC57BL/6マウス由来の肝癌細胞株（Hep-55.1C）をC57BL/6マウスの背側皮下もしくは肝左葉に移植することにより肝細胞癌の免疫同系統マウスマodelを作製した。腫瘍の生着を確認後にMTA治療を行った。MTA治療によって腫瘍免疫微小環境がどのように変化したかを評価するため、免疫組織化学染色を用いて、各免疫担当細胞の細胞表面マーカーを染色し、高倍率視野中に存在する免疫担当細胞数を測定した。

【結果】

コントロール群と比較してMTA治療群の腫瘍の増大速度は有意に抑制された。コントロール群では免疫担当細胞数の数は少なく、ヒト肝細胞癌と同様に免疫同系統肝癌マウスマodelでも腫瘍免疫微小環境は immune cold であることが示唆された。腫瘍内の免疫細胞に対する影響は各MTAにより異なる反応を示した。MTAの1つの治療群では、コントロール群と比較してCD8陽性リンパ球やGrB陽性リンパ球などの免疫担当細胞数の有意な増加を認めており、MTAが腫瘍免疫微小環境を immune cold から hot に変化させたことが示唆された。

【結論】

免疫同系統肝癌マウスマodelにおいて、MTAは腫瘍免疫微小環境を immune ‘cold’ から ‘hot’ へと変化させた。MTAがimmune ‘cold’ なHCCをimmune ‘hot’ な腫瘍へと変化させ、そこにICIを組み合わせることで、相乗効果が得られている可能性を本研究では示した。我々はMTAにより変化したリンパ球に着目し、Auto MACS[®]を用いて腫瘍中からリンパ球を分離し、解析を行っていく。

F. Molecular targeted agent alters tumor immune microenvironment from ‘cold’ to ‘hot’ in hepatocellular carcinoma

Hiroyuki Suzuki, Hideki Iwamoto

Background

Molecular targeted agents (such as sorafenib, lenvatinib, and cabozantinib) have become standard therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC); however, their effect can still be limited. Recently, combining bevacizumab, one of the molecular targeted agents (MTAs) with atezolizumab, one of the immune checkpoint inhibitors (ICIs), has shown promising results in patients with HCC, and this treatment has now been approved as a 1st-line treatment for HCC. However, the mechanisms underlying this combination of therapies have not been fully clarified. To obtain the maximum benefit from this treatment and to enable precision medicine, clarification of this mechanism is of utmost importance. HCC is known as an immune ‘cold’ tumor, in which immune cell infiltration is low. Several studies demonstrated that immune ‘cold’ tumors were resistant to ICIs, whereas immune ‘hot’ tumors were sensitive to them. Therefore, altering the tumor immune microenvironment (TIME) from ‘cold’ to ‘hot’ could be an important therapeutic strategy for HCC in combination with ICIs. Herein, we show that an MTA was able alter the tumor immune microenvironment from ‘cold’ to ‘hot’.

Method

We established an immune syngeneic HCC mouse model by transplanting a hepatoma cell line (Hep-55.1C, derived from C57BL/6) subcutaneously or orthotopically into C57BL/6 mice followed by oral treatment with molecular targeted agent for 2 weeks. We then performed immunohistochemistry to evaluate the alteration of TIME caused by MTA.

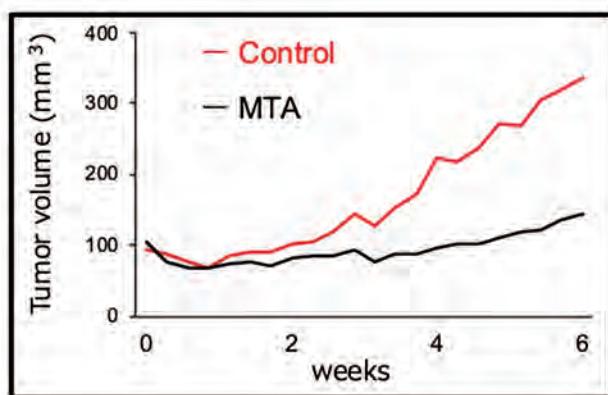
Results

Tumor volume was significantly suppressed in the molecular targeted agent group compared to the vehicle group. Immune cells were scarcely detected in the vehicle treatment group, which suggested that the TIME of the syngeneic HCC mouse model was an immune ‘cold’ tumor. Immune cells such as GrB positive and CD8 positive lymphocytes were significantly increased in the MTA group as compared to the vehicle group. These results suggested that the MTA altered the TIME from ‘cold’ to ‘hot’.

Conclusion

In this syngeneic xenograft mouse model for HCC, an MTA altered the TIME from ‘cold’ to ‘hot’. The findings obtained from this study support the therapeutic concept of combining drugs targeting angiogenesis and immunology against immune ‘cold’ HCC. Further studies will focus on analyzing the effect of MTA on lymphocytes.

Fig. MTA 投与により腫瘍の増大を有意に抑制した



病理部門：Division of Pathology

スタッフ

Staff Roster

教 授：矢野博久

Professor: Hirohisa Yano

准 教 授：小笠原幸子

Associate Professor: Sachiko Ogasawara

講 師：草野弘宣
近藤礼一郎

Senior Assistant Professor: Hironori Kusano
Reiichiro Kondo

助 教：三原勇太郎

Assistant Professor : Yutaro Mihara



矢野 博久
Hirohisa Yano M.D., Ph.D.

1983年 久留米大学医学部卒業
1987年 久留米大学大学院医学研究科修了
1987年 米国ハーバード大学医学部ベシスイスラエル
病院留学
2002年 久留米大学医学部病理学講座助教授
2007年 久留米大学医学部病理学講座教授
2019年 久留米大学医学部長
2020年 久留米大学副学長 兼務



小笠原 幸子
Sachiko Ogasawara Ph.D.

1985年 第一薬科大学卒業
1992年 久留米大学医学部病理学講座助教
2008年 久留米大学医学部病理学講座講師
2021年 久留米大学医学部病理学講座准教授



草野 弘宣
Hironori Kusano M.D., Ph.D.

2004年 大分大学医学部医学科卒業
2006年 久留米大学病院 病院病理部 専修医
2009年 久留米大学医学部病理学講座 助教
2010年 オランダ Groningen 大学留学
2016年 久留米大学医学部病理学講座 講師
2021年 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター



近藤 礼一郎
Reiichiro Kondo M.D., Ph.D.

2004年 久留米大学医学部卒業
2013年 久留米大学大学院医学研究科修了
2015年 久留米大学医学部病理学講座助教
2019-20年 Yale 大学医学部留学
2022年 久留米大学医学部病理学講座講師



三原 勇太郎

Yutaro Mihara M.D., Ph.D.

2010年 久留米大学医学部卒業

2019年 久留米大学大学院医学研究科修了

2019年 久留米大学医学部病理学講座助教

2. 病理部門

研究概要

教授：矢野博久

私共のグループは、肝腫瘍、特に原発性肝癌の病理形態的、分子病理、実験病理的研究を行っている。近年取り組んでいる具体的なテーマとしては、がん幹細胞と肝癌の発生・進展との関連、慢性肝障害と肝発癌機序、肝細胞癌の門脈侵襲関連分子の同定とその機能解析、混合型肝癌の発生機序、混合型肝癌の診断に有用な組織腫瘍マーカーの同定、細胆管癌の遺伝子解析、新規薬物配達システムによる肝癌治療の基礎的研究、肝がん分子標的薬の基礎的研究などがある。

上記テーマの研究を遂行するため、材料としては、20年以上にわたる数100症例の外科切除肝腫瘍及び非腫瘍部組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織（FFPE）や凍結組織を臨床データと一緒に保有している。また、癌の機能解析には、15種類の性状の異なる肝癌細胞株（11種類の肝細胞癌細胞株、2種類の混合型肝癌細胞株、2種類の肝内胆管癌細胞株）と1種類の肝外胆管癌と1種類の胆囊癌の細胞株を独自に樹立・保持している。肝細胞癌の細胞株の中には、結節内結節像を示す肝細胞癌より樹立された単クローニング由来で分化度の異なる2つの肝細胞癌株があり、肝癌の進展機構の解明の研究には有用である。外科切除肝癌組織由来では無く、末期肝癌患者の腹水より樹立された3つの肝細胞癌株も含まれる。また、混合型肝癌の2つの株は、典型型の混合型肝癌とステム細胞像を呈する亜型の中間細胞亜型由来であり、稀少な細胞株である。

解析方法としては、HE染色標本を用いた病理形態学的研究や免疫染色標本を用いた分子病理学的検討のほか、マクロおよびマイクロダイセクション法によりFFPE切片や凍結切片から、興味ある領域の組織からRNAを抽出し、マイクロアレイ法で網羅的に遺伝子解析を行い、特異的な変化を示した遺伝子を抽出する。次に、肝癌組織を使用して、蛋白レベルの発現を免疫染色で解析し、その意義を検討し、更に必要に応じて細胞株で機能解析を行う。このような方法を用いて肝癌の病理診断に有用な分子の同定や生物学的特徴に関連した分子の同定を試みている。分子標的薬などの治療の基礎的研究には細胞株を用いて詳細な解析を行っている。

これらの病理学的アプローチを用いて、肝癌の病理組織診断や生物学的性状診断方法や有効な治療法の同定に貢献したいと考えている。

Pathology Division Overview of Research Activity

Hirohisa Yano

Our group specializes in morphological, molecular, and experimental pathological studies of liver tumors, especially primary liver cancer. Our recent research themes include (1) the relationship between cancer stem cells and carcinogenesis or progression of liver cancer, (2) the relationship between chronic hepatic damage

and carcinogenesis mechanism, (3) identification of molecules related with portal vein invasion of hepatocellular carcinoma (HCC), (4) histogenesis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma (CHC), (5) identification of histological diagnostic marker of CHC, (6) studies of gene expression and genetic abnormalities of CHCs, especially cholaniolocarcinoma, and (7) basic studies of molecular targeted therapy of HCC with new drug delivery system and/or new drugs.

To perform these studies, we collected tissue samples from several hundred surgically-resected liver cancer cases over 20 years. Tissues of cancerous and non-cancerous areas were processed and prepared into FFPE samples and frozen samples, which are stocked with macroscopic pictures and clinical information. We also have originally-established 15 hepatobiliary cancer cell lines (e.g., 11 HCC cell lines, 2 CHC cell lines, and 2 cholangiocarcinoma cell lines), one extrahepatic bile duct carcinoma cell line, and one gallbladder carcinoma cell line in our institute. HCC cell lines include two clonally-related, morphologically and biologically distinct human HCC cell lines established from a single nodule, which is useful to study the mechanisms of dedifferentiation and progression of HCC. In addition, three HCC cell lines were established from peritoneal effusion of patients in the terminal stage. We have established and maintained two rare CHC cell lines. One of these CHC cell lines was established from a CHC of typical type and the other was established from a CHC, subtype with stem cell features, intermediate-cell type.

We not only perform clinicopathological studies of liver cancer based on the detailed observation of HE-stained sections and clinical data, but also molecular pathological studies based on immunohistochemically-stained sections showing expressions of various kinds of molecules. We also perform cDNA microarray analysis of RNAs extracted from the areas of interest in FFPE or frozen sections with macro- or micro-dissection method, compare gene expression, and identify potential key molecules. Then, we perform immunohistochemical analysis of potential key molecules to investigate their significance. If necessary, liver cancer cell lines are used to examine molecular function. We employ this procedure to identify the molecules related to the pathological diagnosis of rare primary liver cancers (e.g., CHC) and those related to characteristic biological behaviors (e.g., portal vein invasion) of HCC and other tumors.

In conclusion, we apply pathological approaches to contribute to the identification of histological diagnostic and biological markers, as well as the development of effective therapeutic strategies in liver cancer.

研究活動

「細胞増殖能に着目した非B型非C型肝細胞癌の臨床病理学的検討」

主研究者：水落伸治、秋葉 純、近藤礼一郎、草野弘典、草野弘宣、
塩賀太郎、近藤恵一、筒井佳奈、中山正道、小笠原幸子、
内藤嘉紀、中島 収、矢野博久

【目的】近年、我が国の非B非C型肝細胞癌（NBNC-HCC）の割合が増加している。NBNC-HCCは肝炎ウイルス関連HCCよりも腫瘍径が大きいという報告があるが、その詳細な原因は不明である。NBNC-HCCに対して治癒的切除を行った患者の核分裂数やKi-67 labeling index (LI)などの増殖能の評価を含めた臨床病理学的検討を行った。

【方法】2008年から2013年までに初回治療として治癒的肝切除術を施行したNBNC-HCC 56例、HBV関連肝細胞癌（HBV-HCC）45例、HCV関連肝細胞癌（HCV-HCC）96例の合計197例を対象とし、3群間で臨床病理組織学的所見を検討した。

【結果】HCCの腫瘍径はNBNC-HCCが平均45.2 mmと3群間で最も大きく、HCV-HCCよりも有意に大きかったが、HBV-HCCとの間に有意差はみられなかった。NBNC-HCCの核分裂数やKi-67 LIはHCV-HCCと有意な差は見られなかつたが、HBV-HCCよりも有意に低かった。NBNC-HCC、HBV-HCC、HCV-HCCとの間にoverall survival、recurrence free survival (RFS)に有意な差は確認されなかつたが（P-value=0.8661、0.9658）、背景肝の線維化が軽度な症例では、NBNC-HCCのRFSが、HBV-HCCおよびHCV-HCC群のRFSよりも有意に良好であった（P-value=0.0243）。

【結論】NBNC-HCCは有意に腫瘍径が大きかつたが、核分裂数やKi-67 LIに有意な差はみられず、増殖能は高いとは言えず、NBNC-HCCは、進行した状態で発見される事が多いと推察された。

Clinicopathological analysis of non-B non-C hepatocellular carcinoma focusing on cellular proliferation

Shinji Mizuochi, Jun Akiba, Reiichiro Kondo, Hironori Kusano, Taro Shioga, Keiichi Kondo, Kana Tsutsui, Masamichi Nakayama, Sachiko Ogasawara, Yoshiki Naito, Osamu Nakashima, Hirohisa Yano

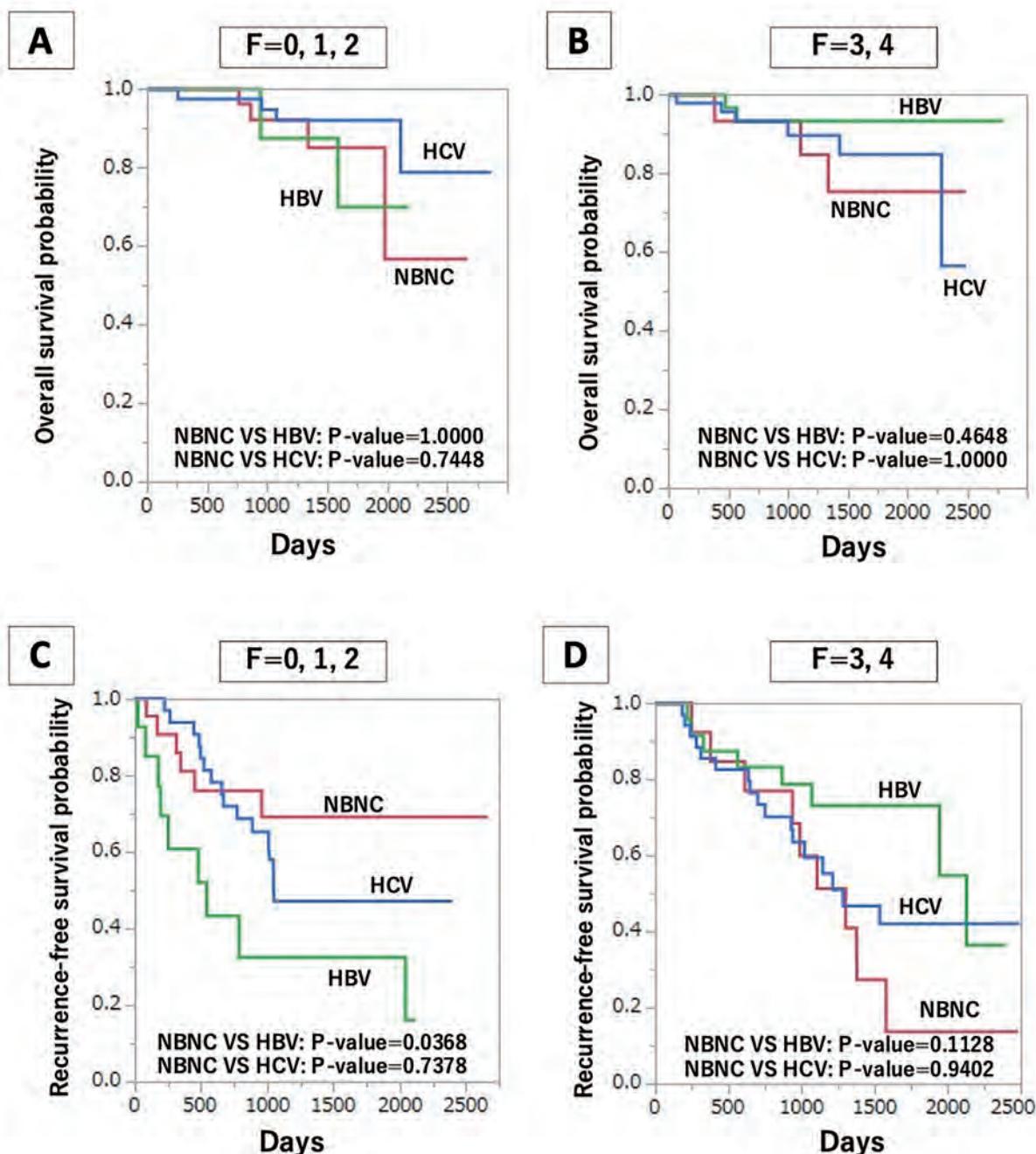
Background/Aim: Non-B non-C hepatocellular carcinomas (NBNC-HCCs) are larger than hepatitis virus-related HCCs. We conducted a clinicopathological study of patients who underwent curative NBNC-HCC resection, including proliferative activity assessments such as nuclear grade and Ki-67 labelling index (LI).

Patients and Methods: Histopathological findings of 197 patients were examined, including 56 NBNC-HCCs, 45 HBV-related HCCs (HBV-HCC), and 96 HCV-related HCCs (HCV-HCC).

Results: NBNC-HCCs were significantly larger than HCV-HCCs, but not significantly different from

HBV-HCCs. Mitotic counts, nuclear grade, and Ki-67 LI of NBNC-HCCs were not significantly different from those of HCV-HCCs, but were significantly lower than those of HBV-HCCs. Recurrence-free survival was significantly better in the NBNC-HCC group than in the HBV-HCC group in cases with mild liver fibrosis.

Conclusions: NBNC-HCCs were significantly larger in diameter, but the nuclear grade or Ki-67 LI were not significantly different from those of other HCCs, suggesting that they do not have a higher proliferative activity.



Selected Publications in 2021

1. Shimose S, Iwamoto H, Tanaka M, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Noguchi K, Koga H, Torimura T. Alternating Lenvatinib and Trans-Arterial Therapy Prolongs Overall Survival in Patients with Inter-Mediate Stage HepatoCellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(1): 160.
2. Tsuchihashi J, Koya S, Hirota K, Koga N, Narao H, Tomita M, Kawaguchi T, Hashida R, Nakano D, Tsutsumi T, Yoshio S, Matsuse H, Sanada T, Notsumata K, Torimura T. Effects of In-Hospital Exercise on Frailty in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(2): 194.
3. Murayama K, Okada M, Tanaka K, Inadomi C, Yoshioka W, Kubotsu Y, Yada T, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Akiyama T, Oza N, Hyogo H, Ono M, Kawaguchi T, Torimura T, Anzai K, Eguchi Y, Takahashi H. Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Noninvasive and Non-Imaging Procedures in Japanese Health Checkup Examinees. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(1): 132.
4. Sano T, Amano K, Ide T, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, Koga H, Kuromatsu R, Torimura T. Short-term efficacy after switching from adefovir dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B. *Biomed Rep*. 2021; 14(1): 12.
5. Kawaguchi A, Akiba J, Kondo R, Sadashima E, Ogasawara S, Naito Y, Kusano H, Sanada S, Muto I, Nakama T, and Yano H. Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-Ligand 2 Expression Can Affect Prognosis in Extramammary Paget's Disease. *Anticancer Res*. 2021; 41(1): 219-226.
6. Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, Kasai K, Kooka Y, Hiraoka A, Sugimoto R, Yonezawa T, Ishihara A, Deguchi A, Arai H, Shimose S, Shirono T, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Sakai M, Suzuki H, Aino H, Matsukuma N, Matsugaki S, Ogata K, Yano Y, Ueno T, Kajiwara M, Itano S, Fukuizumi K, Kawano H, Noguchi K, Tanaka M, Yamaguchi T, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Koga H, Torimura T, New Fp Study Group, Kurume Liver Cancer Study Group Of Japan. Survival Benefit of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy over Sorafenib in the Treatment of Locally Progressed Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 646.
7. Fukahori M, Kato K, Taniguchi H, Ohtomo R, Takahashi N, Shoji H, Iwasa S, Honma Y, Takashima A, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Ito Y, Itami J, Hokamura N, Igaki H, Tachimori Y, Miwa K, Torimura T, Boku N. Relationship between cervical esophageal squamous cell carcinoma and human papilloma virus infection and gene mutations. *Mol Clin Oncol*. 2021; 14(2): 41.
8. Kawaguchi T, Arinaga-Hino T, Morishige S, Mizuochi S, Abe M, Kunitake K, Sano T, Amano K, Kuwahara R, Ide T, Nagafuji K, Torimura T. Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol*. 2021; 14(1): 330-335.
9. Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H, Torimura T, Kurume Liver Cancer Study Group of Japan. Immunological inflammatory biomarkers as prognostic predictors for advanced hepatocellular carcinoma. *ESMO Open*. 2021; 6(1): 100020.
10. Shirono T, Niizeki T, Iwamoto H, Shimose S, Suzuki H, Kawaguchi T, Kamachi N, Noda Y, Okamura S, Nakano M, Kuromatu R, Koga H, Torimura T. Therapeutic Outcomes and Prognostic Factors of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Data Mining Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(5): 987.

11. Yamamura S, Nakano D, Hashida R, Tsutsumi T, Kawaguchi T, Okada M, Isoda H, Takahashi H, Matsuse H, Eguchi Y, Sumida Y, Nakajima A, Gerber L, Younossi ZM, Torimura T. Patient-reported outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of Chronic Liver Disease Questionnaire-non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(3): 629-636.
12. Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H. Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation localization. *Med Mol Morphol.* 2021; 54(1): 8-13.
13. Sano T, Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, Torimura T. Tenofovir Alafenamide Rescues Renal Tubules in Patients with Chronic Hepatitis B. *Life (Basel).* 2021; 11(3): 263.
14. Akiba J, Yoshida T, Sadashima E, Murata K, Matsui T, Yamagishi S, Kusano H, Mihara Y, Mizuochi S, Kinjou Y, Naito Y, Hisaka T, Sakai H, Okuda K, Nakashima O, Yano H. The Expression of PEDF and its Putative Receptors in Hepatocellular Carcinoma and Background Liver Tissue. *Anticancer Res.* 2021; 41(3): 1203-1212.
15. Nomura Y, Sakai H, Akiba J, Hisaka T, Sato T, Goto Y, Akashi M, Fukutomi S, Muroya D, Kanno H, Okamura S, Yano Y, Yano H, Akagi Y, and Okuda K. Laparoscopic left hepatectomy for a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis in the falciform ligament: a case report. *BMC Surg.* 2021; 21(1): 122.
16. Kamachi N, Shimose S, Hirota K, Koya S, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Nakano M, Hashida R, Kawaguchi T, Matuse H, Noguchi K, Koga H, Torimura T. Prevalence and profiles of ramucirumab-associated severe ascites in patients with hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2021 Apr; 14(4): 79.
17. Torimura T, Iwamoto H. Optimizing the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Current trends and prospects. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Apr; 27(2): 236-245.
18. Nakano C, Nishimura T, Tada T, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Ikeda N, Nishikawa H, Enomoto H, Hatano E, Yano H, Hirota S, Hachiya H, and Iijima H. Severity of liver fibrosis using shear wave elastography is influenced by hepatic necroinflammation in chronic hepatitis patients, but not in cirrhotic patients. *Hepatol Res.* 2021 Apr; 51(4): 436-444.
19. Naito Y, Tsuneki M, Fukushima N, Koga Y, Higashi M, Notohara K, Aishima S, Ohike N, Tajiri T, Yamaguchi H, Fukumura Y, Kojima M, Hirabayashi K, Hamada Y, Norose T, Kai K, Omori Y, Sukeda A, Noguchi H, Uchino K, Itakura J, Okabe Y, Yamada Y, Akiba J, Kanavati F, Oda Y, Furukawa T, and Yano H. A deep learning model to detect pancreatic ductal adenocarcinoma on endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy. *Sci Rep.* 2021 Apr; 11(1): 8454.
20. Fukahori M, Miwa K, Murotani K, Naito Y, Ushijima T, Sakaue T, Tanaka T, Nagasu S, Suga H, Kakuma T, Okabe Y, Torimura T. A phase II study of gemcitabine plus nab-paclitaxel as first-line therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 21; 100(20): e26052.
21. Fukunaga S, Nakano D, Kawaguchi T, Eslam M, Ouchi A, Nagata T, Kuroki H, Kawata H, Abe H, Nouno R, Kawaguchi K, George J, Mitsuyama K, Torimura T. Non-Obese MAFLD Is Associated with Colorectal Adenoma in Health Check Examinees: A Multicenter Retrospective Study. *Int J Mol Sci.* 2021 May 22; 22(11): 5462.
22. Tanaka T, Iwamoto H, Fujihara M, Nishiofuku H, Masada T, Suzuki H, Koga H, Torimura T, Kichikawa K. Efficacy of a Glass Membrane Emulsification Device to Form Mixture of Cisplatin Powder with Lipiodol on Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021 May; 44(5): 766-773.
23. Sato F, Ono T, Kawahara A, Matsuo K, Kondo R, Sato K, Akiba J, Kawaguchi T, Kakuma T,

- Chitose SI, Umeno H, and Yano H. Prognostic Value of Tumor Proportion Score in Salivary Gland Carcinoma. *Laryngoscope*. 2021 May; 131(5): E1481-E1488.
24. Akashi M, Yamaguchi R, Kusano H, Yamaguchi M, Akiba J, Kakuma T, Tanaka M, Akagi Y, and Yano H. ER staining levels affect HER2 staining and heterogeneity. *Breast Cancer*. 2021 May; 28(3): 720-726.
 25. Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, Shirono T, Niizeki T, Nakano M, Okamura S, Kamachi N, Suzuki H, Sakai M, Kajiwara A, Itano S, Tanaka M, Yamaguchi T, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T, On Behalf Of The Kurume Liver Cancer Study Group Of Japan. Initial Experience of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 3; 13(11): 2786.
 26. Casadei-Gardini A, Scartozzi M, Tada T, Yoo C, Shimose S, Masi G, Lonardi S, Frassinetti LG, Nicola S, Piscaglia F, Kumada T, Kim HD, Koga H, Vivaldi C, Soldà C, Hiraoka A, Bang Y, Atsukawa M, Torimura T, Tsuj K, Itobayashi E, Toyoda H, Fukunishi S, Rimassa L, Rimini M, Cascinu S, Cucchetti A. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An inverse probability of treatment weighting analysis. *Liver Int*. 2021 Jun; 41(6): 1389-1397.
 27. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, and Takehara T. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*. 2021 Jun; 10(3): 181-223.
 28. Hashida R, Matsuse H, Kawaguchi T, Yoshio S, Bekki M, Iwanaga S, Sugimoto T, Hara K, Koya S, Hirota K, Nakano D, Tsutsumi T, Kanto T, Torimura T, Shiba N. Effects of A Low-Intensity Resistance Exercise Program on Serum miR-630, miR-5703, and Fractalkine/CX3CL1 Expressions in Subjects with No Exercise Habits: A Preliminary Study. *Hepatol Res*. 2021 Jul; 51(7): 823-833.
 29. Hashida R, Nakano D, Yamamura S, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Matsuse H, Takahashi H, Gerber L, Younossi ZM, Torimura T. Association between Activity and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Data-Mining Analysis. *Life (Basel)*. 2021 Aug 7; 11(8): 799.
 30. Iwaki M, Kessoku T, Ozaki A, Kasai Y, Kobayashi T, Nogami A, Honda Y, Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Maeda A, Tanaka Y, Nakajima S, Ohno H, Usuda H, Kawanaka M, Kawaguchi T, Torimura T, Kage M, Hyogo H, Takahashi H, Eguchi Y, Aishima S, Wada K, Kobayashi N, Sumida Y, Saito S, Nakajima A. Gut microbiota composition associated with hepatic fibrosis in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug; 36(8): 2275-2284.
 31. Shirono T, Koga H, Niizeki T, Nagamatsu H, Iwamoto H, Shimose S, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Kuromatsu R, Ogo E, Torimura T. Usefulness of a novel transarterial chemoinfusion plus external-beam radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava and right atrium: Case study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Aug 24: e1539.
 32. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, Zafer M, Torimura T. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021 Aug; 41(3): 225-234.
 33. Rapposelli IG, Shimose S, Kumada T, Okamura S, Hiraoka A, Costanzo GGDi, Marra F, Tamburini E, Forgione A, Foschi FG, Silletta M, Lonardi S, Masi G, Scartozzi M, Nakano M, Shibata H, Kawata K, Pellino A, Vivaldi C, Lai E, Takata A, Tajiri K, Toyoda H, Tortora R,

- Campani C, Viola MG, Piscaglia F, Conti F, Fulgenzi CAM, Frassineti GL, Rizzato MD, Salani F, Astara G, Torimura T, Atsukawa M, Tada T, Burgio V, Rimini M, Cascinu S, Casadei-Gardini A. Identification of lenvatinib prognostic index via recursive partitioning analysis in advanced hepatocellular carcinoma. *ESMO Open*. 2021 Aug; 6(4): 100190.
34. Niizeki T, Iwamoto H, Shirono T, Shimose S, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Hiroyuki S, Sakai M, Kuromatsu R, Koga H and Torimura T. Clinical Importance of Regimens in Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion. *Cancers*. 2021 Sep 3; 13(17): 4450.
35. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, Choo SP, El-Khoueiry AB, Kuromatsu R, El-Rayes B, Numata K, Itoh Y, Di Costanzo F, Crysler O, Reig M, Shen Y, Neely J, Tschaika M, Wisniewski T, Sangro B. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Sep; 75(3): 600-609.
36. Zaizen Y, Nakano M, Fukumori K, Yano Y, Takaki K, Niizeki T, Kuwaki K, Fukahori M, Sakaue T, Yoshimura S, Nakazaki M, Kuromatsu R, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H, Torimura T. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Cisplatin versus Sorafenib for Intrahepatic Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 21; 13(21): 5282.
37. Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, Sano T, Miki S, Ono N, Torimura T. Enhanced liver fibrosis score as a predictive marker for hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. *Mol Clin Oncol*. 2021 Oct; 15(4): 215.
38. Shimose S, Koya S, Kawaguchi T, Hirota K, Yoshio S, Niizeki T, Matsuse H, Torimura T. Impact of branched-chain amino acids and frailty on the management of lenvatinib-related fatigue in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Oct; 27(4): 616-619.
39. Kondo R, Kusano H, Mihara Y, Kage M, Akiba J, and Yano H. Pathological findings of liver steatosis that is difficult to evaluate with ultrasound. *J Med Ultrason (2001)*. 2021 Oct; 48(4): 515-522.
40. Suzuki H, Iwamoto H, Nakano M, Nakamura T, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Nakano D, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Yano H, Kawaguchi A, Koga H, Torimura T. Efficacy and tolerability of Sorafenib plus metronomic chemotherapy S-1 for advanced hepatocellular carcinoma in preclinical and clinical assessments. *Transl Oncol*. 2021 Nov; 14(11): 101201.
41. Tsutsumi T, Eslam M, Kawaguchi T, Yamamura S, Kawaguchi A, Nakano D, Koseki M, Yoshinaga S, Takahashi H, Anzai K, George J, Torimura T. MAFLD better predicts the progression of atherosclerotic cardiovascular risk than NAFLD: Generalized estimating equation approach. *Hepatol Res*. 2021 Nov; 51(11): 1115-1128.
42. Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*. 2021 Dec 11.
43. Yamamura S, Kawaguchi T, Nakano D, Tomiyasu Y, Yoshinaga S, Doi Y, Takahashi H, Anzai K, Eguchi Y, Torimura T. Prevalence and Independent Factors for Fatty Liver and Significant Hepatic Fibrosis Using B-Mode Ultrasound Imaging and Two Dimensional-Shear Wave Elastography in Health Check-up Examinees. *Kurume Med J*. 2021 Dec 15; 66(4): 225-237.
44. Rimini M, Shimose S, Lonardi S, Tada T, Masi G, Iwamoto H, Lai E, Burgio V, Hiraoka A, Ishikawa T, Soldà C, Shirono T, Vivaldi C, Takaguchi K, Shimada N, Astara G, Koga H, Nouso K, Joko K, Torimura T, Hiasa Y, Salani F, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei-Gardini A. Lenvatinib versus Sorafenib as first-line treatment in hepatocellular carcinoma: A multi-institutional matched case-control study. *Hepatol Res*. 2021 Dec; 51(12): 1229-1241.
45. Yoshiji H, Ueno Y, Kurosaki M, Torimura T, Hatano E, Yatsuhashi H, Yamakado K. Treatment algorithm for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing planned

- invasive procedures. *Hepatol Res.* 2021 Dec; 51(12): 1181-1195.
46. Rapposelli IG, Tada T, Shimose S, Burgio V, Kumada T, Iwamoto H, Hiraoka A, Niizeki T, Atsukawa M, Koga H, Hirooka M, Torimura T, Iavarone M, Tortora R, Campani C, Lonardi S, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Giuseppe Foschi F, Silletta M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Tani J, Nakamura S, Nouso K, Tsutsui A, Nagano T, Tanaka T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Rimini M, Ratti F, Aldrighetti L, Cascinu S, Casadei-Gardini A. Adverse events as potential predictive factors of activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib. *Liver Int.* 2021 Dec; 41(12): 2997-3008.
 47. Kawaguchi T, Honda A, Sugiyama Y, Nakano D, Tsutsumi T, Tahara N, Torimura T, Fukumoto Y. Association between the albumin-bilirubin (ALBI) score and severity of portopulmonary hypertension (PoPH): A data-mining analysis. *Hepatol Res.* 2021 Dec; 51(12): 1207-1218.
 48. Shimose S, Hiraoka A, Nakano M, Iwamoto H, Tanaka M, Tanaka T, Noguchi K, Aino H, Ogata K, Kajiwara M, Itano S, Yokokura Y, Yamaguchi T, Kawano H, Matsukuma N, Suga H, Niizeki T, Shirone T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Kawaguchi T, Koga H, Torimura T. First-line sorafenib sequential therapy and liver disease etiology for unresectable hepatocellular carcinoma using inverse probability weighting: A multicenter retrospective study. *Cancer Med.* 2021 Dec; 10(23): 8530-8541.
 49. Rimini M, Kudo M, Tada T, Shigeo S, Kang W, Suda G, Jefremow A, Burgio V, Iavarone M, Tortora R, Marra F, Lonardi S, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Foschi F G, Silletta M, Kumada T, Iwamoto H, Aoki T, Goh M J, Sakamoto N, Siebler J, Hiraoka A, Niizeki T, Ueshima K, Sho T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Tani J, Nakamura S, Nouso K, Tsutsui A, Nagano T, Takaaki T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, A Cucchetti, F Ratti, L Aldrighetti, S Cascinu, A Casadei-Gardini. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. *ESMO Open.* 2021 Dec; 6(6): 100330.
 50. Shimose S, Iwamoto H, Tanaka M, Niizeki T, Shirone T, Kajiwara A, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Kuromatsu R, Kawaguchi T, Koga H, Torimura T. Multimolecular-Targeted Agents for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Influence Time to Stage Progression and Overall Survival. *Oncology.* 2021; 99(12): 756-765.
 51. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Torimura T. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatol Res.* 2021 Sep 2.
 52. Yano Y, Akiba J, Naito Y, Sadashima E, Cho H, Hishima T, and Yano H. Sulfite Oxidase Is a Novel Prognostic Biomarker of Advanced Gastric Cancer. *In Vivo.* 2021; 35(1): 229-237.
 53. Nakano M, Yatsuhashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamura M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T. Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. *Sci Rep.* 2022 Jan 27; 12(1): 1517.
 54. Okamura S, Shimose S, Niizeki T, Kamachi N, Noda Y, Shirone T, Iwamoto H, Nakano M, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T. Association between contrast enhancement on contrast-enhanced CT and lenvatinib effectiveness in hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2022 Jan; 16(1): 8.
 55. Mizuochi S, Akiba J, Kondo R, Kusano H, Shioga T, Kondo K, Tsutsui K, Nakayama M, Ogasawara S, Naito Y, Nakashima O, and Yano H. Clinicopathological Analysis of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma Focusing on Cellular Proliferation. *Anticancer Res.* 2022

Jan; 42(1): 449-457.

56. Suzuki H, Sano T, Shimasaki Y, Yamaguchi M, Ide T, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, Amano K, Oshima K, Nagafuji K, Ida H, Koga H, Torimura T. A Case of TAFRO Syndrome that Responded to Prednisolone-only Treatment: Evaluating Changes in IL-6. *Intern Med*. 2022 Feb 26.
57. Kamachi N, Nakano M, Okamura S, Niizeki T, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T. Evaluating the therapeutic effect of lenvatinib against advanced hepatocellular carcinoma by measuring blood flow changes using contrast-enhanced ultrasound. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Feb; 5(2): e1471.
58. Yokomizo K, Waki K, Ozawa M, Yamamoto K, Ogasawara S, Yano H, and Yamada A. Knockout of high-mobility group box 1 in B16F10 melanoma cells induced host immunity-mediated suppression of in vivo tumor growth. *Med Oncol*. 2022 Feb; 39(5): 58.
59. Takaki K, Nakano M, Fukumori K, Yano Y, Zaizen Y, Niizeki T, Kuwaki K, Fukahori M, Sakaue T, Yoshimura S, Nakazaki M, Torimura T. Percutaneous Radiofrequency Ablation with or without Chemolipiodolization for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score-Matched Analysis. *J Clin Med*. 2022 Mar 8; 11(6): 1483.
60. Nakano D, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Hayakawa M, Yoshio S, Koga H, Torimura T. Effects of SGLT2 inhibitor on tumor-releasing chemokines/cytokines in Hep3B and Huh7 cells. *JGH Open*. 2022 Mar 17; 6(4): 270-273.
61. Iwamoto H, Itano S, Itano O, Ishii M, Niizeki T, Shirono T, Shimose S, Suzuki H, Kajiwara A, Yamaguchi T, Koga H, Torimura T. Feasibility and safety of a novel indwelling catheter system via the femoral artery for intermittent transarterial therapy for treating malignant liver tumors. *Jpn J Radiol*. 2022 Mar; 40(3): 326-333.
62. Tsutsumi T, Kawaguchi T, Nakano D, Torimura T. Atherosclerotic cardiovascular disease in non-metabolic nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2022 Mar; 52(3): 317-319.
63. Kawaratani H, Kondo Y, Tatsumi R, Kawabe N, Tanabe N, Sakamaki A, Okumoto K, Uchida Y, Endo K, Kawaguchi T, Oikawa T, Ishizu Y, Hige S, Takami T, Terai S, Ueno Y, Mochida S, Takikawa Y, Torimura T, Matsuura T, Ishigami M, Koike K, Yoshiji H. Long-Term Efficacy and Safety of Rifaximin in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022 Mar 12; 11(6): 1571.
64. Ogawa Y, Nakahara T, Ono M, Kawaguchi T, Isoda H, Hiramatsu A, Uchikawa S, Fujino H, Murakami E, Kawaoka T, Yamauchi M, Tsuge M, Munekage K, Ochi T, Hayes CN, Imamura M, Aikata H, Takahashi H, Torimura T, Chayama K. Underestimation of impaired glucose tolerance and usefulness of a continuous glucose monitoring system in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar; 37(3): 592-599.
65. Sanada S, Kurokawa Y, Kawamura K, Kondo K, Okura N, and Yano H. Dedifferentiated carcinoma of the uterine corpus associated with unusual stromal reaction. *Pathol Int*. 2022 Mar; 72(3): 214-216.
66. Nicole L, Sanavia T, Cappelesso R, Maffeis V, Akiba J, Kawahara A, Naito Y, Radu CM, Simioni P, Serafin D, Cortese G, Guido M, Zanus G, Yano H, and Fassina A. Necroptosis-driving genes RIPK1, RIPK3 and MLKL-p are associated with intratumoral CD3(+) and CD8(+) T cell density and predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar; 10(3).
67. Matsuo K, Akiba J, Ogasawara S, Kondo R, Naito Y, Kusano H, Sanada S, Kakuma T, Kusukawa J, and Yano H. Expression and significance of laminin receptor in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med*. 2022 Mar; 51(3): 263-271.
68. Suzuki H, Niizeki T, Shirono T, Koteda Y, Kinjyo Y, Mizukami N, Koda M, Ota S, Nakano M, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, Kamachi N, Kajiwara A, Suda K, Akiba J, Yano H, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T. Robust Effect of Hepatic Arterial Infusion

- Chemotherapy and Radiation Therapy on Hepatocellular Carcinoma Arising from Fontan-associated Liver Disease. *Intern Med.* 2022; 61(8): 1145-1150.
- 69. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Eslam M, George J, Torimura T. MAFLD enhances clinical practice for liver disease in the Asia-Pacific region. *Clin Mol Hepatol.* 2022; 28(2): 150-163.
 - 70. Kawaguchi T, Torimura T. Leaky gut-derived tumor necrosis factor- α causes sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2022; 28(2): 177-180.
 - 71. Iwamoto H, Shimose S, Niizeki T, Koga H, Torimura T; Kurume Liver Cancer Study Group of Japan. Clinical significance of the discrepancy between radiological findings and biochemical responses in atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2022.
 - 72. Takamura S, Teraki Y, Katayama E, Kawaguchi T, Kawaguchi M, Nakano D, Tsutsumi T, Nagoshi S, Nakama T, Torimura T. Effects of interleukin-17 inhibitors on hepatic fibrosis index in patients with psoriasis and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Directed acyclic graphs. *Clin Mol Hepatol.* 2022; 28(2): 269-272.
 - 73. Kurose H, Ueda K, Ogasawara N, Chikui K, Nakiri M, Nishihara K, Matsuo M, Suekane S, Kusano H, Akiba J, Yano H, and Igawa T. Impact of Gleason score of the tumor at the positive surgical margin as a prognostic factor. *Mol Clin Oncol.* 2022; 16(4): 82.
 - 74. Kusano H, Kondo R, Ogasawara S, Omuraya M, Okudaira M, Mizuochi S, Mihara Y, Kinjo Y, Yano Y, Nakayama M, Naito Y, Akiba J, Nakashima O, and Yano H. Utility of sonic hedgehog and keratin 8/18 immunohistochemistry for detecting ballooned hepatocytes. *Histopathology.* 2022; 80(6): 974-981.
 - 75. Ishii M, Itano O, Iwamoto H, Hibi T, Itano S. Efficacy and Safety of Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh Class B: A Retrospective Cohort Study. *Oncology.* 2022; 100(5): 278-289.
 - 76. Suzuki H, Arinaga-Hino T, Sano T, Mihara Y, Kusano H, Mizuochi T, Togawa T, Ito S, Ide T, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Yano H, Kage M, Koga H, and Torimura T. Case Report: A Rare Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis-Type 1 With a Novel Heterozygous Pathogenic Variant of ATP8B1. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 891659.
 - 77. Suzuki H, Iwamoto H, Yamamoto K, Tsukaguchi M, Nakamura T, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Niizeki T, Okamura S, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Kuromatsu R, Hisaka T, Yano H, Koga H, Torimura T. DNA Methylation in Noncancerous Liver Tissues as Biomarker for Multicentric Occurrence of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma. *Gastro Hep Advances.* 2022. in press.

分子標的部門：Molecular Targeting Therapeutics Division

スタッフ

Staff Roster

教 授：秋葉 純
永田見生
志波直人
鹿毛政義
桑野信彦
小野眞弓
松本博行
赤木由人
牛嶋公生
平岡弘二
大島孝一
長藤宏司
森岡基浩
星野友昭
藤本公則
唐 宇飛
久下 亨
中村英夫

Professor: Jun Akiba
Kensei Nagata
Naoto Shiba
Masayoshi Kage
Michihiko Kuwano
Mayumi Ono
Hiroyuki Matsumoto
Yoshito Akagi
Kimio Ushijima
Koji Hiraoka
Koichi Ohshima
Koji Nagafuji
Motohiro Morioka
Tomoaki Hoshino
Kiminori Fujimoto
Uhi Toh
Toru Hisaka
Hideo Nakamura

准 教 授：宮城尚久
東南辰幸
小金丸雅道
倉田精二
内山雄介
田上秀一
三好寛明
東 公一
主藤朝也
津田尚武
西尾 真
濱田哲矢

Associate Professor: Naohisa Miyagi
Tatsuyuki Tonan
Masamichi Koganemaru
Seiji Kurata
Yusuke Uchiyama
Shuichi Tanoue
Hiroaki Miyoshi
Kouichi Azuma
Tomoya Sudo
Naotake Tsuda
Shin Nishio
Tetsuya Hamada

講 師：長田周治
角 明子

Syuji Nagata
Akiko Sumi

助 教：樺原正樹 Assistant Professor: Masaki Kashihara
野口堯志 Takashi Noguchi
島村 智 Satoshi Shimamura
福田純也 Junya Fukuda
川本祐輔 Yusuke Kawamoto
野村頼子 Yoriko Nomura
佐々木晋 Shin Sasaki
菅野裕樹 Hiroki Kanno
寺田貴武 Atsumu Terada
松隈 健 Ken Matsukuma
田崎和人 Kazuto Tasaki
吉満輝行 Teruyuki Yoshimitsu
朴 鐘明 Jongmyung Park
勝田隆博 Takahiro Katsuda
松田光太郎 Kotaro Matsuda
中島帆奈美 Honami Nakashima
中島慎治 Shinji Nakashima
小牧 哲 Satoru Komaki
河原明彦 Akihiko Kawahara
中村剛之 Takayuki Nakamura
小澤秀俊 Hidetoshi Ozawa
久原麻子 Asako Kuhara
近末智雅 Tomonori Chikasue
古田拓也 Takuya Furuta
竹内真衣 Mai Takeuchi

大学院生：緒方 傑 Graduate Student : Suguru Ogata
那須洋紀 Hiroki Nasu
音琴哲也 Tetsuya Negoto
中田路子 Michiko Nakata

研究助手：増成 泉 Assistant : Izumi Masunari



秋葉 純

Jun Akiba

1997年 久留米大学医学部卒業
2001年 米国FDA留学
2016年 久留米大学病院病理診断科・病理部部長
2018年 久留米大学病院病理診断科・病理部教授
2019年 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門・部門長



志波 直人

Naoto Shiba

1982年 久留米大学医学部卒業
1991年 米国Mayo Clinic留学
2004年 久留米大学病院リハビリテーション部教授・部長
2012年 久留米大学医学部整形外科学主任教授
2019年 久留米大学病院病院長



桑野 信彦

Michihiko Kuwano

1964年 九州大学医学部卒業
1969年 九州大学大学院医学系研究科生理系博士課程修了
ワシントン大学医学部免疫微生物学教室留学
1978年 大分医科大学生化学講座教授
1993年 九州大学大学院医学系研究科教授
2000年 九州大学大学院医学研究院院長
2003年 久留米大学学長直属特命教授
九州大学名誉教授
2008年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授
九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点特任教授
先端がん診断・創薬グループグループ長
2010年 九州大学大学院薬学研究院臨床薬学部門臨床薬学講座
がん分子生物学研究室特任教授/特命教授
2015年 聖マリア健康科学研究所 キャンサー・トランセーショナルリサーチセンター長



永田 見生

Kensei Nagata

1973年 久留米大学医学部卒業
1981年 Innsbruck大学留学
2000年 久留米大学医学部整形外科学主任教授
2003年 久留米大学バイオ統計センター所長
2005年 久留米大学病院副院長
2009年 久留米大学医学部部長
2012年 久留米大学学長
2017年 久留米大学理事長・学長
2020年 久留米大学理事長



鹿毛 政義

Masayoshi Kage

1977年 久留米大学医学部卒業
1982年 南カリフォルニア大学留学
2001年 久留米大学医学部病理学教室教授病院病理部部長
2008年 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門部門長
2013年 久留米大学先端癌治療研究センターセンター長
2016年 久留米大学名誉教授
2016年 久留米大学先端癌治療研究センター特命教授
2017年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授



小野 真弓

Mayumi Ono

1972年 福岡女子大学文学部卒業
1974年 九州大学医学部癌研究所研究生
1979年 大分医科大学生化学教室助手
1980年 九州大学理学部理学博士取得
1981年 ドイツ Max-Plank 研究所客員研究員
1989年 アメリカ国立がん研究所客員研究員
1993年 九州大学大学院医学研究院医化学分野講師
2005年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授
2007年 九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座教授
2015年 九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座特任教授



松本 博行
Hiroyuki Matsumoto

1977年 京都大学理学博士課程修了
1998年 オクラホマ大学医学部分子生物学教授
2014年 久留米大学学長直属疾患プロトコミクス
遺伝子治療研究室特命教授



赤木 由人
Yoshito Akagi

1985年 久留米大学医学部卒業
2014年 久留米大学医学部外科学主任教授
2016年 久留米大学先端癌治療研究センター・
分子標的部門・部門長
2019年 久留米大学病院副院長



牛嶋 公生
Kimio Ushijima

1983年 久留米大学医学部卒業
1990年 テキサス大学留学
2014年 久留米大学医学部産婦人科学主任教授



平岡 弘二
Koji Hiraoka

1988年 久留米大学医学部卒業
2003年 Scripps Research Institute
2011年 久留米大学医学部整形外科学准教授
2022年 久留米大学医学部整形外科学講座主任教授



大島 孝一
Koichi Ohshima

1984年 九州大学医学部卒業
1988年 ドイツウルツブルグ大学留学
2005年 久留米大学医学部病理学教室教授



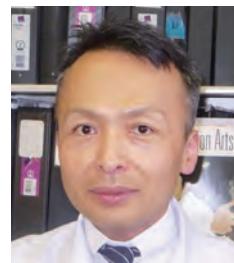
長藤 宏司
Koji Nagafuji

1988年 九州大学医学部卒業
1997年 デューク大学留学
1998年 NIH・NHLBI留学
2014年 久留米大学医学部内科学講座
血液・腫瘍内科部門主任教授



森岡 基浩
Motohiro Morioka

1985年 熊本大学医学部卒業
1992年 熊本大学大学院医学研究科卒業
2011年 久留米大学医学部脳神経外科学主任教授



星野 友昭
Tomoaki Hoshino

2011年 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・
神経・膠原病内科部門主任教授
2011年 久留米大学呼吸器病センターセンター長



藤本 公則
Kiminori Fujimoto

1986年 久留米大学医学部卒業
1987年 神戸大学医学部放射線医学講座国内留学
2001年 ブリティッシュ・コロンビア大学留学
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座教授
2016年 久留米大学核医学・PETセンター長



唐 宇飛
Uhi Toh

1990年 久留米大学医学部卒業
1994年 久留米大学医学部外科学助教
2001年 NIH留学
2015年 久留米大学医学部外科学准教授
2020年 久留米大学外科学講座教授



久下 亨
Toru Hisaka

1993年 久留米大学医学部卒業
2000年 Université de Bordeaux 留学
2021年 久留米大学医学部外科学教授



中村 英夫
Hideo Nakamura

1990年 熊本大学医学部卒業
1998年 熊本大学医学部大学院腫瘍医学講座 修了
1998年 ハーバード大学ボストン校留学
2019年 久留米大学脳神経外科准教授
2022年 久留米大学脳神経外科脳腫瘍治療学教授



宮城 尚久
Naohisa Miyagi

1994年 久留米大学医学部卒業
1998年 久留米大学大学院医学研究科修了
2018年 久留米大学脳神経外科准教授



東南 辰幸
Tatsuyuki Tonan

1994年 久留米大学医学部卒業
2009年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校留学
2010年 久留米大学医学部放射線医学講座講師
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



小金丸 雅道
Masamichi Koganemaru

1994年 久留米大学医学部卒業
2012年 久留米大学医学部放射線医学講座講師
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



倉田 精二
Seiji Kurata

1994年 久留米大学医学部卒業
2010年 横浜市立大学大学院医学研究科放射線医学国
内留学
2012年 久留米大学医学部放射線医学講座講師
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



内山 雄介
Yusuke Uchiyama

1994年 久留米大学医学部卒業
2012年 久留米大学医学部放射線医学講座講師
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



田上 秀一
Shuichi Tanoue

1996年 大分医科大学医学部卒業
2006年 オーストラリア Royal Perth Hospital 留学
2016年 スペイン La Fe 工科大学病院 留学
2021年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



三好 寛明
Hiroaki Miyoshi

2006年 東北大学医学部卒業
2013年 久留米大学大学院医学研究科博士課程早期修了
2018年 久留米大学医学部病理学教室准教授



東 公一
Kouichi Azuma

1999年 久留米大学医学部卒業
2003年 久留米大学大学院医学研究科修了
2020年 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・
膠原病内科准教授



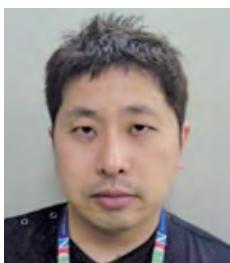
主藤 朝也
Tomoya Sudo

1995年 久留米大学医学部卒業
2003年 九州大学病院別府先進医療センター留学
2019年 久留米大学医学部外科学講師
2021年 久留米大学医学部外科学講座准教授



津田 尚武
Naotake Tsuda

1997年 久留米大学医学部卒業
2001年 久留米大学大学院医学研究科修了
2004年 MD Anderson癌センター留学
2015年 久留米大学医学部産婦人科学講師
2021年 久留米大学医学部産婦人科学講座准教授



西尾 真
Shin Nishio

1998年 久留米大学医学部卒業
2013年 MD Anderson癌センター留学
2018年 久留米大学医学部産婦人科学講師
2022年 久留米大学医学部産婦人科学講座准教授



濱田 哲矢
Tetsuya Hamada

1987年 久留米大学医学部卒業
1987年 久留米大学医学部整形外科学助教
2013年 久留米大学医学部整形外科学講師
2022年 久留米大学医学部整形外科学准教授



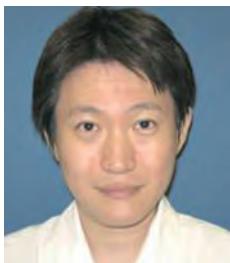
長田 周治
Shuji Nagata

1997年 久留米大学医学部卒業
2007年 メイヨークリニック留学
2015年 久留米大学医学部放射線医学講座講師



角 明子
Akiko Sumi

2003年 久留米大学医学部卒業
2011年 久留米大学医学部病理学講座助教
2018年 久留米大学医学部放射線医学講座講師
2022年 スタンフォード大学放射線科留学



樺原 正樹
Masaki Kashihara

1998年 久留米大学医学部卒業
1998年 久留米大学医学部外科学助教



野口 堯志
Takashi Noguchi

2013年 川崎医科大学医学部7卒業
2015年 久留米大学医学部外科学講座助教



島村 智
Satoshi Shimamura

2015年 山形大学医学部卒業
2022年 久留米大学医学部外科助教



福田 純也
Junya Fukuda

2015年 久留米大学医学部卒業
2017年 久留米大学医学部外科学講座助教



川本 祐輔
Yusuke Kawamoto

2016年 久留米大学医学部卒業
2018年 久留米大学医学部外科学講座助教



野村 賴子
Yoriko Nomura

2005年 佐賀大学医学部卒業
2013年 久留米大学大学院医学研究科修了
2014年 久留米大学医学部外科学講座助教



佐々木 晋
Shin Sasaki

2010年 久留米大学医学部卒業
2012年 久留米大学医学部外科学講座助教



菅野 裕樹
Hiroki Kanno

2012年 新潟大学医学部卒業
2017年 久留米大学医学部外科学講座助教



寺田 貴武
Atsumu Terada

2001年 久留米大学医学部卒業
2001年 久留米大学医学部産婦人科学助教



松隈 健
Ken Matsukuma

2008年 久留米大学医学部卒業
2010年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



田崎 和人
Kazuto Tasaki

2008年 福岡大学医学部卒業
2010年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



吉満 輝行
Teruyuki Yoshimitsu

2010年 久留米大学医学部卒業
2012年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



朴 鐘明
Jongmyung Park

2011年 久留米大学医学部卒業
2013年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



勝田 隆博
Takahiro Katsuda

2007年 福岡大学医学部卒業
2019年 福岡大学医学部大学院先端医療科修了
2020年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



松田 光太郎
Kotaro Matsuda

2009年 広島大学医学部卒業
2011年 久留米大学医学部整形外科学助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科修了



中島 帆奈美
Honami Nakashima

2016年 久留米大学医学部卒業
2018年 久留米大学医学部産整形外科学助教



中島 慎治
Shinji Nakashima

2006年 福岡大学医学部卒業
2008年 久留米大学脳神経外科助教
2016年 久留米大学大学院医学研究科修了



小牧 哲
Satoru Komaki

2008年 久留米大学医学部卒業
2010年 久留米大学脳神経外科助教



河原 明彦
Akihiko Kawahara

1993年 久留米大学医学部附属臨床検査専門学校卒業
1994年 久留米大学病院病理部勤務
2005年 久留米大学大学院医学研究科医科学専攻
修士課程修了
2006年 博士（医学）（乙第2546号）



中村 剛之
Takayuki Nakamura

2009年 久留米大学医学部卒業
2011年 久留米大学医学部助教授・腫瘍内科助教
2020年 久留米大学大学院医学研究科修了



小澤 秀俊
Hidetoshi Ozawa

1995年 香川大学農学部卒業
2000年 九州大学大学院医学研究科博士課程単位取得退学
2020年 久留米大学大学院医学研究科修了
2005年 ダナ・ファーバーがん研究所 上級技術研究員
2006年 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター技師
2010年 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科
部門助教



久原 麻子
Asako Kuhara

2006年 久留米大学医学部卒業
2008年 久留米大学医学部放射線医学講座助教



近末 智雅
Tomonori Chikasue

2014年 久留米大学医学部卒業
2016年 久留米大学医学部放射線医学講座助教



古田 拓也
Takuya Furuta

2008年 金沢大学医学部卒業
2010年 金沢大学附属病院脳神経外科医員
2016年 久留米大学医学部病理学講座助教
2017年 金沢大学大学院医学研究科修了



竹内 真衣
Mai Takeuchi

2008年 神戸大学医学部卒業
2014年 神戸大学大学院医学研究科修了
2018年 久留米大学医学部病理学講座助教



緒方 傑
Suguru Ogata

2012年 福岡大学医学部卒業
2014年 久留米大学医学部外科学助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



那須 洋紀
Hiroki Nasu

2010年 佐賀大学医学部卒業
2012年 久留米大学医学部産婦人科学助教
2016年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



音琴 哲也
Tetsuya Negoto

2011年 久留米大学医学部卒業
2013年 久留米大学医学部脳神経外科学助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



中田 路子
Michiko Nakata

2012年 久留米大学医学部卒業
2014年 久留米大学医学部整形外科学助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



増成 泉
Izumi Masunari

2001年 中村学園大学大学院栄養科学研究科
修士課程修了

分子標的部門

研究概要

分子標的部門部門長：秋葉 純

分子標的部門は現在10グループ（呼吸器・神経・膠原病内科グループ、消化器外科グループ、肝胆膵外科グループ、産婦人科グループ、脳神経外科グループ、整形外科グループ、放射線科グループ、血液腫瘍内科グループ、病理学グループ、病院病理部グループ）で構成されている。

各グループが独立性を保ちつつ、特色のある研究活動を行っている。

個別化医療に必要な分子標的治療薬のターゲットとなる因子の探索や第4の標準治療とされる免疫チェックポイント阻害剤および腫瘍免疫環境に検討などが盛んに行われている。これらは現在の医療情勢を色濃く反映しているもので、実際の治療に還元できる結果の創出と臨床応用が期待される。

各グループで得られた結果をさらに発展させ、複数のグループより構成される分子標的部門の特色を生かし臓器横断的ながんの治療薬（免疫チェックポイント阻害薬、NTRK阻害薬など）の効果を予測できるような結果を得ることを目標としたい。

Overview of Research in the Molecular Targeting Therapeutics Research Division

Jun Akiba, MD

The Molecular Targeting Division currently consists of 10 groups (Internal Medicine, Gastrointestinal Surgery, Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Obstetrics and Gynecology, Neurosurgery, Orthopedics, Radiology, Hematology and Oncology, Pathology, and Diagnostic Pathology).

Each group maintains its independence and conducts distinctive research activities.

Our research groups are actively searching for factors that can be used as targets for molecular-targeted therapies necessary for personalized medicine, and examining immune checkpoint inhibitors, which are considered to be the 4th standard of care, and studying the tumor immune environment. These studies reflect the latest medical advances, and are expected to produce results that can be applied to actual treatment and clinical applications.

We are also working to apply the results obtained by the various groups in the Molecular Targets Division to better predict the efficacy of cancer drugs (immune checkpoint inhibitors, *NTRK* inhibitors, etc.) across organs.

研究活動

外科学グループ

ゲノム機能に基づく抗がん剤感受性・耐性関連遺伝子群の解明

主研究者：緒方 傑、信國好俊、主藤朝也、赤木由人

背景：がん治療を考える上で、抗がん剤への感受性ならびに耐性は重要な課題である。抗がん剤感受性・耐性に関与する遺伝子群は多数存在すると考えられているが、未だ十分には解明されてはいないのが現状である。

目的：今回、我々は大規模ジントラップ挿入変異細胞ライブラリーを用いたゲノム機能学的責任遺伝子の包括的探索法によって、抗がん剤感受性・耐性に関与する遺伝子群の解明を行う。具体的には、イリノテカンの殺細胞性抗がん剤について感受性・耐性に関与する遺伝子群の探索と機能解析を進める。

研究の計画と方法：(1) 抗がん剤感受性低下変異細胞群の濃縮と単離：大規模ジントラップ挿入変異細胞ライブラリーの抗がん剤処理と生き残った細胞の増幅を3回繰り返すことで、抗がん剤感受性低下変異細胞のプールを作製する。この細胞プールの中には、ジントラップ挿入変異によって抗がん剤感受性の低下した変異細胞が多数含まれることが予想される。これらの細胞プールを希釀培養することで変異細胞の単離を行う。(2) 変異細胞の遺伝子群の解明：上記抗がん剤変異細胞8クローン、Wild type細胞4クローンから、5'-RACE/ シークエンス/BLAST解析によって発現遺伝子を解析する。(3) 遺伝子発現の差を統計学的に明らかとし、耐性への関与が示唆される機能学的特徴を考察する。

予想される結果：イリノテカンについての耐性関連遺伝子を解明できれば、抗がん剤耐性克服へむけた新たな手掛かりにつながると期待される。

Elucidation of anticancer drug sensitivity / resistance related genes based on genome function

Background: When considering cancer treatment, sensitivity and resistance to anticancer agents are important issues. Although a large number of genes involved in anticancer drug sensitivity and resistance are thought to exist, they have yet to be sufficiently elucidated.

Purpose: In this study, we will elucidate the group of genes involved in anticancer drug sensitivity / resistance by means of a comprehensive search of functionally responsible genes using a large-scale gene trap insertion mutant cell library. Specifically, we will search for and analyze functional groups of genes involved in sensitivity and resistance to the cytotoxic anticancer drug Irinotecan.

Research Plan and Method: (1) Enrichment and isolation of anticancer drug insensitive mutant cells: Anticancer drug treatment of a large-scale gene trap insertion mutant cell library and amplification of surviving cells are repeated three times to create a pool of anticancer drug insensitive mutant cells. This cell pool is expected to include a large number of mutant cells with reduced anticancer drug sensitivity due to gene

trap insertion mutation. Isolation of mutant cells is carried out by diluting and culturing these cell pools. (2) Elucidation of genes in mutant cells : The expressed genes are analyzed by 5'-RACE / sequence / BLAST analysis from 8 clones of anticancer drug mutant cells and 4 clones of wild type cells. (3) We will statistically clarify the difference in gene expression and consider the functional features that are suggested to be involved in resistance.

Expected results: Elucidation of resistance-related genes for irinotecan is expected to lead to new clues for overcoming anticancer drug resistance.

Histopathological growth pattern と Tumor-infiltrating lymphocytes が大腸癌肝転移における肝切除後の生存リスクを層別化可能

主研究者：菅野裕樹、久下 亨

Histopathological growth pattern (HGP) は、腫瘍細胞と周囲肝実質との境界面で形成される腫瘍増殖パターンであり、主に3つに大別される (desmoplastic, pushing, replacement)。このうち Desmoplastic HGP (dHGP) は他の2つ (non-desmoplastic HGP) と比較し予後良好とされる。dHGP において TILs が予後に与える影響は不明である。したがって、今回大腸癌肝転移 (CRLM) における HGP および TILs の関連および生存のバイオマーカーとしての価値を検討した。

CRLM のために肝切除を受けた 140 人を解析した。HGP と TILs を用いて、患者を3つのリスクコアグループに分類し (低リスク : dHGP & TIL high、低リスク : non-dHGP & TIL low、中リスク : Others)、無再発生存率 (RFS) と全生存率 (OS) を比較した。Cox 比例ハザードモデルを使用した単変量および多変量解析を施行した。

低リスクグループは、他の2つのグループよりも有意に優れた RFS および OS を示した (5年 RFS、低リスク : 69.2%、中リスク : 26.3%、高リスク : 23.4%、 $P = 0.0268$ 。5 - 年 OS、低リスク : 91.7%、中リスク : 55.7%、高リスク : 36.2%、 $P = 0.0055$)。多変量解析では、上記リスクスコアは RFS の独立した予後良好因子でした (低リスク vs. 中リスク ; HR、3.3989; 95% CI、1.2214–9.4581; $p = 0.0191$ 、低リスク vs. 高リスク ; HR、3.4384; 95% CI、1.2010–9.8439; $p = 0.0214$)、OS (低リスク vs. 中リスク ; HR、7.6605; 95% CI、1.0434–56.240; $p = 0.0453$ 、低リスク vs. 高リスク ; HR、11.595; 95% CI、1.5778–85.209; $p = 0.0160$)。

本研究により、HGP と TILs の組み合わせが CRLM での肝切除後の再発リスクを層別化できる可能性があることが示された。

Combination of histopathological growth pattern and tumor-infiltrating lymphocytes can stratify the survival risk after hepatectomy in colorectal liver metastasis

Introduction: Histopathological growth pattern (HGP) is the finding at the interface between tumor cells

and the surrounding liver parenchyma, and desmoplastic HGP (dHGP) is associated with favorable prognosis. Some studies have reported that denser infiltration of lymphocytes was found in dHGP patients compared with non-dHGP patients. Although tumor-infiltrating lymphocytes exert anti-tumor immunity, their prognostic significance in patients with dHGP have been unknown. Therefore, the present study aimed to identify the prognostic values of HGP and tumor-infiltrating T cells in colorectal liver metastasis (CRLM).

Methods: 140 patients who underwent hepatectomy for CRLM were analyzed. Depending on HGP types and tumor-infiltrating T cell, we categorized the patients into the three risk score groups, and compared the recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) among them. Univariable and multivariable analyses using a Cox proportional hazards model were conducted.

Results: Low-risk group showed significantly better RFS and OS than the other two groups (5-year RFS, low-risk: 69.2%, intermediate-risk: 26.3%, high-risk: 23.4%. P=0.0268, and 5-year OS, low-risk: 91.7%, intermediate-risk: 55.7%, and high-risk: 36.2%, P=0.0055). In multivariable analyses, the risk score was the independent prognostic factor of better RFS (low-risk vs. intermediate-risk; HR, 3.3989; 95% CI, 1.2214–9.4581; p=0.0191, low-risk vs. high-risk; HR, 3.4384; 95% CI, 1.2010–9.8439; p=0.0214), and OS (low-risk vs. intermediate-risk; HR, 7.6605; 95% CI, 1.0434–56.240; p=0.0453, low-risk vs. high-risk; HR, 11.595; 95% CI, 1.5778–85.209; p=0.0160).

Conclusion: The present study indicated that a combination of HGP and tumor-infiltrating T cell can stratify the survival risk after hepatectomy in CRLM.

整形外科学グループ

骨軟部肉腫における網羅的遺伝子発現の検討

主研究者：中島帆奈美、濱田哲矢、平岡弘二

軟部肉腫は10万人あたりの発生数は1年で約3人であり、骨悪性腫瘍は約2人とさらに少ない。それにもかかわらずそのサブタイプは豊富でさらにそれぞれの化学療法の感受性も異なる。最近ではオンコパネル検査が頻用される様になり様々な特性を有する骨軟部悪性腫瘍にもいよいよ横断的な治療が可能となるかもしれない。これまで軟部肉腫に対し免疫チェックポイントであるPD-L1の発現性が研究されてきたが必ずしも発現率は良くない。最近では、胎児型線維肉腫にNTRK融合遺伝子が高頻度に発現していることがわかった。NTRK阻害薬を使用することで予後の改善が見込まれることもわかってきた。しかしNTRK融合遺伝子も他の軟部肉腫には必ずしも発現性は高くない。そして増殖関連であるRAS/MAPK経路、生存関連であるPI3K/AKT経路の研究は骨軟部腫瘍の領域では不明な点が多い。我々は骨軟部肉腫の摘出術の際の組織を、患者の同意が得られた症例では全例凍結保存している。今後これらの組織を使用し、遺伝子異常、組織別発現性、予後を検討する。

Genetic Analysis of Bone and Soft Tissue Sarcoma

The number of soft tissue sarcomas per hundred thousand is about 3 per year, and the number of malignant bone tumors is even less. However, the subtypes are abundant and their respective sensitivity to chemotherapy differs. Recently, panel tests have come into use, and cross-sectional treatment may finally be possible for bone and soft tissue sarcomas with various characteristics. The expression of PD-L1, an immune checkpoint, has been studied for soft tissue sarcoma, but the expression rate is low. Recently, it has been found that the NTRK fusion gene is frequently expressed in infantile fibrosarcoma, and the administration of NTRK inhibitors is expected to improve prognosis. However, the NTRK fusion gene is not highly expressed in other soft tissue sarcomas. The proliferation-related RAS / MAPK pathway and the survival-related PI3K / AKT pathway has not been studied in bone and soft tissue sarcomas. We cryopreserve resected tissue from bone and soft tissue sarcoma, after obtaining informed consent. This study will examine genetic changes in these tissues, tissue-specific expression, and prognosis.

産婦人科学グループ

子宮頸部胃型腺癌細胞株樹立と化学療法耐性化に関する検討

主研究者：津田尚武、田崎和人、朴 鐘明、勝田隆博、田崎慎吾、
那須洋紀、寺田貴武、西尾 真、牛嶋公生

研究の背景

子宮頸部胃型腺癌は子宮頸管腺より発症し、通常型腺癌や扁平上皮癌と比較し化学療法・放射線療法抵抗性であることが知られている。また大多数のヒトパピローマウイルス（Human papilloma virus: HPV）依存性の子宮頸癌と異なり、HPV非依存性の子宮頸癌であることも大きな特徴である。子宮頸部扁平上皮癌は子宮腔部の表在性に腫瘍形成を認め、特に性成熟期の女性の場合には視認が可能な表在性部位に認めるのに対して、胃型腺癌を含む子宮頸部腺癌は視認が困難な子宮頸管内発育を示し早期発見が困難であり、その強い治療抵抗性からも早期の治療戦略の開発が待望されている。

治療法の開発研究においては、細胞株の樹立がin-vitroでの癌細胞本体の機能分析に有用であるが、今まで子宮頸部胃型腺癌の細胞株は樹立されておらず、その樹立と治療法の開発が待望されている。

目的

今回我々は、子宮頸部胃型腺癌の細胞株の樹立を試み、その細胞株を用いて胃型腺癌の機能と化学療法抵抗性獲得に関する検討を行うこととした。

方法

- ・子宮頸部胃型腺癌再発患者（癌性腹膜炎）患者の腹水細胞を1L採取し、遠心分離を行い、腹水中の癌細胞を抽出し低血清培養液（5%FCS-DMEM）にて長期培養し細胞株を樹立する。
- ・樹立細胞株の形質の解析として、フローサイトメーターにて表面抗原の解析を行う。
解析するマーカーとしては、上皮性腫瘍マーカーとしてEpCAM、間葉系腫瘍マーカーとしてCD90、癌幹細胞関連マーカーとしてALDH、CD44v9、癌関連線維芽細胞（CAF）に関連するマーカーとしてCxCL12、FAP- alfa、alfa-SMA、PDGFR-beta等の解析を行う。
- ・癌幹細胞形質の検討として単細胞からの自己増殖能を限界希釈法にて24well plateに単細胞で分離し、そのSphere形成能を検討する。
- ・化学療法抵抗性として、子宮頸癌に対する併用化学療法として標準的に使用されるPaclitaxelとCBDCAを選択し、細胞増殖アッセイ（MTT assay法）を行う。
- ・PaclitaxelとCDCCAの25～50%増殖抑制の薬剤濃度（ED25～50）を用いて、胃型腺癌細胞株に対して薬剤を添加し生存細胞の長期培養を行うことで薬剤耐性型胃型腺癌細胞株を樹立しその細胞形態の変化を確認する。
- ・樹立した薬剤抵抗性細胞株の形質の解析として、フローサイトメーターにて表面抗原Ep-CAM、ECAD、FAP、alfa-SMA、PDGFR、ALDH、CD44v9の解析を行いplainの胃型腺癌細胞株からのタンパク発現変化を検討する。

- ・ plain 胃型腺癌細胞株と薬剤抵抗性胃型腺癌細胞株の機能解析としてその浸潤能の変化を cell-invasion assay 法を用いて検討する。
- ・ 発現タンパクのプロファイルから治療法開発を行う。

結果

子宮頸部胃型腺癌再発の癌性腹膜炎患者の腹水検体より遠心分離を行い、癌細胞を分離抽出した。治療法の開発において重要なファクターである自己複製能をもつ癌幹細胞比率を上昇させた長期培養を目的として低血清培養液（5%FCS DMEM）を使用し、かつオリジナルの胃型腺癌形質に可能な限り修飾を加えないために、通常の癌幹細胞培養液に添加される増殖因子は添加しないこととした。約1ヶ月で90%の細胞群が増殖を停止し、10%前後の生存細胞はその後数ヶ月を経て増殖を開始した、以降20回以上の継代を繰り返し、胃型腺癌細胞株（KGAS-plain）を樹立した。

樹立細胞株の機能解析を目的として、表面抗原、細胞内蛋白をフローサイトメーターにて発現解析を行なった。その結果、通常のがん細胞細胞株に比して高い癌幹細胞形質（ALDH: 27.8%, CD44 v6 : 1.3%）を確認した。他に間葉系マーカー CD90 は低発現（7%）で上皮性マーカー（EpCAM）の中等度の発現（24%）を認めた。

樹立した細胞株（KGAS-plain : Kurume Gastric type mucinous Carcinoma-plain）では癌幹細胞形質の増強を認めたことから、癌幹細胞形質の特徴である単細胞からの自己複製能を確認するため、限界希釈法を用いて単細胞に分離し癌細胞の修飾を行わずに（培養液中の増殖因子添加無し）24well plate にて培養を行なった。結果として単細胞23well 中 23well (100%) に shpere 形成を day23 に確認した。

次に、進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療であるプラチナ系+タキサン系併用化学療法（paclitaxel+CBDCA）の薬剤投与を行ったところ、MTT assay にて樹立した KGAS-plain は通常型（HPV 依存性）子宮頸部腺癌細胞株（Hela）を比較して強い化学療法抵抗性を有していることが判明した。（Paclitaxel 最大抑制率 KGAS-plain: 11.5%, Hela 56%, CBDCA 最大抑制率 KGAS-plain: 20%, Hela 62%）。次に KGAS-plain に paclitaxel と CBDCA を IC25~50 薬剤濃度での刺激下で長期培養を行い薬剤耐性株（KGAS-TCresist）を樹立した。KGAS-TCresist は細胞径が KGAS-plain と比較して大型化し、著明な核形の不整を認めた。フローサイトメータによる癌細胞の表面抗原、細胞内蛋白発現プロファイルを確認したところ、KGAS-plain と比較して KGAS-TCresist では EMT 形質の増強（EpCAM : 21.7% 低下, zeb : 7.9% 上昇）を認めた。癌幹細胞形質においては ALDH において 6.1% の発現低下を認めたが、CD44v9 においては 2.7% の軽度の発現上昇を認めた。次に cell-invasion assay により浸潤能の確認を行ったところ、KGAS-TCresist にて浸潤能の増強（33%）を認めた。KGAS-TCresist において化学療法抵抗性のメカニズムとしての EMT 化が示唆されたため、EMT 抑制能を報告されているメトホルミンをその治療候補薬剤として想定した。メトホルミンの標的遺伝子である p-AMPK の蛋白発現を KGAS-plain、KGAS-TCresist において検討したところ、両群ともに著明な高発現（KGAS-plain: 89%, KGAS-TCresist: 94%）が確認され、かつ KGAS-TCresist においては細胞中の蛋白発現の 1.2 倍の増強をみとめた（MFI of -TCresist/ MFI of -plain）。これによりメトホルミンの胃型腺癌における治療適応が示唆された。

まとめ

子宮頸部胃型腺癌の細胞株を樹立し、その特徴的な形質として癌幹細胞形質を確認した。また化学療法抵抗性のメカニズムとしてのEMT形質と浸潤能の増強を確認した。

今後の展開

今後、樹立した2系統の胃型腺癌細胞株（KGAS-plain, -TCresist）よりmicroRNAを抽出し次世代シークエンスによるmicroRNA発現パネルを検討する予定である。

Establishment of a gastric-type adenocarcinoma cell line of the cervix and evaluation of its resistance to chemotherapy.

Naotake Tsuda, Kazuto Tasaki, Takahiro Katsuda, Shingo Tasaki, Hiroki Nasu, Atsumu Terada, Shin Nishio, Kimio Ushijima

The Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine

Background of the Study

Gastric-type adenocarcinoma of the cervix develops in the endocervical canal and is known to be more resistant to chemotherapy and radiation therapy than usual type adenocarcinoma or squamous cell carcinoma. It is also unique in that it is HPV-independent, unlike most human papillomavirus (HPV)-dependent cervical cancers. Squamous cell carcinoma of the cervix presents as a superficial mass formation in the ecto cervix. In contrast, adenocarcinoma of the cervix, including gastric adenocarcinoma, usually develops in intracervical growth, making early detection difficult. The development of early treatment strategies has been long awaited due to their strong resistance to treatment.

In order to develop therapeutic strategies, establishing primary cancer cell lines is helpful for in-vitro functional analysis. However, no cell lines have been established for cervical gastric-type adenocarcinoma to date, and the establishment of such cell lines and the development of therapeutic strategies are eagerly awaited.

Objective

In this study, we established a cell line of gastric-type adenocarcinoma of the cervix and examined its functions and its acquisition of resistance to chemotherapy, and developed therapeutic strategies based on the profiles of the expressed proteins.

Materials and Methods

We collected 1L of ascites fluid cells from patients with recurrent gastric-type adenocarcinoma of the cervix (carcinomatous peritonitis), centrifuged them, and extracted cancer cells from the fluid. Then we cultured the cells in a low serum culture medium (5% FCS-DMEM) for a long period to establish cell lines. Surface antigens of the established cell lines were analyzed by flow cytometer.

We analyzed several protein markers, which include EpCAM (epithelial tumor marker), CD90 (mesenchy-

mal tumor marker), ALDH and CD44v9(cancer stem cell-related markers), and CxCL12, FAP- alfa, alfa-SMA, PDGFR- CxCL12, FAP-alpha, alfa-SMA, PDGFR-beta(cancer-associated fibroblasts : CAFs).

We also analyzed the self-renewal ability of single cells in 24-well plates by the limiting dilution method to examine their sphere formation ability, as a trait of cancer stem cells.

We also performed a cell proliferation assay (MTT assay) using Paclitaxel and CBDCA, the standard combination chemotherapy for cervical cancer, as chemotherapy-resistant agents.

We established drug-resistant gastric adenocarcinoma cell lines by adding drugs to gastric adenocarcinoma cell lines and culturing viable cells for an extended period using drug concentrations of 25-50% growth inhibition (ED25-50) of Paclitaxel and CBDCA and confirmed the changes in cell morphology.

We analyzed the surface antigens EpCAM, ECAD, FAP, alfa-SMA, PDGFR, ALDH, and CD44v9, using a flow cytometer to examine the changes in protein expression from the plain gastric-type adenocarcinoma cell line.

We examined changes in the invasive potential of plain and drug-resistant gastric adenocarcinoma cell lines using the cell-invasion assay method.

Results

Cancer cells were isolated and extracted by centrifugation from ascites fluid samples of patients with cancerous peritonitis due to recurrence of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. Low serum culture medium (5% FCS DMEM) was used for long-term culture to increase the ratio of self-renewing cancer stem cells, which is an essential factor in therapeutic development, and growth factors that are usually added to the culture medium for cancer stem cells were not added to avoid modification of the original gastric-type adenocarcinoma trait as much as possible. After about one month, 90% of the cell population stopped growing, and a few months later about 10% of the surviving cells started increasing.

The expression of surface antigens and intracellular proteins was analyzed using a flow cytometer to study the function of the established cell line. The results showed that the cancer stem cell traits (ALDH: 27.8%, CD44 v6: 1.3%) were higher than those of regular cancer cell lines. In addition, low expression (7%) of the mesenchymal marker CD90 and moderate expression (24%) of the epithelial marker (EpCAM) were observed.

Since the established cell line (KGAS-plain: Kurume Gastric type mucinous carcinoma-plain) showed enhanced cancer stem cell traits, to confirm the self-renewal ability from single cells, which is a characteristic trait of cancer stem cells, single cells were isolated by limiting dilution and cultured in 24-well plates without modification of the cancer cells (no addition of growth factors in the culture medium). As a result, sphere formation was confirmed in 23 out of 23 wells (100%) of single cells on day 23.

Next, when KGAS-plain cells established by MTT assay were treated with platinum + taxane combination chemotherapy (paclitaxel + CBDCA), which is the standard treatment for advanced or recurrent cervical cancer, KGAS-plain cells were found to be more resistant to chemotherapy than the normal (HPV-dependent) cervical adenocarcinoma cell line (Hela). (Paclitaxel maximal suppression KGAS-plain: 11.5%, Hela 56%, CBDCA maximal suppression KGAS-plain: 20%, Hela 62%). Next, KGAS-TC-resist cells were established by long-term culture of KGAS-plain cells stimulated with paclitaxel and CBDCA at IC25-50 drug concentrations. The KGAS-TC-resist cells were larger in size than the KGAS-plain cells. Flow cytometric analysis of cancer cell surface antigen, and intracellular protein expression profiles revealed enhanced EMT traits (EpCAM: 21.7% lower, Zeb: 7.9% higher) in KGAS-TC-resist cells compared to

KGAS-plain cells. In cancer stem cell traits, ALDH was down-regulated by 6.1%, while CD44v9 was mildly upregulated by 2.7%.

Next, the invasive ability was confirmed by cell-invasion assay, and KGAS-TC-resist showed enhanced invasive ability (33%), suggesting EMT as a mechanism of chemotherapy resistance in KGAS-TC resist. Therefore, metformin, which has been reported to suppress EMT, was selected as a candidate drug for the treatment of EMT. Protein expression of p-AMPK, the target gene of metformin, was examined in KGAS-plain and KGAS-TC-resist cells, and found to be markedly upregulated in both groups (KGAS-plain: 89%, KGAS-TC-resist: 94%), with KGAS-TC-resist showing a 1.2-fold enhancement of protein expression in cells (MFI of -TC-resist/ MFI of -plain). This suggests that metformin is indicated for the treatment of gastric adenocarcinoma.

Conclusion

We established cell line of a gastric-type adenocarcinoma of the cervix and confirmed characteristic cancer stem cell traits. We also identified EMT and enhanced invasive potential as a mechanism of chemotherapy resistance.

Future Development

We plan to extract microRNAs from the two established gastric adenocarcinoma cell lines (KGAS-plain and -TC-resist) and examine the microRNA expression panel by next-generation sequencing.

血液・腫瘍内科学グループ

再発BCR-ABL1-like急性リンパ性白血病に対する、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）治療

主研究者：中村剛之、小澤秀俊、大屋周期、山崎嘉孝、森重 聰、
山口真紀、毛利文彦、大崎浩一、長藤宏司

*BCR-ABL1-like*急性リンパ芽球性白血病（ALL）は、B細胞系列に関与するリンパ芽球の新生物であり、*BCR-ABL1*転座を欠いているが、遺伝子発現が類似しており、予後不良の疾患である。症例は、22歳の女性。2017年1月にCD10、CD19、CD22、CD79a、CD34、HLA-DR、およびTdT陽性のcommon-B-cell-ALL陽性と診断され、導入療法で完全覚解（CR）を達成。その後、地固め療法と維持療法を行った。維持療法終了から6ヶ月後の2020年3月に再発した。イノツズマブオゾガマイシン（IO）を投与し、28日目に骨髄評価で形態学的CRを示した。*CCDC88C-PDGFRB*融合を伴う*BCR-ABL1-like* ALLとして同定され2か月間イマチニブで治療され、2回の髄腔内メトトレキサート療法と1コースのL-アスパラギナーゼ、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンが外来で投与された。MRD分析により、2か月間のイマチニブ療法の強力な有効性が示された。

本邦におけるABLクラスの*BCR-ABL1-like* ALLに対する、適切に設計されたTKIの臨床試験の実施が切望される。

Beneficial tyrosine kinase inhibitor therapy in a patient with relapsed *BCR-ABL1-like* acute lymphoblastic leukemia with *CCDC88C-PDGFRB* fusion

BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a neoplasm of lymphoblasts committed to the B-cell lineage that lack the *BCR-ABL1* translocation but show a pattern of gene expression very similar to that seen in ALL with *BCR-ABL1*, which has a poor prognosis. A 22-year-old female was diagnosed with common-B-cell-ALL positive for CD10, CD19, CD22, CD79a, CD34, HLA-DR, and TdT in January 2017, and achieved complete remission (CR) with induction therapy, followed by consolidation therapy and maintenance therapy. In March 2020, 6 months after the completion of maintenance therapy, she relapsed. Inotuzumab ozogamicin (IO) was administered, and on day 28, bone marrow evaluation showed a morphologic CR. She had an HLA-identical sibling, and transplantation in her 2nd CR was planned. Because her ALL had been identified as *BCR-ABL1-like* ALL with *CCDC88C-PDGFRB* fusion, she was treated with imatinib for 2 months accompanied by 2 intrathecal methotrexate therapies, and 1 course of l-asparaginase, vincristine, and prednisolone in an outpatient setting. MRD analysis revealed potent efficacy of 2 months imatinib therapy; IgH MRD decreased from 1×10^{-2} to 1×10^{-3} , and *CCDC88C-PDGFRB/10^4ABL* from 37.3 to 0. Based on this result it is earnestly desired that well-designed clinical trials of TKI in *ABL* class mutant *BCR-ABL1-like* ALL be conducted in Japan.

病理学グループ

古典的Hodgkinリンパ腫に類似した形質を示す成人T細胞性白血病・リンパ腫11例の検討

主研究者：山田恭平、三好寛明、竹内真衣、大島孝一

成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）は、レトロウイルスの1種であるヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）によって引き起こされる。ATLLは様々な病理組織像を呈し、まれに古典的Hodgkinリンパ腫に類似した形質を示すことが知られている。

本研究では、古典的Hodgkinリンパ腫と類似した形質を有するATLL11症例について検討を行った。古典的Hodgkinリンパ腫でみられる大型細胞は現在B細胞由来と考えられているが、本研究において大型細胞にB細胞マーカーであるPAX5やOct-2、Bob1が陽性の症例は11例中9例であり、うち7例は大型細胞にHBZ-ISH陽性であった（図1）。また大型細胞にPAX5、Oct-2、Bob1いずれも陰性の症例が2例みられ、いずれもHBZ-ISH陽性であった。一方周囲のT細胞については、免疫染色にてCD5やCD7といったT細胞マーカーの発現低下を11例中10例で認め、全例でPCR法にてT細胞受容体の再構成を認め、サザンプロット法を施行した6例中5例でプロウイルスのモノクローナルな取り込みを認めた。なおTax-ISHについては、3症例について周囲の細胞にごく少数みられるのみであり、大型細胞には全例陰性であった。以上の結果から、古典的Hodgkinリンパ腫に類似した形質を示すATLLにおいて、一部では大型細胞がB細胞由来でない可能性があり、また周囲のT細胞も腫瘍性である可能性が考えられた。

本研究の成果は現在論文化を進めているところであり、今後の詳細な研究により、ATLLにおけるHBZおよびtaxmRNA発現の臨床病理学的重要性をさらに解明することが期待される。

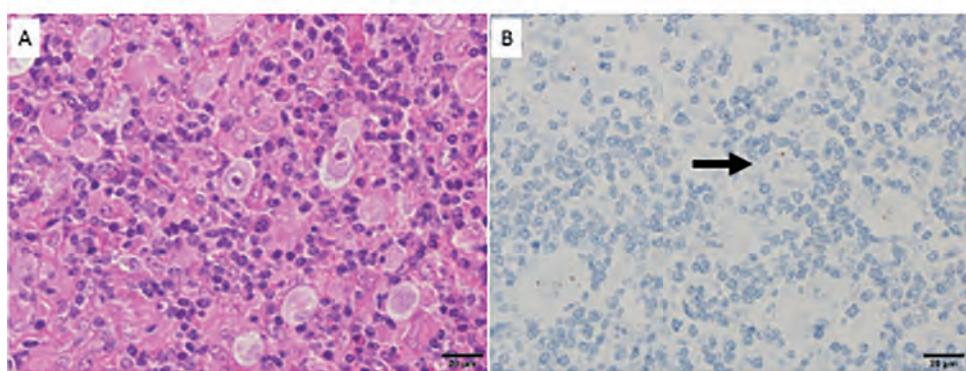


図1. Hodgkinリンパ腫と類似した免疫形質を有するATLL症例。(A) HE染色。大型細胞は明瞭な核小体と豊富な細胞質を有し、周囲に小型から中型のリンパ球ないし形質細胞が浸潤している。(B) HBZ-ISH。大型細胞にHBZシグナルがドット状に陽性である(矢印)。

Histological analysis of 11 patients of adult T-cell leukemia/lymphoma resembling classic Hodgkin lymphoma

Adult T-cell leukemia / lymphoma (ATLL) is caused by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), a type of retrovirus. ATLL is known to exhibit various histopathological features, but rarely exhibit features similar to classical Hodgkin lymphoma (CHL).

In this study, 11 biopsy samples from newly diagnosed ATLL patients, which exhibited CHL-like features, were examined. The large cells found in classical Hodgkin lymphoma are currently thought to be derived from B cells; in this study, 9 of 11 cases were positive for the B cell markers PAX5, Oct-2, and Bob1. Of these, 7 cases were HBZ-ISH positive in the large cells (Fig. 1). In addition, two cases were negative for PAX5, Oct-2, and Bob1, and both were HBZ-ISH positive in the large cells. On the other hand, regarding the surrounding T cells, immunohistochemistry showed decreased expression of pan T-cell markers such as CD5 and CD7 in 10 of 11 cases, and all cases showed T-cell receptor rearrangement by PCR method. Monoclonal integration of HTLV-1 provirus was observed in 5 of the 6 cases by Southern blotting analysis. Regarding Tax-ISH, only a small number of signals were found in the surrounding cells in 3 cases, and all cases were negative in the large cells. These results suggested that some large cells may not be derived from B cells and that the surrounding T cells might also be neoplastic in ATLL patients which exhibited CHL-like features.

These results of this study are currently being published. A more detailed analysis is needed to clarify the clinicopathological importance of HBZ and tax mRNA expression in ATLL.

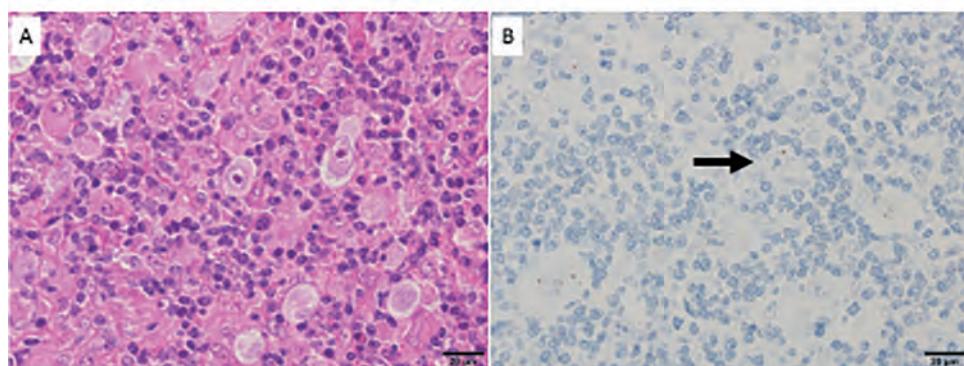


Figure 1. ATLL cases with features similar to classical Hodgkin lymphoma. (A) HE staining. Large cells have distinct nucleoli and abundant cytoplasm, surrounded by small to medium-sized lymphocytes and plasma cells. (B) HBZ-ISH. HBZ signal showed dot-like pattern in large cells (arrow).

病院病理部門

体腔液細胞診の膵癌細胞における上皮間葉転換癌細胞の細胞形態

主研究者：河原明彦、安倍秀幸、村田和也、秋葉 純

本検討の目的は、体腔液中にみられる上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) 細胞の細胞形態について検討することである。我々は臨床病理学的に膵癌と診断され、体腔液細胞診陽性であった33例を対象に、体腔液中の癌細胞におけるEMT関連マーカーのE-cadherin, vimentin およびZinc-finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) 発現を調査し、vimentin⁺/ZEB1⁺ を示したEMT細胞の細胞形態を検討した。体腔液中の膵癌細胞の出現パターンは、集塊型12例 (36.3%)、孤在性型5例 (15.2%) および混在型16例 (48.5%) に分類された。E-cadherin陽性細胞は27例 (90.0%)、Vimentin陽性細胞は6例 (18.2%) と ZEB1陽性細胞は4例 (12.1%) みられた。E-cadherin と vimentin発現は出現パターンに関連性を認めたが、ZEB1発現は明らかな関連性を認めなかった。EMT細胞 (vimentin⁺/ZEB1⁺) は4例 (12.1%) にみられ、混在型で2例、孤在性型で2例認められた。体腔液中のEMT細胞は、孤在性、類円形細胞で、緩やかな集塊形成を呈するEMT細胞もみられた。体腔液中のEMT細胞は、孤在性細胞や緩やかな集塊形成のような出現形態を示し、線維芽細胞のような紡錘形の細胞変化を示さなかった。従って、体腔液中におけるEMT細胞の多様性を理解しておく必要がある。足場非依存性の環境にある腫瘍細胞の性状の理解の一助になると考えられた。

Cytological findings of epithelial-mesenchymal transition cells in pancreatic cancer with effusion cytology

The present study aimed to define the cytological features of epithelial-mesenchymal transition (EMT) cells in pancreatic cancer with effusion cytology. We assessed EMT cells in 33 clinicopathological pancreatic cancers. We analyzed the immunoreactivity of EMT-related markers such as E-cadherin, vimentin, and zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) and the cytological findings of EMT cells expressing vimentin⁺ and ZEB1⁺ in effusion cytology specimens. Pancreatic cancer cells in effusion cytology were classified as clustered (36.3%), isolated (15.2%) and mixed (48.5%) types. E-cadherin, vimentin, and ZEB1 were expressed in specimens from 27 (90.0%), 6 (18.2%), and 4 (12.1%), patients, respectively. The types of cells and immunoreactivity of the EMT-related markers E-cadherin and vimentin were significantly correlated, whereas ZEB1 immunoreactivity was not. We found that EMT cells expressed vimentin⁺ and ZEB1⁺ in four (12.1%) specimens comprising two mixed and two isolated types. The EMT cells in effusion cytology specimens appeared as isolated cells and loosely aggregated clusters and did not display fibroblast-like morphological change. Therefore, the diversity of EMT cells in effusion cytology needs to be understood. These results should improve our understanding of the properties of tumor cells in an anchor-independent environment.

呼吸器・神経・膠原病内科グループ

非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント療法のバイオマーカー探索研究

主研究者：東 公一、星野友昭

免疫チェックポイント阻害剤をはじめとしたがん免疫療法は日常臨床において欠かせない治療となっている。現在、腫瘍組織でのPD-L1発現やマイクロサテライト不安定性などが抗PD-1/PD-L1抗体のコンパニオン診断として採用されているが、十分とは言い難い。

近年免疫チェックポイント阻害剤の登場により非小細胞肺癌の薬物治療戦略は大幅に変化している。PD-1/PD-L1経路を阻害する免疫チェックポイント阻害薬はがん免疫を再活性化させることで抗腫瘍効果を示し、非小細胞肺癌患者の予後向上に寄与している。2019年度からは肺癌に対する抗PD-1/PD-L1抗体と化学療法の併用が標準治療となり、より多くの症例で初回治療から抗PD-1/PD-L1抗体を使用するようになった。しかしまだ長期奏功を得る事ができない例が存在する事も事実である。そのため、治療効果を予測・モニタリングするバイオマーカーの開発が期待されている。

PD-1阻害剤は免疫システムを標的とすることから、免疫動態を反映したバイオマーカーの開発が必要である。一例として腫瘍組織におけるPD-L1発現は現時点でのPD-1/PD-L1阻害剤のコンパニオン診断となっている。しかし、同一組織において発現が不均一である、経時に発現が変化しうるなど、問題点も多い。さらに採取のためには気管支鏡などを用いた侵襲性の高い手技が必要であり、かつ病変の部位やサイズによっては採取困難な例も存在するなど検体確保にも問題が生じる例がある。末梢血は低侵襲かつ繰り返し採取することが可能であり、免疫チェックポイント阻害薬使用前後の免疫動態を把握できる可能性を秘めている。そのため、我々は非小細胞肺癌患者に対して免疫チェックポイント阻害剤治療前後の末梢血を解析し、バイオマーカー候補となる血球因子や可溶性因子の探索を行っている。

Assessment of soluble factors as potential biomarkers during immune checkpoint inhibitor therapy.

In recent years, the treatment strategy for advanced or recurrent non-small lung cancer (NSCLC) has changed drastically with the development of immune checkpoint inhibitors (ICIs). ICIs that target the programmed death (PD)-1/ PD-1 ligand 1 (PD-L1) pathway, restore the immune system's capacity to recognize and eliminate tumors, thus improving treatment outcome in NSCLC patients. Nevertheless, since it has been reported that only a limited number of NSCLC patients show marked and durable responses to anti-PD-1/PD-L1 therapy, there has been a need for biomarkers that can predict and monitor whether anti-PD-1/PD-L1 therapy would be clinically beneficial.

Since anti-PD-1 therapy targets the immune system, biomarkers associated with immune responses must be developed. For example, the level of PD-L1 expression on tumor cells, as assessed by immunohistochemistry (IHC), has already been highlighted as a potential biomarker predictive of the response to PD-1

inhibitor. However, the reliability of PD-L1 expression as such a marker appears to be limited because it can be quite heterogeneous, even within the same tumor, and may change dynamically and drastically according to circumstances. In addition, biopsy of tumors to assess IHC-based PD-L1 expression requires invasive procedures such as bronchoscopy or video-assisted thoracoscopy, and can sometimes be problematic depending on the size and location of the investigated tumors. By contrast, markers present in blood can be assessed with a minimal degree of invasiveness, and unlike biopsies, blood samples can be repeated and sequentially studied, thus providing dynamic information during treatment. These advantages of blood sampling would be well suited to patients receiving ICIs, in view of the dynamic nature of the antitumor immune response. Therefore, using peripheral blood samples, we are investigating biomarkers that can predict and monitor the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy.

放射線医学・画像診断・IVR グループ

四肢発生の静脈奇形に対する硬化療法後の疼痛緩和予測における脂肪抑制T2強調画像の有用性

主研究者：長田周治、田中法瑞、久原麻子、久木山智子、
田上秀一、小金丸雅道、藤本公則

背景と目的) 本研究では、四肢発生の痛みを伴う静脈奇形（VM）の硬化療法後の痛みの軽減と疾患行動の予測因子として、脂肪抑制T2強調像（FS-T2WI）での有用性を検討した。

患者と方法) 2014年10月から2021年9月まで四肢に痛みを伴うVMに対し3%ポリドカノールによる硬化療法が行われ、かつ治療の12ヶ月以内にFS-T2WIを含むMRI検査が撮像された51人を対象とした。硬化療法後2か月の時点での疼痛評価（進行、変化なし、部分消失、完全消失）は、硬化療法を行なった2人の医師により診療録を基に行われた。FS-T2WIによるVMの評価（最長径、辺縁性状、内部性状、ドレナージ静脈、静脈結石、fluid-fluid レベルの有無）は2人の独立した放射線診断専門医により行われた。内部性状は空洞状、海綿状、異形状の3つに分類した。ドレナージ静脈は無、正常、拡張の3つに分類した。縮小率は硬化療法の前後でFS-T2WIにおけるVMの最長径を測定し算出した。硬化療法後MRIは治療後2-6ヶ月以内にFS-T2WIが撮像されたものとした。年齢、最長径、縮小率はKruskal-Wallis検定を用いた。疼痛評価とFS-T2WIによるVMの評価の関係はFisher exact testで解析した。

結果) 硬化療法後に痛みが進行した患者はいなかった。変化なし、部分消失、完全消失は、それぞれ6人（12%）、25人（49%）、20人（39%）であった。観察者間の一致率は良好であった（ $\kappa=0.54-0.70$ ）。完全消失の多くは最長径が5cm以下（65%）であったが、変化なしはすべて5cm以上であった（ $p=.019$ ）。疼痛緩和と内部性状の間に有意差を認めた（ $p=.003$ ）。空洞状は、完全消失（70%）と部分消失（52%）の両方で最多であり、海綿状は、変化なしで最多（67%）であった。異形状は、部分消失（8%）および完全消失（20%）よりも変化なし（33%）でより認められた。疼痛緩和とドレナージ静脈の間に有意差を認めた（ $p=.024$ ）（Table 1）。完全消失には無および正常静脈が多く（各グループで35%）、変化なしには拡張静脈は多かった（83%）。術後MRIの選択基準を満たした患者は38人であった。硬化療法前のMRIでは、ドレナージ静脈の無、正常、拡張は8人（21%）、18人（47%）、12人（32%）であり、硬化療法後のMRIでは15人（39%）、16人（42%）、7人（18%）であった。ドレナージ静脈は、硬化療法で消失する傾向にあった。疼痛緩和と縮小率の間に有意差はなかった（ $p=0.18$ ）。

結論) 四肢発生の有痛性VMに対する3%ポリドカノール硬化療法では、FS-T2WIでサイズ（5cm以下）、空洞状、拡張していないドレナージ静脈が、疼痛緩和の予測因子として重要と考えられた。

Usefulness of Fat-Suppressed T2-Weighted Imaging in Predicting Pain Relief and Disease Behavior after Sclerotherapy for Venous Malformations in Extremity

Purpose

The purpose was to evaluate the usefulness of fat-suppressed T2-Weighted Imaging (FS-T2WI) as a predictor of pain relief and disease behavior after sclerotherapy for painful venous malformations (VMs) in extremity.

Materials and Methods

In this retrospective study, 51 participants with painful VMs in extremity were enrolled. Assessment of pain relief performed at 2 months after 3% polidocanol sclerotherapy was categorized as progression, no change, partial relief, or free of pain. Imaging assessments including longest diameter, margin definition, internal findings, drainage vein, thrombus or phlebolith and fluid-fluid level were evaluated on FS-T2WI before and after sclerotherapy. The internal findings were classified into three types (cavitory, spongy, and dysmorphic). The drainage veins into three types (absence, normal, and dilated vein). Reduction ratio (RR) of VMs using longest diameter were calculated. Imaging assessments and RR were compared among clinical outcomes using the Fisher exact test or Kruskal-Wallis test with the Steel-Dwass test.

Results

No patient reported progression of pain. Six patients (12%) reported no change, 25 (49%) partial relief, and 20 (39%) were free of pain. Size the in free of pain group was most commonly equal to or less than 5cm in the longest diameter (65%), whereas that in the no change group was greater than 5cm in all cases ($p = .019$). There was a significant difference between pain relief and internal findings ($p = .003$). Cavitary type was most common in both the free (70%) and partial relief of pain (52%) groups, whereas spongy type was most common in the no change of pain (67%) group. Dystrophic type was more common in the no change (33%) than in partial relief (8%) and in free of pain (20%) groups. There was a significant difference between pain relief and drainage vein ($p = .024$) (Table 1). Absence and normal vein were most common in free of pain (35% in each group), whereas dilated vein was most common in the no change of pain group (83%). There were 38 post-procedural MRIs that met our inclusion criteria. The pre-procedural MRI showed absence, normal, and dilated vein in eight (21%), 18 (47%), and 12 patients (32%) respectively, while the post-procedural MRI showed them at 15 (39%), 16 (42%), and seven (18%) patients respectively. Dilated and normal veins tended to disappear with sclerotherapy. There was no significant difference between pain relief and RR ($p = 0.18$).

Conclusion

In painful VMs occurring in the extremity, size (equal or less than 5cm), cavitary type, and no dilation on FS-T2WI were considered important factors in predicting pain relief for polidocanol sclerotherapy.

脳神経外科学グループ

中枢神経原発悪性脳腫瘍における遺伝学的解析

主研究者：中村英夫、坂田清彦、小牧 哲、音琴哲也

久留米大学脳神経外科にて手術を施行した悪性脳腫瘍の患者に関しては、診断を得るため遺伝子解析を積極的におこなっている。具体的にはIDH1、p53、ATRX、H3K27M、BRAF、EGFR、PTEN、PDGFR、PIK3CAなどの遺伝子である。また何例かのグリオーマ患者の腫瘍検体でSKY法における染色体解析も併せて行っている。また悪性度の高いグリオーマにおいては腫瘍細胞の継代培養を試みている。何例かの診断困難な症例において、遺伝子解析を行うことによって報告されているような遺伝子異常が正確に我々の解析でも認められ、分類されている脳腫瘍のカテゴリーにすべて当てはめることができた。特にグリオーマにおいて若年者でBRAFの変異が認められた3症例において2例はEpitheloid Glioblastomaであり、もう一例はAnaplastic Gangliogliomaであった。3例全例でFoundationOneを用いたがんパネルを実施し、両者の区別が明確になった。3例ともBRAF阻害薬とMEK阻害薬の分子標的治療にエントリーを試みたが、Epitheloid Glioblastomaの2例は急激な症状悪化のためエントリーできなかつたが、Anaplastic gangliogliomaの症例は治療を受けることに成功した。このように症例よっては遺伝子異常に基づいた治療選択ができ、最適な治療を遂行できる症例も出現してきていることが示された。染色体異常の解析を行った6例では主にGlioblastomaの症例であるが、全症例に多くの染色体の欠失や増幅が認められたが、それらは一定ではなかつた。この結果により、Glioblastomaにおいては法則的に一定の染色体異常が起こるというよりはランダムに染色体の分離異常が起こるのではないかと考察できた。今回の結果ではどの染色体異常が悪性度を規定し、また予後に反映するかは同定できなかつたが、今後の更なる症例の検討を重ねて、染色体異常のメカニズムと悪性度、臨床的予後との相関などの研究を行っていきたいと考えている。我々は悪性脳腫瘍を分子生物学的に解析する事を積み重ねることによって、従来の生物学的特徴において理解できなかつたことも解明できるようになってきており、今後は、これらの遺伝子染色体異常の結果を脳腫瘍治療にいかに反映させていくかを今後も模索していく予定としている。

Genetic analysis in malignant tumors of the primary central nervous system (CNS)

We have actively performed genetic analyses in patients with primary CNS tumors who underwent surgery at the department of Neurosurgery in Kurume University. Specifically, IDH1, p53, ATRX, H3K27M, BRAF, EGFR, PTEN, PDGFR, PIK3CA have been analyzed. In addition, chromosomal analyses by SKY method have also been performed in samples from several patients with gliomas. We have also tried to make primary cultures from high grade glioma cells obtained from patients with malignant glioma. Recently we experienced three cases with glioma whose BRAF gene was mutated. Two of three were Epithelial Glioblastoma and one was Anaplastic Ganglioglioma. Onco-panel using FoundationOne revealed the

difference between Epithelioid Glioblastoma and Anaplastic Ganglioglioma. We planned to use molecular target therapy against BRAF in these 3 patients, however, the two patients with Epithelioid Glioblastoma could not receive the therapy due to rapid progression, while the patient with Anaplastic Ganglioglioma has received the therapy. Chromosomal analyses were performed in six patients with Glioblastoma and many chromosomal alterations were found, but there was no consistency in these alterations. We considered that the chromosomal alterations had occurred randomly in glioblastoma. We could not identify any correlation between the chromosomal alterations in the patients with glioblastoma and their malignancy grade. In the future we would like to study the correlation between chromosomal alterations and clinical prognosis. In this way we intend to expand the data on genetic analyses in malignant brain tumors and explore how to apply such data in the field of brain tumor therapy.

がん分子生物学グループ

卵巣癌の新規治療にむけての細胞周期に関連する新規バイオマーカーの創出にむけての研究

主研究者：河原明彦、東 公一、西尾 真、主藤朝也、
赤木由人、秋葉 純、服部 智、鹿毛政義、
小野眞弓、桑野信彦

1. 研究背景と目的

細胞周期は正常細胞において Cyclin-dependent kinases (CDKs)、サイクリン及びチェックポイント因子などによって厳密に調節されている（図1）。しかし、がん細胞においては細胞周期関連遺伝子の変異、チェックポイント因子の欠失などによって細胞周期はしばしば変化している。

一方、コールドショックドメインをもつオンコジンとして知られるY-ボックス結合タンパク質1 (YBX1) は様々な増殖関連遺伝子や薬剤耐性関連遺伝子の発現亢進を介して、がん細胞増殖や薬剤耐性に深く関与している。我々も含む国内外の研究室から様々ながん種において、Cyclin A、B、D、E や CDC6、CDC20 や p21 などの細胞周期関連遺伝子の発現に YBX1 が関与していることが報告されている (Kosnopol et al., 2014; Maurya et al., 2017; Kuwano et al., 2019)。卵巣癌において、患者の予後や耐性出現と YBX1 が関連していることが 20 年以上前にはじめて報告されたことは注目に値する (Kamura et al., 1999)。以来、YBX1 のがん増殖への役割に関する研究が幾つか発表されてきたが、その分子的背景についての全容は未だ明らかにされていない。

さらに、卵巣癌においては4種類の組織型に分類されるが、我が国の卵巣癌の70%近くを占めるのは高異型度漿液性癌 (HGSC) と明細胞癌 (OCCC) である。がん発症の母体や経路が異なるこの両腫瘍に対してプラチナ系やタキサン系抗がん剤を用いた化学療法が行われている。最近は、進行性がんに対しては抗アポトーシス阻害剤や PARP 阻害剤が導入されている。細胞周期と関連する治療薬としては CDK4/6 阻害剤である palbociclib や abemaciclib などが乳癌治療に使用されているが、卵巣癌への治療には使用されていない。本研究では、HGSC と OCCC を含む卵巣癌細胞の特徴的な増殖や細胞周期制御メカニズムを明らかにして、新しい卵巣癌治療の創出へ貢献したいと考えた。

そこで我々は、卵巣癌を研究対象にして以下のことを検討することにした。

- (1) 卵巣癌細胞の増殖は YBX1 に依存しているか否か？
- (2) 細胞増殖が YBX1 依存性を示すがん細胞では各の細胞周期関連遺伝子の発現が増殖に関与しているのか（図1参照）？
- (3) 細胞周期関連遺伝子と YBX1 の発現の卵巣癌における臨床的意義は？

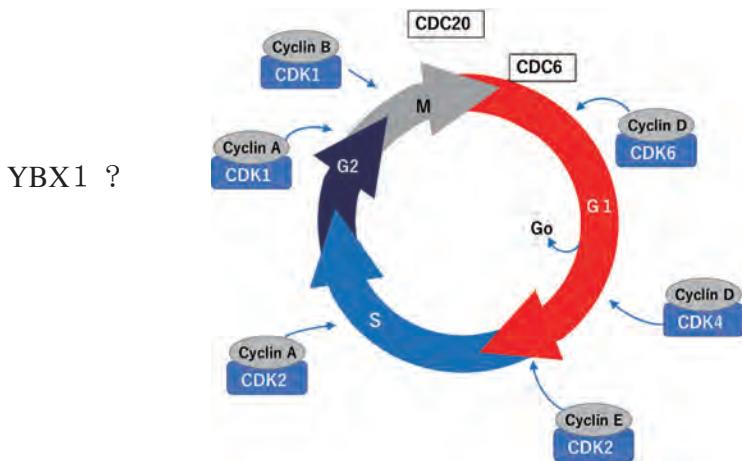


図1. 細胞周期と関連する遺伝子-YBX1の関与は？

2. 研究結果と進捗状況

本研究は実験をスタートさせて数年経過しているが、現在も研究途中である。現時点の実験結果の一部を報告する。

(1) 卵巣癌細胞の増殖はYBX1依存性を示すか非依存性を示すかに区別される。

卵巣癌細胞の増殖のYBX1依存性について、HGSCとOCCC由来を含む卵巣癌細胞株12株を対象に培養系で検討した。YBX1 siRNA処理後、細胞増殖を5日間観察した。その結果、YBX1ノックダウンで、細胞増殖が著明に抑制されるJHOC5細胞をはじめとした細胞群と抑制されないSKOV3細胞をはじめとした細胞群に大別された（図2）（未発表データ）。

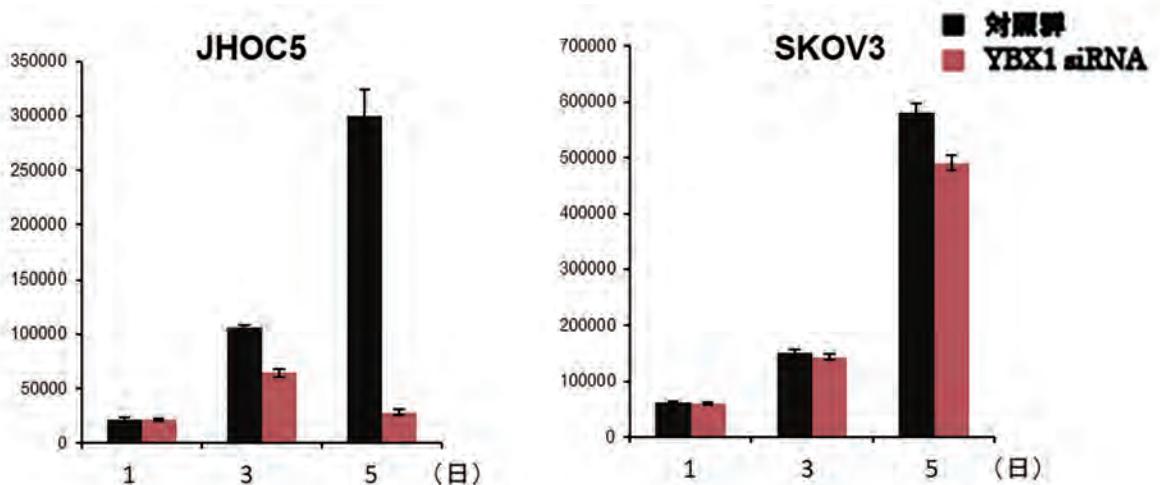


図2. YBX1ノックダウンの卵巣癌細胞増殖への影響-YBX1が深く増殖へ関与する細胞株（JHOC5）と関与が低い細胞株（SKOV3）

(2) YBX1 は細胞周期関連遺伝子の中で Cyclin A や CDC20 の発現へ影響を与える。

YBX1 siRNA 处理を行い細胞周期関連遺伝子の発現レベルをウエスタンプロット法で解析した（図3）。検討した細胞周期関連遺伝子のタンパク質発現レベルにおいて、JHOC5 では、CDC6、CDC20 や Cyclin A の発現が YBX1 ノックダウンによって著明に低下するが、SKOV3 においては低下しなかった（図3）（未発表データ）。

すなわち、YBX1 に対する増殖依存性を示す細胞株とそうでない細胞株では、幾つかの細胞周期関連遺伝子の発現の YBX1 依存度においても差がみられた。

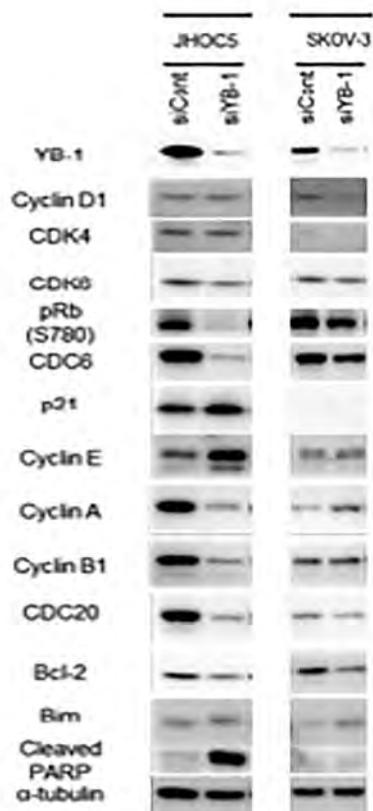


図3. YBX1 ノックダウンが細胞周期関連遺伝子の発現に深く影響する細胞株 (JHOC5) と影響しない細胞株 (SKOV3)- ウエスタンプロット解析

(3) HGSC と OCCC の卵巣癌検体における YBX1 の発現レベルの比較

図4 に HGSC と OCCC の腫瘍検体における YBX1 発現とリン酸化 YBX1 (pYBX1) 発現の免疫組織化学染色 (IHC) の代表的な結果を示す（未発表データ）。YBX1 は核内や細胞質に発現しており、両腫瘍においての発現レベルは様々である。

久留米大学と九州大学産婦人科教室の協力を得て卵巣癌患者の手術検体に関して、IHC 解析と RT - PCR による mRNA 発現レベルの検討を進めている。YBX1 と他関連遺伝子についての発現レベルの解析を進めて、HGSC と OCCC を選択的に区別化できる新規バイオマーカーを提示することが出来ることを期待している。

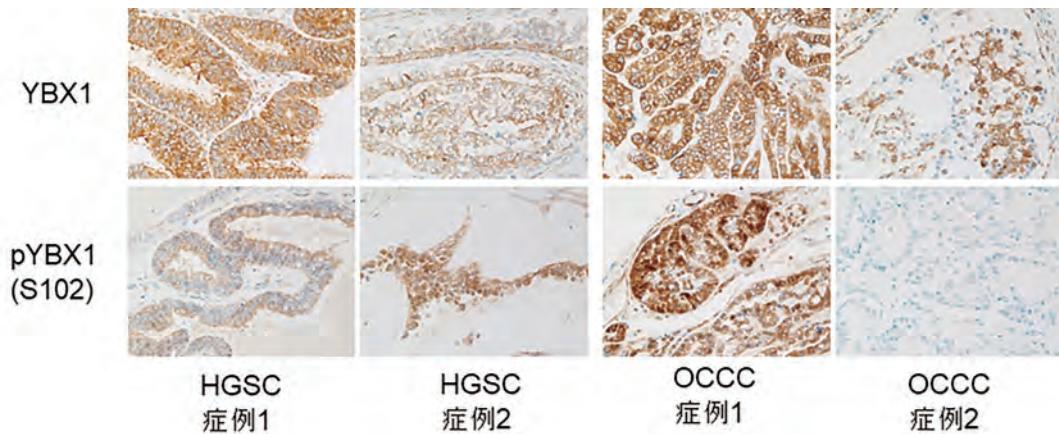


図4. 卵巣癌臨床検体のYBX1発現のIHC解析-HGSCとOCCCの発現レベルは様々である

3.まとめと考察

- (1) 卵巣癌細胞の増殖はYBX1に依存を示すか示さないかの2種類に大別される。
- (2) YBX1に増殖依存性の高い細胞においてCDC6やCDC20またCyclin AなどがYBX1の発現制御をうけている可能性がある。
- (3) 細胞周期関連遺伝子群とYBX1の発現レベルやYBX1と関連遺伝子群との発現相関の有無がHGSCとOCCCを特徴づけるか否かについては検討中である。

以上、細胞周期関連遺伝子群やYBX1の卵巣腫瘍増殖への関与を明らかにすることにより、新しい卵巣癌治療の開発への有用な標的分子を提示していきたい。

4.本研究参加の共同研究者と謝辞

村上雄一、勝地大介（聖マリア健康科学研究所）、牛嶋公生（久留米大学）、加藤聖子（九州大学）、杉山徹、谷口雅彦（聖マリア病院）ら各先生の絶大な協力により本研究を遂行させていく。深く感謝申し上げます。

Development of new cell cycle targeted anticancer therapeutics based on our study of how the ovarian cancer cell cycle is specifically deregulated in collaboration with Y-box binding protein YBX1

In normal cells, the cell cycle is precisely controlled by cyclins, cyclin-dependent kinases and check-point regulators. However, in cancer cells, the cell cycle is frequently deranged through mutations in genes involved in cell cycle and checkpoint regulation. In this study, we focus on ovarian cancer cells. Ovarian cancer is the fifth most common cause of cancer deaths among women worldwide. More than 70% of ovarian cancers consist of two representative epithelial tumors, namely high-grade serous carcinoma (HGSC) and ovarian clear cell carcinoma (OCCC). We newly asked whether expression of cell cycle relat-

ed genes and an oncogenic YBX1 gene is deranged in ovarian cancer, and also whether expression of cell cycle-related genes and YBX1 gene can be associated with clinical significance in HGSC and OCCC tumors. We first found that cell growth is dependent on YBX1 in some ovarian cancer cell lines, but not in other cell lines. We secondly found that expression of some cell cycle related genes such as cyclin A and CDC20 is mostly closely coupled with YBX1 expression in ovarian cancer cell lines in which cell growth is dependent on YBX1. Based on our experimental findings, we will discuss further development of novel anti-ovarian cancer therapeutics by targeting cell cycle related genes and/or YBX1 gene.

Selected Publications in 2021

1. Yoshimura T., Miyoshi H., Shimono J., Nakashima K., Takeuchi M., Yanagida E., Yamada K., Shimasaki Y., Moritsubo M., Furuta T., Kohno K., Ohshima K. CD37 expression in follicular lymphoma. *Ann Hematol*, 101, 5, 1067-1075, 2022.
2. Yanagida E., Miyoshi H., Takeuchi M., Shimono J., Nakashima K., Yamada K., Kawamoto K., Moritsubo M., Shimasaki Y., Inoue K., Imamoto T., Furuta T., Kohno K., Ohshima K. Clinicopathological analysis of immunohistochemical expression of immune checkpoint molecules in follicular lymphoma. *Hematol Oncol*, 2022.
3. Tanigawa T., Takeshima N., Ishikawa H., Nishio S., Usami T., Yamawaki T., Oishi T., Ihira K., Kato H., Goto M., Saito M., Taira Y., Yokoyama M., Shoji T., Kondo E., Mori A., Yokoi T., Iwasa-Inoue N., Hirashima Y., Nagasawa T., Takenaka M., Mikami M., Sugiyama T., Enomoto T. Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: An open-label multicenter phase II trial (JGOG1079). *Gynecol Oncol*, 165, 3, 413-419, 2022.
4. Suzuki H., Niizeki T., Shirone T., Koteda Y., Kinjyo Y., Mizukami N., Koda M., Ota S., Nakano M., Okamura S., Iwamoto H., Shimose S., Noda Y., Kamachi N., Kajiwara A., Suda K., Akiba J., Yano H., Kuromatsu R., Koga H., Torimura T. Robust Effect of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Radiation Therapy on Hepatocellular Carcinoma Arising from Fontan-associated Liver Disease. *Intern Med*, 61, 8, 1145-1150, 2022.
5. Seto T., Nosaki K., Shimokawa M., Toyozawa R., Sugawara S., Hayashi H., Murakami H., Kato T., Niho S., Saka H., Oki M., Yoshioka H., Okamoto I., Daga H., Azuma K., Tanaka H., Nishino K., Tohnai R., Yamamoto N., Nakagawa K. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). *J Immunother Cancer*, 10, 2, 2022.
6. Nasu H., Nishio S., Park J., Yoshimitsu T., Matsukuma K., Tasaki K., Katsuda T., Terada A., Tsuda N., Ushijima K. Platinum rechallenge treatment using gemcitabine plus carboplatin with or without bevacizumab for platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 27, 4, 790-801, 2022.
7. Nakamura H., Takami H., Yanagisawa T., Kumabe T., Fujimaki T., Arakawa Y., Karasawa K., Terashima K., Yokoo H., Fukuoka K., Sonoda Y., Sakurada K., Mineharu Y., Soejima T., Fujii M., Shinohjima N., Hara J., Yamasaki K., Fujimura J., Yamasaki F., Takahashi M., Suzuki T., Sato I., Nishikawa R., Sugiyama K. The Japan Society for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of central nervous system germ cell tumors. *Neuro Oncol*, 24, 4, 503-515, 2022.
8. Nagamine M., Miyoshi H., Kawamoto K., Takeuchi M., Yamada K., Yanagida E., Kohno K., Ohshima K. Clinicopathological analysis of myeloid sarcoma with megakaryocytic differentiation. *Pathology*, 54, 4, 442-448, 2022.
9. Muraki K., Ogo E., Suzuki G., Suefuji H., Eto H., Tsuji C., Hattori C., Miyata Y., Akiba J., Abe T. Radiation-Induced Olfactory Neuroblastoma Following Treatment for NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. *Kurume Med J*, 67, 1, 41-47, 2022.
10. Murakami Y., Kusakabe D., Watari K., Kawahara A., Azuma K., Akiba J., Taniguchi M., Kuwano M., Ono M. AXL/CDCP1/SRC axis confers acquired resistance to osimertinib in lung cancer. *Sci Rep*, 12, 1, 8983, 2022.
11. Miyao K., Kuwatsuka Y., Murata M., Nagafuji K., Teshima T., Takeuchi Y., Shiratori S., Najima Y., Uchida N., Tanaka M., Sawa M., Ota S., Fukuda T., Ozawa Y., Kako S., Kawakita T., Ara T., Tanaka J., Kanda Y., Atsuta Y., Kanda J., Terakura S. Antithymocyte Globulin Potentially Could Overcome an Adverse Effect of Acute Graft-versus-Host Disease in Matched-Related Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*, 28, 3, 153.

e151-153.e111, 2022.

12. Matsuo K., Klar M., Nishio S., Mikami M., Roman L. D., Wright J. D. Validation of the 2021 FIGO staging schema for advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 32, 4, 474-479, 2022.
13. Matsuo K., Akiba J., Ogasawara S., Kondo R., Naito Y., Kusano H., Sanada S., Kakuma T., Kusukawa J., Yano H. Expression and significance of laminin receptor in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med*, 51, 3, 263-271, 2022.
14. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A., Santin A. D., Colomba E., Miller D. S., Fujiwara K., Pignata S., Baron-Hay S., Ray-Coquard I., Shapira-Frommer R., Ushijima K., Sakata J., Yonemori K., Kim Y. M., Guerra E. M., Sanli U. A., McCormack M. M., Smith A. D., Keefe S., Bird S., Dutta L., Orlowski R. J., Lorusso D. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 386, 5, 437-448, 2022.
15. Kobayashi E., Nakatani E., Tanaka T., Yosuke K., Kanao H., Shiki Y., Kotani Y., Hoshiba T., Minami R., Yoshida H., Kyo S., Yorimitsu M., Yamashita T., Hasegawa T., Matsuura T., Kagami S., Fujioka T., Hirohiko T., Nishio S., Takekuma M., Mikami M., Enomoto T. Surgical skill and oncological outcome of laparoscopic radical hysterectomy: JGOG1081s-A1, an ancillary analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group Study JGOG1081. *Gynecol Oncol*, 165, 2, 293-301, 2022.
16. Kawashima Y., Fukuhara T., Saito H., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S., Tsuneyzuka Y., Yamaguchi O., Okada M., Yoshimori K., Nakachi I., Seike M., Azuma K., Kurimoto F., Tsubata Y., Fujita Y., Nagashima H., Asai G., Watanabe S., Miyazaki M., Hagiwara K., Nukiwa T., Morita S., Kobayashi K., Maemondo M. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 10, 1, 72-82, 2022.
17. Higuchi K., Urano M., Akiba J., Nogami M., Hirata Y., Zukeran Y., Moriyoshi K., Tada Y., Fukushima M., Obayashi M., Sakamoto S., Kuraoka K., Kira K., Kawahara A., Kato T., Tanigawa M., Nakaguro M., Yamamoto H., Nagao T. A multi-institutional study of salivary gland cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan. *Cancer Cytopathol*, 130, 1, 30-40, 2022.
18. Hayashi H., Sugawara S., Fukuda Y., Fujimoto D., Miura S., Ota K., Ozawa Y., Hara S., Tanizaki J., Azuma K., Omori S., Tachihara M., Nishino K., Bessho A., Chiba Y., Haratani K., Sakai K., Nishio K., Yamamoto N., Nakagawa K. A Randomized Phase II Study Comparing Nivolumab with Carboplatin-Pemetrexed for EGFR-Mutated NSCLC with Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (WJOG8515L). *Clin Cancer Res*, 28, 5, 893-902, 2022.
19. Harada Y., Tominaga M., Itoh E., Kaieda S., Koga T., Fujimoto K., Chikasue T., Obara H., Kakuma T., Ida H., Kawayama T., Hoshino T. Clinical Characteristics of Anti-TIF-1 γ Antibody-Positive Dermatomyositis Associated with Malignancy. *J Clin Med*, 11, 7, 2022.
20. Fujiyoshi K., Sudo T., Fujita F., Chino A., Akagi K., Takao A., Yamada M., Tanakaya K., Ishida H., Komori K., Ishihara S., Miguchi M., Hirata K., Miyakura Y., Ishikawa T., Yamaguchi T., Tomita N., Ajioka Y., Sugihara K. Risk of first onset of colorectal cancer associated with alcohol consumption in Lynch syndrome: a multicenter cohort study. *Int J Clin Oncol*, 27, 6, 1051-1059, 2022.
21. Egawa-Takata T., Ueda Y., Ito K., Hori K., Tadahiro S., Nagasawa T., Nishio S., Ushijima K., Koji N., Enomoto T., Kikuchi A., Honma S., Oishi T., Shimada M., Takei Y., Fujiwara H., Tanabe H., Okamoto A., Nishio Y., Yamada T., Kimura T. Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer (ACE) trial: A randomized phase II study for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Sci*, 113, 5, 1693-1701, 2022.
22. Azuma K., Xiang H., Tagami T., Kasajima R., Kato Y., Karakawa S., Kikuchi S., Imaizumi A., Matsuo N., Ishii H., Tokito T., Kawahara A., Murotani K., Sasada T., Miyagi Y., Hoshino T.

- Clinical significance of plasma-free amino acids and tryptophan metabolites in patients with non-small cell lung cancer receiving PD-1 inhibitor: a pilot cohort study for developing a prognostic multivariate model. *J Immunother Cancer*, 10, 5, 2022.
- 23. Yoshida N., Miyoshi H., Ohshima K. Clinical Applications of Genomic Alterations in ATLL: Predictive Markers and Therapeutic Targets. *Cancers (Basel)*, 13, 8, 2021.
 - 24. Yano Y., Akiba J., Naito Y., Sadashima E., Cho H., Hishima T., Yano H. Sulfite Oxidase Is a Novel Prognostic Biomarker of Advanced Gastric Cancer. *In Vivo*, 35, 1, 229-237, 2021.
 - 25. Yamasaki Y., Morishige S., Komaki S., Furuta T., Koga H., Oya S., Nakamura T., Yamaguchi M., Aoyama K., Mouri F., Osaki K., Nakama T., Ohshima K., Morioka M., Nagafuji K. A case of lymphomatoid granulomatosis with central nervous system involvement successfully treated with IFN α . *Int J Hematol*, 114, 4, 502-508, 2021.
 - 26. Waki K., Yokomizo K., Kawano K., Tsuda N., Komatsu N., Yamada A. Integrity of plasma cell-free DNA as a prognostic factor for vaccine therapy in patients with endometrial cancer. *Mol Clin Oncol*, 14, 2, 29, 2021.
 - 27. Tse K. Y., Domingo E. J., Konar H., Kumarasamy S., Pariyar J., Tjokroprawiro B. A., Ushijima K., Inthasorn P., Tan A. L., Wilailak S. COVID-19 and gynecological cancers: Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology oncology committee opinion. *J Obstet Gynaecol Res*, 47, 5, 1643-1650, 2021.
 - 28. Tominaga J., Iwasawa T., Murota M., Arakawa H., Johkoh T., Yamano Y., Zaizen Y., Ichikado K., Hashisako M., Kondoh Y., Kataoka K., Okamoto M., Fujimoto K., Fukuoka J. Computed tomography findings of current nonspecific interstitial pneumonia based on the 2013 updated classification of idiopathic interstitial pneumonias: What is a characteristic of previously diagnosed nonspecific interstitial pneumonia excluded from the updated classification. *Jpn J Radiol*, 39, 1, 47-55, 2021.
 - 29. Tasaki K., Terada A., Nishida N., Murakami F. Carcinomatous meningitis from recurrent glassy cell carcinoma of the uterine cervix-A case report. *J Obstet Gynaecol Res*, 47, 9, 3396-3400, 2021.
 - 30. Takeuchi M., Miyoshi H., Ohshima K. Tumor microenvironment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematop*, 61, 4, 202-209, 2021.
 - 31. Takehara K., Matsumoto T., Hamanishi J., Hasegawa K., Matsuura M., Miura K., Nagao S., Nakai H., Tanaka N., Tokunaga H., Ushijima K., Watari H., Yokoyama Y., Kase Y., Sumino S., Suri A., Itamochi H., Takeshima N. Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*, 32, 2, e21, 2021.
 - 32. Tajiri K., Sudo T., Ishi K., Kawahara A., Nagasu S., Shimomura S., Yuge K., Katagiri M., Yomoda T., Fujiyoshi K., Kenichi K., Ohchi T., Yoshida T., Mizobe T., Fujita F., Akiba J., Akagi Y. Investigation of clinicopathological characters and gene expression features in colorectal signet-ring cell carcinoma utilizing CMS classification. *Mol Clin Oncol*, 14, 5, 98, 2021.
 - 33. Sudo T., Kawahara A., Ishi K., Mizoguchi A., Nagasu S., Nakagawa M., Fujisaki M., Hino H., Saisho K., Kaku H., Matono S., Mori N., Akiba J., Yamada A., Akagi Y. Diversity and shared T-cell receptor repertoire analysis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 22, 2, 618, 2021.
 - 34. Shimohira M., Kondo H., Ogawa Y., Kawada H., Koganemaru M., Ikeda O., Yamamoto A., Komada T., Tanoue S., Muraoka N., Tanikake M., Hayashi S., Yamamoto S., Sato T., Mizunuma K., Ganaha F., Murakami Y., Ishiguchi T. Natural History of Unruptured Visceral Artery Aneurysms Due to Segmental Arterial Mediolytic and Efficacy of Transcatheter Arterial Embolization: A Retrospective Multiinstitutional Study in Japan. *AJR Am J Roentgenol*, 216, 3, 691-697, 2021.

35. Shimohira M., Kiyosue H., Osuga K., Gobara H., Kondo H., Nakazawa T., Matsui Y., Hamamoto K., Ishiguro T., Maruno M., Sugimoto K., Koganemaru M., Kitagawa A., Yamakado K. Location of embolization affects patency after coil embolization for pulmonary arteriovenous malformations: importance of time-resolved magnetic resonance angiography for diagnosis of patency. *Eur Radiol*, 31, 7, 5409-5420, 2021.
36. Sato F., Ono T., Kawahara A., Matsuo K., Kondo R., Sato K., Akiba J., Kawaguchi T., Kakuma T., Chitose S. I., Umeno H., Yano H. Prognostic Value of Tumor Proportion Score in Salivary Gland Carcinoma. *Laryngoscope*, 131, 5, E1481-e1488, 2021.
37. Sakata K., Ono T., Koga M., Kikuchi J., Komaki S., Akiba J., Ogo E., Sugita Y., Umeno H., Morioka M. Primary Pituitary Adenoid Cystic Carcinoma: A Rare Salivary Gland-Like Tumor in the Sella. *Head Neck Pathol*, 15, 4, 1289-1298, 2021.
38. Sakai K., Takahama T., Shimokawa M., Azuma K., Takeda M., Kato T., Daga H., Okamoto I., Akamatsu H., Teraoka S., Ono A., Ohira T., Yokoyama T., Yamamoto N., Nakagawa K., Nishio K. Predicting osimertinib-treatment outcomes through EGFR mutant-fraction monitoring in the circulating tumor DNA of EGFR T790M-positive patients with non-small cell lung cancer (WJOG8815L). *Mol Oncol*, 15, 1, 126-137, 2021.
39. Sakai H., Goto Y., Fukutomi S., Akashi M., Sato T., Nomura Y., Arai S., Kanno H., Hashimoto K., Akiba J., Hisaka T., Akagi Y., Okuda K. [Laparoscopic Extirpation of Peritoneal Dissemination of Hepatocellular Carcinoma Using ICG Imaging]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 48, 13, 1697-1699, 2021.
40. Oya S., Morishige S., Ozawa H., Sasaki K., Semba Y., Yamasaki Y., Nakamura T., Aoyama K., Seki R., Mouri F., Osaki K., Miyamoto T., Maeda T., Nagafuji K. Beneficial tyrosine kinase inhibitor therapy in a patient with relapsed BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia with CCDC88C-PDGFRB fusion. *Int J Hematol*, 113, 2, 285-289, 2021.
41. Osaki K., Morishige S., Nakamura T., Takagi Y., Yamasaki Y., Oya S., Yamaguchi M., Egashira K., Imai T., Hazama T., Murotani K., Aoyama K., Mouri F., Nagafuji K. Safety and efficacy of outpatient-based administration of granulocyte colony-stimulating factor in collection of allogeneic peripheral blood stem cells: 10 years of single-center experience in 86 donors. *Journal of Hematopoietic Cell Transplantation*, 10(3), 129-135., 2021.
42. Oki E., Makiyama A., Miyamoto Y., Kotaka M., Kawanaka H., Miwa K., Kabashima A., Noguchi T., Yuge K., Kashiwada T., Ando K., Shimokawa M., Saeki H., Akagi Y., Baba H., Maehara Y., Mori M. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as a first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter phase II trial. *Cancer Med*, 10, 2, 454-461, 2021.
43. Ohta T., Nagase S., Okui Y., Enomoto T., Yamagami W., Mikami M., Tokunaga H., Ino K., Ushijima K., Shozu M., Tashiro H., Mandai M., Miyamoto S., Morishige K. I., Yoshida Y., Yoshino K., Saito T., Kobayashi E., Kobayashi H., Takekuma M., Terai Y., Fujii T., Kanao H., Aoki D., Katabuchi H., Yaegashi N. Surveillance of radical hysterectomy for early-stage cervical cancer in the early experienced period of minimally invasive surgery in Japan. *Int J Clin Oncol*, 26, 12, 2318-2330, 2021.
44. Nomura Y., Sakai H., Akiba J., Hisaka T., Sato T., Goto Y., Akashi M., Fukutomi S., Muroya D., Kanno H., Okamura S., Yano Y., Yano H., Akagi Y., Okuda K. Laparoscopic left hepatectomy for a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis in the falciform ligament: a case report. *BMC Surg*, 21, 1, 122, 2021.
45. Nanashima A., Tominaga K., Yonei A., Sekiya R., Oshikawa S., Sato Y., Wake N., Akiba J. A rare case of intrahepatic cholangiocarcinoma with tumor thrombus in the bile duct. *Clin J Gastroenterol*, 14, 1, 275-282, 2021.
46. Nakahara Y., Matsutani T., Igarashi Y., Matsuo N., Himuro H., Saito H., Yamada K., Murotani K., Hoshino T., Azuma K., Sasada T. Clinical significance of peripheral TCR and BCR reper-

- toire diversity in EGFR/ALK wild-type NSCLC treated with anti-PD-1 antibody. *Cancer Immunol Immunother*, 70, 10, 2881-2892, 2021.
47. Naito Y., Tsuneki M., Fukushima N., Koga Y., Higashi M., Notohara K., Aishima S., Ohike N., Tajiri T., Yamaguchi H., Fukumura Y., Kojima M., Hirabayashi K., Hamada Y., Norose T., Kai K., Omori Y., Sukeda A., Noguchi H., Uchino K., Itakura J., Okabe Y., Yamada Y., Akiba J., Kanavati F., Oda Y., Furukawa T., Yano H. A deep learning model to detect pancreatic ductal adenocarcinoma on endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy. *Sci Rep*, 11, 1, 8454, 2021.
 48. Motohashi T., Yabuno A., Michimae H., Ohishi T., Nonaka M., Takano M., Nishio S., Fujiwara H., Fujiwara K., Kondo E., Sugiyama T., Tabata T. Randomized phase III trial comparing pegylated liposomal doxorubicin (PLD) at 50 mg/m² versus 40 mg/m² in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian carcinoma: the JGOG 3018 Trial. *J Gynecol Oncol*, 32, 1, e9, 2021.
 49. Mori Y., Sasaki K., Ito Y., Kuriyama T., Ueno T., Kadowaki M., Aoki T., Sugio T., Yoshimoto G., Kato K., Maeda T., Nagafuji K., Akashi K., Miyamoto T. Outcome predictors after retransplantation in relapsed acute lymphoblastic leukemia: a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol*, 100, 1, 197-208, 2021.
 50. Mori Y., Jinnouchi F., Takenaka K., Aoki T., Kuriyama T., Kadowaki M., Odawara J., Ueno T., Kohno K., Harada T., Yoshimoto G., Takase K., Henzan H., Kato K., Ito Y., Kamimura T., Ohno Y., Ogawa R., Eto T., Nagafuji K., Akashi K., Miyamoto T. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*, 56, 4, 853-862, 2021.
 51. Matsuo N., Azuma K., Kojima T., Ishii H., Tokito T., Yamada K., Hoshino T. Comparative incidence of immune-related adverse events and hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors with and without chemotherapy. *Invest New Drugs*, 39, 4, 1150-1158, 2021.
 52. Matsuo K., Nishio S., Matsuzaki S., Machida H., Mikami M. Hospital volume-outcome relationship in vulvar cancer treatment: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecol Oncol*, 32, 2, e24, 2021.
 53. Matsuo K., Nishio S., Matsuzaki S., Iwase H., Kagami S., Soeda S., Usui H., Nishikawa R., Mikami M., Enomoto T. Surgical margin status and recurrence pattern in invasive vulvar Paget's disease: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 160, 3, 748-754, 2021.
 54. Konno Y., Asano H., Shikama A., Aoki D., Tanikawa M., Oki A., Horie K., Mitsuhashi A., Kikuchi A., Tokunaga H., Terao Y., Satoh T., Ushijima K., Ishikawa M., Yaegashi N., Watari H. Lymphadenectomy issues in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*, 32, 2, e25, 2021.
 55. Kondo R., Kusano H., Mihara Y., Kage M., Akiba J., Yano H. Pathological findings of liver steatosis that is difficult to evaluate with ultrasound. *J Med Ultrason* (2001), 48, 4, 515-522, 2021.
 56. Koga Y., Sotokawauchi A., Higashimoto Y., Nishino Y., Hashizume N., Kakuma T., Akiba J., Tanaka Y., Matsui T., Yagi M., Yamagishi S. I. DNA-Aptamer Raised against Receptor for Advanced Glycation End Products Improves Survival Rate in Septic Mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 9932311, 2021.
 57. Kobayashi E., Kanao H., Takekuma M., Nishio S., Kojima-Chiba A., Tozawa A., Yamaguchi S., Takeshima N., Nakatani E., Mikami M. A retrospective assessment of the safety and efficacy of laparoscopic radical hysterectomy in Japan during the early years following its introduction: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1081S). *Int J Clin Oncol*, 26, 2, 417-428, 2021.
 58. Ko R., Shukuya T., Imamura C. K., Tokito T., Shimada N., Koyama R., Yamada K., Ishii H.,

- Azuma K., Takahashi K. Phase I study of afatinib plus bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res*, 10, 1, 183-192, 2021.
59. Kawano K., Tsuda N., Nasu H., Tasaki S., Park J., Tasaki K., Terada A., Nishio S., Ushijima K. Human papillomavirus genotyping predicts residual/recurrent disease after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia better than viral DNA testing. *J Obstet Gynaecol Res*, 47, 10, 3628-3633, 2021.
 60. Kawaguchi T., Ono T., Sato F., Kawahara A., Kakuma T., Akiba J., Sato K., Chitose S. I., Umeno H. CD8+ T Cell Infiltration Predicts Chemoradiosensitivity in Nasopharyngeal or Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope*, 131, 4, E1179-e1189, 2021.
 61. Kawaguchi A., Akiba J., Kondo R., Sadashima E., Ogasawara S., Naito Y., Kusano H., Sanada S., Muto I., Nakama T., Yano H. Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-Ligand 2 Expression Can Affect Prognosis in Extramammary Paget's Disease. *Anticancer Res*, 41, 1, 219-226, 2021.
 62. Kai K., Nasu K., Nishida H., Daa T., Shikama A., Shiozaki T., Kurakazu M., Yano M., Imamura Y., Tokunaga H., Tasaki K., Iida Y., Yamada Y., Morisawa H., Nakagawa S., Fujimoto E., Tsuruta T., Matsumoto H., Arakawa A., Nonaka M., Takano H., Ushiwaka T., Mori T., Ito K., Motohashi T., Teramoto N., Yamada T. Correlation of World Health Organization 2010 Classification for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms with the Prognosis of Ovarian Neuroendocrine Neoplasms: Kansai Clinical Oncology Group-Protocol Review Committee/Intergroup Study. *Neuroendocrinology*, 111, 4, 320-329, 2021.
 63. Iwamoto R., Tanoue S., Nagata S., Tabata K., Fukuoka J., Koganemaru M., Sumi A., Chikasue T., Abe T., Murakami D., Takamori S., Ishii H., Ohshima K., Ohta S., Izuhara K., Fujimoto K. T1 invasive lung adenocarcinoma: Thin-section CT solid score and histological periostin expression predict tumor recurrence. *Mol Clin Oncol*, 15, 5, 228, 2021.
 64. Ishikawa M., Shibata T., Iwata T., Nishio S., Takada T., Suzuki S., Horie K., Kudaka W., Kagabu M., Tanikawa M., Kitagawa R., Takekuma M., Kobayashi H., Yaegashi N. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis. *Gynecol Oncol*, 162, 2, 292-298, 2021.
 65. Ichikado K., Kawamura K., Johkoh T., Fujimoto K., Shintani A., Hashimoto S., Eguchi Y., Yasuda Y., Anan K., Shingu N., Sakata Y., Hisanaga J., Nitawaki T., Iio M., Sekido Y., Nishiyama K., Nakamura K., Suga M., Ichiyasu H., Sakagami T. Clinical phenotypes from fatal cases of acute respiratory distress syndrome caused by pneumonia. *Sci Rep*, 11, 1, 20051, 2021.
 66. Hotta K., Nishio M., Saito H., Okamoto I., Nakahara Y., Hayashi H., Hayama M., Laud P., Jiang H., Paz-Ares L., Azuma K. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN Japan subgroup analysis. *Int J Clin Oncol*, 26, 6, 1073-1082, 2021.
 67. Hori K., Nishio S., Ushijima K., Kasamatsu Y., Kondo E., Takehara K., Ito K. A phase II, open-labeled, single-arm study of dose-dense paclitaxel plus carboplatin in advanced or recurrent uterine endometrial cancer treatment: a KCOG-G1303, DOENCA trial. *J Gynecol Oncol*, 32, 4, e64, 2021.
 68. Hongo N., Kiyosue H., Ota S., Nitta N., Koganemaru M., Inoue M., Nakatsuka S., Osuga K., Anai H., Yasumoto T., Tanoue S., Maruno M., Kamei N., Kichikawa K., Abe T., Hasebe T., Asayama Y. Vessel Occlusion using Hydrogel-Coated versus Nonhydrogel Embolization Coils in Peripheral Arterial Applications: A Prospective, Multicenter, Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol*, 32, 4, 602-609.e601, 2021.

69. Hayashi M., Kaieda S., Kawaguchi A., Tsutsumi M., Harada Y., Koga T., Akiba J., Hoshino T., Ida H. Subcutaneous Cheek Nodule Associated with Granulomatosis with Polyangiitis. *Intern Med*, 60, 23, 3823-3826, 2021.
70. Hashizume N., Shin R., Akiba J., Sotogaku N., Asagiri K., Hikida S., Fukahori S., Ishii S., Saikusa N., Koga Y., Egami H., Tanaka Y., Nishi A., Yagi M. The herbal medicines Inchinkoto and Saireito improved hepatic fibrosis via aquaporin 9 in the liver of a rat bile duct ligation model. *Pediatr Surg Int*, 37, 8, 1079-1088, 2021.
71. Harada H., Kihara T., Abe H., Kawahara A., Akiba J., Kurose A. Dentigerous cyst exhibiting prominent mucous cell metaplasia: report of a unique case mimicking central mucoepidermoid carcinoma. *Med Mol Morphol*, 54, 3, 253-258, 2021.
72. Hamanishi J., Takeshima N., Katsumata N., Ushijima K., Kimura T., Takeuchi S., Matsumoto K., Ito K., Mandai M., Nakai H., Sakuragi N., Watari H., Takahashi N., Kato H., Hasegawa K., Yonemori K., Mizuno M., Takehara K., Niikura H., Sawasaki T., Nakao S., Saito T., Enomoto T., Nagase S., Suzuki N., Matsumoto T., Kondo E., Sonoda K., Aihara S., Aoki Y., Okamoto A., Takano H., Kobayashi H., Kato H., Terai Y., Takazawa A., Takahashi Y., Namba Y., Aoki D., Fujiwara K., Sugiyama T., Konishi I. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*, 39, 33, 3671-3681, 2021.
73. Hamada T., Ishii N., Koga H., Teye K., Nagata S., Matsuo A., Okada T., Hashimoto T., Nakama T. Ulnar deviation with massive palmar keratoderma in epidermolytic ichthyosis. *J Dermatol*, 48, 9, e456-e457, 2021.
74. Furusawa A., Takekuma M., Mori K., Usami T., Kondo E., Nishio S., Nishino K., Miyamoto Y., Yoshimura R., Watanabe M., Mikami M., Enomoto T. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for postoperative cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1082). *Int J Gynecol Cancer*, 31, 4, 623-626, 2021.
75. Araki T., Mitsuyama K., Yamasaki H., Morita M., Tsuruta K., Mori A., Yoshimura T., Fukunaga S., Kuwaki K., Yoshioka S., Takedatsu H., Kakuma T., Akiba J., Torimura T. Therapeutic Potential of a Self-Assembling Peptide Hydrogel to Treat Colonic Injuries Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 15, 9, 1517-1527, 2021.
76. Arakawa F., Miyoshi H., Yoshida N., Nakashima K., Watatani Y., Furuta T., Yamada K., Moritsubo M., Takeuchi M., Yanagida E., Shimasaki Y., Kohno K., Kataoka K., Ohshima K. Expression of telomerase reverse transcriptase in peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Med*, 10, 19, 6786-6794, 2021.
77. Akiba J., Yoshida T., Sadashima E., Murata K., Matsui T., Yamagishi S. I., Kusano H., Mihara Y., Mizuochi S., Kinjou Y., Naito Y., Hisaka T., Sakai H., Okuda K., Nakashima O., Yano H. The Expression of PEDF and its Putative Receptors in Hepatocellular Carcinoma and Background Liver Tissue. *Anticancer Res*, 41, 3, 1203-1212, 2021.
78. Akashi M., Yamaguchi R., Kusano H., Yamaguchi M., Akiba J., Kakuma T., Tanaka M., Akagi Y., Yano H. ER staining levels affect HER2 staining and heterogeneity. *Breast Cancer*, 28, 3, 720-726, 2021.

先端癌治療研究センター主催および関連行事

1. カフェで学ぼう がんのこと

(NPO法人ウィッグリングジャパンとの共催)

第104回 リンパ浮腫

講師：上馬庭昌恵 緩和ケア病棟師長 医療法人にゅうわ会 及川病院

令和3年4月21日（木）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第105回 免疫まるわかり

講師：山田 亮 教授（先端癌治療研究センター所長）

令和3年5月21日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第106回 紫外線と皮膚がん

講師：伊藤さおり 院長 医療法人ホームケアよつばの杜クリニック 皮膚科専門医

令和3年6月17日（木）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第107回 子宮頸がんとワクチン情報

講師：津田尚武 講師（医学部産婦人科学講座）

令和3年7月17日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第109回 増えている大腸がん～正しく知りかえり治そう～

講師：長谷川傑 教授・松本芳子 助教 福岡大学病院消化器外科

令和3年9月24日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第110回 乳がんについて聞いてみよう

講師：及川将弘 副部長 医療法人にゅうわ会 及川病院乳腺外科

令和3年10月22日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第111回 肝臓がんとその画期的な治療法

講師：古賀浩徳 教授（先端癌治療研究センター 肝癌部門部門長）

令和3年11月16日（火）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第112回 がん医療2021：コロナ禍でも新規治療法が続々と

講師：山田 亮 教授（先端癌治療研究センター所長）

令和3年12月17日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第114回 がんゲノム医療とは？：当院での経験をふまえて

講師：秋葉 純 教授（久留米大学病院病理部）

令和4年2月18日（金）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

第115回 アピアランスケア

講師：橋本香代子（外来治療センターがん化学療法看護認定看護師）

令和4年3月15日（火）久留米大学福岡サテライト（福岡市）

【新聞記事】

1. R3.11.20 九州医事新報
 - 「New FP療法」さらに前へ 肝がん治療研究に注力－肝癌部門長 古賀浩徳教授への取材記事を掲載。先端癌治療研究センターにおける肝がん分野の取り組みや、独自に開発した「New FP療法」の特徴や今後の普及推進について言及
2. R3.12.6 西日本新聞
3. R3.12.9 読売新聞
 - 告知掲載
 - カフェで学ぼうがんのこと
 - 日時 12月17日 15時 会場 エルガーラオフィス6階
4. R3.12.28 日本経済新聞
 - 「肝臓がん治療の実力病院」 日本経済新聞が実施した実力病院調査結果を掲載

【テレビ放送】

1. R3.10.25 NHK、RKB
 - 「高校生にがんの出前授業」
10月25日に福岡県祐誠高等学校で行われた、本学医学部等の教授等による「高校生向けのがん出前授業」について紹介された。



KURUME
UNIVERSITY