

RESEARCH REPORT 2025

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. 腫瘍免疫学部門	2	I. Tumor Immunology 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 (2025)	20	Selected Publications in 2025	20
II. 肝癌部門	21	II. Liver Cancer Research Division	21
1. 肝癌部門	21	1. Liver Cancer Research Division	21
スタッフ紹介	21	Staff Roster	21
研究概要	25	Overview	25
研究活動	27	Research Activities	27
2. 病理部門	41	2. Division of Pathology	41
スタッフ紹介	41	Staff Roster	41
研究概要	43	Overview	43
研究活動	45	Research Activity	45
業績 (2025)	48	Selected Publications in 2025	48
(肝癌・病理部門)		(Liver Cancer Division & Pathology)	
III. 分子標的部門	54	III. Molecular Targeting Therapeutics Division	54
スタッフ紹介	54	Staff Roster	54
研究概要	71	Overview	71
研究活動	73	Research Activities	73
(外科, 整形外科, 婦人科,		(Surgery, Plastic Surgery, Gynecology,	
内科学講座血液・腫瘍内科,		Hematology and Oncology, Pathology,	
病理学, 病理診断科・病理		Diagnostic Pathology, Respiriology	
部, 内科学講座呼吸器・神		Neurology and Rheumatology,	
経・膠原病内科, 放射線医		Radiology, Neurosurgery, Cancer	
学講座, 脳神経外科, がん		Molecular Biology Research Group)	
分子生物学グループ)			
業績 (2025)	107	Selected Publications in 2025	107
IV. センター関連行事, 他	114	IV. Center-Related Events, etc	114

Research Report 2025 - Annual Report of the Kurume University
Research Center for Innovative Cancer Therapy –

Published on September 1, 2026

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

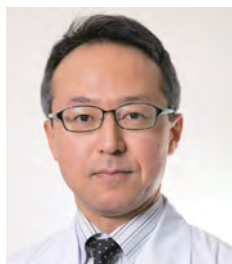
Administration Office	Phone +81-942-31-7916
	Fax +81-942-31-7918

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

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

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

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



ご挨拶

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、2026年で29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。

私たちは、新たに「便中microRNAを用いた膵がん早期発見プロジェクト」を展開しており、今後、ユニークな結果が期待されます。また、がん遺伝子パネル検査を活用したがんゲノム医療や、複合免疫療法の効果を左右する腫瘍免疫微小環境に関する研究を引き続き推進しています。その他、市民への啓発活動も活発に行っています。2026年も、肝・胆・膵のがんに関する市民公開講座や高校生向けの「がん教育出前授業」を展開して参ります。今年度も先端的ながん研究や啓発活動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、何卒よろしくお願いいたします。

Greetings from the Director

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

The Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy was established in January 1997 and marks its 29th year in 2026. Over the years, with generous external support from initiatives such as the Ministry of Education's Culture, Sports, Science and Technology High-Tech Research Center Development Project and the COE Program, as well as the continued dedication and support of stakeholders within the university, our Center has consistently contributed new insights in the field of cancer research, and our findings have been widely shared, both domestically and internationally.

We have recently launched a new project aimed at the early detection of pancreatic cancer using fecal microRNA analysis, from which we anticipate unique and impactful findings in the coming years. In addition, we continue to advance cancer genome medicine through the use of cancer gene panel testing, along with our ongoing research into the tumor immune microenvironment, which plays a critical role in determining the efficacy of combination immunotherapy.

We remain actively engaged in public outreach and education. In 2026, we will continue our series of public lectures on hepatobiliary and pancreatic cancers, and will offer "Cancer Education Outreach Classes" for high school students.

We are committed to further expanding our innovative cancer research and public education activities during the coming year. We sincerely appreciate your continued support and encouragement.

腫瘍免疫学部門：Tumor Immunology Division

スタッフ

Staff Roster

教授：溝口恵美子（部門長）	Professor: Emiko Mizoguchi, M.D., Ph.D. (Division Chief)
教授：山田 亮	Professor: Akira Yamada, Ph.D.
准教授：小松誠和	Associate Professor: Nobukazu Komatsu, Ph.D.
助教：岡田李之	Assistant Professor: Toshiyuki Okada, Ph.D.
助教：定永高幸	Assistant Professor: Takayuki Sadanaga, M.D.
技術員：小澤 京	Research Assistant: Miyako Ozawa, M.S. Saori Kagoshima, B.S.
鹿子嶋沙織	Graduate Student: Taro Miyasato, M.D.
院 生：宮里太郎	Siyuan Wang, B.S.
王 思源	Secretary: Hiromi Matsuura, B.A.
秘書：松浦宏美	



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-16年 久留米大学医学部病理学講座客員教授
 2016年 久留米大学医学部免疫学講座准教授就任
 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（兼務）
 2019年 ブラウン大学医学部分子微生物免疫学非常勤教授昇進（兼務）
 2022年 久留米大学医学部免疫学講座教授（国際医学交流担当）就任
 2022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部門長就任（兼務）



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-22年 同センター所長
 2022年 学長直属 特命教授
 久留米大学名誉教授



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年-11年 ルドウィッヒ癌研究所（メルボルン）留学
 2014年 久留米大学医学部免疫学講座講師
 2022年 久留米大学医学部免疫学講座准教授
 2025年 久留米大学医学部医学教育研究センター准教授
 久留米大学医学部免疫学講座准教授（兼務）



岡田 季之

Toshiyuki Okada, Ph.D.

2010年 国立国際医療研究センター研究所研究員
 2011年 山口大学大学院医学系研究科博士課程終了
 2014年 久留米大学医学部免疫学講座助教



定永 高幸
Takayuki Sadanaga, M.D.

2020年 久留米大学医学部医学科卒業
2020-21年 久留米大学病院初期研修
2021-22年 雪の聖母会聖マリア病院初期研修
2022年 久留米大学医学部免疫学講座助教
2022年 ブラウン大学医学部リサーチフェロー



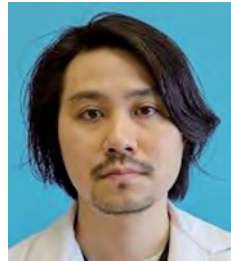
小澤 京
Miyako Ozawa, M.S.

2015年 崇城大学大学院工学研究科博士前期課程修了



鹿子嶋 沙織
Saori Kagoshima, B.S.

(2026年3月まで)
2006年 中村学園大学栄養科学部栄養科学科卒業



宮里 太郎
Taro Miyasato, M.D.

2018年3月 久留米大学医学部卒業
2018年4月 敬愛会中頭病院初期研修医
2020年4月 久留米大学皮膚科入局助教
2022年4月 公立八女総合病院皮膚科医員
2023年4月 雪の聖母会聖マリア病院皮膚科医員
2024年4月 久留米大学医学研究科博士課程入学（免疫学）



王 思源
Siyuan Wang, B.S.

2022年6月 中国・南京中医薬大学薬学部卒業
2024年4月 久留米大学医学研究科博士前期課程入学（細胞工学）

松浦 宏美
Hiromi Matsuura, B.A.

2005年 立教大学経済学部経済学科卒業
2008年 Glendale Community College California 卒業

腫瘍免疫学部門

研究概要

部門長：溝口恵美子

腫瘍免疫部門では、本年も腫瘍免疫応答の調節・制御機構の解明を中心に、がんの予防、早期診断、治療への応用を目指した研究を継続してまいりました。特に、炎症性腸疾患（IBD）をはじめとする慢性炎症性疾患における上皮再生機構と炎症関連発がんの分子機構に着目し、基礎研究と臨床応用の橋渡しを進めてまいります。

また、本年度は国際共同研究・国際交流のさらなる強化に努め、米国ブラウン大学との定期的な Web 会議を年 4 回開催し、研究成果や今後の研究戦略について活発な意見交換を行いました。さらに2025年9月には、ドイツ・ベルリンで開催されたPeers Alley Media 主催「Advances in Clinical and Cellular Immunology 2025」において、炎症関連癌に関する成果を Invited Distinguished Speaker として講演させていただきました。

今後も国内外の研究機関との連携を深めながら、炎症とがん免疫の新たな分子機構の解明を通じて、次世代のがん治療開発に貢献していく所存です。

Overview of Research in the Tumor Immunology Division

Emiko Mizoguchi, M.D., Ph.D.
Tumor Immunology Division Chief

At the Division of Tumor Immunology, our research efforts this year remained focused on the regulation and control of tumor immune responses, aiming to transfer our findings into cancer prevention, early diagnosis, and novel therapeutic strategies. In particular, we have investigated the molecular mechanisms underlying epithelial regeneration and inflammation-associated carcinogenesis in inflammatory bowel disease (IBD) and other chronic inflammatory disorders, with the goal of bridging basic science and clinical application.

This year, we further strengthened our international collaborations and academic exchanges. We held quarterly web-based research meetings with Brown University in the United States to discuss ongoing projects, share research findings, and develop future collaborative strategies. In addition, in September 2025, we were honored to present our work on inflammation-associated cancer as an Invited Distinguished Speaker at the “Advances in Clinical and Cellular Immunology 2025” meeting organized by the Peers Alley Media in Berlin, Germany.

We will continue to promote international collaborative research and strive to elucidate novel molecular mechanisms linking chronic inflammation and cancer immunity, thereby contributing to the development of next-generation cancer therapies.

Chitinase 3-like 1 関連炎症発がんにおける動物モデル研究の総括と今後の展望

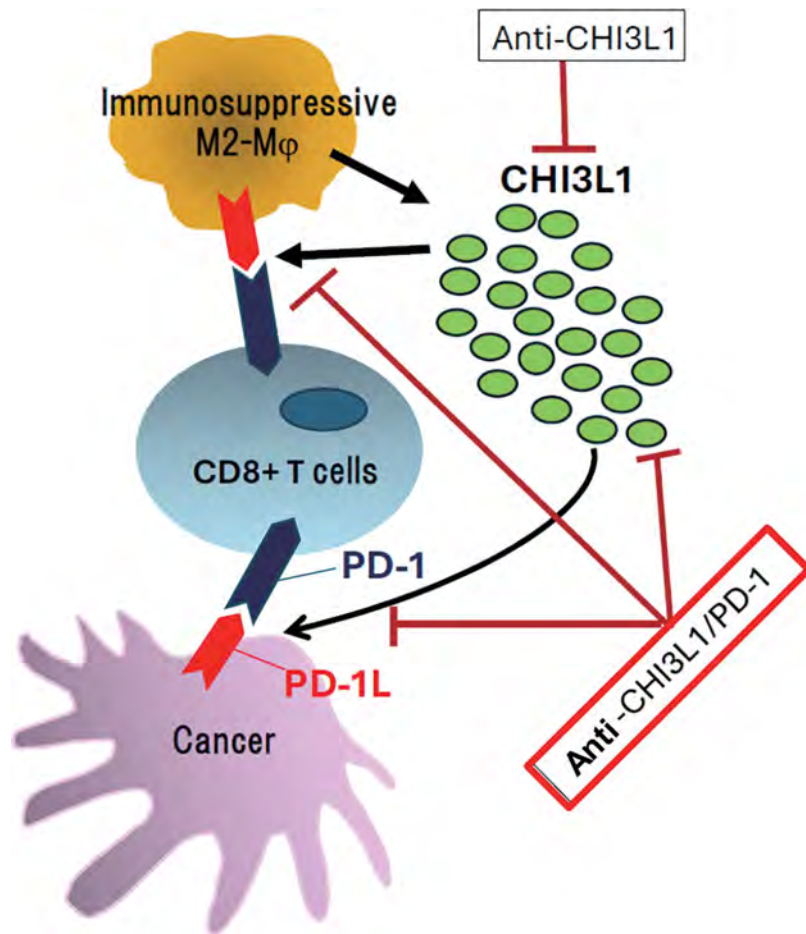
主研究者：溝口恵美子、王思源

炎症関連発がんに関与する分子の中でも、Chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40/Brp39) は、免疫制御、組織リモデリング、ならびに癌進展において多面的な役割を果たすことから、特に注目される標的分子として浮上してきている。CHI3L1 の発現亢進は、さまざまなヒト癌および対応する動物モデルにおいて認められている。CHI3L1 は、腫瘍細胞の増殖や血管新生を直接促進するだけでなく、炎症組織内に免疫抑制環境を形成することによる腫瘍の免疫逃避にも関与している（図参照）。その作用機序として、STAT3、MAPK、PI3K/Akt シグナル経路の調節や、IL-13R α 2 およびRAGE などの細胞表面受容体との相互作用が知られている。トランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスを用いた研究では、CHI3L1 の過剰発現が腫瘍数および腫瘍サイズの増加と強く関連する一方、CHI3L1 欠損は腫瘍形成を著明に抑制することが示されている。しかし、その関与は組織や上皮性腫瘍の種類によって異なる可能性があり、状況依存的であると考えられる。これまでの知見から、CHI3L1 が炎症関連性癌に対する有望な治療標的および診断バイオマーカーとなり得ることを示唆している。動物モデルを用いた研究は、CHI3L1 を介した発癌の免疫学的機構に関する重要な知見を提供する一方で、技術的限界に伴う慎重な解釈の必要性も示している。

Future perspectives and conclusions from animal models of Chitinase 3-like 1-related inflammation-associated cancer.

Among the molecules implicated in inflammation-associated tumorigenesis, Chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40/Brp-39) has emerged as a particularly compelling target due to its multifaceted roles in immune regulation, tissue remodeling, and cancer progression. Elevated CHI3L1 expression is observed in various human cancers and corresponding animal models. CHI3L1 directly promotes tumor proliferation and angiogenesis and also contributes to immune evasion by establishing an immunosuppressive environment in inflamed tissues (as shown in Figure). Mechanistically, CHI3L1 exerts its effects through the modulation of STAT3, MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways and by interacting with cell surface receptors, such as IL-13R α 2 and RAGE. Studies using transgenic and knockout mouse models have revealed a strong association between CHI3L1 overexpression and increased tumor size and number, whereas CHI3L1 deficiency markedly suppresses tumor formation. However, its involvement appears to be context-dependent and varies among different epithelial tumor types. Based on the findings to date, CHI3L1

appears to be a potential therapeutic target and diagnostic biomarker for inflammation-associated cancers. Animal studies provide valuable insights into the immunological mechanisms of CHI3L1-mediated tumorigenesis but also highlight the need for cautious interpretation due to inherent technical limitations.



Influence of CHI3L1 and its inhibition with specific antibodies:

Overexpression and secretion of CHI3L1 are associated with enhanced anti-tumor immune responses through stimulation of the PD-1/PD-L1 axis. In this context, targeting CHI3L1 using anti-CHI3L1 antibodies or bispecific antibodies against both CHI3L1 and PD-1 represents a promising therapeutic strategy for cancer treatment.

機能的マウスミトコンドリアホルミルペプチドの同定と骨髄由来抑制細胞（MDSC）誘導への影響

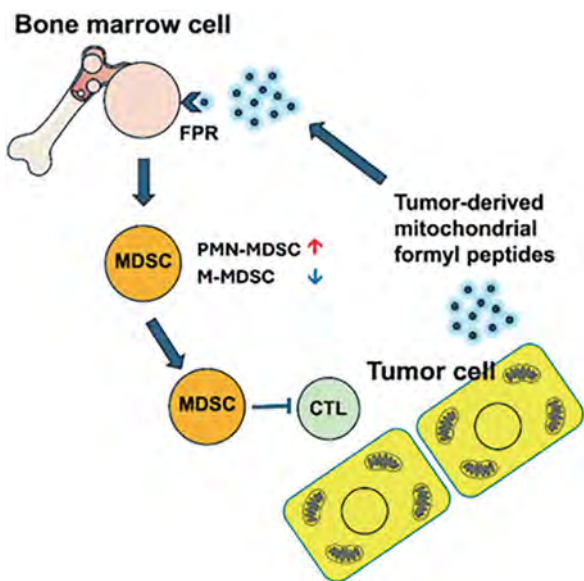
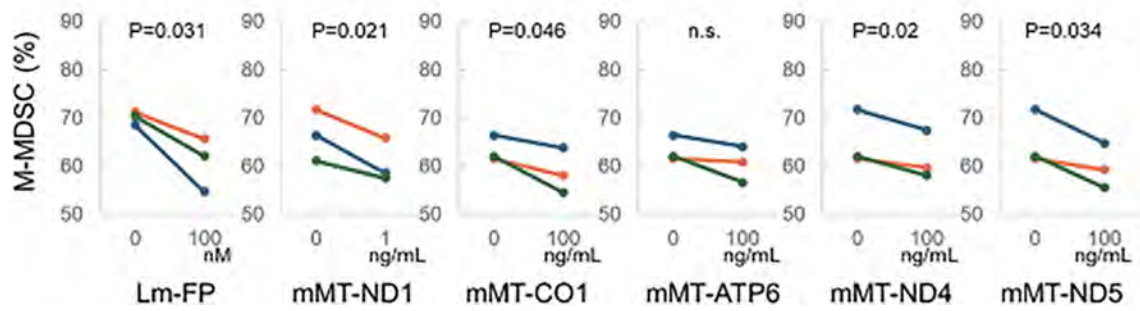
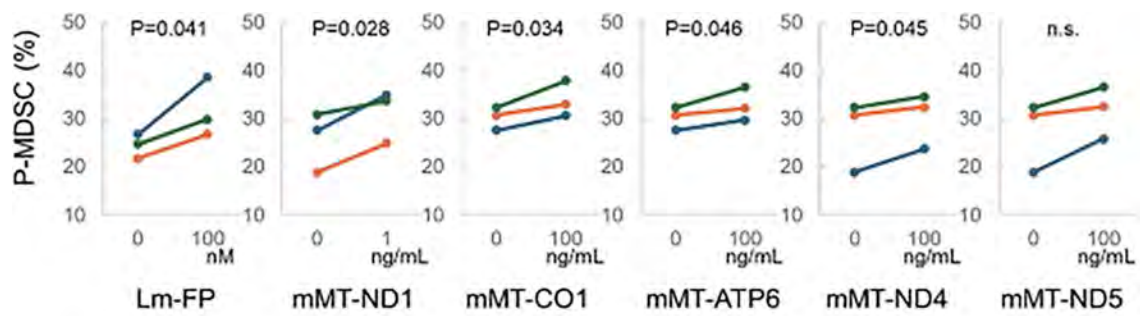
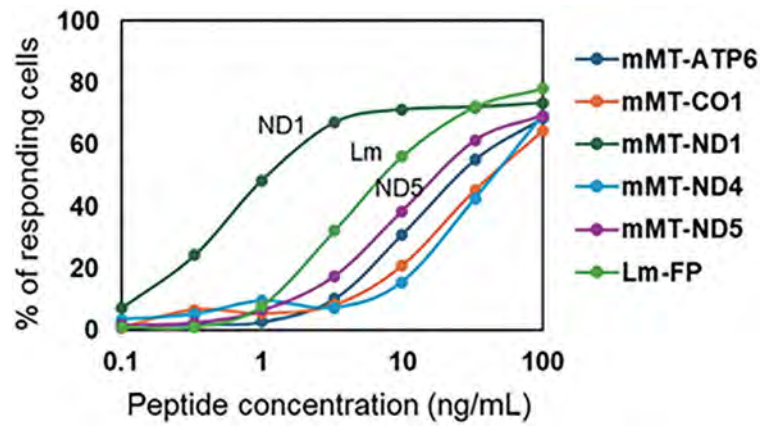
主研究者：小澤 京、鹿子嶋沙織、山田 亮

N-ホルミルペプチドは、細菌およびミトコンドリアタンパク質の切断産物であり、好中球活性化に対する効果は広く研究されている。ミトコンドリア由来のホルミルペプチドも腫瘍免疫において役割を果たすことが知られているが、この役割の根底にある分子メカニズムはほとんど解明されていない。我々の以前の研究では、腫瘍由来ミトコンドリアホルミルペプチド（MT-FPs）が、骨髄由来抑制細胞（MDSC）を介して細胞傷害性Tリンパ球を抑制することによって、腫瘍の増殖を促進することが示唆された。そこで我々は、腫瘍由来MT-FPsが骨髄細胞に直接作用し、MDSCの生成を促進するという仮説を立てた。本研究では、まず細胞内Ca²⁺フラックスと走化性を指標に5つの機能的マウスMT-FPsを同定し、次にマウス骨髄細胞からGM-CSFおよびIL-6存在下でMDSCをin vitroで生成する系を用いてそれらの影響を評価し、仮説を検証した。MT-FPsの添加により、多型核球MDSC（PMN-MDSC）が5～10%増加し、相補的に単球MDSC（M-MDSC）が減少した。これらの結果は、腫瘍由来のMT-FPsがMDSCの生成に直接影響を及ぼすことを示しており、以前のin vivo腫瘍移植モデルからの知見を裏付けるものである。

本研究はFEBS Open Bio. 2026 Feb 11. doi: 10.1002/2211-5463.70209. に公表された。

Identification of functional murine mitochondrial formyl peptides and their effects on myeloid-derived suppressor cell generation

N-formyl peptides are cleavage products of bacterial and mitochondrial proteins, which effects on neutrophil activation have been extensively studied. Mitochondrial formyl peptides are also known to play a role in tumor immunity, but the molecular mechanism underlying this role remains largely unexplored. Our previous work suggested that tumor-derived mitochondrial formyl peptides promote tumor growth by enhancing myeloid-derived suppressor cell (MDSC)-mediated cytotoxic T-lymphocyte suppression. Therefore, we hypothesized that tumor-derived mitochondrial formyl peptides act directly on bone marrow cells to promote MDSC generation. In this study, we tested this hypothesis by first identifying five functional murine mitochondrial formyl peptides that induced intracellular Ca²⁺ flux and chemotaxis, and then assessing their effects on the in vitro generation of MDSCs from murine bone marrow cells cultured with GM-CSF and IL-6. Addition of mitochondrial formyl peptides resulted in a 5-10% increase in polymorphonuclear MDSCs along with a corresponding decrease in monocyte-MDSCs. These results indicate that tumor-derived mitochondrial formyl peptides directly influence MDSC generation and corroborate findings from prior in vivo tumor transplantation models.



再発・転移頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害療法の効果予測バイオマーカーの検討（継続報告）

主研究者：小松誠和、小野剛治（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座）

再発・転移頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害療法は近年着実に臨床応用が進み、ニボルマブやペムブロリズマブを中心に標準治療の一角を担うに至っている。特に、プラチナ製剤抵抗性症例やPD-L1 発現例においてその有用性が示されているが、一方で治療奏功率は依然として十分とは言えず、効果予測因子の確立が重要な課題となっている。

本研究では、血中に存在するサイトカインおよび腫瘍関連分子に着目し、免疫チェックポイント阻害療法の治療効果を予測し得るバイオマーカーの同定を目的として検討を継続している。なかでも、TP53 遺伝子産物であるp53 タンパク質に注目している。TP53 変異は頭頸部扁平上皮がんを高頻度に認められるほか、中咽頭がんにおけるHPV 感染との関連も指摘されており、腫瘍免疫との関係性が示唆されている分子である。これまでに当院、および他施設でニボルマブやペムブロリズマブ療法を行った症例の治療前組織からp53、PD-L1、CD8 Tcell の免疫組織化学を行い、p53高発現、かつPD-L1低発現はニボルマブやペムブロリズマブ療法に効果示さず、予後不良因子であることを見出した。

さらに本年度においては、これまでに蓄積した自験例を対象として血中p53 の解析を継続しており、臨床経過との関連性について検討を進めている。今後は症例数のさらなる集積とともに、多角的解析を行うことで、臨床応用可能な予測バイオマーカーの確立を目指す。

Exploratory Study of Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancer (Progress Report)

In recent years, immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy has become an established treatment option for recurrent and metastatic head and neck cancer. Agents such as nivolumab and pembrolizumab have demonstrated clinical benefit, particularly in patients with platinum-refractory disease or in cases with confirmed PD-L1 expression. However, the overall response rate remains suboptimal, highlighting the urgent need to identify reliable predictive biomarkers.

In this ongoing research project, we are focusing on circulating cytokines and tumor-associated molecules to explore potential biomarkers capable of predicting therapeutic responses to ICI therapy.

Among candidate biomarkers, particular attention has been focused on p53, a protein encoded by the TP53 gene. TP53 mutations are highly prevalent in head and neck squamous cell carcinoma and have also been implicated in association with human papillomavirus (HPV) infection in oropharyngeal cancer, suggesting a potential link to tumor immunity.

In our previous analysis, immunohistochemical staining for p53, PD-L1, and CD8-positive T cells was performed using pretreatment tumor specimens obtained from patients treated with nivolumab or pembrolizumab at our institution and collaborating centers. We found that tumors characterized by high

p53 expression in combination with low PD-L1 expression showed poor responsiveness to nivolumab and pembrolizumab therapy and were associated with unfavorable prognosis.

Furthermore, during the current study period, we have continued the analysis of circulating p53 levels in accumulated clinical cases from our institution and are investigating their relationship with clinical outcomes. Moving forward, we aim to establish clinically applicable predictive biomarkers through further case accumulation and comprehensive, multi-dimensional analyses.

大腸上皮細胞に異所性発現するAID による NINJ2 を介したネクロプトーシス制御機構の解析

主研究者：岡田季之 共同研究者：豊田雄介、齋藤成昭

大腸上皮細胞（CEC）に異所性発現する活性化誘導性シチジンデアミナーゼ（AID）は、大腸炎関連がん（CAC）の発症に寄与することが知られているが、遺伝子変異を獲得する前の初期段階における細胞生存への影響は不明であった。我々は前年度までに、AID がNINJ2のプロモーター領域を脱メチル化し、その発現を促進することを明らかにした。

近年、神経細胞においてNINJ2 がネクロプトーシスを抑制することが報告されている。そこで本年度は、このAID-NINJ2 経路が炎症環境下において細胞死回避機構に関与しているか検証した。急性大腸炎モデル（4%DSS 投与）の組織修復期の大腸クリプトにおいて、野生型マウスに比してAID 欠損マウスでMLKL のリン酸化（S345）が亢進していることを見出し、生体内でAID がネクロプトーシスの抑制に関連している可能性が示唆された。さらに、大腸がん細胞株にTNF α 、BV-6、Z-VAD（TBZ）によるネクロプトーシス誘導処理を行った結果、NINJ2 安定発現株は空ベクター導入株に比して細胞生存率が1.5 倍高かった。また、同細胞株においてNINJ2 の免疫沈降および銀染色を実施した結果、ネクロプトーシス制御に関与し得る5つのNINJ2 相互作用候補タンパク質のバンドを検出した。以上のことより、炎症条件下で誘導されるAID はNINJ2 の発現調節を行い、NINJ2 と未知の因子と相互作用によって、ネクロプトーシスの抑制に寄与することが示唆された。

なお、本研究は久留米大学 分子生命科学研究所 細胞工学研究部門の齋藤教授、豊田先生のご協力のもと行っております。

Analysis of the NINJ2-mediated necroptosis regulatory mechanism by ectopically expressed AID in colonic epithelial cells

Activation-induced cytidine deaminase (AID) ectopically expressed in colonic epithelial cells (CECs) contributes to the development of colitis-associated cancer (CAC); however, its impact on cell survival prior to mutation acquisition remained unclear. We previously demonstrated that AID promotes the expression of NINJ2 via DNA demethylation of its promoter region. Recently, it has been reported that NINJ2 suppresses necroptosis in neurons. Therefore, this year, we investigated whether this AID-NINJ2 pathway is involved in the mechanism for evading cell death under inflammatory conditions. In an acute colitis mouse model (4% DSS), we found that MLKL phosphorylation (S345) was elevated in the colonic crypts of AID-knockout mice compared to wild-type mice during the tissue repair phase, suggesting that AID suppresses necroptosis *in vivo*. Furthermore, under necroptosis-inducing treatment with TNF α , BV-6,

and Z-VAD (TBZ), colon cancer cell lines stably expressing NINJ2 exhibited a 1.5-fold higher survival rate than those with an empty vector. Additionally, immunoprecipitation of NINJ2 followed by silver staining revealed five candidate interacting protein bands potentially involved in necroptosis regulation.

These results suggest that AID induced under inflammatory conditions contributes to CEC survival by suppressing necroptosis through NINJ2 and its interaction with novel factors.

This research is conducted in collaboration with Professor Saitoh and Dr. Toyoda of the Division of Cell Biology, Institute of Life Sciences, Kurume University.

肺線維症に対するCHI3L1 およびPD-1二重標的化抗体療法の開発

主研究者：定永高幸、溝口恵美子、Chun-Geun Lee、Jack A. Elias

本研究では、肺線維症の進展に関与するchitinase-like protein であるCHI3L1 に注目し、CHI3L1 がPro-fibrotic macrophage活性化とInvasive myofibroblast の分化をどのように制御するかを明らかにした。

In vitro 解析では、CHI3L1 がCD163、CD206、PD-L1 の発現を伴うM2-like Pro-fibrotic Macrophage分化を誘導し、さらにTGF- β 1 刺激下でlung fibroblast のmyofibroblast への分化促進、遊走能、浸潤能を増強することを示した。CHI3L1 はCD44 を介してERK、AKT、SMAD 経路を活性化し、PD-L1 依存的に TGF- β 1-induced Myofibroblast活性化を促進した。さらに、Macrophage とFibroblast の共培養実験により、CHI3L1 がCD44-PD-L1 軸を介して両細胞間の線維化促進を増幅することを明らかにした。

In vivo では、ブレオマイシン誘導肺線維症モデルにおいて、CHI3L1 過剰発現マウスでPD-L1 陽性M2Macrophage、PD-L1(+)PDGFR α (+) Fibroblast、およびPD-1(+) immune cells が増加することを確認した。治療実験では、抗CHI3L1 抗体と抗PD-1 抗体の併用、ならびに抗CHI3L1 $\times$ PD-1 二重特異性抗体が、単剤治療を上回る抗線維化効果を示し、肺コラーゲン蓄積、線維化関連遺伝子発現、Pro-fibrotic Macrophage の蓄積を抑制した。

さらに、ヒトIPF 肺のpublic トランスクリプトームデータ解析により、CHI3L1 およびPDCD1 の発現上昇がIPF 患者で認められ、これらの共発現はFVC およびDLCO といった病態悪化を測る臨床検査値と相関が認められた。また、空間トランスクリプトーム解析により、IPF 肺ではCHI3L1(+) Macrophage とCD44(+) Fibroblast の近接相互作用が増加していることを示した。

以上より、本研究はCHI3L1 がPD-1/PD-L1 経路と協調して、免疫細胞と間質細胞のクロストークを通じて線維化を促進することを示した。CHI3L1 とPD-1/PD-L1 軸の二重標的化は、肺線維症に対する新規免疫線維化制御療法として有望と考えている。

Bispecific Targeting of CHI3L1 and PD-1 as a Therapeutic Strategy for Pulmonary Fibrosis

This study investigated the role of CHI3L1, a chitinase-like protein implicated in pulmonary fibrosis, in coordinating profibrotic macrophage activation, invasive myofibroblast differentiation, and macrophage-fibroblast crosstalk.

In vitro analyses demonstrated that CHI3L1 induced M2-like profibrotic macrophage polarization, characterized by increased expression of CD163, CD206, and PD-L1. CHI3L1 also amplified TGF- β 1-induced fibroblast responses, including myofibroblast transformation, migration, and invasion. Mechanistically, CHI3L1 enhanced TGF- β 1 signaling through ERK, AKT, and SMAD pathways, and PD-L1 was required for CHI3L1/TGF- β 1-driven myofibroblast transformation. Co-culture studies further

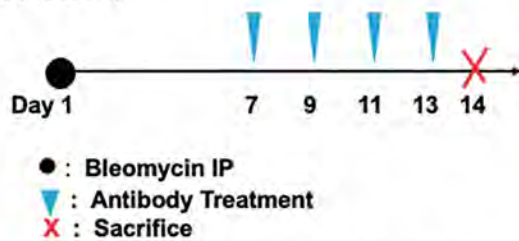
demonstrated that CHI3L1 promotes profibrotic macrophage–fibroblast crosstalk through a CD44–PD-L1-dependent mechanism.

In vivo, CHI3L1 transgenic mice subjected to bleomycin-induced lung injury exhibited increased PD-L1-positive M2 macrophages, PD-L1-positive PDGFR α -positive fibroblasts, and PD-1-positive immune cells compared with wild-type controls. Therapeutically, combined anti-CHI3L1 and anti-PD-1 antibody treatment, as well as a bispecific anti-CHI3L1 $\times$ PD-1 antibody, produced stronger anti-fibrotic effects than either monotherapy. These treatments reduced collagen accumulation, fibrotic gene expression, and profibrotic macrophage responses in bleomycin-induced pulmonary fibrosis.

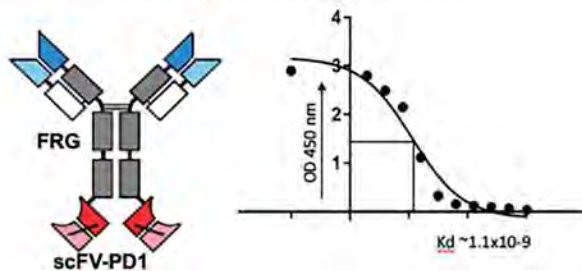
To assess human relevance, public transcriptomic analyses showed that CHI3L1 and PDCD1 expression were elevated in IPF lungs and inversely correlated with pulmonary function parameters, including percent predicted FVC and DLCO. Spatial transcriptomic analysis further revealed increased proximity between CHI3L1-positive macrophages and CD44-positive fibroblasts in IPF lungs, supporting the presence of a pathogenic macrophage–fibroblast interaction niche in human disease.

Taken together, this study identifies CHI3L1 as a central mediator linking immune checkpoint signaling, profibrotic macrophage activation, and fibroblast invasion in pulmonary fibrosis. Dual targeting of CHI3L1 and the PD-1/PD-L1 pathway represents a promising therapeutic strategy for fibrotic lung disease.

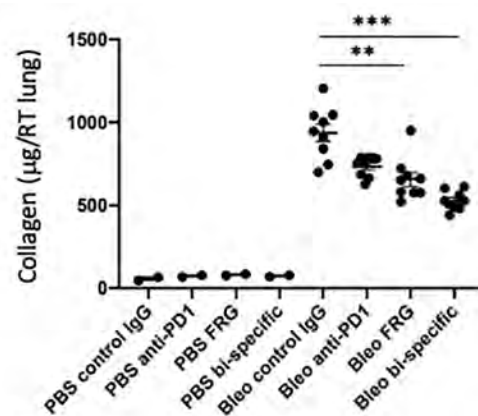
A. Protocol



B. Bispecific antibody (α -CHI3L1- α -PD-1; Humanized)



C



FRG (α -Chi3l1 Ab) and α -PD-1 (200mg/kg, i.p.)
 bi-specific (α -CHI3L1- α -PD-1 Ab) (200mg/kg, i.p.)

皮膚扁平上皮癌におけるCHI3L1の発現と炎症・発癌との関連

主研究者：宮里太朗、溝口恵美子

CHI3L1は慢性炎症、組織修復、および悪性腫瘍との関連が報告されている分子である。しかし、皮膚発癌における役割は十分に明らかとなっていない。そこで本研究では、CHI3L1が皮膚発癌および局所炎症に与える影響について検討した。

ヒト扁平上皮癌由来細胞株（A431、SCL-1）を用い、炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-17）刺激下におけるCHI3L1発現変化をqPCRおよびELISAにて検討した。A431では、mRNA発現は増加傾向を示した一方で、培養上清中のタンパク量は低下傾向を示した。一方、SCL-1では明らかな変化を認めなかった。

WTマウスおよびCHI3L1 KOマウスの背部皮膚に対し、Week 0にDMBAを単回塗布し、Week 4-19にTPAを週2回塗布した。Week 20に肉眼的・病理組織学的評価を行った。KO群ではWT群と比較して、乳頭腫およびSCC形成数、ならびに腫瘍体積の有意な低下を認めた（ $p = 0.0004$ ）。一方で、KO群では顕著な潰瘍形成を認め、WT群と比較して有意に高値であった（ $p = 0.00005$ ）。

HE染色では、核異型を伴うSCC像を認めた。Ki67免疫染色では陽性細胞は少数であり、主に基底層に局在していた。一方、CHI3L1免疫染色では、大型の角化細胞では主に細胞質陽性を認めたのに対し、比較的小型の細胞では核内陽性パターンを示した。

以上より、CHI3L1は皮膚発癌における腫瘍形成に関与する一方で、組織修復や炎症反応にも関与している可能性が示唆された。また、CHI3L1は腫瘍細胞の形態に応じて異なる局在パターンを示し、発癌過程との関連が示唆された。現在、ヒト皮膚組織標本を用いて、前癌病変からSCCに至る過程におけるCHI3L1の局在変化について追加検討を進めている。

CHI3L1 expression and its association with inflammation and carcinogenesis in cutaneous squamous cell carcinoma

CHI3L1 has been reported to be associated with chronic inflammation, tissue repair, and malignant tumors. However, its role in skin carcinogenesis remains unclear. Therefore, in this study, we investigated the effects of CHI3L1 on skin carcinogenesis and local inflammation.

Using human cutaneous squamous cell carcinoma cell lines (A431 and SCL-1), we examined changes in CHI3L1 expression under stimulation with inflammatory cytokines (TNF- α and IL-17) using qPCR and ELISA. In A431 cells, mRNA expression showed an increasing trend, whereas protein levels in the culture supernatant showed a decreasing trend. In contrast, no clear changes were observed in SCL-1 cells.

DMBA was applied once to the dorsal skin of WT and CHI3L1 KO mice at Week 0, followed by twice-weekly TPA application from Week 4 to Week 19. Macroscopic and histopathological evaluations were performed at Week 20. Compared with the WT group, the KO group showed a significant reduction in the

number of papillomas and SCCs formed, as well as in tumor volume ($p = 0.0004$). In contrast, marked ulcer formation was observed in the KO group and was significantly more severe than in the WT group (p

= 0.00005).

HE staining revealed SCC features with nuclear atypia. Ki67 immunostaining showed few positive cells, mainly localized to the basal layer. In contrast, CHI3L1 immunostaining demonstrated predominantly cytoplasmic positivity in large keratinizing tumor cells, whereas relatively small tumor cells exhibited intranuclear positivity.

These findings suggest that CHI3L1 is involved in tumor formation during skin carcinogenesis while also contributing to tissue repair and inflammatory responses. Furthermore, CHI3L1 exhibited distinct localization patterns depending on tumor cell morphology, suggesting a potential association with the progression of carcinogenesis. We are currently conducting additional studies using human skin tissue specimens to investigate changes in CHI3L1 localization during the progression from precancerous lesions to SCC.

ロイシンリッチなKQLLLモチーフはCHI3L1の分泌、核局在および細胞増殖を制御する

主研究者：王思源、齊藤成昭、溝口恵美子

【背景】

Chitinase 3-like-1 (CHI3L1/YKL-40) は、キチン結合能を有する一方で酵素活性を欠く分泌性糖タンパク質である。近年の研究により、CHI3L1 の核内局在が炎症から発癌への移行と関連している可能性が示唆されている。そこで本研究では、CHI3L1 の核移行機構を解明するため、cNLS Mapper を用いて推定核局在シグナル (NLS) を解析した。その結果、10 個の推定NLS 配列が同定された。中でも最も高いスコアを示した領域 (アミノ酸残基144 ~ 173) には、C 末端側 (170 ~ 174 番目) にロイシンリッチなKQLLL モチーフが存在していた。本研究では、このモチーフの機能的役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ヒト大腸癌細胞株SW480 を用い、CRISPR-Cas9 によりKQLLL モチーフ欠損細胞 (KO 細胞) を作製した。CHI3L1 の発現および分泌は、それぞれウェスタンブロット法およびELISA 法により評価した。TNF- α 刺激の有無におけるCHI3L1 の細胞内局在は、免疫蛍光染色法を用いて解析した。細胞増殖能はMTS アッセイにより評価した。

【結果】

CHI3L1 の分泌はKO 細胞ではほとんど検出されず、細胞内発現も著しく低下していた。免疫蛍光解析の結果、野生型 (WT) 細胞ではCHI3L1 の部分的な核内局在が認められ、主として細胞質および核周囲に分布していた。一方、KO 細胞ではCHI3L1のシグナルが著しく減弱していた。機能的には、KO細胞の増殖能はWTと比較して有意に低下していた ($p < 0.01$)。

【結語】

KQLLL モチーフはCHI3L1 の発現、分泌、および細胞内局在を制御しており、大腸癌細胞の増殖において重要な役割を果たすことが示唆されている。

The Leucine-Rich KQLLL Motif Coordinates Secretion, Nuclear Localization, and Proliferation of Chitinase 3-Like 1

Background/Aim: Chitinase 3-like-1 (CHI3L1/YKL-40) is a secreted glycoprotein that binds to chitin but lacks enzymatic activity. Recent studies have suggested that nuclear localization of CHI3L1 is associated with the transition from inflammation to carcinogenesis. To investigate the mechanism underlying CHI3L1 nuclear translocation, we analyzed its putative nuclear localization signals (NLSs) using cNLS Mapper and identified 10 putative NLS sequences. The highest-scoring region (amino acids 144-173)

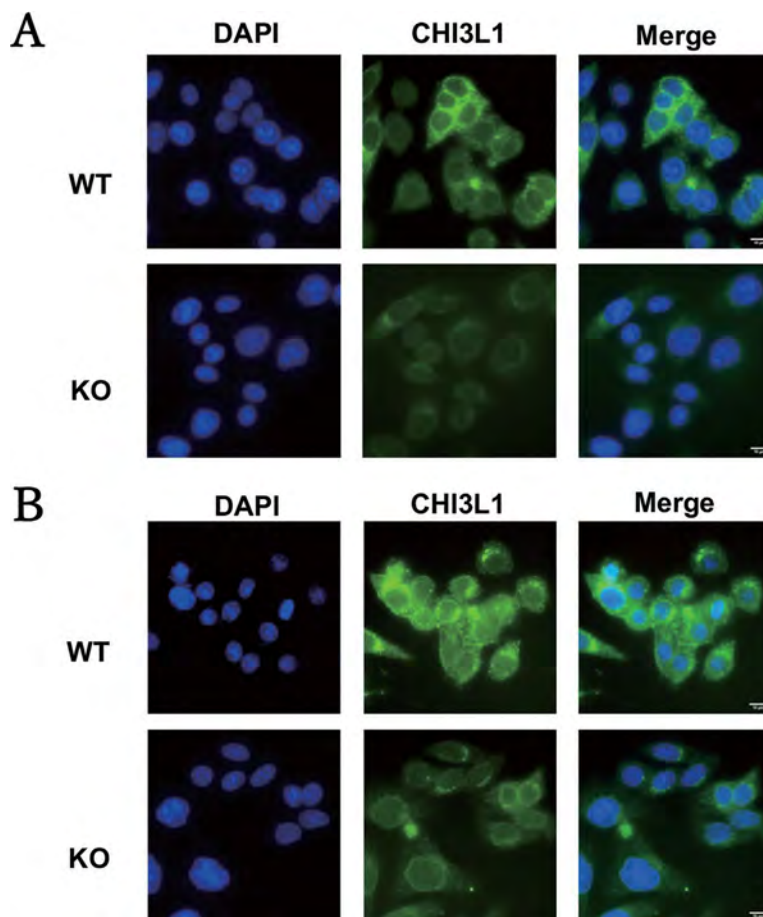
contains a leucine-rich KQLLL motif at its C-terminal end (residues 170-174). This study aimed to clarify the functional role of this motif.

Materials and Methods: SW480 human colorectal cancer cells with deletion of the KQLLL motif (KO

cells) were generated using the CRISPR-Cas9 system. CHI3L1 expression and secretion were evaluated by western blotting and ELISA, respectively. Subcellular localization of CHI3L1, with or without TNF- α stimulation, was examined by immunofluorescence analysis. Cell proliferation was assessed by the MTS assay.

Results: CHI3L1 secretion was almost undetectable in KO cells, accompanied by a marked reduction in intracellular expression. Immunofluorescence analysis demonstrated partial nuclear localization of CHI3L1 in wild-type (WT) cells, with predominant cytoplasmic and perinuclear distribution. In contrast, KO cells showed markedly diminished CHI3L1 signals. Functionally, KO cells exhibited significantly reduced proliferation compared with WT cells ($p < 0.01$).

Conclusion: The KQLLL motif regulates CHI3L1 expression, secretion, and subcellular localization, suggesting a critical role in colorectal cancer cell proliferation.



Deletion of the KQLLL motif alters subcellular localization of CHI3L1: (A, B) Immunofluorescence staining of CHI3L1 (green) and DAPI (blue) in wild-type (WT) and KQLLL-deleted (KO) SW480 cells. These cells were left untreated (A) or stimulated with TNF- α (50 ng/ml) for 48 h (B). Representative images are shown. Images were acquired using a 60x oil-immersion objective. Scale bars: 10 μ m.

Selected Publications in 2025

1. Mizoguchi E, Wang S. Future perspectives and conclusions from animal models of CHI 3 L 1 -related inflammation-associated cancer. *Cells*: 2025 June 26, 14(13): 982. Doi: 10.3390/cells14130982.
2. Teratani Y, Sadanaga T, Wang S, Kusakawa J, Mizoguchi E. Nuclear localization of Chitinase 3-like 1 is novel biomarker for detecting the early stage of inflammation-associated dysplasia in the oral cavity. *Anticancer Research* 2025, 45:3469-3478. Doi: 10.21873/anticancers.17708.
3. Mizoguchi E. Trends and prospects of international medical exchange at Kurume University School of Medicine. *J Med Weng Edu* 2025, 24(3):46-49.
4. Jeong HS*, Sadanaga T*, Lee J, Kamle S, Ma B, Zhou Y, Shin SJ, Elias JA, Lee CG. Bispecific Targeting of CHI3L1 and PD-1/PD-L1 Axis as a Novel Therapeutic Strategy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (*Equal contribution) *bioRxiv* 2025.09.17676854 DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.09.17.676854> (In press at JCI insight)
5. Sadanaga T*, Jeong HS*, Cortez R, Lee J, Kamle S, Ma B, Shin SJ, Elias JA, Lee CG. Kasugamycin Inhibits Melanoma Lung Metastasis and CHI3L1-Driven M2-Like Tumor-Associated Macrophage Differentiation. (*Equal contribution) *Immunotargets and Therapy* 2026 Mar 19;15:563951. doi: 10.2147/ITT.S563951. PMID: 41878017
6. Sanjaya S, Park J, Choi YH, Park HS, Sadanaga T, Jung MJ, Kim GI. Polyphenol extract from *Tagetes erecta* L. flowers stimulates osteogenesis via β -catenin activation. *Phytomedicine* 2025 Jan;136:156313. PMID: 39675109
7. Ozawa M, Kagoshima S, Yamada A. Identification of functional murine mitochondrial formyl peptides and their effects on myeloid-derived suppressor cell generation. *FEBS Open Bio*. 2026 Feb 11. doi: 10.1002/2211-5463.70209.

肝癌部門：Liver Cancer Research Division

スタッフ

Staff Roster

教授：古賀浩徳

川口 巧（消化器内科主任教授）

黒松亮子（超音波診断センター教授）

上野隆登（客員教授）

鳥村拓司（客員教授）

Professor:

Hironori Koga

Takumi Kawaguchi

Ryoko Kuromatsu

Takato Ueno

Takuji Torimura

准教授：中村 徹

Associate 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

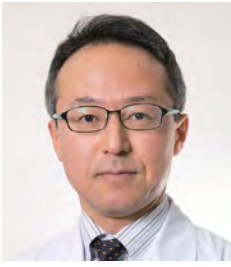
技術員：今村恭子

Research Assistant: Yasuko Imamura

Secretary:

Taeko Narisawa

秘書：成澤妙子



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



川口 巧
Takumi Kawaguchi M.D., Ph.D.

1995年 久留米大学医学部卒業
1999年 久留米大学大学院医学研究科博士課程学位取得
2000年 米国テキサス大学サウスウエスタンメディカル
センター 生化学教室リサーチフェロー
2002年 久留米大学医学部内科学第二講座助教
2007年 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門講
師
2020年 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
准教授
2022年 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門主
任教授



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



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大学Medical Center(肝臓研究所)留学
留米大学名誉教授
地方独立行政法人大牟田市立病院院長



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

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



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
2023年 久留米大学医学部消化器内科准教授



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 カロリンスカ研究所留学



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
2021-23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



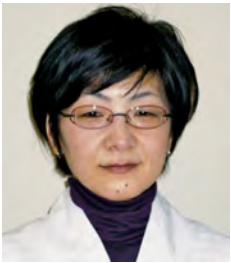
鈴木 浩之

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

2024年 米国テキサス大学サウスウエスタンメディカル
センター留学



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MASLD（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease）における肝線維化改善および肝発癌抑制を2つの柱として研究活動を展開しています。前者には、1）肝細胞癌や肝内胆管癌の免疫微小環境の解析、2）複合免疫療法におけるヒト腸内細菌叢の解析、3）便中エクソソーム由来microRNAによる膵癌診断の探索的研究、4）胃癌における“肥満パラドックス”の分子機構の解明、が含まれます。後者には、薬物およびCD34陽性細胞を用いたMASH（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis）に対する肝細胞内脂肪蓄積・肝線維化の改善および肝発癌抑制の機序解明、が含まれます。特にGLP-1受容体作動薬をはじめとする糖尿病・肥満治療薬の肝構成細胞に対する薬理作用には未解明な部分も多いため、それらの解明を通じた臨床への還元を目指しています。

Overview of Research

Hironori Koga, Division Chief

The main research themes of our division are currently based on two pillars: the diagnosis and treatment of refractory cancers, and the improvement of liver fibrosis and suppression of hepatocarcinogenesis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Projects related to cancer include:

1. Analysis of the tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma,
2. Investigation of the human gut microbiota in the context of combined immunotherapy,
3. Exploratory studies on pancreatic cancer diagnosis using fecal exosome-derived microRNAs,
4. Elucidation of the molecular mechanisms underlying the “obesity paradox” in gastric cancer.

Projects related to MASLD aim to elucidate the mechanisms by which pharmacological agents and CD34-positive cells improve intracellular lipid accumulation and liver fibrosis and suppress hepatocarcinogenesis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH).

In particular, many aspects of the pharmacological effects of anti-diabetic and anti-obesity agents, including GLP-1 receptor agonists, on hepatic resident cells remain unclear. By elucidating these

mechanisms, we aim to translate our findings into clinical applications.

We are committed to achieving improved clinical outcomes through progress in both these lines of research.

研究活動

肝・消化器癌細胞および組織における**T-cell factor-4 (TCF-4)** バリエント発現の検討

主研究者：古賀浩徳

【背景】

T-cell factor (TCF)-4 は、canonical Wnt シグナル伝達経路における主要な転写因子である。われわれはこれまでに、ヒト肝癌細胞株から14種類のTCF-4スプライスバリエントを同定した (Exp Cell Res 2011)。さらに、それらの機能解析により、SxxSS モチーフが高い腫瘍形成能、低酸素耐性 (PLoS ONE 2012)、および上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) (Liver Int 2013) に重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの知見は、TCF-4 バリエントの発現量および発現パターンが、癌細胞の多様な表現型を厳密に制御している可能性を示唆している。現在われわれは、ペプチド核酸 (peptide nucleic acid: PNA) を用いたPCR クランプ法により、TCF-4バリエント発現を定量的に解析可能な新規RT-PCR システムを開発した。

【目的】

肝・消化器癌細胞株および大腸癌組織におけるTCF-4 バリエントのmRNA 発現を解析し、特にSxxSS モチーフの有無により区別されるTCF-4J (欠失型) およびTCF-4K (保持型) に着目して検討を行った。

【方法】

対象とした細胞株は13 株であり、内訳は肝癌細胞株 7 株、胎児由来不死化肝細胞 1 株、胃癌細胞株 1 株、膵癌細胞株 2 株、大腸癌細胞株 2 株であった。なお、HAK-1A およびHAK-1B は同一クローン由来の姉妹細胞株である。定量PCR (qPCR) 用テンプレートの作製には 3 種類の forward primer および 4 種類の reverse primer を用い、各バリエントの検出にはFAM およびCy5 標識プライマーを含む 3 種類の蛍光標識プライマーを使用した。また、IRB 承認研究 (承認番号 19192) として、切除されたヒト大腸癌組織および非癌部組織39組を解析に供した。

【結果】

TCF-4M およびTCF-4X を除くすべてのTCF-4 バリエントについて、特異的かつ再現性良く検出・定量が可能であった。大腸癌および胃癌由来細胞株ではTCF-4 バリエントが高発現しており、とくにTCF-4J の発現が最も顕著であった。一方、肝癌および膵癌由来細胞株では、全体として比較的低い発現レベルを示した。HAK-1A と HAK-1B の間では、TCF-4 バリエント発現プロファイルに顕著な差異は認められなかった。さらに、大腸癌組織ではTCF-4K と比較してTCF-4J の発現が有意に高値であった。

【結論】

TCF-4 バリエントは肝癌細胞から同定されたものであるが、実際には他臓器由来癌細胞にも広く共通して発現していた。特に、浸潤性・悪性形質に関与するTCF-4J は、canonical Wnt シグナルが恒常的に活性化している消化管癌細胞において高発現していた。また、同一クローン由来であるHAK-1A およびHAK-1B において類似したバリエント発現パターンが認められたことから、TCF-4 バリエントの発現プロファイルは、癌細胞の脱分化に伴う動的变化よりも、むしろ臓器特異的な性質を反映している可能性が示唆された。

Expression levels of T-cell factor-4 variants in hepato-gastrointestinal cancer cells and tissues

Hironori Koga

Background: We previously identified 14 variants of T-cell factor (TCF)-4, a key transcriptional factor in the canonical Wnt signaling pathway, from human liver cancer cell lines (Exp Cell Res 2011). Functional analysis of the variants demonstrated that the SxxSS motif played crucial roles in high tumorigenicity, resistance to hypoxia (PLoS ONE 2012), and EMT (Liver Int 2013). These findings suggest that expression levels and patterns of TCF-4 variants tightly regulate diverse phenotypes of cancer cells. We have now developed a novel RT-PCR system to quantitatively evaluate TCF-4 variant expressions using the peptide nucleic acid (PNA)-directed PCR clamping method.

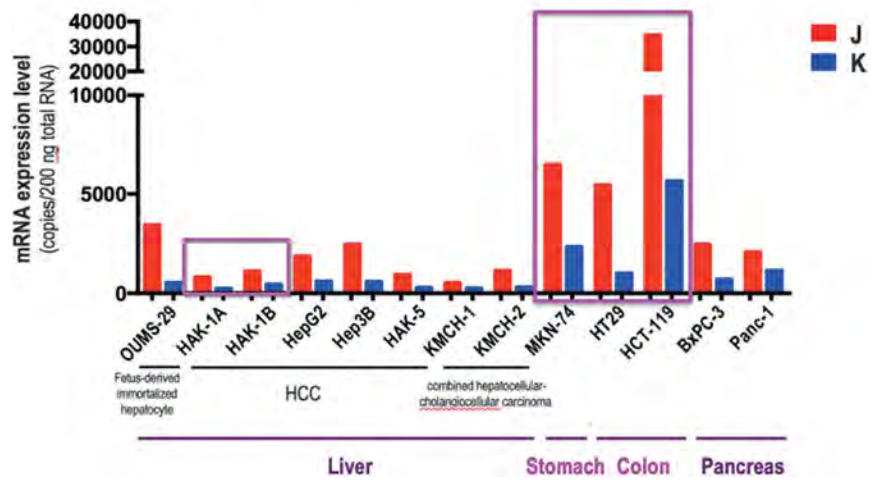
Aim: To assess mRNA expression levels of TCF-4 variants in hepato-gastrointestinal cancer cell lines and colon cancer tissues, focusing on TCF-4J and TCF-4K with the presence (K) or absence (J) of the SxxSS motif.

Methods: The thirteen cell lines used in this study were as follows: seven liver cancer; one fetus-derived immortalized hepatocyte; one gastric cancer; two pancreatic cancer; and two colon cancer cell lines. The liver cancer cell lines HAK-1A and HAK-1B are clonally sister cell lines. Sets of three forward primers and four reverse primers were used to generate templates for quantitative PCR (qPCR), and three fluorescence (FAM and Cy5)-tagged primers were applied to detect each variant. Thirty-nine resected human cancer and non-cancerous tissue pairs were used in the IRB-certified study (No. 19192).

Results: All TCF-4 variants except TCF-4M and TCF-4X were specifically and reproducibly detected and quantified. Cancer cells derived from the colon and stomach highly expressed the TCF-4 variants, showing the highest expression in TCF-4J, while cancer cells from the liver and pancreas showed relatively lower expression. There was no remarkable difference in the expression profile of TCF-4 variants between HAK-1A and HAK-1B. In colon cancer tissues, TCF-4J was significantly more expressed than TCF-4K.

Conclusion: Although the variants had been identified from liver cancer cells, they were universally expressed in cells of other organs. TCF-4J, a variant responsible for aggressive cell phenotype, was prominently found in cancer cells of the digestive tract, where the canonical Wnt signal pathway is known to be constitutively active. A similar variant profile between two liver cancer cell lines with identical clonal origin suggests that the variant pattern in the cells reflects organ-specific traits rather than dynamic phenotypic changes during cancer cell dedifferentiation.

Fig. TCF-4 variant mRNA levels in various cell lines



レスメチロムは **MASH** 関連肝発癌モデルにおいて組織学的腫瘍量を減少させる

主担当者：中村 徹、増田篤高、鈴木浩之

【背景】 甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬である Resmetirom（以下 Res）は、2024 年に FDA で初めて代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）治療薬として承認された薬剤である。Res は肝臓における脂肪蓄積を軽減し、肝線維化を改善することが phase 3 試験により示されているが、肝発癌に対する影響、とくに腫瘍細胞に対する直接作用は明らかではない。本研究では、各種肝癌細胞株における THR- α/β および Res 取り込みに関与する SLCO1B1 発現と Res 応答性を検討するとともに、糖尿病を背景に高脂肪食負荷により MASH 関連肝発癌を呈する STAM マウスを用いて、Res が MASH 病態および肝発癌関連形質に与える影響を検討した。

【方法】 In vitro では、11 種類の肝癌細胞株（HAK-1A、HAK-1B、HAK5、HepG2、HuH7、KYN-1、KYN-2、PLC、KMCH-1、KMCH-2、HLF）において、THR- α/β および SLCO1B1 の発現をリアルタイム PCR で評価した。THR- β 発現および SLCO1B1 発現の異なる細胞株を用い、Res を 0 ～ 5,000 nmol/L の濃度で添加し、細胞増殖アッセイを行った。In vivo では、出生 2 日目にストレプトゾトシンを皮下注射し、糖尿病を誘導した。さらに生後 4 週齢から通常食（NCD 群）または高脂肪食（HFD32）を給餌した。6 週齢より高脂肪食群を vehicle 群、Res 3 mg/kg 群（低用量群）、Res 5 mg/kg 群（高用量群）に分け、16 週齢時点で肉眼的および組織学的解析を行った。さらに、肝腫瘍結節における Thra、Thrb、Slco1b2 発現を評価し、腫瘍ごとの受容体および取り込みトランスポーター発現の不均一性を検討した。

【成績】 In vitro において、THR- α および THR- β 発現は KYN-1、HepG2、HAK5 細胞株で高く、HLF、KMCH-1、KMCH-2 細胞株では THR- β 発現が低かった。SLCO1B1 発現は細胞株間で異なり、Res に対する増殖応答は THR- β 発現のみでは説明できなかった。THR- β 高発現株である KYN-1 細胞株では、Res 低用量（50 nmol/L）下においても有意に増殖が亢進した。一方、HAK5 および KMCH-1 細胞株では、Res による細胞増殖への明らかな影響は認められなかった。

In vivo において、NCD 群では脂肪肝を認めず、全てのマウスで NAS score の合計は 0 点であった。一方、HFD32 を給餌した vehicle 群では肝脂肪化を認めたが、Res 投与群では NAS score の有意な改善を認めた。さらに高用量群では、vehicle 群と比較して肝/体重比および血漿総コレステロール値が有意に減少した。NCD 群では 6 匹中 2 匹に肝表面の結節形成を認めたのに対し、vehicle 群では 6 匹中 6 匹に結節形成を認めた。高用量群では、肝表面に観察される 2 mm 以上の結節数および総結節長径が低下傾向を示し、血清 alpha-fetoprotein（AFP）値も Res 投与により減少傾向を認めた。さらに、抗 glutamine synthetase（GS）抗体および抗 AFP 抗体を用いた免疫染色では、単位面積当たりの GS および AFP 陽性腫瘍数が vehicle 群と比較して高用量群で有意に減少した。肝腫瘍結節では Thra、Thrb、Slco1b2 発現に結節間の不均一性を認めた。

【結語】 Res は STAM マウスを用いた MASH 関連肝発癌モデルにおいて MASH 組織像を改善し、組織学的腫瘍病変量を減少させることが示された。一方、Res の腫瘍細胞に対する作用は一様で

はなく、THR アイソフォームバランスや取り込みトランスポーター発現などの細胞環境によって異なる可能性が示唆された。

Resmetirom reduces histological tumor volume in a MASH related HCC mouse model

Toru Nakamura, Atsutaka Masuda, Hiroyuki Suzuki

Background: Resmetirom (Res), a thyroid hormone receptor- β agonist, was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2024 as the first pharmacological treatment for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Although phase 3 clinical studies have demonstrated that Res decreases hepatic lipid accumulation and improves liver fibrosis, its influence on liver carcinogenesis, particularly its direct effects on tumor cells, has not been fully clarified. In this study, we examined THR- α/β and SLCO1B1 expression, as well as the proliferative response to Res, in multiple hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines. We also investigated the effects of Res on MASH pathology and liver tumor-related features using STAM mice, a diabetic high-fat diet-based model of MASH-associated hepatocarcinogenesis.

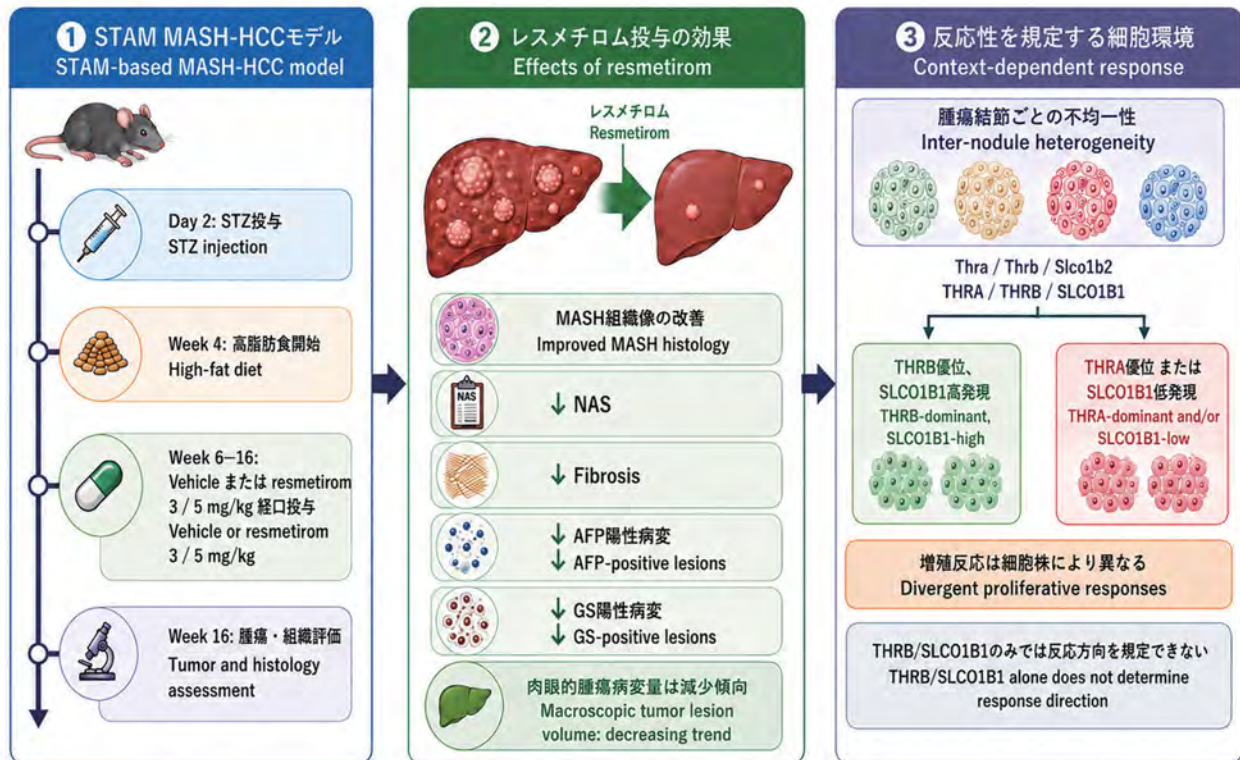
Methods: For the in vitro experiments, THR- α/β and SLCO1B1 mRNA expression was assessed by real-time PCR in 11 HCC cell lines: HAK-1A, HAK-1B, HAK5, HepG2, HuH7, KYN-1, KYN-2, PLC, KMCH-1, KMCH-2, and HLF. Cell lines with different THR- β and SLCO1B1 expression profiles were exposed to Res at concentrations of 0–5,000 nmol/L, and cell proliferation was evaluated. For the in vivo experiments, diabetes was induced by subcutaneous streptozotocin injection on postnatal day 2. From 4 weeks of age, mice were fed either a normal chow diet (NCD) or a high-fat diet (HFD32). Beginning at 6 weeks of age, HFD32-fed mice were assigned to the vehicle group, Res 3 mg/kg group, or Res 5 mg/kg group. Macroscopic and histological assessments were performed at 16 weeks of age. The expression of *Thra*, *Thrb*, and *Slco1b2* was also analyzed in liver tumor nodules to evaluate heterogeneity in receptor and transporter profiles among individual tumors.

Results: In vitro, KYN-1, HepG2, and HAK5 cells showed relatively high expression of both THR- α and THR- β , whereas HLF, KMCH-1, and KMCH-2 cells showed low THR- β expression. SLCO1B1 expression differed among cell lines, and the proliferative effects of Res could not be accounted for by THR- β expression alone. In KYN-1 cells, a THR- β -high cell line, Res significantly increased cell proliferation even at a low concentration of 50 nmol/L. In contrast, no clear proliferative changes were observed in HAK5 or KMCH-1 cells after Res exposure.

In vivo, no steatosis was observed in the NCD group, and all mice in this group had a total NAS score of 0. In contrast, HFD32-fed vehicle-treated mice developed hepatic steatosis, whereas Res-treated mice showed a significant improvement in NAS score. In the high-dose Res group, the liver-to-body weight ratio and plasma total cholesterol level were significantly lower than those in the vehicle group. Liver surface nodules were observed in 2 of 6 mice in the NCD group and in all 6 mice in the vehicle group. In the high-dose Res group, both the number of liver surface nodules measuring ≥ 2 mm and the sum of their maximum diameters tended to decrease. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels also showed a downward trend after Res treatment. Immunohistochemical analysis using anti-glutamine synthetase (GS) and anti-AFP antibodies further demonstrated that the number of GS and AFP-positive tumors per unit area was significantly reduced in the high-dose Res group compared with the vehicle group. Analysis of liver tumor

nodules revealed intertumoral variability in *Thra*, *Thrb*, and *Slco1b2* expression.

Conclusion: Res improved MASH histology and reduced the amount of histologically defined tumor lesions in STAM mice with MASH-associated hepatocarcinogenesis. However, its effects on tumor cells were not uniform, suggesting that cellular responses to Res may vary according to the cellular environment, including THR isoform balance and uptake-transporter expression.



マウスモデルとレスメチロムの効果フローチャート

Mouse model and resmetirom effects flowchart

MASH モデルマウスにおける **ex-vivo expanded CD34**陽性細胞移植による肝線維化改善機序の検討

主担当者：増田篤高、中村 徹

【背景】

我々はこれまで、培養骨髄CD34 陽性細胞移植療法が慢性肝障害に対して抗線維化、抗炎症作用を有することを、疾患モデル動物を用いて明らかにしてきた。一方で、**metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)** では、肝細胞障害、酸化ストレス、慢性炎症および線維化が複合的に進行し、肝硬変や肝癌の原因となる。MASH においてCD34 陽性細胞移植が肝線維化肝障害を軽減するか、またその機序としてどのような免疫応答や肝微小環境の変化が関与するかについては十分に明らかでなかった。今回我々は、CDAHFD60 給餌MASH モデルマウスを用いて、培養骨髄CD34陽性細胞移植の治療効果とその分子機序を検討した。

【方法】

MASH 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。12 週給餌をmild fibrosis model、20 週給餌をsevere fibrosis model として評価した。骨髄由来CD34 陽性細胞をex vivo で培養増幅し、MASH モデルマウスに移植した。肝線維化はSirius red 染色、 α SMA 陽性細胞、肝hydroxyproline量、肝線維化関連遺伝子発現などにより評価した。肝障害および酸化ストレスは、血清ALT、TUNEL 染色、8-OHdG などを用いて評価した。さらに、肝組織RNA-seq 解析を行い、CD34 陽性細胞移植による遺伝子発現変化を検討した。また、同一のsevere fibrosis model 由来サンプルを用いて、肝組織全体のRNA-seq とCD146 陽性細胞、すなわちLSEC-rich fraction のRNA-seq を比較し、肝全体の変化と類洞内皮細胞を含む肝微小環境の変化について発展的に解析した。

【結果】

CDAHFD60 給餌MASH モデルマウスでは、肝線維化、肝細胞障害、酸化ストレスおよび炎症性免疫応答の亢進を認めた。培養骨髄CD34 陽性細胞移植により、severe fibrosis model において肝線維化は軽減した。具体的には、Sirius red 陽性面積、 α SMA 陽性細胞、肝hydroxyproline量、Colla1 およびTimp1 発現などの線維化関連指標が改善した。また、血清ALT の低下、TUNEL 陽性肝細胞の減少、8-OHdG 低下を認め、CD34 陽性細胞移植は肝細胞障害および酸化ストレスも軽減することが示された。

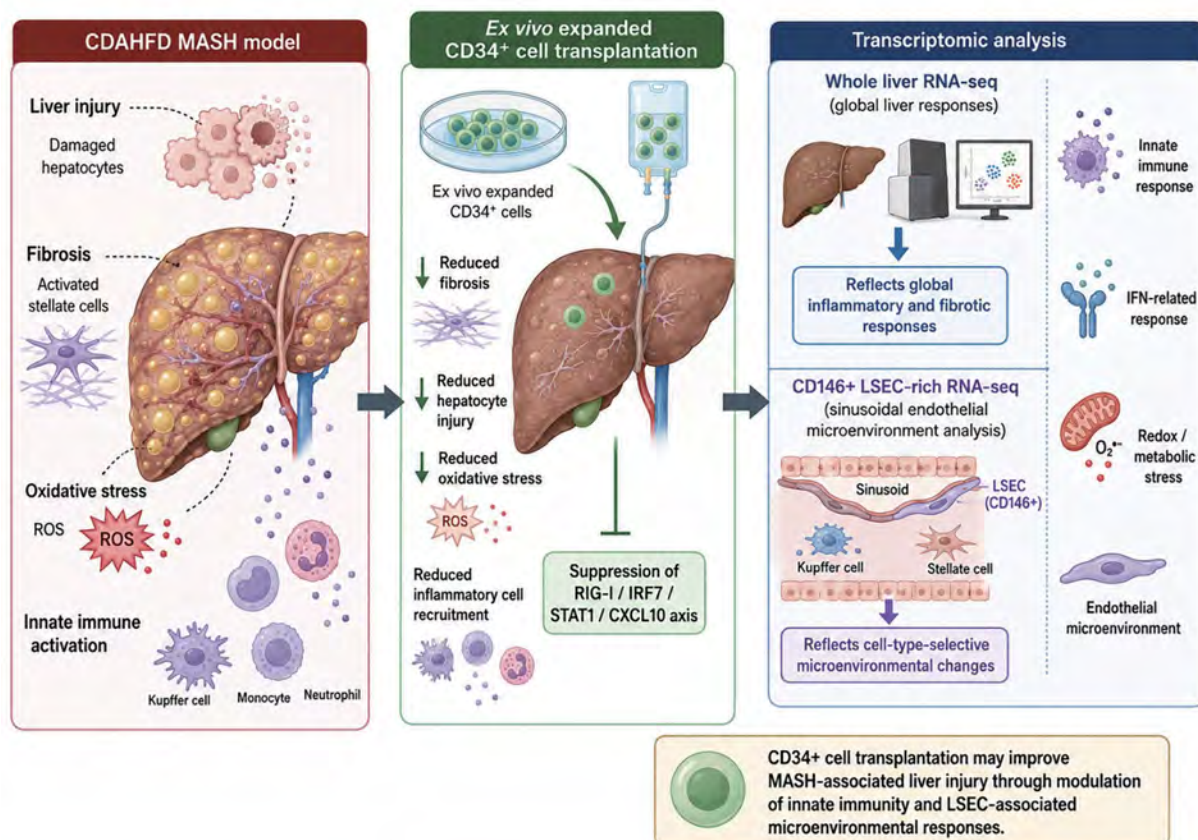
肝組織RNA-seq 解析では、CD34 陽性細胞移植により“defense response to virus”が最も強く抑制されるGO カテゴリとして抽出された。さらに、RIG-I-like receptor / Irf7 / Stat1 / Cxcl10 axis を中心とする自然免疫関連応答が抑制されていた。CXCL10 発現の低下は、マクロファージ、T 細胞、NK細胞などの炎症性免疫細胞の肝内動員低下と関連する可能性が考えられた。

加えて、細胞外基質形成、コラーゲン産生、肝星細胞活性化および線維化進展に関わる遺伝子群の発現も CD34 陽性細胞移植により抑制されていた。特に、Colla1、Colla2、Col3a1、Acta2、Timp1、Tgfb1 などの線維化関連遺伝子の発現低下は、組織学的線維化、 α SMA 陽性細胞、肝hydroxyproline量の改善と整合的であった。これらの結果から、CD34 陽性細胞移植は MASH 肝における異常な自然免疫応答を抑制するとともに、線維化関連遺伝子発現を低下させることで、肝線維化および肝障害を軽減する可能性が示された。

さらに、同一モデル由来サンプルを用いた発展的解析として、肝組織RNA-seq と LSEC-rich fraction RNA-seq を比較した。肝組織RNA-seq では、肝全体の炎症、線維化、肝細胞障害および免疫細胞浸潤を反映する変化が確認された。一方、CD146 陽性細胞を対象とした LSEC-rich fraction RNA-seq では、肝組織全体の解析では捉えにくい、類洞内皮細胞を含む肝微小環境に関連する変化が示唆された。特に、自然免疫応答、IFN 関連応答、酸化還元、代謝ストレス、ミトコンドリア機能、血管内皮恒常性に関わる細胞種選択的な変化を検出する解析として位置づけられた。

【結論】

MASH モデルマウスにおいて、ex-vivo expanded CD34 陽性細胞移植は肝線維化、肝細胞障害および酸化ストレスを軽減した。その機序として、RIG-I-like receptor / Irf7 / Stat1 / Cxcl10 axis を中心とする自然免疫異常活性化の抑制に加え、コラーゲン産生、肝星細胞活性化、細胞外基質形成に関わる線維化関連遺伝子群の抑制が関与する可能性が示された。また、肝組織全体の解析に加え、LSEC-rich fraction を用いた発展的解析により、CD34 陽性細胞移植の効果は肝全体の炎症・線維化改善のみならず、類洞内皮細胞を含む肝微小環境の自然免疫応答や代謝ストレス応答の変化を伴う可能性が示唆された。今後は、LSEC における責任分子候補を同定し、CD34陽性細胞との相互作用、脂肪毒性下での内皮細胞保護作用、自然免疫応答制御機構をin vitro およびin vivo で検証することで、細胞移植に依存しないcell-free 治療標的の探索につなげる予定である。



CD34 陽性細胞移植による MASH 肝障害改善機序と LSEC-focused transcriptomic analysis。
CDAHFD severe fibrosis model では、肝障害、線維化、酸化ストレスおよび自然免疫応答の活性

化を認める。Ex vivo expanded CD34 陽性細胞移植は、RIG-I / IRF7 / STAT1 / CXCL10 axis の抑制を介して炎症性免疫細胞動員を低下させ、肝線維化肝障害を軽減する可能性が示された。さらに、LSEC-rich fraction を用いた解析により、類洞内皮細胞を含む肝微小環境の機能的変化が関与する可能性が示唆された。

Investigation of the Mechanisms by Which Ex vivo Expanded CD34⁺ Cell Transplantation Ameliorates Liver Fibrosis in a Mouse Model of MASH

【Background】

We have previously demonstrated, using disease-model animals, that transplantation therapy with cultured bone marrow-derived CD34⁺ cells exerts anti-fibrotic and anti-inflammatory effects in chronic liver injury. In metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), hepatocellular injury, oxidative stress, chronic inflammation, and fibrosis progress in a complex and interrelated manner, eventually leading to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. However, it remained unclear whether CD34⁺ cell transplantation could alleviate fibrotic liver injury in MASH, and what types of immune responses or alterations in the hepatic microenvironment might be involved in its mechanism of action. In the present study, we investigated the therapeutic effects and molecular mechanisms of cultured bone marrow-derived CD34⁺ cell transplantation using a CDAHFD60-fed mouse model of MASH.

【Methods】

MASH model mice were generated by feeding a choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet containing 60 kcal% fat (CDAHFD60). Mice fed the diet for 12 weeks were evaluated as a mild fibrosis model, whereas those fed the diet for 20 weeks were evaluated as a severe fibrosis model. Bone marrow-derived CD34⁺ cells were expanded ex vivo and transplanted into MASH model mice. Liver fibrosis was assessed by Sirius red staining, the number of α SMA-positive cells, hepatic hydroxyproline content, and the expression of fibrosis-related genes. Liver injury and oxidative stress were evaluated using serum ALT levels, TUNEL staining, and 8-OHdG staining. In addition, liver tissue RNA-seq analysis was performed to examine changes in gene expression induced by CD34⁺ cell transplantation. Furthermore, using samples derived from the same severe fibrosis model, whole-liver RNA-seq was compared with RNA-seq of CD146-positive cells, namely the LSEC-rich fraction, to perform an extended analysis of changes in the whole liver and in the hepatic microenvironment, including liver sinusoidal endothelial cells.

【Results】

In CDAHFD60-fed MASH model mice, liver fibrosis, hepatocellular injury, oxidative stress, and enhanced inflammatory immune responses were observed. Transplantation of cultured bone marrow-derived CD34⁺ cells attenuated liver fibrosis in the severe fibrosis model. Specifically, fibrosis-related parameters, including the Sirius red-positive area, the number of α SMA-positive cells, hepatic hydroxyproline content, and the expression of Col1a1 and Timp1, were improved. In addition, decreases in serum ALT levels, TUNEL-positive hepatocytes, and 8-OHdG staining were observed, indicating that CD34⁺ cell transplantation also alleviated hepatocellular injury and oxidative stress.

Liver tissue RNA-seq analysis identified “defense response to virus” as the most strongly suppressed Gene

Ontology category following CD34⁺ cell transplantation. In addition, innate immune-related responses centered on the RIG-I-like receptor / Irf7 / Stat1 / Cxcl10 axis were suppressed. The reduction in CXCL10 expression was considered to be associated with decreased hepatic recruitment of inflammatory immune cells, including macrophages, T cells, and NK cells.

Furthermore, the expression of gene groups involved in extracellular matrix formation, collagen production, hepatic stellate cell activation, and fibrosis progression was also suppressed by CD34⁺ cell transplantation. In particular, the reduced expression of fibrosis-related genes such as Col1a1, Col1a2, Col3a1, Acta2, Timp1, and Tgfb1 was consistent with the improvement in histological fibrosis, α SMA-positive cells, and hepatic hydroxyproline content. These findings suggest that CD34⁺ cell transplantation may alleviate liver fibrosis and liver injury by suppressing abnormal innate immune activation in the MASH liver and by reducing the expression of fibrosis-related genes.

In addition, as an extended analysis using samples derived from the same model, whole-liver RNA-seq was compared with RNA-seq of the LSEC-rich fraction. Whole-liver RNA-seq confirmed changes reflecting overall hepatic inflammation, fibrosis, hepatocellular injury, and immune cell infiltration. In contrast, RNA-seq of the CD146-positive LSEC-rich fraction suggested changes related to the hepatic microenvironment, including liver sinusoidal endothelial cells, which may be difficult to capture by whole-liver analysis alone. In particular, this analysis was positioned as a method capable of detecting cell-type-selective changes related to innate immune responses, IFN-related responses, redox regulation, metabolic stress, mitochondrial function, and vascular endothelial homeostasis.

【Conclusion】

In a mouse model of MASH, ex vivo expanded CD34⁺ cell transplantation alleviated liver fibrosis, hepatocellular injury, and oxidative stress. The underlying mechanisms may involve not only suppression of abnormal innate immune activation centered on the RIG-I-like receptor / Irf7 / Stat1 / Cxcl10 axis, but also suppression of fibrosis-related gene groups involved in collagen production, hepatic stellate cell activation, and extracellular matrix formation. In addition to whole-liver analysis, extended analysis using the LSEC-rich fraction suggested that the effects of CD34⁺ cell transplantation may be accompanied not only by improvement of inflammation and fibrosis in the whole liver, but also by changes in innate immune responses and metabolic stress responses within the hepatic microenvironment, including liver sinusoidal endothelial cells. Future studies will aim to identify candidate responsible molecules in LSECs and to examine the interaction between CD34⁺ cells and LSECs, endothelial cell-protective effects under lipotoxic conditions, and mechanisms regulating innate immune responses in vitro and in vivo, ultimately leading to the exploration of cell-free therapeutic targets independent of cell transplantation.

便中エクソソーム由来**microRNA**を用いた非侵襲的膵癌早期診断法の開発

主研究者：阪上尊彦、岩本英希、中村 徹、古賀浩徳

膵癌は極めて予後不良であり、早期発見・治療が重要である。我々はこれまでに、膵癌と密接に関連する膵液から膵癌特異的なエクソソーム由来**microRNA**（Ex-miR-4516、Ex-miR-4674）を新規に同定し、これらが膵液細胞診を上回る診断能を示すことを報告した（Gastro Hep Adv. 2024; 3:761-772）。

本研究では、膵液・血清で有用性が確認されたEx-miRsの診断精度をさらに検証するとともに、より非侵襲的な検査法として、便中Ex-miRsに着目した。膵液解析では、Ex-miR-4516 およびEx-miR-4674 が良好な診断能を示し、膵液細胞診との併用により感度は93.3%まで向上した。また、血清中Ex-miR-4516 は早期膵癌を含む膵癌症例で高い感度を示し、根治切除後には発現量が有意に低下した。

さらに、膵癌患者および健常者の便からエクソソームを抽出し、NTAによりその存在を確認した。現在、small RNA シーケンス解析は完了しており、得られたデータをもとに、膵癌診断に有用な候補**microRNA**の抽出と検証を進めている。便を用いたEx-miR解析は、非侵襲的かつ社会実装可能な膵癌早期診断法として期待される。

Development of a Non-invasive Early Detection Method for Pancreatic Cancer Using Stool-derived Exosomal microRNAs

Takahiko Sakaue, Hideki Iwamoto, Toru Nakamura, Hironori Koga

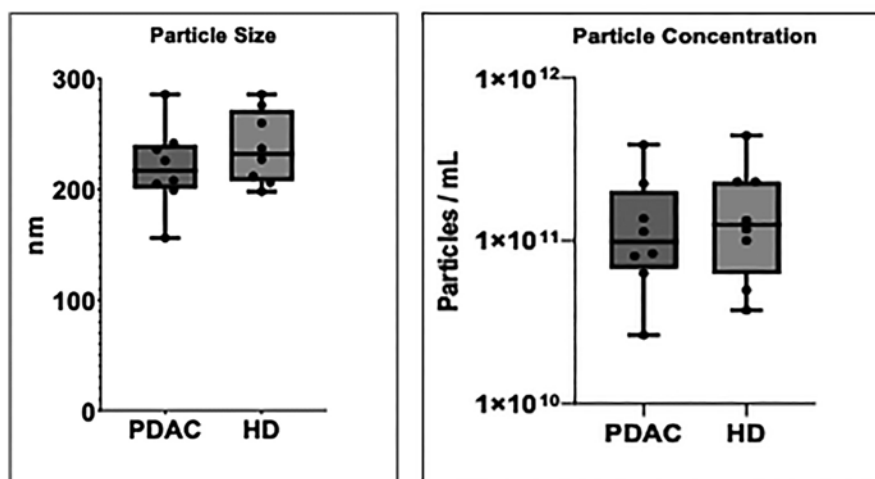
Pancreatic cancer has a very poor prognosis, and early detection and treatment are essential. We previously identified two pancreatic cancer-specific exosomal microRNAs, Ex-miR-4516 and Ex-miR-4674, in pancreatic juice and reported that they showed better diagnostic performance than pancreatic juice cytology (Gastro Hep Adv. 2024; 3:761-772).

In this study, we further evaluated the diagnostic value of these Ex-miRs in pancreatic juice and serum and also focused on stool-derived Ex-miRs as a more non-invasive testing method. In pancreatic juice, Ex-miR-4516 and Ex-miR-4674 showed good diagnostic performance, and their combination with pancreatic juice cytology improved the sensitivity to 93.3%. In serum, Ex-miR-4516 showed high sensitivity in pancreatic cancer cases, including early-stage disease, and its expression level decreased significantly after curative surgery.

In addition, we successfully extracted exosomes from stool samples of patients with pancreatic cancer and healthy controls and confirmed their presence by nanoparticle tracking analysis (NTA). Small RNA sequencing of stool-derived samples has now been completed, and we are currently identifying and validating candidate microRNAs that may be useful for pancreatic cancer diagnosis. Stool-based Ex-miR

analysis may become a promising non-invasive method for the early detection of pancreatic cancer.

【 Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) 】



主研究者：田中俊光、古賀浩徳

【背景と目的】 進行胃がんに対する免疫チェックポイント阻害薬（ICI: immune checkpoint inhibitor）は重要な治療選択肢である一方、その効果を高精度に予測するバイオマーカーは十分に確立されていない。ICI は細胞障害性T リンパ球（CTL: cytotoxic T lymphocyte）だけでなく、腫瘍微小環境全体に影響を及ぼすと考えられている。肥満はがんの発症・死亡リスクと関連する一方、治療では逆説的に有利に働く可能性が報告されている。われわれは、進行胃がんにおけるICI 治療効果に筋肉内脂肪組織（IMAT: intramuscular adipose tissue）が関与する可能性を示してきたが、その機序は未解明である。そこで本研究では、脂肪が腫瘍微小環境に及ぼす影響をRNA-seq 法で網羅的に解析し、免疫疲弊に関与する分子の同定と、治療予後因子・バイオマーカーとしての有用性を検討する。

【材料と方法】

1. ICI 治療を受けた進行胃がん患者60例を対象に、肥満群（IMAT 高値群）と非肥満群（IMAT 低値群）に層別化し、免疫関連細胞・関連分子（PD-L1, CD8, CD3, CD11c, F4/80, NK1.1）の発現を免疫組織化学的に解析する。これにより、腫瘍免疫微小環境の特徴とIMAT との関連を評価する。
2. 高脂肪食を給餌したhigh-fat xenograft モデルマウスを用い、ヒト臨床で得られた知見を検証する。胃がん細胞を高脂肪食群および通常食群のNOD/SCID マウス皮下に移植して造腫瘍能を比較し、さらにICI（抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体）を投与して抗腫瘍効果を評価することで、肥満個体でICI 治療効果が良好であるという臨床所見の妥当性を検証する。

【結論・展望】 本年度は、ヒト臨床検体解析の開始に向けた基盤整備を着実に進めた。対象症例では、診療情報・画像情報・保存検体の対応関係を再確認し、解析精度向上のための症例抽出条件を整理した。あわせて、久留米大学倫理委員会の承認（2025 年 8 月 25 日）を取得し、免疫組織化学的解析に必要な抗体整備も完了した。現在は病理部と連携して解析対象検体の選定を進めており、今後は免疫染色を開始し、肥満関連因子と腫瘍免疫微小環境との関連解明を進める予定である。

Elucidating the Obesity Paradox in Tumor Immunity

Toshimitsu Tanaka, Hironori Koga

Background and Objective: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are an important treatment option for advanced gastric cancer, but reliable biomarkers for predicting response remain limited. ICIs are thought

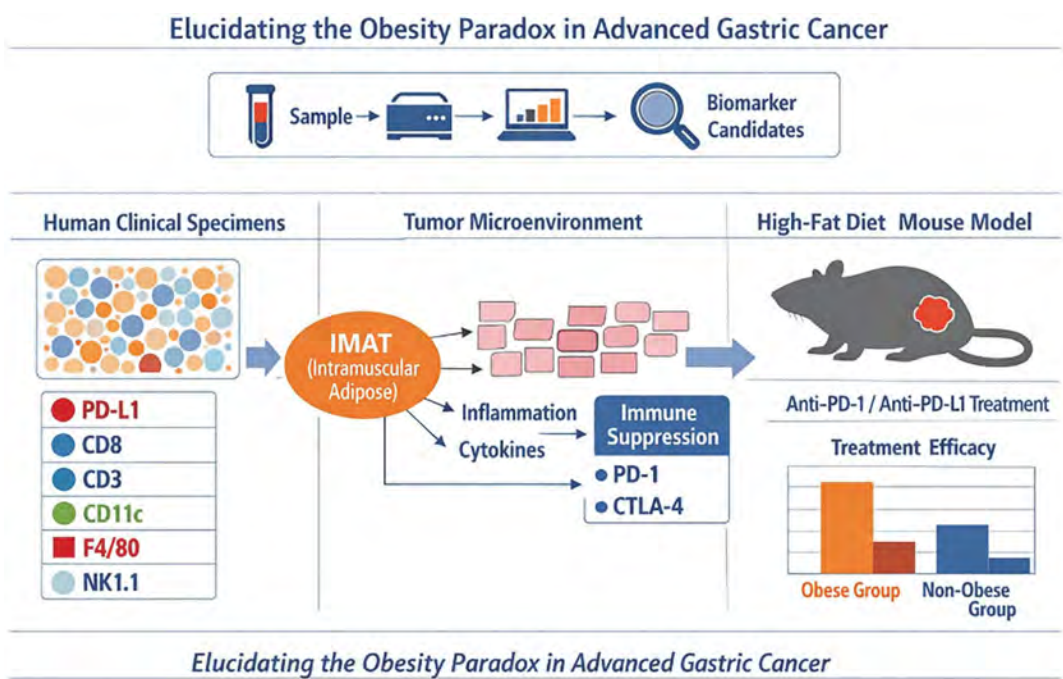
to affect not only cytotoxic T lymphocytes (CTLs) but also the broader tumor microenvironment.

Although obesity is associated with increased cancer risk and mortality, it may paradoxically improve treatment outcomes. We previously showed that intramuscular adipose tissue (IMAT) may influence the efficacy of ICI therapy in advanced gastric cancer, but the underlying mechanism remains unclear. This study will use RNA-seq to comprehensively analyze the effects of adiposity on the tumor microenvironment, identify molecules involved in immune exhaustion, and evaluate their potential as prognostic factors or biomarkers.

Materials and Methods: (1) We will perform immunohistochemical analysis of immune-related cells and molecules (PD-L1, CD8, CD3, CD11c, F4/80, and NK1.1) in tumor tissues from 60 patients with advanced gastric cancer treated with ICIs. Patients will be stratified into high-IMAT and low-IMAT groups to evaluate the relationship between IMAT status and the tumor immune microenvironment. (2) We will use a high-fat xenograft mouse model to validate the clinical findings. Gastric cancer cells will be implanted subcutaneously into NOD/SCID mice fed either a high-fat or normal diet, followed by treatment with anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibodies to assess antitumor efficacy.

Conclusion and Future Direction: This year, we steadily reinforced the foundation for analyses using human clinical specimens. We reviewed the correspondence among clinical data, imaging data, and stored specimens, refining the criteria for case selection to enhance analytical accuracy. We also obtained approval from the Kurume University Ethics Committee (August 25, 2025) and completed preparation of the antibodies required for immunohistochemical analysis. We are currently selecting eligible specimens in collaboration with the pathology department and will then begin immunostaining to clarify the relationship between obesity-related factors and the tumor immune microenvironment.

Figure1 研究概要図



病理部門：Division of Pathology

スタッフ

Staff Roster

教授：秋葉 純
矢野博久（客員教授）

Professor: Jun Akiba
Hirohisa Yano

准教授：小笠原幸子（客員准教授）

Associate Professor: Sachiko Ogasawara

講師：近藤礼一郎
中山正道

Senior Assistant Professor: Reiichiro Kondo
Masamichi Nakayama

助教：塩賀太郎
三原勇太郎

Assistant Professor: Taro Shioga
Yutaro Mihara



秋葉 純

Jun Akiba M.D., Ph.D.

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
2001年 米国FDA留学
2003年 久留米大学医学部病理学講座助教
2005年 久留米大学医学部病理学講座講師
2012年 久留米大学医学部病理学講座准教授
2016年 久留米大学病院病理診断科・病理部准教授部長
2018年 久留米大学病院病理診断科・病理部教授部長
2024年 久留米大学医学部病理学講座主任教授



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
2015-18年 久留米大学大学院医学研究科長
2019-22年 久留米大学医学部長
2020-23年 久留米大学副学長 兼務
2024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



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
2024年 久留米大学医学部病理学講座客員准教授



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—21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



中山 正道

Masamichi Nakayama M.D., Ph.D.

2005年 久留米大学医学部卒業
2014年 久留米大学大学院医学研究科修了
2014年 久留米大学医学部病理学講座助教
2023年 久留米大学医学部病理学講座講師



塩賀 太郎

Taro Shioga M.D., Ph.D.

2007年 兵庫医科大学医学部卒業
2014年 東京女子医科大学消化器内科助教
2018年 久留米大学医学部病理学講座助教



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

部門長：秋葉 純

病理部門では、肝腫瘍、特に原発性肝癌（肝細胞癌、混合型肝癌、肝内胆管癌）を中心とした包括的な研究を推進しています。これまで、ウイルス性（B型・C型肝炎ウイルス）および非ウイルス性（MASLD/MASHを含む）慢性肝障害を背景とした肝発癌機序の解明、肝細胞癌における門脈侵襲や転移に関連する分子機構の解析、混合型肝癌の発生機序および診断マーカーの開発、胆管系腫瘍の遺伝子異常解析、肝癌の分子標的治療や新規治療戦略の基礎的研究など、多角的な視点から肝癌研究を展開してきました。

本研究基盤の大きな特徴は、30年以上にわたり蓄積してきた豊富な研究資源にあります。これまでに3,000例超の外科切除肝腫瘍症例について、腫瘍部および非腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織、凍結組織、詳細な臨床病理学的データを体系的に収集・保管しており、病理学的所見と分子生物学的情報を統合した解析が可能です。

解析手法としては、従来の病理組織学的評価（HE染色、免疫組織化学）に加え、近年は、空間トランスクリプトーム解析を用いた腫瘍微小環境の高解像度解析に取り組んでいます。腫瘍内部における癌細胞の多様性、免疫細胞の局在、血管周囲微小環境の分子的特徴を空間情報を保持したまま解析することで、従来のバルク解析では見えなかった肝癌の生物学的特性の解明を進めています。また、組織透明化技術と3次元イメージングを用いた新たな病理解析にも着手しています。この技術により、腫瘍内外の血管構築、リンパ管ネットワーク、神経分布を三次元的に可視化し、腫瘍との位置関係や相互作用を立体的に解析することが可能になります。これにより、肝癌の進展様式、血管新生、リンパ行性進展、神経周囲浸潤といった腫瘍進展機構の理解を深めることを目指しています。さらに、AIを活用したデジタル病理画像解析も導入し、病理組織像から形態学的特徴を定量化し、分子異常や予後、治療反応性との関連を解析する次世代型病理研究基盤の構築を進めています。

これらの病理形態学、分子病理学、三次元構造解析、AI画像解析、細胞機能解析を統合することで、肝癌の生物学的特性、腫瘍微小環境、治療抵抗性機構の本態解明を目指しています。そして、病理学的知見を基盤として、より精密で個別化された診断・治療戦略の実現につなげることを目標としています。

Pathology Division

Overview of Research Activity

Chairperson: Jun Akiba

The Department of Pathology is conducting comprehensive research on liver tumors, with a particular focus on primary liver cancers, including hepatocellular carcinoma, combined hepatocellular-

cholangiocarcinoma, and intrahepatic cholangiocarcinoma. Our research has encompassed a broad range of topics, including the mechanisms of hepatocarcinogenesis in the setting of chronic liver injury caused by viral etiologies (hepatitis B and C viruses) as well as non-viral conditions such as MASLD/MASH; the molecular mechanisms underlying portal vein invasion and metastasis in HCC; the pathogenesis and diagnostic marker development for liver cancers; genetic alterations in liver cancers; and basic research on molecular-targeted therapies and novel therapeutic strategies for liver cancer.

A major strength of our research program lies in the extensive resources accumulated over more than 30 years. We have systematically collected and maintained a comprehensive archive of more than 3,000 surgically resected liver tumor cases, including formalin-fixed paraffin-embedded tissues from both tumor and non-tumor regions, frozen tissue specimens, and detailed clinicopathological data. These resources provide a robust platform for integrative analyses combining pathological findings with molecular biological data.

In terms of analytical approaches, in addition to conventional histopathological evaluation, including hematoxylin and eosin (H&E) staining and immunohistochemistry, we have recently expanded our research to include high-resolution analysis of the tumor microenvironment using spatial transcriptomics. Preserving spatial information enables us to investigate intratumoral heterogeneity, the localization of immune cell populations, and the molecular characteristics of the perivascular microenvironment, thereby providing new insights into the biological features of liver cancer that cannot be captured by conventional bulk analyses.

We have also initiated novel pathological investigations using tissue-clearing techniques combined with three-dimensional imaging. These approaches allow three-dimensional visualization of vascular architecture, lymphatic networks, and neural distribution within and around tumors, enabling detailed analysis of their spatial relationships and interactions with cancer cells. Through these studies, we aim to deepen our understanding of tumor progression mechanisms, including angiogenesis, lymphatic dissemination, and perineural invasion in liver cancer.

Furthermore, we are incorporating AI-assisted digital pathology image analysis to establish a next-generation pathology research platform. By quantitatively analyzing morphological features extracted from histopathological images and correlating them with molecular alterations, clinical outcomes, and therapeutic responses, we aim to develop more objective and biologically informative pathological assessments.

Through the integration of pathological morphology, molecular pathology, three-dimensional structural analysis, AI-based image analysis, and functional cellular studies, we seek to elucidate the biological behavior of liver cancer, the complexity of the tumor microenvironment, and the mechanisms underlying therapeutic resistance. Ultimately, our goal is to translate pathology-driven discoveries into more precise and personalized diagnostic and therapeutic strategies for patients with liver cancer.

研究活動

MASLD は口腔癌の切除後再発に関するリスク因子となりうる

主研究者：野村英壽、近藤礼一郎、秋葉 純、川口 巧

脂肪性肝疾患（SLD）や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）は、近年、肝臓に局限した疾患ではなく、全身の代謝異常や慢性炎症を背景とする全身性疾患として注目されている。さらに、早期食道癌やピロリ菌陰性早期胃癌ではMASLD が切除後の再発リスク因子となることが報告されている。しかし、MASLD と早期口腔扁平上皮癌（OSCC）の術後再発との関連については十分に明らかにされていない。そこで我々は、SLD/MASLD が早期OSCC 切除後の再発リスクに關与するかを明らかにすることを目的として検討を行った。対象は、2017 年から2024年までに当院で局所切除術を受けたOSCC 93 例であり、内訳は上皮内癌（Tis）24 例、T1 癌69例であった。T1 癌は最大径2 cm 未満かつ浸潤の深さ5 mm 未満の症例とした。対象症例の平均年齢は68.3 歳で、男性49 例、女性44 例であった。喫煙歴を有する症例は21 例、飲酒歴を有する症例は20 例であった。SLD の評価にはhepatic steatosis index（HSI）を用い、HSI 30 以上をSLD と定義した。また、術前診療録より代謝関連因子および血液検査データを抽出し、MASLD の有無を判定した。さらに、脱灰検体を除外した切除検体78 例を対象として、CD3、CD8、PD-1 に対する免疫組織化学染色を行い、腫瘍組織内に浸潤するリンパ球を定量的に評価した。その結果、93 例中50 例がSLD 群（HSI 30 以上）、43 例が非SLD 群に分類された。また、SLD 群のうち32 例（74.4%）がMASLD に該当した。MASLD 群と非MASLD 群の比較では、年齢、性別、喫煙歴、T 分類、切除断端の状態に有意差は認められなかった。一方で、MASLD 群では非MASLD 群と比較して、body mass index（BMI）（ $p < 0.01$ ）、飲酒歴（ $p < 0.01$ ）、末梢血リンパ球数（ $p = 0.02$ ）が有意に高値であった。術後再発に関する多変量解析では、MASLD（HR 3.78, $p < 0.04$ ）および切除断端陽性（HR 4.75, $p < 0.01$ ）が有意な再発リスク因子として抽出された（Table 1）。また、Kaplan–Meier 解析では、MASLD 群は非MASLD 群と比較して無再発生存期間（RFS）が有意に短縮していた（ $p < 0.01$ ）（Figure 1）。以上の結果から、MASLD は早期OSCC 切除後の再発リスク因子となる可能性が示唆された。また、HSI は末梢血リンパ球数と正の相関を示し（ $r = 0.27$, $p < 0.01$ ）、末梢血好中球数/リンパ球数比と負の相関を示した（ $r = -0.36$, $p < 0.01$ ）。腫瘍組織での免疫組織化学染色では、HSI は腫瘍組織内のCD3 陽性リンパ球数（ $r = 0.24$, $p = 0.03$ ）、CD8 陽性リンパ球数（ $r = 0.23$, $p = 0.04$ ）、およびPD-1 陽性細胞数（ $r = 0.23$, $p = 0.04$ ）と正の相関を示した。そして、MASLD 群では非MASLD 群と比較して、腫瘍組織内のPD-1 陽性細胞数が高値を示す傾向を認めた（ $p = 0.07$ ）。これらの結果からは、MASLD は末梢血における炎症・免疫応答のみならず、腫瘍部での炎症・免疫応答にも影響を与え、

炎症・免疫応答の変化を介して早期OSCC 切除後の再発に関与する可能性が示唆された。今後は、MASLD が口腔癌の免疫微小環境や再発機序に与える影響について、さらに詳細な検討を進めていきたい。

Impact of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease on risk factors for recurrence following resection of early-stage oral squamous cell carcinoma

Background: Steatotic liver disease (SLD) and metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) have been increasingly recognized as systemic conditions associated with extrahepatic diseases. However, their relationship with oral cancer remains unclear.

Aims: This study aimed to investigate the association between SLD/MASLD and the risk of postoperative recurrence in oral cancer.

Methods: We retrospectively analyzed 93 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) who underwent local resection at our facility between 2017 and 2024, including Tis (carcinoma in situ, $n = 24$) and T1 tumors (maximum diameter < 2 cm and depth of invasion < 5 mm, $n = 69$). The mean age of patients was 68.3 years, with 49 males and 44 females; 21 had history of smoking and 20 reported alcohol intake. The hepatic steatosis index (HSI) was used to assess SLD, and $HSI \geq 30$ was defined as SLD. Metabolic factors and laboratory data were obtained from preoperative records. In addition, immunohistochemical analyses for CD3, CD8, and PD-1 were performed in 78 resected specimens excluding decalcified samples, and tumor-infiltrating lymphocytes were quantified.

Results: Fifty patients were classified into the SLD group ($HSI \geq 30$) and 43 into the non-SLD group. MASLD was present in 32 patients (74.42%) within the SLD group. No significant differences were observed between MASLD and non-MASLD groups regarding age, sex, smoking, T classification, or margin status. Body mass index ($p < 0.01$), alcohol consumption ($p < 0.01$) and lymphocyte counts in peripheral blood ($p = 0.02$) were significantly higher in the MASLD group compared to the non-MASLD group. In multivariate analysis for recurrence after resection, MASLD (HR 3.78, $p < 0.04$), and positive surgical margins (HR 4.75, $p < 0.01$) were identified as significant risk factors (Table 1). Recurrence-free survival (RFS) was significantly shorter in patients with MASLD ($p < 0.01$) compared to patients with non-MASLD (Figure 1). In all patients including the MASLD group and the non-MASLD group, HSI was positively correlated with lymphocyte counts in peripheral blood ($r = 0.27$, $p < 0.01$) and was negatively correlated with the neutrophil count/lymphocyte count ratio in peripheral blood ($r = -0.36$, $p < 0.01$). In addition, HSI was positively correlated with CD3+ ($r = 0.24$, $p = 0.03$) and CD8+ ($r = 0.23$, $p = 0.04$) lymphocyte counts, as well as PD-1+ cells ($r = 0.23$, $p = 0.04$) in the tumor tissues. PD-1+ cell counts in the tumor tissues tended to be higher in the MASLD group than in the non-MASLD group ($p = 0.07$).

Conclusion: MASLD may be a risk factor for postoperative recurrence in early-stage OSCC. MASLD is associated with immunoinflammatory responses within the tumor microenvironment and is involved in patient prognosis.

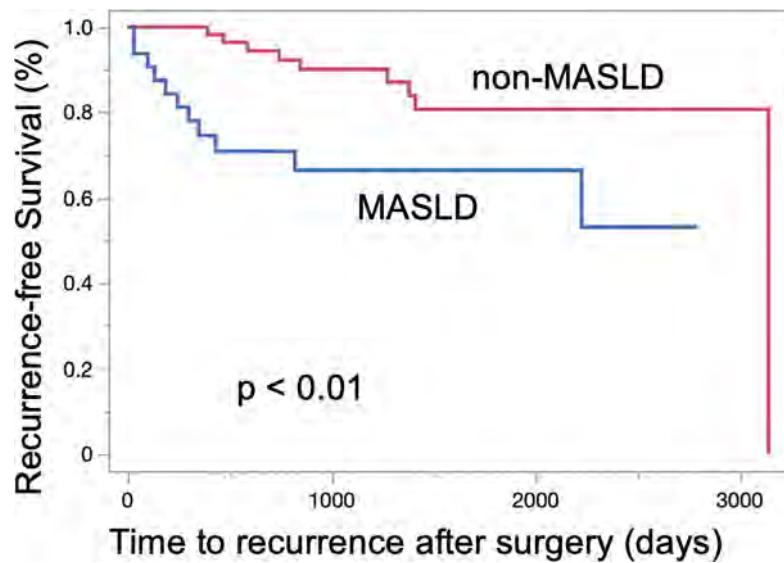


Figure 1. MASLD 群は非MASLD 群と比較して無再発生存期間（RFS）が有意に短縮していた（ $p < 0.01$ ）。

Factor	HR	(95% CI)	P value
Cut margin (negative/positive)	4.75	1.5-14.6	< 0.01
MASLD (absent/present)	3.78	1.1-13.1	< 0.04
Smoking status (absent/present)	0.3	0.1-1.2	0.09
Daily alcoholic intake (absent/present)	2.28	0.5-10.0	0.27
Gender (male/female)	1.77	0.6-5.2	0.3
Age (Years; mean $\pm$ SD)	0.55	0.0-9.8	0.66
Obesity (absent/present)	1.2	0.4-3.7	0.74

Table 1. MASLD（HR 3.78, $p < 0.04$ ）および切除断端陽性（HR 4.75, $p < 0.01$ ）が有意な再発リスク因子として抽出された。

Selected Publications in 2025

1. Ijichi M, Ushijima K, Yamaguchi T, Nishida N, Tasaki K, Park J, Nishio S, Kamura T, Akiba J, Kakuma T, Kuwano M, Tsuda N. High Expression of NDRG1 Is a Poor Prognostic Factor in Patients With Endometrial Endometrioid Carcinoma With Long-Term Observation. *Kurume Med J.* 71(1-2): 11-18, Jan. 2025.
2. Masubuchi H, Imamura Y, Kawaguchi T, Koga H. Leucine drives LAT1-related SNAIL upregulation in glucose-starved pancreatic cancer cells. *Medical Molecular Morphology.* 58: 23-33, Jan. 2025
3. Mihara Y, Takahashi R, Mizuochi S, Yamaguchi R, Akiba J. Additional Report: Recurrence of Intraductal Papilloma With Atypical Ductal Hyperplasia as Solid Papillary Carcinoma. *Med Mol Morphol.* 58(1): 87-90, Jan. 2025.
4. Nagata T, Sakai M, Mukasa M, Tanaka H, Minami S, Cho T, Nakane T, Ohuchi A, Fukunaga S, Akiba J, Okabe Y, Kawaguchi T. Survival and Endoscopic/Clinical Features of Patients with Colorectal Cancer Resected by Cold Snare Polypectomy: The Importance of Chronic Kidney Disease. *Kurume Med J.* 71(1-2): 1-9, Jan. 2025.
5. Suzuki H, Fujiwara N, Singal AG, Baumert TF, Chung RT, Kawaguchi T, Hoshida Y. Prevention of liver cancer in the era of next-generation antivirals and obesity epidemic. *Hepatology.* in press, Jan. 2025
6. Yoshimitsu T, Nishio S, Park J, Nasu H, Matsukuma K, Tasaki K, Katsuda T, Terada A, Ushijima K, Tsuda N, Kawahara A, Akiba J, Kuwano M. Upregulated Nuclear Y-Box Binding Protein-1 Expression Is Closely Associated With Mammalian Target of Rapamycin Expression in Endometrial Cancer. *Kurume Med J.* 71(1-2): 51-60, Jan. 2025.
7. Cheon J, Shimose S, Kim HD, Niizeki T, Ryu MH, Shirono T, Ryoo BY, Iwamoto H, Yoo C. Lenvatinib versus sorafenib as second-line therapy following progression on atezolizumab-bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study from Korea and Japan. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 151: 52, Feb. 2025
8. Cho EEL, Law M, Yu Z, Yong JN, Tan CS, Tan EY, Takahashi H, Danpanichkul P, Nah B, Soon GST, Ng CH, Tan DJH, Seko Y, Nakamura T, Morishita A, Chirapongsathorn S, Kumar R, Kow AWC, Huang DQ, Lim MC, Law JH. Artificial Intelligence and Machine Learning Predicting Transarterial Chemoembolization Outcomes: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences.* 70: 533-542, Feb. 2025
9. Shimose S, Saeki I, Ito T, Takeuchi Y, Tani J, Tomonari T, Sasaki R, Sasaki K, Kakizaki S, Hatanaka T, Iwamoto H, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Shirono T, Kanayama Y, Nishina S, Takayama T, Kobara H, Otsuka M, Kawashima H, Takami T, Kawaguchi T; representing the Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE-J) Study Group. The benefit of conversion therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving atezolizumab plus bevacizumab using newly established oncological resectability criteria in Japan. *Hepatology International.* 19: 846-855, Feb. 2025
10. Dhanasekaran R, Suzuki H, Lemaitre L, Kubota N, Hoshida Y. Molecular and immune landscape of hepatocellular carcinoma to guide therapeutic decision making. *Hepatology.* 81(3): 1038-1057, Mar. 2025
11. Nakamura T, Masuda A, Nakano D, Amano K, Sano T, Nakano M, Kawaguchi T. Pathogenic Mechanisms of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cells.* 14(6): 428, Mar. 2025
12. Sakai M, Iwamoto H, Shimose S, Niizeki T, Nakano M, Shirono T, Noda Y, Moriyama E, Suzuki H, Koga H, Kuromatsu R, Kawaguchi T. Dose-reduction of bevacizumab in atezolizumab plus bevacizumab therapy extends treatment duration with disease control in

patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 103: 265-276, Mar. 2025

13. Sugiyama Y, Tahara N, Honda A, Koga Y, Yoshimura H, Bekki M, Tahara A, Maeda-Ogata S, Igata S, Mizushima Y, Murotani K, Kuromatsu R, Kawaguchi T, Fukumoto Y. Utility of liver stiffness for the classification of portopulmonary hypertension in precapillary pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 429: 133126, Mar. 2025
14. Suzuki H, Mishra S, Paul S, Hoshida Y. Molecular and immune landscape of hepatocellular carcinoma for therapeutic development. *Journal of Liver Cancer*. 25(1): 9-18, Mar. 2025
15. Suzuki H, Shirono T, Niizeki T, Sugawara S, Kusano H, Kondo R, Akiba J, Kawaguchi T. A Rare Case of Undifferentiated Carcinoma of the Liver Arising in the Context of Primary Biliary Cholangitis. *Intern Med*. 64(6): 833-837, Mar. 2025.
16. Wagner V, Morton M, Dorayappan KDP, Gonzalez A, Yu L, Sakaue T, Conrads T, Maxwell GL, Cosgrove C, Backes F, Wang QE, Cohn DE, O'Malley DM, Selvendiran K. Circulating extracellular vesicles protein expression for early prediction of platinum-resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Oncogene*. 44: 1197-1203, Mar. 2025
17. Ikemoto R, Tanikawa K, Ijichi M, Miyakawa M, Yanoh K, Watanabe J, Nakamura Y, Maruyama K, Kobayashi TK, Hirai H, Furuta N, Hirai Y. Evaluation of Diagnostic Accuracy of Directly Sampled Endometrial Cytology Using ThinPrep for Endometrial Malignancies: Comparison With Existing Endometrial Liquid-Based Cytology. *Cytopathology*. 36(6): 572-577, Apr. 2025.
18. Ito T, Shimose S, Tani J, Tomonari T, Saeki I, Takeuchi Y, Hatanaka T, Sasaki K, Kakizaki S, Kanayama Y, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Takami T, Takayama T, Kawaguchi T, Kawashima H; Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE-J) Study Group. Antitumor effects and immune-mediated adverse events of durvalumab plus tremelimumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*. 55: 577-587, Apr. 2025
19. Kudo M, Ikeda M, Aikata H, Numata K, Marusawa H, Hosaka T, Kato N, Kurosaki M, Morimoto M, Yamashita T, Koga H, Masaki T, Yatsuzuka N, Suzuki M, Nagao S, Kaneko S, Kumada H. First-Line Lenvatinib plus Pembrolizumab for Hepatocellular Carcinoma: Post hoc Analysis of Japanese Patients from the Phase 3 LEAP-002 Trial. *Liver Cancer*. 14: 365-377, Apr. 2025
20. Mitsuhashi T, Umeno H, Chitose SI, Kurita T, Furukawa K, Sato F, Sato K, Fukahori M, Ono T, Sueyoshi S, Hamakawa S. Comparative Analysis of Preoperative and Postoperative Voice Parameters in 93 Cases of Vocal Fold Cyst. *J Voice*. Apr 1:S0892-1997(25)00121-3, Apr. 2025.
21. Shirouzu Y, Ishibashi H, Kage M, Mihara Y, Sakakibara Y, Nagata K, Suzuki A, Ohmiya T, Irie T, Araki Y, Mitsuyama K, Takedatsu H, Noake T. Efficacy of Filgotinib in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Prospective Study Using Partial Mayo Score, Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, and Geboes Histopathology Score. *Crohns Colitis* 360. 7(2): ofaf030, Apr. 2025.
22. Goto Y, Mihara Y, Niizeki T, Sakai H, Ogasawara S, Akiba J, Yano H, Kawaguchi T, Fujita F, Hisaka T. Surgical and Oncological Outcomes of Conversion Surgery After Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*. 9(5): 1075-1085, May 2025.
23. Okamoto K, Mihara Y, Ogasawara S, Murakami T, Ohmori S, Mori T, Umata T, Kawasaki Y, Hirano K, Yano H, Tsuneoka M. Interaction Between PHF8 and a Segment of KDM2A, Which Is Controlled by the Phosphorylation Status at a Specific Serine in an Intrinsically Disordered Region of KDM2A, Regulates rRNA Transcription and Cell Proliferation in a Breast Cancer Cell Line. *Biomolecules*. 15(5), May 2025.
24. Nishimura T, Tada T, Akita T, Kondo R, Suzuki Y, Imajo K, Kokubu S, Abe T, Kuroda H,

- Hirooka M, Hiasa Y, Nogami A, Nakajima A, Ogawa S, Toyoda H, Oeda S, Takahashi H, Eguchi Y, Sugimoto K, Yano H, Tanaka J, Moriyasu F, Kage M, Kumada T, Iijima H. Diagnostic Performance of Attenuation Imaging Versus Controlled Attenuation Parameter for Hepatic Steatosis With MRI-Based Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard: A Prospective Multicenter Study. *J Gastroenterol*. 60(6): 727-737, Jun. 2025.
25. Suzuki H, Fukuda M, Shirono T, Kondo R, Tanaka T, Niizeki T, Akiba J, Koga H, Kawaguchi T. A Rare Case of Primary Hepatic Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Exploring Cancer-Related Gene Mutations. *Intern Med*. 64(11): 1653-1658, Jun. 2025.
 26. Tokisawa S, Kondo R, Nakayama M, Ogasawara S, Murotani K, Mitsuoka M, Hoshino T, Yano H, Akiba J. Clinicopathological Significance of Sulfite Oxidase Expression in Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. *Med Mol Morphol*. 58(2): 106-113, Jun. 2025.
 27. Abe H, Kawahara A, Makino R, Kumagae T, Akiba J, Kusano H. Impact of Cold Ischemic Time on Nucleic Acid Quality in Cytology Samples for Cancer Gene Analysis. *Cytopathology*. 36(4): 391-398, Jul. 2025.
 28. Miwa K, Kawasaki R, Shimokawa M, Otsuka T, Tanaka T, Fukahori M, Shibuki T, Nakazawa J, Arima S, Koga F, Ueda Y, Kubotsu Y, Shimokawa H, Takeshita S, Nishikawa K, Komori A, Otsu S, Hosokawa A, Sakai T, Oda H, Kawahira M, Arita S, Honda T, Taguchi H, Tsuneyoshi K, Fujita T, Sakae T, Kawaguchi Y, Shirakawa T, Mizuta T, Mitsugi K. Efficacy of third-line chemotherapy following nanoliposomal irinotecan combined with fluorouracil and folinic acid as second-line treatment for unresectable pancreatic cancer. *Frontiers in Oncology*. 15: 1626689, Jul. 2025
 29. Fujimoto K, Chikasue T, Zaizen Y, Sumi A, Tokisawa S. Imaging of Diseases Involving Pulmonary Lymphatics: Focus on Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 46(4): 325-342, Aug. 2025.
 30. Fujiyoshi K, Sugihara R, Miyamoto N, Watanabe Y, Sudo T, Numata S, Akiba J, Abe H, Ichinose Y, Inoue K, Ozono S, Ono T, Orioka K, Kashiwara M, Kajiwarra R, Kawano H, Kawahara A, Takase R, Toh U, Hashimoto K, Hisaka T, Hirai S, Mitsuoka M, Miyazaki D, Yoshitomi F, Yamamoto K, Umeno H, Nomura M, Naito Y. Comparison of Comprehensive Genomic Profiling Testing “Ion Torrent Genexus Sequencer” With FoundationOne. *Anticancer Res*. 45(8): 3479-3486, Aug. 2025
 31. Fujiyoshi K, Sugihara R, Miyamoto N, Watanabe Y, Sudo T, Numata S, Akiba J, Abe H, Ichinose Y, Inoue K, Ozono S, Ono T, Orioka K, Kashiwara M, Kajiwarra R, Kawano H, Kawahara A, Takase R, Toh U, Hashimoto K, Hisaka T, Hirai S, Mitsuoka M, Miyazaki D, Yoshitomi F, Yamamoto K, Umeno H, Nomura M, Naito Y. Comprehensive Genetic Profiling Using Tissue and Blood in Locally Advanced Tumors. *Oncol Rep*. 54(4), Aug. 2025.
 32. Mizuochi S, Kondo R, Kawamura S, Nishimura T, Iijima H, Kage M, Kusano H, Mihara Y, Naito Y, Nakayama M, Yano H, Akiba J. Deep-Learning-Aided Quantification of Steatohepatitis-Associated Pathological Findings in Liver Specimens. *Hepatol Res*. 55(11): 1462-1470, Aug. 2025.
 33. Nakano M, Kawaguchi M, Nakano D, Sano T, Amano K, Nakamura T, Takahashi H, Tarasawa K, Fujimori K, Kawaguchi T. Regional Difference of Liver Cancer in Japan: A Real-world Evidence Using the National Database of Health Insurance Claims. *Internal Medicine*. 64: 2263-2269, Aug. 2025
 34. Okada K, Naito Y, Irie S, Nakamoto C, Kuboyama K, Tarumizu T, Ikeda M, Takuma Y, Makino R, Kawahara A, Kawano H. Novel UF- 5000-Based Detection, Integrating Inflammatory Parameters, for Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Anticancer Res*. 45(8): 3531-3541, Aug. 2025.
 35. Sakai H, Goto Y, Fukutomi S, Arai S, Midorikawa R, Hashimoto K, Miyazaki D, Akashi M, Ishibashi N, Okuda K, Fujita F, Hisaka T. Standardized Technique for Minimally Invasive

- Right Posterior Sectionectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matched Study. *Anticancer Res.* 45(8): 3497-3510, Aug. 2025.
36. Shimose S, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Moriyama E, Shirono T, Nakano M, Kuromatsu R, Koga H, Kawaguchi T. Efficacy and safety of lenvatinib-transcatheter arterial chemoembolization sequential therapy for hepatocellular carcinoma within the up-to-seven criteria. *Hepatology Research.* 55: 1015-1025, Aug. 2025
 37. Tham EKJ, Lim RY, Koh B, Tan DJH, Ng CH, Law M, Cho E, Tang NSY, Tan CS, Sim BKL, Tan EY, Lim WH, Lim MC, Nakamura T, Danpanichkul P, Chirapongsathorn S, Wijarnpreecha K, Takahashi H, Morishita A, Zheng MH, Kow A, Muthiah M, Law JH, Huang DQ. Prevalence of Chronic Liver Disease in Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 23: 1710-1718, Aug. 2025
 38. Niizeki T, Mawatari S, Shibata M, Sasaki R, Itoh S, Shakado S, Sugimoto R, Morita Y, Kuwashiro T, Endo M, Iwao M, Motoyoshi Y, Nakano M, Shimose S, Takahashi H, Yatsuhashi H, Hirai F, Yoshizumi T, Miyaaki H, Kawaguchi T, Ido A, Harada M. Comparison Analysis of Lenvatinib Plus Transcatheter Arterial Chemoembolization Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-Line Therapy for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond the Up-to-Seven Criteria. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 40: 2060-2067, Aug. 2025.
 39. Mihara Y, Noda Y, Iemura K, Sakai M, Iwamoto H, Kondo R, Niizeki T, Kusano H, Kawaguchi T, Akiba J. Fatal Portal Vein Thrombosis Following Combination Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma: An Autopsy Case Report. *Clin J Gastroenterol.* 18(5): 945-952, Sep. 2025.
 40. Nagata S, Sawano M, Shouji Y, Oka M, Kurata S, Hiraoka K, Akiba J, Tanoue S. Primary Bone ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma Presented as a Giant Extraskelatal Mass With Coagulation Necrosis. *Radiol Case Rep.* 20(9): 4368-4372, Sep. 2025.
 41. Nakayama M, Zhang B, Kuromatsu R, Nakano M, Noda Y, Kawaguchi T, Li Q, Maekawa Y, Fujie MG, Sugano S. Real-time 3D US-CT fusion-based semi-automatic puncture robot system: clinical evaluation. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.* 20: 1817-1827, Sep. 2025
 42. Sato F, Ono T, Hiraki A, Oka T, Mitsunashi T, Naito M, Fukahori M, Sueyoshi S, Mizobe I, Seki M, Sato K, Kawaguchi T, Tanaka H, Kurita T, Chitose SI, Umeno H. Prognostic Value of the C-Reactive Protein-Albumin-Lymphocyte Index for Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Nivolumab. *Anticancer Res.* 45(9): 3993-4004, Sep. 2025.
 43. Hara S, Morita D, Shibata R, Yasui Y, Naito Y, Fukushima N, Kato S, Uesugi N, Abe Y, Masutani K. Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rapid Kidney Enlargement After Induction of Hemodialysis in a Patient With IgG4-Related Disease. *CEN Case Rep.* 14(4): 547-552, Oct. 2025.
 44. Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Moriyama E, Kawaguchi T. The Impact of Rifaximin on Hepatic Encephalopathy during Lenvatinib Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Splenorenal Shunt. *Internal Medicine.* in press, Oct. 2025
 45. Tham EKJ, Tan DJH, Danpanichkul P, Ng CH, Syn N, Koh B, Lim RYZ, Wijarnpreecha K, Teng MLP, Nah BKY, Sim BKL, Cheng X, Zhang Z, Mitra K, Nakamura T, Takahashi H, Loomba R, Zheng MH, Muthiah M, Huang DQ. The Global Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases in 2021. *Liver International.* 45: e70001, Oct. 2025
 46. Miyagi K, Fujimori K, Otsu Y, Kikuchi J, Miyahara T, Tanikawa K, Furuta T, Morioka M. Dural Marginal Zone B-Cell Lymphoma Presenting as a Non-Traumatic Acute Epidural Hematoma: A Case Report. *NMC Case Rep J.* 12: 415-420, Nov. 2025.
 47. Takaki Y, Umetsu S, Sugino Y, Yamashita T, Doi T, Imagawa K, Ito S, Mihara Y, Hayashi H,

- Inui A. Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor Gene Variants as a Cause of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A Case Report. *Hepatol Res.* 55(11): 1551-1556, Nov. 2025.
48. Hatanaka T, Shimose S, Ito T, Tani J, Tomonari T, Saeki I, Takeuchi Y, Sasaki K, Honma Y, Sasaki R, Yoshioka N, Naito T, Takeuchi M, Yasunaka T, Sakata M, Iwamoto H, Itano S, Kanayama Y, Shirono T, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Nishina S, Otsuka M, Kobara H, Takami T, Takayama T, Kawaguchi T, Kawashima H, Harada M, Miyaaki H, Kakizaki S; Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE-J) Study Group. Association of Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease With Clinical Outcomes of Durvalumab and Tremelimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Study. *Hepatology Research.* 55: 1642-1651, Dec. 2025
 49. Mitsuhashi T, Umeno H, Chitose SI, Kurita T, Furukawa K, Sato F, Sato K, Fukahori M, Ono T, Sueyoshi S, Hamakawa S. Phonosurgery for Vocal Fold Polyps: A Comprehensive Analysis of Multidimensional Voice Outcomes in 201 Cases and the Impact of Polyp Size. *Auris Nasus Larynx.* 52(6): 633-642, Dec. 2025.
 50. Miura S, Nakayama M, Xu K, Bo Z, Kuromatsu R, Nakano M, Noda Y, Kawaguchi T. Point cloud registration algorithm using liver vascular skeleton feature with computed tomography and ultrasonography image fusion. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.* 20: 2469-2478, Dec. 2025
 51. Nagata S, Nishimura H, Sawano M, Shouji Y, Katayama E, Shirahama T, Akiba J, Tanoue S. MR Imaging Findings of Superficial Acral Fibromyxoma: A Report of Two Cases With Histopathological Correlation. *Skeletal Radiol.* 54(12): 2817-2822, Dec. 2025.
 52. Tomonari T, Shimose S, Saeki I, Tani J, Honma Y, Ito T, Takeuchi M, Naito T, Takeuchi Y, Sasaki R, Sasaki K, Hatanaka T, Kakizaki S, Kanayama Y, Naganuma A, Tanabe N, Tanaka H, Kawano Y, Sato Y, Nishina S, Miyaaki H, Otsuka M, Kawashima H, Harada M, Kobara H, Takami T, Kawaguchi T, Takayama T; Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE – J) Study Group. A novel approach to evaluate the therapeutic efficacy of durvalumab and tremelimumab combination therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research.* 55: 1184-1192, Aug. 2025.
 53. Amano K, Sano T, Ide T, Nakano D, Tsutsumi T, Arinaga-Hino T, Kawaguchi M, Hirai S, Miyajima I, Torimura T, Kawaguchi T. The Effect of MAFLD on Hepatocarcinogenesis in HBeAg-negative Patients with Undetectable HBV-DNA under NA Therapy: A Multicenter Study. *Internal Medicine.* 64: 1133-1141, Apr. 2025.
 54. Lim RY, Koh B, Ng CH, Kulkarni AV, Liu K, Wijarnpreecha K, Kim BK, Muthiah MD, Lee SW, Zheng MH, Kawaguchi T, Takahashi H, Huang DQ; Liver Cancer Research Network. Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Survival in a Contemporary Asia-Pacific Cohort. *JAMA Network Open.* 8: e2520294, Jul. 2025.
 55. Ito T, Shimose S, Saeki I, Takeuchi Y, Tani J, Tomonari T, Sasaki R, Sasaki K, Kakizaki S, Hatanaka T, Iwamoto H, Tanabe N, Yamamoto T, Naganuma A, Shirono T, Kanayama Y, Miyaaki H, Nishina S, Takayama T, Kobara H, Otsuka M, Takami T, Kawaguchi T, Kawashima H; Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE-J) Study Group. Outcomes of Sequential Immune Checkpoint Inhibitor Retreatment After Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 41: 302-311, Jan. 2026
 56. Sasaki R, Shimose S, Saeki I, Ito T, Takeuchi Y, Tani J, Tomonari T, Sasaki K, Kakizaki S, Hatanaka T, Miuma S, Shirono T, Iwamoto H, Tanabe N, Yamamoto T, Kanayama Y, Naganuma A, Nishina S, Takayama T, Kobara H, Otsuka M, Kawashima H, Takami T, Kawaguchi T, Miyaaki H; Hepatology InVestigator Experts in Japan (HIVE-J) Study Group. Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Patients With Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh Class B. *Liver International.* 46: e70466, Jan. 2026

57. Terabe H, Sakaue T, Kawaguchi T, Saito K, Hara Y, Shimamatsu Y, Yoshimura S, Hirai S, Sasaki Y, So S, Takedatsu H, Okabe Y. The Usefulness of Short-Type Single Balloon Enteroscope for Successful Pancreato-Biliary Cannulation During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Roux-en-Y Gastrectomy: A Comparative Study With Short-Type Double-balloon Enteroscope. *DEN Open*. 6: e70285, Jan. 2026
58. Nakano M, Kawaguchi M, Kondo R, Akiba J, Kawaguchi T. A Case of Hypovascular Hepatic Lesion With Suspected Clonorchiasis. *Clin J Gastroenterol*. 19(1): 71-77, Feb. 2026.
59. Yamaguchi S, Tanaka T, Nagasu S, Fukahori M, Shimotsuura Y, Fujita F, Murotani K, Kawaguchi T, Miwa K. Nutritional indices are potentially important prognostic biomarkers before chemotherapy for non-specific subsets of cancer of unknown primary origin. *Molecular and Clinical Oncology*. 24(3): 19, Feb. 2026
60. Koga T, Zaizen Y, Suzuki H, Sugi S, Hozumi H, Sakamoto N, Suda T, Mukae H, Kusano H, Kawahara A, Akiba J, Kawaguchi T, Kaieda S, Hoshino T. Complement activation and M2-like macrophage accumulation in anti-MDA5 monoclonal antibody-induced hepatic injury in mice. *Frontiers in Immunology*. 17:1707202, Feb. 2026
61. Iwamoto H, Shimose S, Koga H, Kawaguchi T. Strategic drug sequencing in hepatocellular carcinoma in the era of chemo-diversity: maximizing the therapeutic benefit of lenvatinib. *Journal of Liver Cancer*. 26(1): 83-92, Mar. 2026
62. Lightfoot M, Dorayappan KDP, Vudatha V, Chakrapani LN, Das P, Yu L, Hisey C, Sakaue T, Muthusamy T, Panneerselvam P, Backes F, Cosgrove C, Hansford D, Cohn DE, O'Malley DM, Gogna R, Selvendiran K. Serum Extracellular Vesicle Protein Signatures Associated with Early-Stage High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Cells*. 15(8): 706, Apr. 2026
63. Mukasa M, Fukunaga S, Nakane T, Cho T, Minami S, Tanaka H, Ohzono D, Yoshio T, Watanabe Y, Nakano D, Tsutsumi T, Araki T, Morita T, Torimura T, Nouno R, Emori K, Takedatsu H, Kawaguchi T. MetALD Was an Independent Risk Factor for the Recurrence of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Endoscopic Resection: A Multicenter Cohort Study Using Directed Acyclic Graphs. *Hepatology Research*. 56: 467-477, Apr. 2026.
64. Tang NSY, Tham EKJ, Syn N, Liu K, Chen G, Kim BK, Muthiah M, Kawaguchi T, Morishita A, Lee SW, Wijarnpreecha K, Takahashi H, Huang DQ; International Liver Cancer Consortium. Evaluation of Factors Affecting Alpha Fetoprotein Levels in Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Large Multicenter Cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. in press, Apr. 2026.
65. Tsutsumi T, Tang NSY, Ng CH, Suzuki H, Syn NL, Sasikumar NA, Ho GJK, Chua D, Tioh JK, Pramotedham T, Vigneshwaran S, Low PJS, Moon JH, Young DY, Wong VW, Zheng MH, Le Roux CW, Schattenberg JM, Huang WT, Kendall TJ, Fallowfield JA, Chen VL, Takahashi H, Rinella ME, Siddiqui MS, Nouredin M, Sanyal AJ, Muthiah MD, Kawaguchi T. Comparative efficacy of phase 2- 3 therapies for non-cirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: An updated network meta-analysis. *Med*. 7:101077, May 2026
66. Moon AM, Yanagihara TK, Dawson LA, Yu JI, Lawrence TS, Kim TH, Yan M, Iwata H, Nabavizadeh N, Apisarnthanarax S, Dunne EM, Lock MI, Chuong MD, Chiang CL, Scorsetti M, Katoh N, Sioshansi S, Numata K, Liu HY, Iwamoto H, Wakatsuki M, Chen Y, Pollom EL, Gkika E, Jabbour SK, Munoz-Schuffenegger P, Dutta D, Hajj C, Ueno M, Hallemeier CL, Feldman AM, Méndez Romero A, Tan X, Molla M, Tepper JE, Torres F, Reig M; EBRT Collaboration Group. Overall Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With External Beam Radiation Therapy: Individual Patient Data Outcomes From a Multinational Cohort. *Journal of Clinical Oncology*. in press May 2026.
67. Chee D, Ong CEY, Tan DJ, Schattenberg JM, Ioannou GN, Huang DQ; HCC Policy Study Group (Kawaguchi T) . Global Health Policies for Hepatocellular Carcinoma: A Cross-Sectional Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 24: 1464-1466, May 2026.

分子標的部門：Molecular Targeting Therapeutics Division

スタッフ

中村剛之

部門長：主藤朝也

教授：永田見生

鹿毛政義

大島孝一

桑野信彦

小野眞弓

松本博行

藤田文彦

平岡弘二

長藤宏司

星野友昭

田上秀一

津田尚武

三好寛明

坂田清彦

藤本公則

唐 宇飛

久下 亨

中村英夫

内山雄介

小金丸雅道

准教授：宮城尚久

東南辰幸

倉田精二

長田周治

東 公一

西尾 真

濱田哲矢

草野弘宣

角 明子

講師：寺田貴武

古田拓也

Staff Roster

Division chief:

moya Sudo

Profess

To

o

r

:

K

e

n

s

e

i

N

a

g

a

t

a

M

a

s

a

y

o

s

h

i

K

a

g

e

K

o

i

chi Ohshima

Michihiko Kuwano

Mayumi Ono

Hiroyuki Matsumoto

Fumihiko Fujita

Koji Hiraoka

Koji Nagafuji

Tomoaki Hoshino

Shuichi Tanoue

Naotake Tsuda

Hiroaki Miyoshi

Kiyohiko Sakata

Kiminori Fujimoto

Uhi Toh

Toru Hisaka

Hideo Nakamura

Yusuke Uchiyama

Masamichi Koganemaru

Associate Professor: Naohisa Miyagi

Tatsuyuki Tonan

Seiji Kurata

Shuji Nagata

Kouichi Azuma

Shin Nishio

Tetsuya Hamada

Hironori Kusano

Akiko Sumi

Atsumu Terada

Takuya Furuta

Takayuki Nakamura

松田光太郎
久原麻子

Kotaro Matsuda
Asako Kuhara

助 教：藤吉健司
菊池麻亜子
島村 智
田中 優
原田世衣子
川本祐輔
執行ひろな
久田かほり
高木健太
高松正行
佐々木亨
外山研介
野村頼子
佐々木晋
菅野裕樹
橋本和晃
津留悠壽
勝田隆博
田崎和人
那須洋紀
吉満輝行
葉 高杉
朴 鐘明
田崎慎吾
浦郷康平
清家崇史
山川理子
音琴哲也
河原明彦
安倍秀幸
小澤秀俊
近末智雅

Assistant Professor: Kenji Fujiyoshi
Maako Kikuchi
Satoshi Shimamura
Yu Tanaka
Seiko Harada
Yusuke Kawamoto
Hirona Shigyo
Kahori Hisada
Kenta Takaki
Masayuki Takamatsu
Toru Sasaki
Kensuke Toyama
Yoriko Nomura
Shin Sasaki
Hiroki Kanno
Kazuaki Hashimoto
Hirotoshi Tsuru
Takahiro Katsuda
Kazuto Tasaki
Hiroki Nasu
Teruyuki Yoshimitsu
Takasugi Yo
Jongmyung Park
Shingo Tasaki
Kohei Urago
Takafumi Seike
Riko Yamakawa
Tetsuya Negoto
Akihiko Kawahara
Hideyuki Abe
Hidetoshi Ozawa
Tomonori Chikasue

大学院生：中田路子
吉武秀展
山田空明

中村彩乃

Graduate Student:

Nakamura

Michiko Nakata

H
i
d
e
n
o
b
u

Y
o
s
h
i
t
a
k
e

H
i
r
o
a
k
i

Y
a
m
a
d
a

A
y
a
n
o

大作明広
松嶋俊太郎
渡邊秀隆
奥 裕美
樋脇 遥

Akihiro Daisaku
Shuntaro Matsushima
Hidetaka Watanabe
Hiromi Oku
Haruka Hiwaki

研究助手：増成 泉

Assistant:

Izumi Masunari



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座講師
2021年 久留米大学医学部外科学講座准教授
2023年 久留米大学先端癌治療研究センター准教授
2024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



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講座主任教授
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
2026年 久留米大学顧問



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



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講座主任教授
2023年 久留米大学名誉教授
2023年 久留米大学先端癌治療研究センター客員教授



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・トランスレーショナルリサーチセンター長
 2023年 聖マリア研究センター 基礎医学研究ユニット主務研究員



小野 眞弓
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-Planck 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
 2020年 聖マリア学院大学大学院看護学研究科創薬腫瘍科学研究部門教授
 2023年 聖マリア研究センター 基礎医学研究ユニット主務研究員



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科教授
 2014年 久留米大学学長直属疾患プロテオミクス遺伝子治療研究室特命教授



藤田 文彦
Fumihiko Fujita

1995年 長崎大学医学部卒業 2001
 年 Cedars-Sinai Medical Center 2017
 年 久留米大学医学部入局
 2023年 久留米大学医学部外科学講座主任教授



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科学講座准教授
2022年 久留米大学医学部整形外科科学講座主任教授



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



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



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
2024年 久留米大学医学部放射線医学講座主任教授



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 The Texas University of MD Anderson Cancer Center 留学
2021年 久留米大学医学部産婦人科学講座准教授
2023年 久留米大学医学部産婦人科学講座主任教授



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
2024年 久留米大学病理学講座主任教授



坂田 清彦
Kiyohiko Sakata

1998年 久留米大学医学部卒業
2002年 久留米大学大学院医学研究科修了
2008年 久留米大学医学部脳神経外科学講座講師
2022年 久留米大学医学部脳神経外科学講座准教授
2026年 久留米大学医学部脳神経外科学講座主任教授



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講座准教授
2020年 久留米大学医学部外科学講座教授



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講座教授



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 久留米大学医学部脳神経外科学講座准教授
2022年 久留米大学医学部脳神経外科学講座脳腫瘍治療学教授



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
2023年 久留米大学医学部放射線医学講座教授



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
2026年 久留米大学医学部放射線医学講座教授



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 久留米大学医学部脳神経外科学講座准教授



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



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



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
2023年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



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
原病内科部門准教授



西尾 真
Shin Nishio

1998年 久留米大学医学部卒業
2005年 国立がんセンター中央病院国内留学
2013年 The Texas University of MD Anderson Cancer
Center 留学
2018年 久留米大学医学部産婦人科学講座講師
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講座助教
2013年 久留米大学医学部整形外科学講座講師
2022年 久留米大学医学部整形外科学講座准教授



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
2023年 久留米大学医学部病理学講座准教授
2024年 病理診断科・病理部部长



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
2026年 久留米大学医学部放射線医学講座准教授



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講座助教
2023年 久留米大学医学部産婦人科学講座講師



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
2023年 久留米大学医学部病理学講座講師



中村 剛之 Takayuki
Nakamura

2009年 久留米大学医学部卒業
2011年 久留米大学医学部内科学講座 血液・腫瘍内科
部門助教
2020年 久留米大学大学院医学研究科修了
2024年 久留米大学医学部内科学講座 血液・腫瘍内科
部門講師



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講座助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科修了
2026年 久留米大学医学部整形外科学講座講師



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
2026年 久留米大学医学部放射線医学講座講師



藤吉 健司
Kenji Fujiyoshi

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
2015年 埼玉県立がんセンター留学
2018年 Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical
School (米国) 留学



菊池 麻亜子
Maako Kikuchi

2014年 久留米大学医学部卒業
2016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学講座助教



田中 優
Yu Tanaka

2015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



原田 世衣子
Seiko Harada

2015年 大阪医科大学医学部卒業
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

執行 ひろな
Hirona Shigyo

2016年 熊本大学医学部卒業
2018年 久留米大学医学部外科学講座助教



久田 かほり
Kahori Hisada

2018年 愛知医科大学医学部卒業
2020年 久留米大学医学部外科学講座助教

高木 健太
Kenta Takaki

2018年 久留米大学医学部卒業
2020年 久留米大学医学部外科学講座助教



高松 正行
Masayuki Takamatsu

2019年 久留米大学医学部卒業
2021年 久留米大学医学部外科学講座助教



佐々木 亨
Toru Sasaki

2020年 久留米大学医学部卒業
2022年 久留米大学医学部外科学講座助教



外山 研介
Kensuke Toyama

2002年 久留米大学医学部卒業
2003年 熊本大学医学部附属病院循環器内科医員
2012年 独立行政法人日本学術振興会、特別研究員DC2&PD
2013年 熊本大学大学院医学教育部博士課程修了（医学専攻）、生体機能薬理学
2014年 スタンフォード大学医学部、循環器科、博士研究員
2018年 愛媛大学大学院医学系研究科、薬理学、助教
2023年 愛媛大学大学院医学系研究科、薬理学、特任講師
2023年 株式会社 Walkable Future、代表取締役 社長
2024年 久留米大学医学部外科学講座助教



野村 頼子
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



橋本 和晃 Kazuaki
Hashimoto

2013年 北海道大学医学部卒業
2017年 久留米大学医学部外科学講座助教



津留 悠壽
Hiroto Tsuru

2018年 久留米大学医学部卒業
2020年 久留米大学医学部外科学講座助教



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



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



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講座助教
2023年 久留米大学大学院医学研究科修了



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
2022年 がん研究会有明病院国内留学



葉 高杉
Takasugi Yo

2010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



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



田崎 慎吾
Shingo Tasaki

2012年 久留米大学医学部卒業
2014年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



浦郷 康平
Kohei Urago

2013年 広島大学医学部卒業
2015年 国立病院機構小倉医療センター産婦人科
2023年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



清家 崇史
Takafumi Seike

2017年 山口大学医学部卒業
2019年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



山川 理子 Riko
Yamakawa

2017年 久留米大学医学部卒業
2019年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教



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講座助教
2022年 久留米大学大学院医学研究科修了



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）



安倍 秀幸
Hideyuki Abe

1996年 久留米大学医学部附属臨床検査専門学校卒業
1996年 久留米大学病院病理部勤務
2015年 博士（医学）



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
2005年 ダナ・ファーマーがん研究所 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



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



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講座助教
2018年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



吉武 秀展
Hidenobu Yoshitake

2013年 久留米大学医学部卒業
2015年 久留米大学医学部脳神経外科講座助教
2021年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学
2025年 がん研究会がん研究所実験病理部国内留学



山田 空明
Hiroaki Yamada

2016年 久留米大学医学部卒業
2018年 久留米大学医学部産婦人科学講座助教
2024年 名古屋大学大学院医学研究科国内留学



中村 彩乃 Ayano
Nakamura

2017年 長崎大学医学部卒業
2019年 久留米大学医学部外科学講座助教
2024年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学

大作 明広
Akihiro Daisaku

2017年 鹿児島大学医学部医学科卒業
2019年 久留米大学医学部整形外科学講座助教
2026年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



松嶋 俊太郎
Shuntaro Matsushima

2018年 久留米大学医学部卒業
2020年 久留米大学医学部外科学講座助教
2022年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



渡邊 秀隆
Hidetaka Watanabe

2018年 久留米大学医学部卒業
2021年 久留米大学医学部外科学講座助教
2022年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



奥 裕美
Hiromi Oku

2020年 建陽大学医学部卒業
2024年 久留米大学医学部外科学講座助教
2025年 久留米大学大学院医学研究科博士課程入学



樋脇 遥
Haruka Hiwaki

2022年 大分大学医学部卒業
2024年 久留米大学医学部外科学講座助教
2025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

分部門長：主藤朝也

先端がん研究治療センター分子標的部門は10科（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）で構成されています。

従来、このグループは同じ形態を維持されてきましたが、今後の分子標的部門は再編が考慮されています。昨今の国立大学を含めた大学病院は、経営上危機的な状況に晒されています。コロナウイルスの蔓延が去り、経済行動は再開されましたが医療機関への補助金などは大幅に減額され、9割の医療機関は赤字経営に陥りました。また、外科系の人材減少が現在格段に進んでいます。この2つの大きな潮流により、多くの資金を投入し、マンパワーを必要とする研究活動の継続は困難を極めています。

このような状況の中、分子標的部門の今後のあり方も議題に上がり、現在の研究形態とその内容についても変革を迫られています。一方で、昨年も話題に挙げましたが、がんの治療方針を模索するために臨床導入された包括的ゲノムプロファイリング検査（comprehensive genome profiling test : CGP test）の症例数は一定数実施されており、多くの癌種においてデータ蓄積が行われています。

臨床とは一線を画す独創的な研究も重要ではありますが、CGP test から生み出される多くの遺伝子バリエーションデータは、地域における悪性疾患の生物分子学的特徴を知る上で大きな知見であり、今後地域医療を最適化に導くための一つの重要なリソースであると確信しています。そのため分子標的部門では、CGP test から得られるバリエーションデータを基盤として、生物学的マーカーの抽出、機能解析、さらには新たな治療標的探索を重点課題とし、限られた研究資源と人材をより効果的に配分する新たな研究体制への転換を進めています。

Division of Molecular Targeted Therapy

Tomoya Sudo, Division Chief

The Division of Molecular Targeted Therapy within the Advanced Cancer Research and Treatment Center is composed of ten departments: the Respiratory, Neurology, and Rheumatology/Internal Medicine Group;

Gastrointestinal Surgery Group; Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Group; Gynecology Group; Neurosurgery Group; Orthopedic Surgery Group; Radiology Group; Hematology and Medical Oncology Group; Pathology Group; and the Hospital Pathology Group.

While this structure has been in place for some years, reorganization of the Division is currently underway.

In recent years, university hospitals in Japan, including national universities, have been facing a severe financial crisis. Although economic activities have resumed following the COVID-19 pandemic, subsidies to medical institutions have been substantially reduced, resulting in approximately 90% of healthcare facilities operating at a deficit. In addition, there has been a marked decline in the number of surgeons. These two major trends have made it extremely difficult to sustain research activities that require substantial funding and manpower.

Under these circumstances, the future direction of the Division of Molecular Targeted Therapy has become an important issue. Meanwhile, as highlighted last year, the number of cases undergoing the comprehensive genome profiling (CGP) test—introduced into clinical practice to guide cancer treatment strategies—has steadily increased, leading to the accumulation of data across a wide range of cancer types.

While innovative research that is distinct from clinical practice remains important, the vast amount of genetic variant data generated from CGP testing can provide critical insights into the biomolecular characteristics of malignant diseases within the region. We are convinced that this represents an important resource for optimizing regional healthcare in the future. Accordingly, the Division of Molecular Targeted Therapy is shifting toward a new research framework that prioritizes the extraction of biological markers, functional analyses, and the identification of novel therapeutic targets based on CGP-derived variant data, in order to enable more efficient allocation of limited research resources and personnel.

研究活動

外科学グループ

進行結腸直腸癌での**TMB**値に化学療法暴露が影響を及ぼす

主研究者：主藤朝也、長主祥子、田中俊光、藤吉健司、川本祐輔、島村 智、
福田純也、菊池麻亜子、執行ひろな、合志健一、仕垣隆浩、吉田直裕、
吉田武史、三輪啓介、古賀浩徳、藤田文彦

目的：マイクロサテライト安定性（MSS）結腸直腸癌において腫瘍遺伝子変異量が高く（TMB high）なる要因として、特定の遺伝子バリエーションの有無が影響を与えることは、知られている。しかし、腫瘍にもたらされる環境的要因がTMB にあたえる影響については、あまり解析が進んでいない。本研究では進行再発結腸直腸癌でCGP 検査を受けた症例において、臨床環境的因子および個々の症例がもつ遺伝子バリエーションとTMB status との関係性を解析し、TMB status に影響を及ぼしうる因子および遺伝子バリエーションについて明らかにする。

対象と方法：進行再発colorectal cancer で加療中にCGP test を受けた88 例を対象とし、検査データであるxml ファイルよりデータ抽出を行った。Reference症例は、cBioPortal に登録されている1,113 症例のCRC_MSK_2017 データをダウンロードし、MSS 大腸癌であった症例データ701 例を抽出、以下の解析に使用した。同データを元にOncoprint解析、Correlation 解析、SNV 解析を実施。さらに、TMB と臨床病理学的因子、環境因子、それぞれの症例の遺伝子バリエーションとの間でTMB に関与する因子の抽出を施行した。

結果：腫瘍に対して行われた化学療法のレジメ数は統計学的に優位にTMB high と相関し、レジメ数が多い程TMB high 症例が多く認められた。その他の要因としてアルコール摂取の頻度、喫煙の頻度、特定の化学療法薬剤とTMB の間には統計学的な関連は認められなかった。海外の報告でTMB に影響を与える遺伝子にPOLE、POLD がある。この二つの遺伝子のバリエーションもこの解析で認められたが、すべて非病的バリエーションであり、TMB 値上昇とは関連していなかった。上位3つの遺伝子（APT、TP53、KRAS）遺伝子バリエーションは共通していたが、頻度については当解析のコホートの方が多く認められた。

結論：MSS だがTMB 値の高い結腸直腸癌でみられるTMB high は特定の高度遺伝子変異メカニズムによるものよりも治療関連のTMB high の影響を反映している可能性があり、治療歴を考慮に入れる必要があることが明らかになった。

Impact of Chemotherapy Exposure on Tumor Mutation Burden in Advanced

Colorectal Cancer

Purpose

The determinants of tumor mutation burden (TMB) in microsatellite-stable (MSS) colorectal cancer (CRC) remain unclear. This study examined the impact of clinical, environmental, and genomic factors on TMB

in advanced CRC using comprehensive genomic profiling (CGP).

Materials and Methods

Eighty-eight patients with advanced or recurrent CRC who underwent CGP were analyzed and compared with 701 MSS CRC cases from a public dataset. Associations between TMB and clinicopathological, environmental, and genomic factors were evaluated.

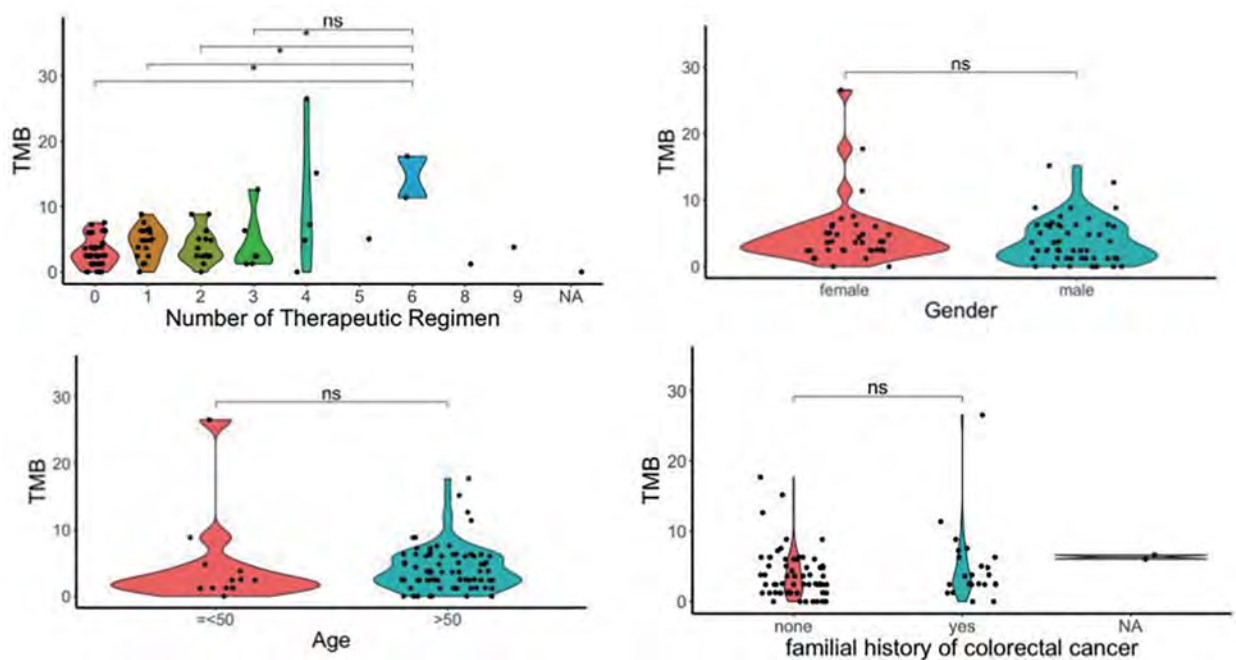
Results

The number of prior chemotherapy regimens showed a significant association with higher TMB. No associations were observed between TMB and alcohol use, smoking history, or specific chemotherapeutic classes. Although variants in *POLE* or *POLD1* were detected, all were non-pathogenic and were not linked to elevated TMB. The top three most frequent genes were consistent with those in the public dataset, although variant frequencies were higher in this cohort.

Conclusion

In MSS TMB-high CRC, elevated TMB may reflect cumulative treatment-related effects rather than intrinsic hypermutagenic mechanisms, highlighting the need to interpret TMB in the context of therapeutic history.

TMB 値に対して影響を及ぼし得る因子との解析



当院での転移・再発乳癌患者に対するがん遺伝子パネル検査の現状

主研究者：松嶋俊太郎、唐 宇飛

背景：2019 年より Foundation One 等のがん遺伝子パネル検査（CGP）が保険収載され、標準治療のない患者や標準治療の終了した患者に対する新たな治療戦略となった。がんゲノム医療拠点病院として当院でも転移・再発乳癌患者に対して CGP を行ってきたが、これまでのデータを解析し、公開データベースと比較検討した。

方法・目的：2019 年から 2023 年にかけて当院で CGP を受けた 42 名の転移・再発乳癌患者に対して遺伝子変異の解析を行った。さらに当院での CGP データと公開された CGP データと比較することにより、当地域における転移・再発乳癌患者の遺伝子変異の形態や特徴について探索的な研究を行った。

結果：乳癌のサブタイプは Luminal B, Luminal A, Triple negative, HER2 の順に多かった。全遺伝子変異の内、およそ 60% が単塩基変異であった。遺伝子変異の上位 2 つは TP53 と PIK3CA であり、次いで NOTCH1, ROS1, DNMT3A であった。上位 2 つの遺伝子変異以外の変位型式は公開されたデータと全く異なっていた。TP53 と PTEN の遺伝子変異頻度は周知のデータと比較して著明に高値であり、変異を認める遺伝子座も公開データと異なっていた。NOTCH1 においてホットスポットと考えられる変異遺伝子座が確認された。いくつかの遺伝子変異は同時に起こっていると考えられた。

結論：当院の医療圏における乳癌患者の遺伝子変異は公開データとの差異が認められており、転移・再発乳癌患者における遺伝子変異の地域性などの特徴を捉える手掛かりとなる可能性が示唆され、更なる研究を続け、情報を蓄積していく必要がある。

Current state of cancer gene panel testing for patients with metastatic and recurrent breast cancer at Kurume University Hospital

Background : The clinical use of cancer gene panel (CGP) tests such as Foundation One[®] has been covered by the social insurance system in Japan since 2019. CGP has the potential to refine therapeutic strategies for patients with refractory metastatic cancer who have completed standard treatment, and guide clinical decisions tailored to the molecular profile of the tumor. We analyzed the CGP data from patients with metastatic and recurrent breast cancer (mrBC) in our hospital and compared it with public databases.

Methods : We analyzed gene mutations in 42 patients with refractory mrBC who underwent CGP from 2019 to 2023 and conducted exploratory research on the morphology and characteristics of each gene mutation in these mrBC patients by comparing the CGP data at our hospital with published CGP data.

Results : The biological subtypes of mrBC patients in this study included 8 Luminal A, 21 Luminal B, 9 Triple negative, and 4 HER2. Approximately 60% of all gene mutations were single nucleotide variant (SNV). The two most frequent gene mutations were TP53 and PIK3CA, followed by NOTCH1, ROS1,

and DNMT3A. Apart from the top two gene mutations, the others were quite different from those in the published data. The frequency of gene mutations in TP53 and PTEN was significantly higher, and the gene loci where mutations were observed were also different from those in the published data. A unique mutant locus that is thought to be a hotspot was identified in NOTCH1. These findings suggest that several gene mutations may occur simultaneously.

Conclusion : Our results indicated that the gene variant alteration of patients with mrBC in our medical care area may differ from the published data and may reflect regional characteristics of gene mutations.

乳頭温存乳房全切除術（NSM）術後の乳癌患者における乳房再建が生活の質（QOL）に与える影響

主研究者：渡邊秀隆、唐 宇飛

背景：乳癌患者における乳頭温存乳房全切除術（NSM）術後の術後満足度および生活の質（QOL）を評価するため、BREAST-Q 質問票を用いたコホート研究を実施した。

対象と方法：本研究では後ろ向きコホート研究として、2016 年12 月から2022 年12 月までに NSM を施行された74 名を対象とした。このうち43 名はティッシュエキスパンダーまたはシリコンインプラントによる一期的乳房再建を受けていた（BR 群）、31 例は術後に乳房再建を実施しなかった（NBR 群）。BREAST-Q のアンケート調査を用いて、患者報告による結果を評価し、術後満足度およびQOL を解析した。さらに、術前乳房容積に基づくサブグループ解析も実施した。

結果：BR 群とNBR 群の間で、術後全体の満足度およびQOL に統計学的有意差は認められなかった。しかし、NBR 群においては、術前乳房容積が小さい患者が、中等度の容積の患者と比較して、Psychosocial well-being と Sexual well-being のドメインにおける高いBREAST-Q スコアを示した。

結論：乳房再建を実施できなかったNSM 術後患者においても、乳房再建を施したNSM 術後と同等の患者満足度およびQOL が得られる可能性が示唆された。さらに、乳房再建を実施できなかった患者の集団においては、術前乳房容積が小さい患者ほど、Psychosocial well-being および Sexual well-being のドメインにおいてより良好な満足度が得られる可能性がある。これらの結果は、術前乳房特性および患者の希望に基づき、各患者に最適化した手術方針の提案と意思決定の重要性を支持するものである。

Impact of breast reconstruction on quality of life in breast cancer patients following nipple-sparing mastectomy

Introduction: We conducted a cohort study to assess the postoperative satisfaction and quality of life (QOL) in patients with breast cancer who underwent nipple sparing mastectomy (NSM) with or without breast reconstruction, using the BREAST-Q questionnaire.

Material and Methods: This retrospective cohort study included 74 patients who underwent NSM between December 2016 and December 2022. Of these, 43 underwent immediate reconstruction with either a tissue expander or silicone implant (BR group), while 31 declined further reconstructive procedures (NBR group). Patient-reported outcomes were assessed using the BREAST-Q questionnaire, focusing on postoperative satisfaction and QOL. Subgroup analysis was performed based on preoperative breast volume.

Results: There was no statistically significant difference in overall postoperative satisfaction or QOL between the BR and NBR groups. However, within the NBR group, patients with smaller preoperative breast volumes reported higher BREAST-Q scores in domains such as psychosocial well-being and sexual well-being, compared to those with intermediate volumes.

Conclusion: NSM without reconstruction may achieve patient satisfaction and QOL outcomes comparable to NSM with reconstruction. Furthermore, among patients forgoing reconstruction, those with smaller preoperative breast volumes may experience enhanced psychosocial and aesthetic satisfaction compared to patients with intermediate volumes. These findings support the importance of individualized surgical decision-making based on preoperative breast characteristics and patient preferences.

5年以降に再発した**ER**陽性**HER2**陰性乳がん患者の遺伝子学的検討

主研究者：中村彩乃、唐 宇飛

背景：乳がんは他の固形癌と比較して5年以降の再発が多いとされている。中でも**HER2**タイプやトリプルネガティブ乳癌と比較して**ER**陽性**HER2**陰性乳がんでは晩期再発が多いとされており、その臨床学的因子や遺伝学的因子に関してはまだ明らかになっていない。

対象と方法：2019年から2026年5月までに当院で包括的ゲノムプロファイリング検査を受けた51名の患者を対象とした。**ER**陽性**HER2**陰性かつステージⅠからⅢC期の症例で治療開始5年以上経過して再発を認めた13例を対象群、5年以内に再発を認めた14例をコントロール群として割付し、その臨床学的背景や遺伝学的特徴に関して既存データを用いて後方視的に研究を行った。

結果：年齢中央値は対象群で54歳、コントロール群で50.5歳であった。再発までの期間の平均は対象群で8年11カ月、コントロール群で2年9カ月であった。また、遺伝子変異の上位2つは対象群では**PIK3CA**（46%）と**TP53**（23%）であり、中でも**PIK3CA**（E545K, H1047, E525K）をホットスポットとする症例が目立った。対してコントロール群では**PTEN**（35%）、**PIK3CA**（28%）、**ESR1**（21%）が検出された。

まとめ：**PIK3CA**の検出は両群で認められたが、E545K, H1047, E525Kなどのホットスポッ

トにおいて差がある可能性が示唆された。

Genomic characteristics of ER+HER2- breast cancer patients who experienced recurrence after 5 years

Background: Compared to other solid tumors, breast cancer can exhibit recurrence even five years after treatment. In particular, ER+HER2- breast cancer is known to have a higher incidence of late recurrence compared to HER2+ and TNBC types. However, the clinical and genomic characteristics associated with late recurrence remain unclear, and various studies are currently underway to elucidate these characteristics.

Patients: We retrospectively analyzed existing data from fifty-one patients who underwent comprehensive genomic profiling (CGP) testing at our hospital from 2019 through March, 2026. Patients with ER+HER2-, clinical stage I-IIIc breast cancer were divided into two groups: a study group consisting of 13 patients who experienced recurrence more than 5 years after initiation of treatment, and a control group consisting of 14 patients who experienced recurrence within 5 years.

Result: The median age was 54 years in the study group and 50.5 years in the control group. The mean time to recurrence was 8 years and 11 months in the study group, and 2 years and 9 months in the control group. The two most common gene mutations in the study group were PIK3CA (46%) and TP53 (23%), with hotspot mutations such as PIK3CA (E545K, H1047, E525K) being particularly prominent. The control group showed mutations in PTEN (35%), PIK3CA (28%) and ESR1 (21%).

Conclusion: PIK3CA mutation was observed in both groups; however, differences in hotspots such as E545K, H1047, E525K between the two groups were suggested.

膵神経内分泌腫瘍における肝転移因子の臨床病理学的検討

主研究者：橋本和晃、久下 亨、宮崎大貴、菅野裕樹、緑川隆太、新井相一郎、
福富章悟、赤司昌謙、後藤祐一、酒井久宗

【背景・目的】

2019 年 WHO 分類では、膵神経内分泌腫瘍（PNEN: Pancreatic neuroendocrine neoplasm）は腫瘍の分化度や増殖能に基づいて grade 分類されており、NEN Grade 1/2（G1/2）は比較的予後良好とされる。しかしながら NEN G1/2 と診断されても、予後不良な転帰を辿る症例が散見される。PNEN の予後因子として、肝転移が重要視されているが、肝転移をきたす機序に関しては未だ明確でない。よって今回肝転移に関連する因子を臨床病理学的に評価した。肝転移高リスク群の選定により、術後サーベイランスや補助療法などに寄与する事を目的とした。

【対象・方法】

当院で2006年1月～2021年12月までに膵切除が施行され、術後病理検査でPNENと診断された

51例を対象とした。対象群の臨床データを収集し、肝転移の有無で2 群化した。両群の摘出

全割標本をHE染色、脈管侵襲を評価するためEVG、D2-40での免疫染色、血管増殖因子を評価するためHIF-1 α 、CD34での免疫染色を行った。各因子に関して統計学的に評価した。

【結果】

症例の内訳は、G1:34例、G2:11例、G3:1例、神経内分泌癌:3例、mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN):2例であった。肝転移を認めた症例は12例(G1:3例、G2:3例、G3:1例、NEC:3例、MiNEN 2例)であった。肝転移群の中で、静脈侵襲を認めた症例が9例、リンパ管侵襲を認めた症例が6例であった。肝転移と静脈侵襲、リンパ管侵襲に相関を認め、Firth ロジスティック回帰多変量解析では、静脈侵襲(P=0.0156, オッズ比 13.848)が肝転移の独立した危険因子であった。現在HIF-1 α 、CD34との相関関係を解析中である。

【結語】

静脈侵襲の有無が肝転移の独立したリスク因子であった。WHO分類でgradeの低い症例は一般的に予後良好であるが、静脈侵襲を認める症例は肝転移リスクが高く、十分な術後followが必要と考える。

Clinicopathological analysis of the factors associated with liver metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors

[Background]

In the 2019 WHO classification system, pancreatic neuroendocrine neoplasm (PNEN) is graded into Grade 1/2/3 (G1/2/3) and neuroendocrine carcinoma is graded based on the degree of tumor differentiation and proliferation. NEN G1/2 is generally considered to have a relatively good prognosis. However, some cases diagnosed with NEN G1/2 demonstrate a poor prognosis. Though liver metastasis is considered to be a prognostic factor of PNEN, the mechanism of liver metastasis remains unclear. Therefore, the present study aimed to evaluate the factors associated with liver metastasis in PNEN.

[Materials and Methods]

The study consisted of 51 patients in whom pancreatic resection was performed at our institute between January 2006 and December 2021. All cases were pathologically diagnosed as PNEN based on the resected specimens. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of liver metastasis. All specimens were evaluated using HE staining, EVG, D 2- 40, HIF- 1 α and CD 34 immunohistochemical staining. We analyzed the clinicopathological factors related to liver metastasis.

[Results]

The number of cases in each group were as follows; G 1: 34 cases, G 2: 11 cases, G 3: 1 case, neuroendocrine carcinoma: 3 cases, and mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN): 2 cases. Twelve patients developed liver metastasis (G1: 3 cases, G2: 3 cases, G3: 1 case, NEC: 3 cases, and

MiNEN: 2 cases). Of the patients with liver metastasis, 9 patients showed venous invasion and 6 patients showed lymphatic invasion. A correlation was found between liver metastasis and venous invasion and

lymphatic invasion, and Firth logistic regression multivariate analysis showed that venous invasion ($P=0.0156$, odds ratio 13.848) was an independent risk factor for liver metastasis. We are now in the process of analyzing the correlation between liver metastasis and HIF-1 α and CD34, which are angiogenic factors.

[Conclusion]

The presence of venous invasion was an independent risk factor for liver metastasis. Such cases might have higher risk of liver metastasis, and require appropriate postoperative follow-up.

整形外科学グループ

運動療法はがん骨転移の増悪抑制に寄与するか

主研究者：平岡弘二、二見俊人、橋田竜騎、濱田哲矢、大作明広

筋肉は運動負荷により種々のマイオカイン、miRNA を産生することが報告されている。近年は、がん患者においても運動は生命予後に良い影響をもたらすことが多くの研究で明らかになってきた。しかし運動器に障害が発生する骨転移に関しては、運動を実施することが難しいことが多い。今回、マウス肺がん骨転移モデルにおいて、有酸素運動、レジスタンス運動による予後への影響と関与するマイオカイン、miRNA を測定し、臨床における骨転移症例の運動療法による予後延長と根拠を明らかにする。「材料と方法」吸入麻酔下、4-5 週齢のBALB/c nu/nu 雌ヌードマウスの脛骨に 1×10^5 個の肺がん細胞（HARA-B cells）を注入した。マウスの自発運動量測定には、シンファクトリー社の赤外線ビームセンサー型運動量測定装置を使用し運動量を評価した。非骨転移群、骨転移非運動群、骨転移運動群の3群間で比較した。4週で採血および組織採取とし、脛骨から腫瘍組織を採取した。血液検体では、血清RNA を電気泳動ベースで確認し、rRNA ピーク（18S/28S）や高分子RNA シグナルの有無から品質を評価し、関連miRNA の発現とマイオカインの発現を評価し、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis にて役割を確認する予定である。形成された腫瘍の大きさ、重さを測定し、運動が与える影響を確認する。さらに骨転移モデル期間を決めず飼育し、運動の有無による予後比較を行う。

Does exercise therapy help prevent the progression of bone metastases ?

It has been reported that muscles produce various myokines and miRNAs in response to exercise. In recent years, numerous studies have demonstrated that exercise has a positive impact on survival outcomes in cancer patients. However, exercise is often difficult to perform in cases of bone metastases that cause musculoskeletal impairment. In this study, we measured the effects of aerobic and resistance exercise on survival outcomes in a mouse model of lung cancer bone metastasis, as well as the myokines and miRNAs involved, to clarify the basis for extending survival through exercise therapy in clinical cases of bone metastasis.

Materials and Methods: Under inhalation anesthesia, 1×10^5 lung cancer cells (HARA-B cells) were injected into the tibia of 4–5-week-old female BALB/c nu/nu nude mice. Spontaneous physical activity was measured using an infrared beam sensor-based activity monitor from Synfactory Co., Ltd. Comparisons were made among three groups: the non-bone metastasis group, the bone metastasis non-

exercise group, and the bone metastasis exercise group. Blood samples and tissue samples were collected at 4 weeks, and tumor tissue was harvested from the tibia.

For the blood samples, serum RNA will be verified via electrophoresis, and quality will be assessed based on the presence of rRNA peaks (18S/28S) and high-molecular-weight RNA signals. We plan to evaluate the expression of relevant miRNAs and myokines and confirm their roles using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. We will measure the size and weight of the formed tumors to assess the effects of exercise. Furthermore, we will maintain the bone metastasis model for an indefinite period and compare prognoses based on the presence or absence of exercise.

産婦人科グループ

1. 子宮頸部胃型腺癌におけるトランスクリプトーム解析を基盤とした分子病態解明と新規診断・治療戦略の探索

主任研究者：山田空明、山川理子、清家崇史、浦郷康平、田崎慎吾、
朴 鐘明、葉 高杉、吉満輝行、那須洋紀、田崎和人、
勝田隆博、寺田貴武、西尾 真、津田尚武

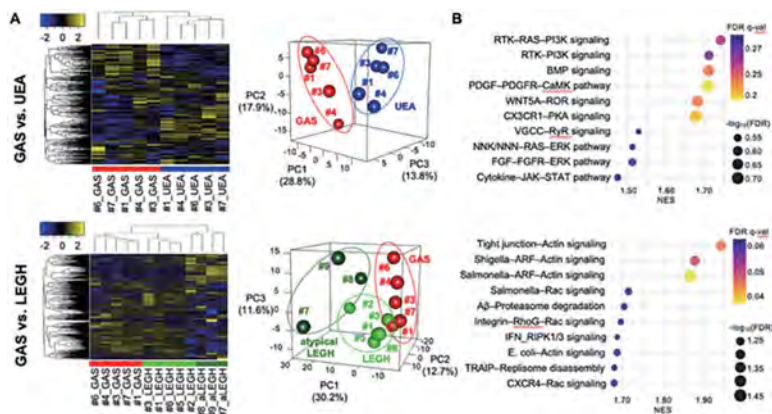
子宮頸部胃型腺癌（gastric-type endocervical adenocarcinoma：GAS）は、ヒトパピローマウイルス（HPV）非依存性に発生し、通常型腺癌（usual-type endocervical adenocarcinoma：UEA）と比較して治療抵抗性が高く、予後不良な腫瘍であるにもかかわらず、その分子病態は依然として不明である。そこで本研究では、GAS の分子メカニズム解明および新規治療標的の探索を目的に、トランスクリプトーム解析を基盤とした網羅的な遺伝子発現解析を行った。GAS、UEA、LEGH（lobular endocervical glandular hyperplasia）、atypical LEGH のFFPE検体を用いて mRNA-seq を実施し、クラスタリングおよびDESeq 解析により各群間での発現差を解析した。その結果、14,541 遺伝子の有意な発現差が認められ、GAS は UEA と明確に異なる遺伝子発現プロファイルを示した。中でもPGC（pepsinogen C）は GAS で特異的かつ高発現しており、細胞株を用いた RT-qPCR、および23症例を対象とした免疫組織化学染色でもその発現が確認された。さらに、前駆病変とされるLEGH や atypical LEGH でも一部陽性例を認めたことから、PGC は GAS の診断マーカーとして有用であると同時に、病態形成への関与も示唆された。加えて、Ingenuity Pathway Analysis（IPA）によりGAS では複数のキナーゼ活性が高まっていることが予測され、その中でもRET が有望な治療標的として浮上した。GAS 由来細胞株に対する薬剤感受性試験では、RET 阻害剤がシスプラチンを上回る細胞増殖抑制効果を示し、新たな治療戦略としての可能性が示された。さらに、CDX およびPDX モデルにおいてもRET 阻害により有意な腫瘍増殖抑制効果を認め、Ki67 およびpERK 発現低下も確認されたことから、RET signaling が GAS の腫瘍増殖に関与する可能性が示された。また、Visium HD を用いた空間トランスクリプトーム解析では、同一GAS 腫瘍内においても遺伝子発現プロファイルに明確な不均一性を認めた。特に、腫瘍内部には増殖、浸潤、炎症応答など異なる機能的特徴を有するクラスターが共存しており、GAS 内部における機能的多様性が示唆された。今後は、これらの空間的遺伝子発現変化を基盤として、GAS の進展や浸潤に関与する機能的ドライバー遺伝子の同定を進め、新規治療標的探索へ展開していく予定である。

type endocervical adenocarcinoma and exploration of novel diagnostic and therapeutic strategies

Gastric-type endocervical adenocarcinoma (GAS) is an HPV-independent subtype of cervical adenocarcinoma characterized by high treatment resistance and poor prognosis compared with usual-type

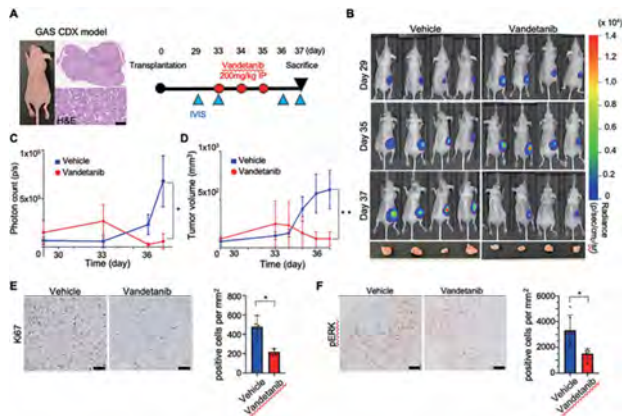
endocervical adenocarcinoma (UEA), although its molecular pathogenesis remains largely unclear. In this study, we performed comprehensive transcriptomic analyses to clarify the molecular mechanisms of GAS and identify novel therapeutic targets. mRNA sequencing was conducted using FFPE specimens from GAS, UEA, lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), and atypical LEGH, followed by clustering and DESeq analyses to evaluate differential gene expression among groups. As a result, 14,541 genes showed significant differential expression, and GAS exhibited a clearly distinct gene expression profile from UEA. Among these genes, pepsinogen C (PGC) was highly and specifically expressed in GAS. Its expression was validated by RT-qPCR using cell lines and by immunohistochemistry in 23 clinical cases. In addition, partial positivity was also observed in LEGH and atypical LEGH, suggesting that PGC may serve not only as a diagnostic marker for GAS but also as a molecule involved in gastric-type tumorigenesis. Furthermore, Ingenuity Pathway Analysis (IPA) predicted activation of multiple kinase pathways in GAS, among which RET emerged as a promising therapeutic target. Drug sensitivity assays using a GAS-derived cell line demonstrated that RET inhibitors showed stronger antiproliferative effects than cisplatin, suggesting their therapeutic potential. Moreover, RET inhibition significantly suppressed tumor growth in both CDX and PDX models, accompanied by decreased Ki67 and pERK expression, indicating that RET signaling may contribute to GAS tumor progression. In addition, spatial transcriptomic analysis using Visium HD revealed marked intratumoral heterogeneity within GAS. Distinct tumor clusters with different functional characteristics, including proliferation, invasion, and inflammatory responses, coexisted within the same tumor, suggesting functional diversity in GAS. Based on these spatial transcriptomic findings, future studies will focus on identifying functional driver genes associated with GAS progression and invasion to facilitate the development of novel molecular-targeted therapies.

Fig. 1 Transcriptome analyses for GAS



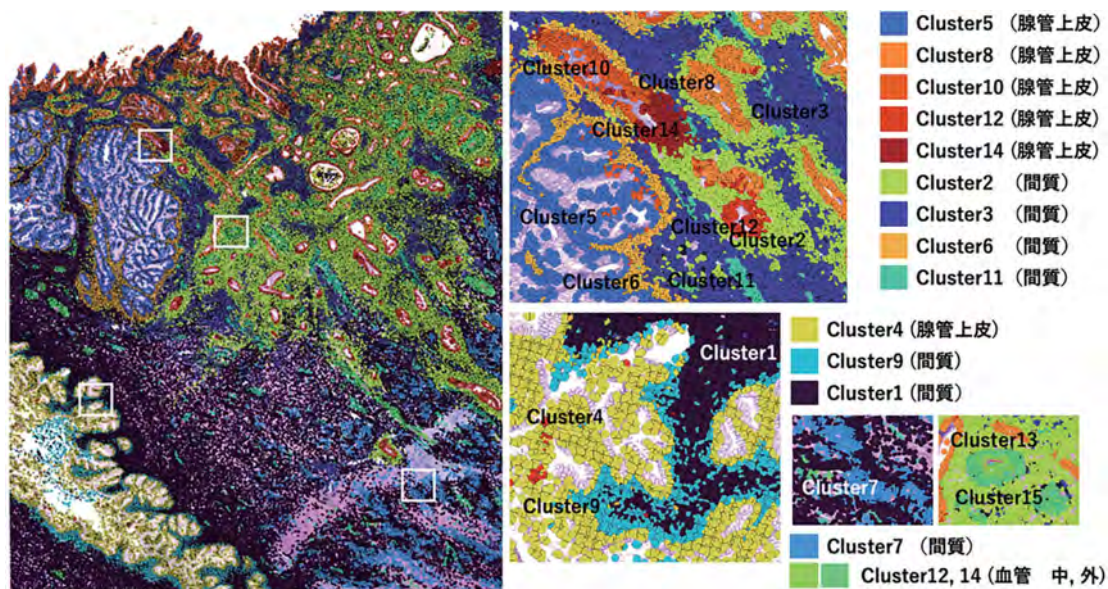
A Unsupervised hierarchical clustering and PCA of transcriptomic profiles, performed for GAS and UEA (top panel) as well as for GAS, LEGH, and aLEGH (bottom panel). C GSEA showing pathways positively enriched in GAS compared with UEA (top panel) and in GAS compared with LEGH (bottom panel).

Fig. 2 Antitumor effects of RET inhibitors in the CDX and PDX models.



A Schematic overview of the GAS CDX model and experimental timeline showing transplantation, intraperitoneal drug administration, IVIS imaging, and euthanization. B Representative IVIS images of GAS CDX mice treated with vehicle or vandetanib, along with resected tumors. Photon values were evaluated at the indicated time points using an IVIS imaging system. C Quantitative analysis of photon counts of GAS CDX tumors assessed by IVIS imaging following vehicle or vandetanib treatment. D Quantitative analysis of tumor volumes of GAS CDX tumors measured using calipers during treatment. Day-37 photon counts and final tumor volumes were compared (for vandetanib, $n = 4$ and for vehicle, $n = 4$). E Representative Ki-67 immunohistochemistry of GAS CDX tumors from vehicle- or vandetanib-treated mice and quantification of Ki-67-positive cells. Scale bar: 100 μm . F Representative pERK immunohistochemistry of GAS CDX tumors from vehicle- or vandetanib-treated mice and quantification of pERK-positive cells. Scale bar: 100 μm .

Fig. 3 Spatial heterogeneity in GAS revealed by Visium HD



2. 子宮内膜癌におけるリンパ節転移に関わるMELF型浸潤の臨床的および分子学的特徴

主任研究者：朴 鐘明、山川理子、清家崇史、山田空明、浦郷康平、
田崎慎吾、葉 高杉、吉満輝行、那須洋紀、田崎和人、
勝田隆博、寺田貴武、西尾 真、津田尚武

目的：早期の子宮内膜高分化類内膜癌におけるMELF 型浸潤の臨床的意義を検討し、関連する分子学的および免疫学的微小環境の特徴を明らかにする。

方法：単一施設において、初回手術を受けたT1 の高分化類内膜癌患者を対象とした後方視的研究を実施した。リンパ節転移、脈管侵襲、筋層浸潤の深さ、腫瘍径、および生存転帰を含む臨床病理学的特徴を、MELF パターンの有無で比較した。ホルマリン固定パラフィン包埋標本から、MELF 領域と非MELF 領域をペアにしてマイクロダイセクションを行い、miRNA プロファイリングと定量的RT-PCR による検証を行った。選択したmiRNA 模倣体および阻害剤を遺伝子導入したIshikawa細胞を用いて上皮間葉転換関連タンパク質のウェスタンブロットを行い機能解析した。さらに、MELF パターン陽性症例についてはPD-L1 およびFOXP3 の免疫組織化学染色を行い、QuPathを用いて全スライド画像を定量的に解析した。

結果：解析対象となった127 例中23 例（18.1%）でMELF パターンが認められた。MELF 陽性例は、MELF 陰性例と比較して、リンパ節転移、脈管侵襲、深い筋層浸潤、および大きな腫瘍径の割合が有意に高かった。しかし、MELF パターンは独立した予後因子ではなかった。miRNA プロファイリングにより、MELF 領域では非MELF 領域と比較してmiR-143-5p および145-3p の発現上昇とmiR-200 ファミリーの発現低下が認められ、これらの結果は定量的RT-PCR によって確認された。Ishikawa細胞における miR-200 ファミリーの阻害はZEB1、TGF- β 、およびVimentin の発現を増加させ、CDH1 の発現を減少させた。これらの変化は、miR-143-5p およびmiR-145-3p 模倣体との共導入によって減弱された。デジタル画像解析では、MELF 領域においてPD-L1 陽性腫瘍細胞割合が有意に高く、FOXP3 陽性間質細胞浸潤が増加していることが示された。

結論：早期の子宮内膜高分化類内膜癌におけるMELF パターン浸潤は、不良な臨床病理学的特徴、EMT 関連miRNA の変化、および局所的な免疫抑制性微小環境と関連しており、リンパ行性進展に結びつく生物学的に特異な浸潤表現型を示唆している。

Clinical and molecular characteristics of MELF pattern invasion associated with lymph node metastasis in endometrial cancer

Objective: To investigate the clinical significance of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern invasion in early-stage low-grade endometrioid endometrial carcinoma (EEC) and to clarify its associated molecular and immune microenvironmental features.

Methods: We conducted a single-institution retrospective study of patients with stage T1 low-grade EEC who underwent primary surgery. Clinicopathological characteristics, including lymph node (LN)

metastasis, lymphovascular space invasion (LVSI), depth of myometrial invasion (MI), tumor size, and survival outcomes were compared between tumors with and without MELF pattern invasion. Paired MELF and non-MELF areas were microdissected from formalin-fixed paraffin-embedded specimens for miRNA profiling and quantitative RT-PCR validation. Functional analyses were performed in Ishikawa cells transfected with selected miRNA mimics and inhibitors, followed by western blotting of epithelial–mesenchymal transition-related proteins. In addition, PD-L1 and FOXP3 immunohistochemistry was performed in available MELF-positive cases, and whole-slide images were quantitatively analyzed using QuPath.

Results: MELF pattern invasion was identified in 23 of the 127 patients included in the analysis (18.1%). MELF-positive tumors showed significantly higher rates of LN metastasis, LVSI, deeper MI, and larger tumor size than MELF-negative tumors; however, MELF pattern was not an independent prognostic factor. miRNA profiling demonstrated upregulation of miR-143-5p and miR-145-3p and downregulation of the miR-200 family in MELF areas compared with non-MELF areas, and these findings were confirmed by quantitative RT-PCR. In Ishikawa cells, inhibition of the miR-200 family increased ZEB1, TGF- β , and Vimentin expression and decreased CDH1 expression; these changes were attenuated by co-transfection with miR-143-5p and miR-145-3p mimics. Digital image analysis showed significantly higher PD-L1 tumor proportion scores and increased FOXP3-positive stromal cell infiltration in MELF-associated areas.

Conclusion: MELF pattern invasion in early-stage low-grade EEC is associated with adverse clinicopathological features, EMT-related miRNA alterations, and a localized immunosuppressive microenvironment, suggesting a biologically distinct invasive phenotype linked to lymphatic spread.

血液・腫瘍内科グループ

BCR::ABL1陽性急性リンパ性白血病患者の予後に対するダサチニブ持続投与の臨床的影響：福岡血液・骨髓移植グループ（FBMTG）による前向きMRD2014試験の結果

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

目的（Aim）：

成人BCR::ABL1陽性急性リンパ性白血病（ALL）患者において、ダサチニブの持続投与が治療成績の改善に寄与するかを評価すること。

方法（Methods）：

前向き多施設共同試験であるALL/MRD2014試験では、MRD2008試験と比較してプロトコールを改変し、ダサチニブの持続投与と化学療法強度の軽減を導入した。

結果（Results）：

2014年から2019年に登録された成人ALL患者164例のうち、61例がフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）であった（年齢中央値50歳、男性38例、女性23例）。導入療法後、96.7%が完全寛解（CR）を達成した。3年無イベント生存率（EFS）および全生存率（OS）はそれぞれ51%、76%であった。第一寛解期（CR1）で同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）を受けた患者では成績が良好であり、3年EFSは64%、OSは87%であった。移植前にMRD陰性であった患者は、MRD陽性患者と比較して有意に良好な生存を示した（EFS：71% vs 29%、OS：94% vs 57%）。MRD2008試験との比較では、成績はほぼ同等であり、MRD2014試験の3年EFS/OSは51%/76%、MRD2008試験では52%/84%であった。統計学的有意差は認めなかったものの、MRD2014試験では再発の増加傾向（累積再発率 [CIR]：39% vs 26%、 $p = 0.305$ ）および非再発死亡の減少傾向（NRM：10% vs 21%、 $p = 0.181$ ）がみられた。

結論（Conclusion）：

ALL/MRD2014試験は、Ph+ ALLにおけるMRD状態および同種移植の重要性を示した。ダサチニブ持続投与を基盤とした治療は、特にMRD陰性患者において良好な治療成績をもたらす。

Clinical Impact of Continuous Dasatinib Administration on the Prognosis of Patients With BCR::ABL1 Acute Lymphoblastic Leukemia: Result of the Prospective MRD2014 Study Conducted by Fukuoka Blood and Marrow

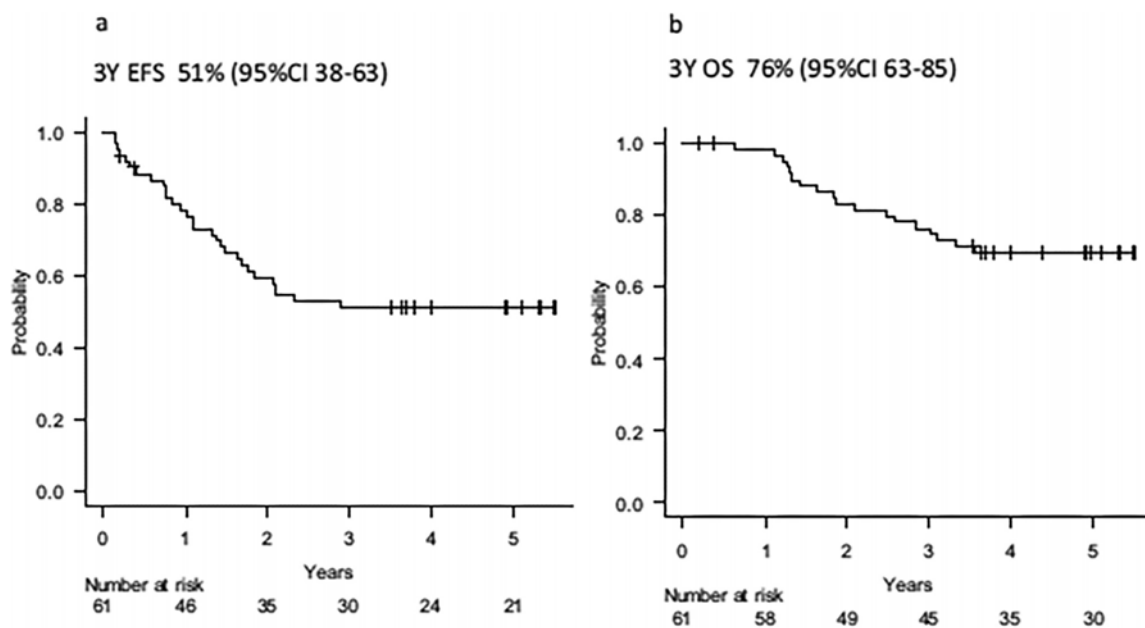
Transplantation Group (FBMTG)

Aim: To assess the efficacy of continuous dasatinib in improving outcomes for adult patients with BCR::ABL1 ALL.

Methods: The prospective, multicenter ALL/MRD2014 trial introduced a modified protocol compared to the MRD2008 trial, incorporating continuous dasatinib use and reduced chemotherapy intensity.

Results: Among the 164 adult ALL patients enrolled (2014-2019), 61 were Philadelphia-positive (Ph+) (median age 50 years; 38 males, 23 females). Post-induction, 96.7% achieved complete remission (CR). The 3-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 51% and 76%, respectively. Patients undergoing allo-HSCT in CR1 had improved outcomes, with a 3-year EFS of 64% and OS of 87%. MRD-negative patients before transplantation exhibited superior survival (EFS: 71% vs. 29%; OS: 94% vs. 57%). Comparison with the MRD2008 trial revealed similar outcomes, with the MRD2014 trial achieving a 3-year EFS of 51% and OS of 76% vs. 52% and 84% in MRD2008. Although not statistically significant, the MRD2014 trial showed trends of increased relapse (CIR: 39% vs. 26%, $p = 0.305$) and reduced non-relapse mortality (NRM: 10% vs. 21%, $p = 0.181$).

Conclusion: The ALL/MRD2014 trial underscores the importance of MRD status and allo-HSCT in Ph+ ALL. Continuous dasatinib-based regimens offer favorable outcomes in MRD-negative patients.



病理学グループ

免疫不全/調節異常を基盤として発症した成人T細胞性白血病・リンパ腫と **De novo** 症例との比較検討

主研究者：山田恭平、三好寛明

成人T細胞性白血病・リンパ腫（ATLL）では、まれに免疫不全/調節異常（IDD）を背景として発症することがある。しかし、IDDを基盤としたATLL（ID-ATLL）の臨床病理学的特徴に関する報告は限られている。本研究では、IDD-ATLL 6例とDe novo 81例とを比較し、その臨床病理学的特徴の差異を検討した。IDD-ATLL症例の年齢は81歳、60歳、73歳、80歳、79歳、73歳であった。IDDの病態は、各々関節リウマチ（RA）、肝移植、RA、RA・SLE、RA、全身性強皮症であった。これらの症例では、メソトレキセート、ミコフェモール酸モフェチル、ニンテダニブが投与された。IDD-ATLLに関して、以下の新たな知見が得られた。(1) PD-1-TILが有意に高頻度で観察された（average 23.7, median 18.5, range 1-51, $P < 0.001$ ）。(2) 70歳以上の患者が有意に高頻度で観察された（83.3% , 6例中5例, $P = 0.02379$ ）。(3) CD4染色された腫瘍細胞の割合が有意に高頻度で観察された（average 78, median 95, range 0-100, $P = 0.0441$ ）。今回の研究は、IDD-ATLLの腫瘍免疫を含む臨床病理学的特徴を初めて記述した報告である。より詳細な研究によって、IDD-ATLLの臨床的および生物学的意義が明らかになることが期待される。

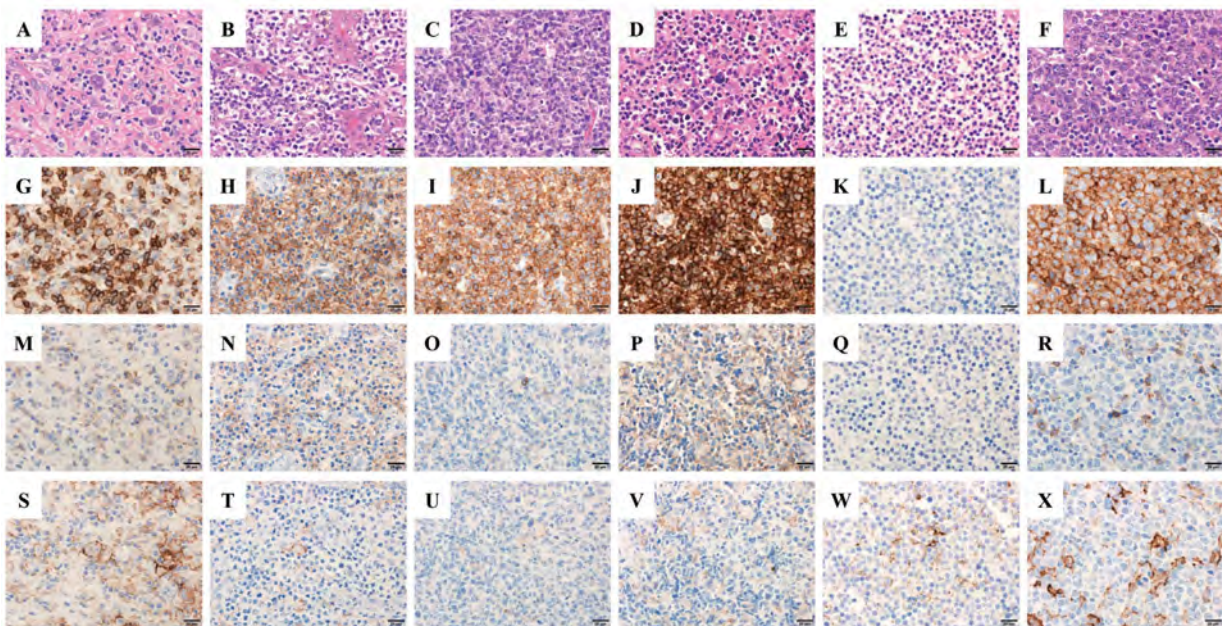
Clinicopathological comparison of adult T-cell leukemia/lymphoma arising in immunodeficiency/dysregulation and *de novo* cases.

Rare cases of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) may arise in an immunodeficiency and dysregulation (IDD) setting. However, limited data is available regarding ATLL arising in an IDD setting (IDD-ATLL). In this study, we examined the clinicopathological characteristics of 6 biopsy samples from IDD-ATLL patients by comparing them with 81 samples from *de novo* ATLL patients. The ages of IDD-ATLL patients were 81, 60, 73, 80, 79, 73; the IDD settings were rheumatoid arthritis (RA), liver transplantation, RA, RA and systemic lupus erythematosus, RA, and systemic sclerosis, respectively. The drugs used for these cases included methotrexate, mycophenolate mofetil and nintedanib. Regarding IDD-ATLL, we identified the following new findings; (1) PD-1-TILs were observed significantly more frequently (average 23.7, median 18.5, range 1-51, $P < 0.001$); (2) Age>70 patients were observed significantly more frequently (83.3%, 5 of 6 cases; $P = 0.02379$); (3) The percentage of CD4-stained neoplastic cells was observed significantly more frequently (average 78, median 95, range 0-100, $P = 0.0441$). This is the first report describing the clinicopathological characteristics including tumor immunity of IDD-ATLL. More detailed studies will clarify the clinical and biological significance of IDD-ATLL.

Figure. IDD-ATLL の代表的病理組織画像。 (A)-(F) Case 1-6 の HE 染色画像 [Hodgkin-like, pleomorphic (nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-like), large, pleomorphic, small, pleomorphic pattern]。 (G)-(L) Case 1-6 の CD4 染色画像。 Case 5(K) のみ CD4 陰性。 (M)-(R) Case 1-6 の PD-1 染色画像。 PD-1-TIL 数は各々 51, 12, 1, 11, 25, 42 である。 (S)-(X) Case 1-6 の PD-L1 染色画像。 Case 1 のみ nPD-L1 陽性。

Figure. Representative histopathological images of IDD-ATLL. (A)-(F) Hematoxylin-eosin staining of from cases 1 to 6, showing Hodgkin-like, pleomorphic (nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-like), large, pleomorphic, small, pleomorphic pattern, respectively. (G)-(L) CD4 images of from case 1 to 6. Only case 5 (K) was negative for CD4. (M)-(R) PD-1 images of from case 1 to 6. The counts of PD-1-TIL were 51, 12, 1, 11, 25, 42, respectively. (S)-(X) PD-L1 images of from case 1 to 6. Only case 1 (S) was positive for neoplastic PD-L1, while all other cases were positive for microenvironmental PD-L1.

Figure



病院病理部門

液状化検体細胞診を用いた補助検査による唾液腺細胞診ミラノシステムの診断精度向上

主研究者：河原明彦、安倍秀幸、草野弘宣

1. 研究背景・目的

穿刺吸引細胞診（FNAC）は唾液腺病変の診断において重要な検査法である。The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology（MSRSGC）は、唾液腺細胞診の標準化を目的とした6段階分類であり、各カテゴリーに悪性リスク（ROM）が設定されている。一方で、MSRSGCで推奨される免疫細胞化学（ICC）などの補助検査の臨床応用に関する報告は限られている。本研究では、MSRSGC分類における補助検査の実施状況を調査し、特に液状化検体細胞診（LBC）との併用による診断的有用性を評価した。対象は2020年1月から2024年12月までに久留米大学病院で施行された唾液腺FNAC症例とし、MSRSGCに基づいて分類した症例を後方視的に解析した。

2. 研究結果

対象321例のうち、131例で組織学的追跡が可能であった。補助検査は全体の22.1%に実施され、特にSUMP（IV B）、悪性疑い（V）、悪性（VI）のカテゴリーで高頻度に用いられた。ICCにより37.9%で確定的な組織型診断が可能となり、27.6%で診断推定に有用であった。MSRSGC各カテゴリーのROMは、Non-Diagnostic（I）0%、Non-Neoplastic（II）12.5%、AUS（III）35.7%、Benign Neoplasm（IV A）0%、SUMP（IV B）27.8%、Suspicious for Malignancy（V）75.0%、Malignant（VI）100%であった。FNAC全体の感度は97.3%、特異度は98.2%であり、高い診断精度が確認された。

3. 結論・考察

本研究により、LBCを用いた補助検査、特にICCの適切な活用が、MSRSGCの診断精度および信頼性の向上に寄与することが示された。今後、これらの補完的診断手法をさらに広く導入することで、唾液腺細胞診の診断精度と臨床的有用性のさらなる向上が期待される。

Enhancing the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology through ancillary testing using liquid-based cytology

1. Background and Objectives

Fine-needle aspiration cytology (FNAC) is an essential diagnostic tool for salivary gland lesions. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC), a six-tiered classification system,

standardizes cytological reporting and provides an estimated risk of malignancy (ROM) for each category. Although the MSRSGC recommends ancillary testing, including immunocytochemistry (ICC), reports regarding its practical clinical application remain limited. This study aimed to investigate the utilization of ancillary testing across MSRSGC categories and to assess its diagnostic value, particularly in combination

with liquid-based cytology (LBC). Diagnostic records of salivary gland FNAC cases at Kurume University Hospital from January 2020 to December 2024 were retrospectively reviewed, and cases classified according to the MSRSGC were analyzed.

2. Results

Among 321 salivary gland FNAC cases, 131 had histopathological follow-up. Ancillary tests were performed in 22.1% of cases, most frequently in the categories of SUMP (IVB), Suspicious for Malignancy (V), and Malignant (VI). ICC provided a definitive histological diagnosis in 37.9% of cases and a suggestive diagnosis in 27.6%. The ROM for each MSRSGC category was as follows: Non-Diagnostic (I), 0%; Non-Neoplastic (II), 12.5%; AUS (III), 35.7%; Benign Neoplasm (IVA), 0%; SUMP (IVB), 27.8%; Suspicious for Malignancy (V), 75.0%; and Malignant (VI), 100%. Overall FNAC sensitivity and specificity were 97.3% and 98.2%, respectively. These findings indicate that ancillary testing contributes substantially to improved diagnostic confidence and accuracy.

3. Conclusion and Discussion

This study demonstrates that the appropriate application of ancillary testing, particularly ICC, in conjunction with LBC enhances the diagnostic performance and reliability of the MSRSGC. Broader implementation of these complementary diagnostic approaches may further improve the accuracy and clinical utility of salivary gland cytopathology.

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

PD-1/PD-L1 などの免疫チェックポイント分子・経路を介した免疫細胞抑制はがんにおける免疫逃避機構のひとつとされ、これを標的とした免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/ PD-L1 抗体、抗CTLA-4 抗体）による治療が各種がん患者に対して臨床応用されている。ドライバー遺伝子陰性の非小細胞肺癌治療に関して、2022 年の米国腫瘍学会の報告でCTLA-4 阻害剤であるIpilimumab とPD-1 阻害剤であるNivolumab の併用療法の5 年生存率はPD-L1 の発現が1 %以上で24%、PD-L1 の発現が1 %以下19%と、20 年前は5 年生存率5 %未満であった予後を考えると飛躍的に肺癌治療は進歩している。長期生存も期待されるようになった反面、肺臓炎やサイトカイン症候群などの重篤な免疫関連有害事象を合併する可能性もあるため、免疫関連有害事象を治療前に予測できるリスク因子やバイオマーカーが開発されれば、より安全に免疫療法を施行することができ、多くの臨床医にとって朗報と考えられる。

我々は、免疫チェックポイント阻害剤治療を行った非小細胞肺癌におけるバイオマーカー研究を行ってきた。

- ① 免疫チェックポイント阻害剤で治療を行った非小細胞肺癌患者における炎症性サイトカインと治療効果の関係（Matsuo, Azuma et al, International J of cancer 2019）。
 - ② 免疫チェックポイント阻害剤で治療を行った非小細胞肺癌患者における末梢リンパ球におけるB 細胞とT 細胞のrepertoire を解析し、治療によりrepertoire の多様性が変化することを見いだした（Nakahara et al. Cancer Immunol Immunotherapy 2021）。
 - ③ アミノ酸やその代謝産物36 種類について、治療前後の濃度変化が確認できたアミノ酸が免疫細胞の活性化によって濃度変化が起きたことを見いだし、そのデータ基に予後予測モデル作成した（Azuma et al. Journal of Immunotherapy of Cancer 2022）。
- 以上の研究結果から、単球、リンパ球ばかりでなく、好中球や好酸球などの種々の免疫反応細胞に関しても免疫チェックポイント阻害剤の影響があることが分かった。

当院にて免疫チェックポイント阻害薬投与を行ったの非小細胞肺癌患者の治療前後の保存検体を用いて、免疫応答や腫瘍の代謝・腫瘍微小環境と関連のある血漿中の約200 種類のサイトカイン・ケモカインをマルチプレックスアッセイにて解析し、どの免疫応答細胞から出た血漿因子が様々な免疫関連事象を誘発したのかを明らかにし、そのメカニズムを解明し、免疫関連事象を予測できるバイオマーカーを同定し、臨床応用をめざし研究を行っている。

免疫チェックポイント阻害剤が臨床応用され、非小細胞肺癌に対して長期生存が期待されるようになったが、肺臓炎やサイトカイン症候群などの致死的な免疫関連有害事象の合併が臨床的に問題となっている。免疫関連有害事象の治療前に予測できるリスク因子やバイオマーカーが開発

されれば、より安全に免疫療法を施行することができ、不必要な治療による不利益（有害事象合併・医療費浪費）の回避につながるため、多くの臨床医にとって朗報であり、科学的関心・社会的要請の極めて高い課題といえる。また、免疫関連有害事象に関しては、肺臓炎、大腸炎、下垂体炎、甲状腺炎、皮膚炎、サイトカイン症候群と多岐にわたり出現するために、

どの免疫関連有害事象が出現することが予想できれば、患者様への注意喚起ができより早期に免疫関連有害事象の発見につながり早期の対処ができるようになり致死的な有害事象を回避できることが考えられる。

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

Immune cell suppression via immune checkpoint molecules and pathways such as PD-1/PD-L1 are considered to be immune escape mechanisms in cancer, and treatment with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/ PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies) targeting this mechanism has been clinically applied to patients with various cancers. For the treatment of driver gene-negative non-small cell lung cancer, the American Society of Oncology reported in 2022 that the 5-year survival rates for the combination of the CTLA-4 inhibitor ipilimumab and the PD-1 inhibitor nivolumab were 24% for PD-L1 expression of 1% or greater and 19% for PD-L1 expression of 1% or less. Considering that 20 years ago the 5-year survival rate was less than 5%, lung cancer treatment has dramatically improved. While long-term survival is now attainable, there is also the possibility of serious immune-related adverse events such as pulmonary inflammation and cytokine syndrome. The further clarification of risk factors and biomarkers would be good news for many clinicians.

We have been studying biomarkers in non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors.

- (1) Relationship between inflammatory cytokines and treatment response in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors (Matsuo, Azuma et al, International J of cancer 2019).
- (2) We analyzed the repertoire of B cells and T cells in peripheral lymphocytes in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors and found that the diversity of repertoires was altered by treatment (Nakahara et al. Cancer Immunol Immunotherapy 2021).

We found that the amino acid concentrations of 36 amino acids and their metabolites, the concentrations of which were confirmed to change before and after treatment, changed due to the activation of immune cells, and based on this data, we created a prognostic model (Azuma et al. Journal of Immunotherapy of Cancer Journal of Immunotherapy of Cancer 2022).

These results indicate that immune checkpoint inhibitors affect not only monocytes and lymphocytes, but also neutrophils, eosinophils, and various other immune response cells.

Using stored specimens from non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors before and after treatment at our hospital, we analyzed about 200 cytokines and chemokines in

plasma, which are related to immune response, tumor metabolism, and tumor microenvironment, by multiplex assay. We are conducting research to clarify which plasma factors from immune-responsive cells induce various immune-related events, to elucidate their mechanisms, and to identify biomarkers that can predict immune-related events, hoping to discover biomarkers that can be used in clinical practice.

Although immune checkpoint inhibitors are now in clinical use and are expected to contribute to long-term survival for non-small cell lung cancer patients, fatal complications from immune-related adverse events, such as pulmonary inflammation and cytokine syndrome, have become a clinical problem. The identification of risk factors and biomarkers that can predict immune-related adverse events before treatment would be good news for many clinicians and is an issue of great scientific interest and social demand, because it would allow immunotherapy to be administered more safely and avoid the disadvantages (adverse event complications and excessive medical costs) caused by unnecessary treatment. In addition, since immune-related adverse events can occur in a wide variety of conditions, including pneumonia, colitis, pituitary inflammation, thyroiditis, dermatitis, and cytokine syndrome, if we can predict which immune-related adverse events will appear, we can alert patients and detect immune-related adverse events at an early stage, leading to early response. This may lead to earlier detection of immune-related adverse events and help to avoid fatal adverse events.

放射線医学・画像診断・IVR グループ

膵頭部・十二指腸腫瘍に対する膵頭十二指腸切除後潜在性出血における選択的血管造影：
術後解剖に基づくアプローチ

主研究者：久原麻子，小金丸雅道，久木山智子，水嶋翔平，田上秀一

【背景と目的】膵頭十二指腸切除術（PD）は高度な技術を要する術式であり、その術後合併症の中でも遅発性出血（PPH: Post-pancreatectomy hemorrhage）は、死亡率が高い極めて重篤な状態である。PPH の多くは術後膵液漏（POPF）に伴う血管壁の侵食や仮性動脈瘤の破裂に起因し、迅速な経カテーテル動脈塞栓術（TAE）による止血が求められる。しかし、責任血管が細径の動脈分枝である場合、通常の前選択的血管造影（DSA）では出血源を同定できない occult bleeding の症例が少なからず存在する。本研究の目的は、PD 後出血における責任血管の解剖学的分布を詳細に調査し、術後の解剖学的変化を考慮した選択的血管造影アプローチが、診断および治療成績に与える影響を明らかにすることである。

【対象と方法】2011 年 4 月から 2025 年 3 月までに、当院にて PD 後の遅発性出血に対して TAE を施行した 20 症例（計 24 手技、27 責任血管）を対象とした単施設後方視的研究である。患者背景は男性 17 名、女性 3 名、平均年齢 69 歳であり、原疾患は膵頭部癌（7 例）、十二指腸乳頭部癌（6 例）、IPMN（3 例）等であった。全症例において、ISGPS 基準で Grade B または C の臨床的に有意な術後膵液漏を認めていた。評価項目として、IVR 施行直前（24 時間以内）の動的 CT 画像（1.25mm スライス）における血腫の部位、血管外漏出像、仮性動脈瘤の有無、および責任血管の同定能を検討した。血管造影の手順は、まず腹腔動脈および上腸間膜動脈（SMA）の前選択的造影を行い、同定困難な場合には、術後解剖から予測される肝動脈、膵動脈（背側膵動脈、大膵動脈、横膵動脈）、空腸動脈等に対してマイクロカテーテル（1.7-2.4 Fr.）を用いた選択的血管造影を施行した。技術的成功は出血源の完全遮断、臨床的成功は 30 日以内の再出血なしと定義した。

【結果】特定された責任血管（27 枝）の内訳は、胃十二指腸動脈（GDA）断端が 10 枝、総肝動脈・固有肝動脈・肝動脈分枝が 5 枝、背側膵動脈（DPA）が 7 枝、大膵動脈が 1 枝、横膵動脈が 1 枝、空腸動脈が 3 枝であった。診断能の比較において、CT による責任血管の同定率は 48%（13/27 枝）、初期の前選択的 DSA では 63%（17/27 枝）に留まった（Fig.1）。一方、前選択的 DSA で診断困難であった 10 手技に対して選択的 DSA を追加施行したところ、9 手技（90%）において出血源の同定に成功した（Fig.2）。また、血管造影上の所見が不明であった

1 例では、術中の知見や血腫分布に基づきDPA の経験的塞栓術を施行し、止血を得ることができた。治療に関しては、GDA 断端にはコイルやステントグラフト（VIABAHN）が、脾動脈や空腸動脈にはコイルやNBCA、ゼラチンスポンジが使用された。一部の症例では三軸カテーテルシステムを用いた超選択的トラッピングが行われた。最終的な技術的成功率は100%、臨床的成功率は 90%であった。

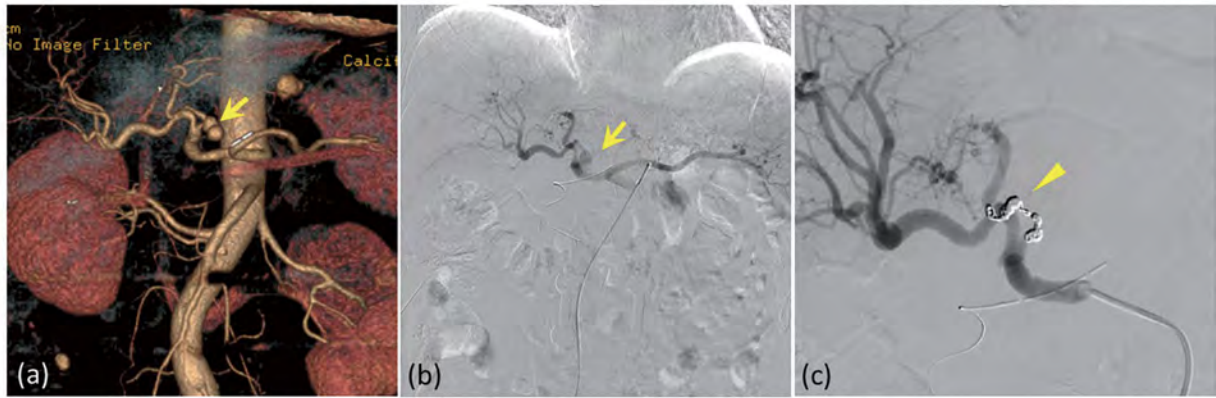


Fig.1 Male in his seventies with PPH for pancreatic head cancer on postoperative day 28.
a) Volume-rendered CT image shows a pseudoaneurysm in the left hepatic artery (arrow).
b) Celiac angiography clearly demonstrates the pseudoaneurysm (arrow).
c) Successful coil trapping was achieved using a coaxial microcatheter system (arrowhead).

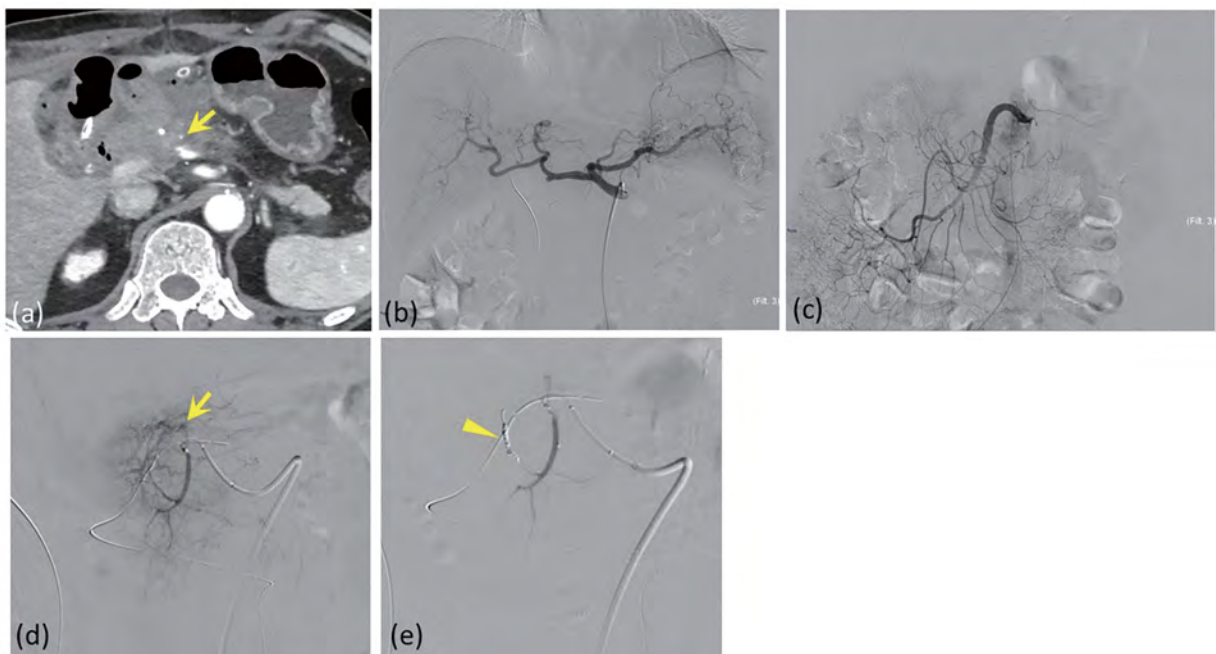


Fig.2 Male in his sixties with post-PD hemorrhage for pancreatic IPMN on postoperative day 15.
a) Contrast-enhanced CT demonstrates a tiny extravasation near the pancreaticojejunostomy (arrow).
b, c) Celiac and Superior mesenteric angiography show no clear extravasation.
d) Selective angiography of the dorsal pancreatic artery reveals an extravasation in a small branch (arrow).
e) Selective angiography of the dorsal pancreatic artery reveals an extravasation in a small branch (arrowhead).

【考察】PD 後の出血、特に脾動脈や空腸動脈からの出血が非選択的DSA で同定困難となる理由として、これらが細径血管であるために、形成される仮性動脈瘤や血管外漏出像が微小であること、また出血に伴う血管攣縮が影響していることが考えられる。本研究で重要性が示されたのは、術後の特有な解剖学的変化とバリエーションの把握である。PD 後には、Roux-en-Y 再建により近位空腸が挙上されるため、空腸動脈は腹側かつ頭側へ変位する。また、脾動脈、特にDPA は起始部のバリエーションが豊富であり（脾動脈41%、総肝動脈23%、SMA 18%、腹腔動脈12%）、これらを念頭に置いた個別の探索が不可欠である。さらに、術中の腫瘍浸潤や剥離操作により、下脾十二指腸動脈（IPDA）などの動脈が結紮・犠牲となっている事実も診断の鍵となる。CT で脾空腸吻合部（PJ）付近に血腫を認める場合、非選択的DSA が陰性であっても動脈性出血を否定してはならない。PJ 吻合部付近に分布する脾動脈や、挙上空腸を栄養する空腸動脈への戦略的な選択的造影が、迅速な同定と確実なTAEに繋がる。

【結論】PD 後出血の管理において、術後解剖の深い理解に基づいた解剖学的アプローチによる選択的血管造影は、occult bleeding の診断率を劇的に向上させ、良好な臨床経過をもたらすために不可欠な戦略である。

Selective Angiography for Occult Post-Pancreatoduodenectomy Bleeding in Patients with Pancreatic Head and Duodenal Tumors: An Anatomy-Oriented Approach

Purpose: Post-pancreatoduodenectomy (PD) hemorrhage is a life-threatening complication that requires urgent transcatheter arterial embolization (TAE). However, culprit arteries are occasionally occult on non-selective digital subtraction angiography (DSA), particularly when bleeding originates from small-caliber arterial branches. This study aimed to investigate the anatomical distribution of culprit arteries and evaluate the diagnostic impact of an anatomy-based selective angiographic approach for identifying previously undetected bleeding sources.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 20 patients who underwent 24 TAE procedures for 27 culprit arteries related to delayed hemorrhage after PD between April 2011 and March 2025. All patients had clinically relevant postoperative pancreatic fistula (ISGPS Grade B or C). Pre-procedural dynamic CT images (1.25-mm slice) were evaluated for hematoma proximity to the pancreatico-jejunostomy (PJ) site, extravasation, and identification of the culprit vessel. The angiographic protocol consisted of initial non-selective DSA of the celiac and superior mesenteric arteries (SMA). If the bleeding source remained occult, selective DSA was performed using a microcatheter (1.7-2.4 Fr.) targeting the hepatic, pancreatic (dorsal, great, or transverse), and jejunal arteries based on postoperative anatomy. Technical success (occlusion of the source) and clinical success (permanent hemostasis within 30 days) were assessed.

Results: The identified culprit arteries (n=27) included the gastroduodenal artery (GDA) stump (n=10), hepatic arterial branches (n=5), dorsal pancreatic artery (DPA) (n=7), great pancreatic artery (n=1), transverse pancreatic artery (n=1), and jejunal arteries (n=3). The identification rate of the specific culprit vessel was 48% (13/27) on CT and 63% (17/27) on initial non-selective DSA. In contrast, selective DSA performed in 10 procedures where non-selective DSA was inconclusive, and identified the bleeding source in 9 cases (90%). In one angiographically occult case, empiric embolization of the DPA was successfully performed based on the hematoma distribution. Embolization devices included coils, NBCA, and covered stents (VIABAHN). The technical and clinical success rates were 100% and 90% (18/20 patients), respectively.

Discussion: Bleeding from pancreatic or jejunal arteries is frequently identified only via selective angiography. This is likely due to the smaller diameter of these vessels, which results in smaller pseudoaneurysms or extravasation, and the potential for concurrent vasospasm. Understanding postoperative arterial changes is essential. In Roux-en-Y reconstruction, the proximal jejunum is elevated, displacing the jejunal arteries ventrally and cephalad. Furthermore, the DPA has frequent anatomical variations, originating from the splenic artery (41%), common hepatic artery (23%), SMA (18%), or celiac axis (12%). These vessels may also be sacrificed or displaced due to tumor invasion or surgical ligation (e.g., inferior pancreaticoduodenal artery ligation). Our findings suggest that a negative initial non-selective angiogram does not exclude arterial bleeding. A strategic approach—meticulous CT review

focusing on the PJ site followed by anatomy-oriented selective DSA—is crucial for identifying these occult sources.

Conclusion: An anatomy-oriented strategy incorporating selective angiography, and empirical embolization when appropriate, is essential for the effective management of postoperative hemorrhage following PD.

脳神経外科学グループ

染色体異常の脳腫瘍における意義

主研究者：中村英夫、坂田清彦、音琴哲也、吉武秀展

癌の治療においてPrecision medicineの重要性がいわれているが、脳腫瘍の分野においても分子診断は、従来の病理学的診断に比べてより客観的な診断となっている。我々は、脳腫瘍（主に神経膠腫）において分子遺伝学的な解析を加えることによって、症例ごとにおける腫瘍の生物学的悪性度の評価をより客観的に行おうと考えている。具体的には、当院で手術を施行し、脳腫瘍検体を採取できた組織を用いて、がんパネルにて遺伝子解析を行うことと合わせて、SKY法における染色体異常を解析する。悪性神経膠腫においては、特に多くの染色体の異常が認められており、その生物学的意義は分かっていない。本来であれば多くの染色体異常が認められる症例ほど、予後が悪いと思われるが、実際は染色体異常の数と悪性度は全く比例しない。おそらくある程度、染色体数の異常、質の異常が蓄積すると細胞死が起こるものと考えられる。悪性神経膠腫において腫瘍が増殖する際に、細胞分裂の機能が正常に作動しない事によって染色体の不分離が起こると言われているが、その詳細なメカニズムは分かっていない。おそらく正常細胞で染色体の不分離が起こったら、その程度がひどい場合は細胞自身でアポトーシスを起こすように機能するところが、腫瘍細胞はアポトーシスが起こせなくなっている状態になっている可能性がある。その結果染色体異常が蓄積していくが、染色体異常の蓄積と分裂能力の高さは比例しないが、我々は染色体異常の蓄積と治療における反応性の関連がないかと考えている。当院にて治療を行い、また分子遺伝学的解析を行った症例における染色体異常と臨床データにおける関連性（治療反応性との相関）を見出し、悪性神経膠腫の生物学的特性における新しい知見が解明できればと考えている。

Association of Chromosomal Aberrations with Clinical Findings in Brain Tumors

Precision medicine is an important topic in cancer therapy. With the recent introduction of molecular genetic analysis, the diagnosis of brain tumors has become more objective compared to conventional pathological diagnosis. We intend to apply molecular genetic analysis to brain tumors (mainly gliomas) to more objectively evaluate the biological grade of the tumor in each case. Specifically, we will analyze chromosomal aberrations using the SKY method, along with genetic analysis by the OncoPanel, using brain tumor specimens obtained after surgery at our hospital. In malignant gliomas, a particularly large number of chromosomal aberrations have been observed, and their biological significance is not known.

Although it is originally thought that the more chromosomal aberrations are found in a case, the worse the prognosis is, in fact, the number of chromosomal aberrations is not proportional to the degree of malignancy. It is thought that cell death probably occurs when the number and quality of chromosomal aberrations accumulate to a certain degree. In malignant gliomas, chromosome segregation is said to occur

when the cell division function does not operate normally during tumor growth, but the detailed mechanism is not known. If chromosome segregation occurs in normal cells, the cells themselves may function to induce apoptosis if the degree of segregation is severe, but tumor cells may be unable to induce apoptosis. As a result, chromosome aberrations accumulate, and although the accumulation of chromosome aberrations is not proportional to the level of mitotic ability, we are investigating whether there is a relationship between the accumulation of chromosome aberrations and responsiveness to treatment. We hope to find a relationship between chromosome aberrations and clinical data (correlation with response to treatment) in cases analyzed by molecular genetics at our hospital, and to further elucidate the biological characteristics of malignant gliomas.

がん分子生物学グループ

がんの悪性進展や耐性化に関与する新規メカニズムの解明と新規治療標的分子の探索研究

主研究者：河原明彦、秋葉 純、安倍秀幸、東 公一、主藤朝也、
西尾 真、牛嶋公生、桑野信彦、小野眞弓

1. はじめに一臍癌や卵巣癌を中心とした新規治療標的分子の探索

癌腫の中で臍癌は最も難治性のものの一つである。本研究では、臍癌治療の向上に向けて新規治療標的分子を探索する仕事を進めている。また、卵巣癌の仕事も同時に進行中である。「聖マリア研究センター」の「基礎医学研究ユニット」の研究員は、久留米大学先端癌治療研究センターや聖マリア病院臨床分野と連携協力しながら、研究を発展させている。

2. 研究結果

I. 卵巣癌の有効な治療創出にむけての標的分子の探索研究

我々が注目しているY-ボックス結合タンパク質1 (YBX1) は細菌からヒトまで広く発現しているコールドショックドメインタンパク分子の一つである。YBX1 は転写促進、mRNA やタンパク質の安定化、DNA 修復など複数の機能を示すタンパク質であり、多くのがん種において、がん増殖と悪性進展と抗がん剤耐性へ関与していることが知られている。我々のグループはヒト多剤耐性遺伝子Multidrug resistance 1 (MDR1) の薬物や放射線などの細胞外ストレスによる発現誘導にYBX1 が重要な鍵を握っていることを発見した (Asakuno et al., 1994)。さらに、YBX1 は細胞が治療に応答するストレス防御遺伝子であることを報告している (Kohno et al., 2003)。卵巣癌においてもYBX1 の核内発現が予後不良因子であることを報告している (Kamura et al., 1999)。さらに、我々は最近、YBX1 が卵巣癌細胞のCyclin A1 の発現を促進し、細胞周期のG2/M 期に深く関与することによって細胞増殖を促進すること、及びヒト卵巣癌組織においてもYBX1 とCyclin A1 の発現が正に相関していることを報告した (Murakami et al., 2024)。現在、YBX1 の卵巣癌のがん生物学的特徴を分子レベルで明らかにしながら、新規で有用な卵巣癌治療を創出することを目指して研究を進めている。

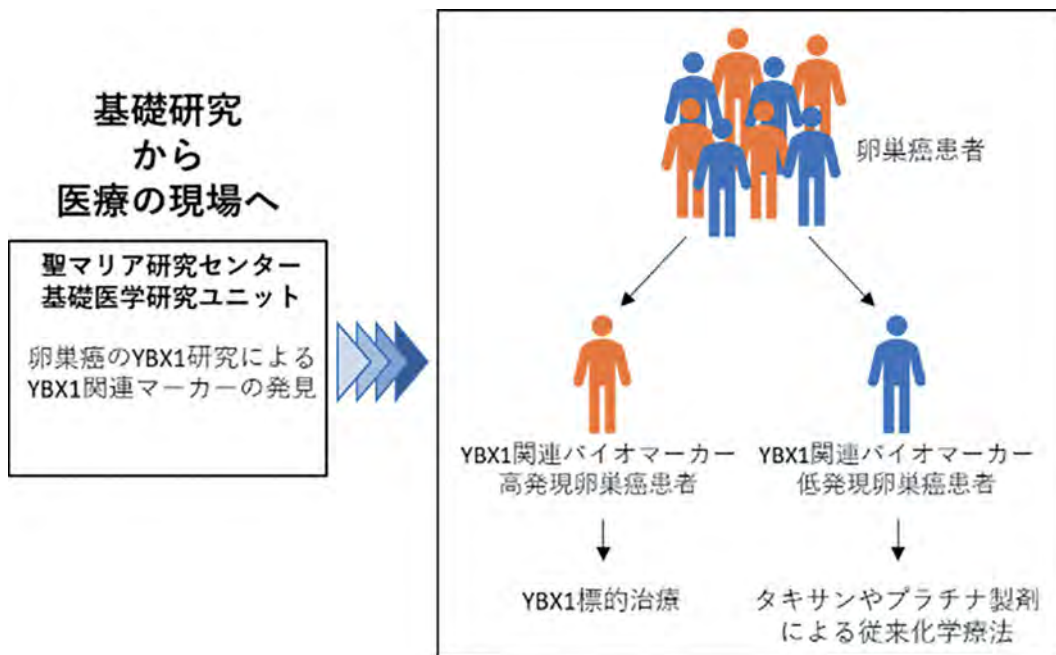
そこで、卵巣癌細胞においてYBX1 と協調して増殖を促進するタンパク質を同定するために、RNA-seq による網羅的解析を行った。その結果、YBX1 発現抑制がHippo シグナル関連遺伝子のYAP1 発現を低下させることを見出した。YAP1 はHippo シグナルに関与する主要なタンパク質であり、卵巣癌の予後不良因子であること (Zhang et al., 2011) が報告されている。我々は、YBX1 とYAP1 の関連について検討を行った。YBX1 の発現抑制によって増殖が抑制される細胞では、抑制されない細胞と比較してYAP1 阻害剤に対して高い感受性を示した (論文投稿準備中)。

今回、我々はYBX1の有力な下流増殖シグナルとしてYAP1の機能についてはじめて明らかにする。今後、YAP1がYBX1の増殖に関与する分子機序の検討を進め、YBX1標的治療の新たなバイオマーカーとしての有用性を明らかにしたいと考えている。YBX1の標的治療は未だ臨床応用に至っていないが、近年SU056がYBX1の分解促進剤として報告され、卵巣癌のパクリタキセル感受性を増強することが報告された (Tailor et al., 2021)。さらに、乳癌や非小細胞肺

癌において、YBX1 を標的とした臨床試験が行われており、YBX1 が卵巣癌の治療標的分子となることを期待している。今後、YBX1 標的がん治療の開発に向けてYBX1 の増殖促進に緊密に協調して作用する新規分子について検討をすすめていく（図1）。

図1. 卵巣癌を標的としたYBX1 研究の将来の展望

YBX1 研究を基盤にして、YBX1 治療が効果を示す患者の診断、治療を目指す。

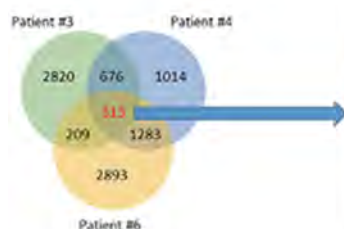


II. 膵癌の新規治療標的薬の開発研究

膵管腺癌（PDAC）は外科切除や化学療法（mFOLFIRINOX：オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル、レボホリナート併用や、ゲムシタビンとパクリタキセルの併用など）が行われているが、5年生存率は8.5%と短く、代表的な難治性癌の1つであり、有効な治療選択肢は乏しい。我々の目標は、PDAC

の治療向上と克服にむけて新しい癌 展への関与が期待されるAHNAK2遺伝子に着目した治療戦略研究を進展させることである。そのために、PDAC の増殖や浸潤に深く関与する新規分子を探索していく。

我々はまず、聖マリア病院受診のPDAC患者3名の癌部に共通して高発現している313 遺伝子の中から、20 の予後不良遺伝子を同定した。その中からさらに、PDAC の発生や進



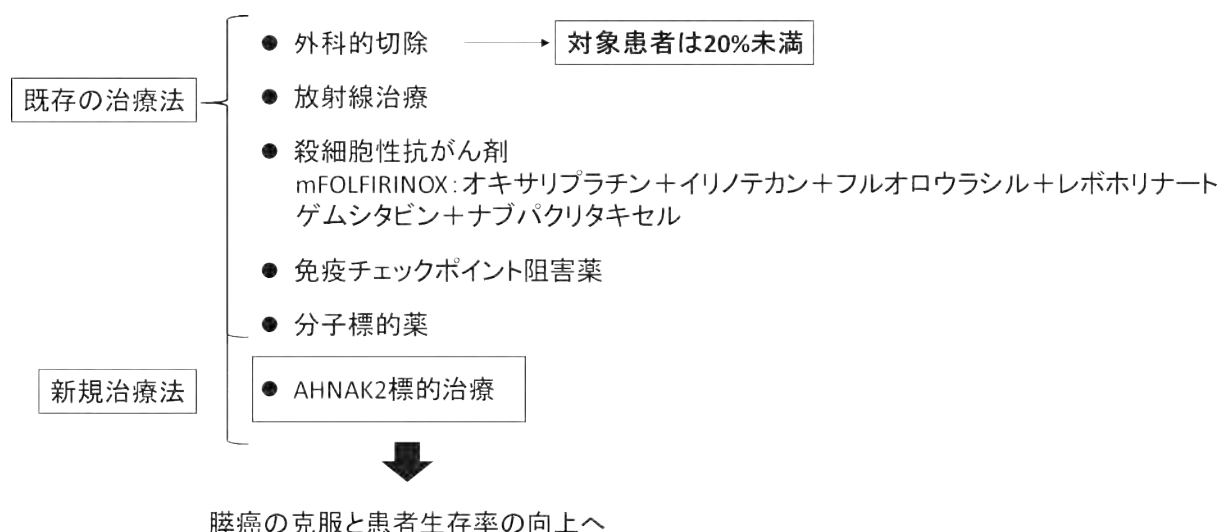
Gene	Our RNA-seq data	GEPIA Overall survival data
	mRNA expression (TPM)	Logrank P value
COL6A3	1505.9	4.20 E-02
MMP7	444.3	1.20 E-02
CEACAM6	354.2	1.90 E-02
AHNAK2	351.0	1.20 E-04
GABRP	224.1	1.10 E-03
LAMC2	221.8	1.80 E-03
SOX4	171.4	1.10 E-02
ITGA2	163.0	3.70 E-03
LTBP1	120.7	1.60 E-02
HIST1H1C	108.3	1.80 E-02
TMPRSS4	108.1	1.10 E-02
MMP1	104.3	2.90 E-02
AQP5	91.4	2.10 E-02
SDC1	88.2	7.80 E-03
MG67	78.8	3.60 E-02
CDH3	71.5	8.90 E-03
FBXO32	68.5	3.50 E-02
MUC17	65.7	1.20 E-02
GUB2	57.2	1.00 E-02
HIST1H2AC	55.5	1.70 E-02
TSPAN1	52.0	6.90 E-03
GALNT5	47.7	2.90 E-02

図 2. PDAC 患者を対象にした RNA-Seq の結果

り、PDAC における高発現が報告されている。しかし、同遺伝子の機能に関する研究報告は少なく、未だその機能は明らかでない。

今後我々は、まず巨大なAHNAK2 分子の各れの部位が活性を担っているかを明らかにしながら、治療標的としての有用性を検討し、PDAC 患者の治療向上へ向けて寄与していく（図3）。

図3. 膵癌患者治療の現状と我々の研究



4. 謝辞

本研究は、聖マリア研究センターの村上 雄一 上級研究員、勝地 大介 研究員、金澤 久遠 研究員らと協力して進めている。ここに深く感謝する。

Discovery of novel biomarkers involved in malignant progression and drug resistance is contributing to development of novel anticancer therapeutics of intrinsic importance

In this study, we continued our efforts to discover novel biomarkers in close association with promotion of drug resistance, tumor growth and metastasis in pancreatic and ovarian cancer. This year we present several novel findings: (1) expression of YAP1, a Hippo-signaling molecule, is closely associated with YBX1, and drugs targeting YAP1 could be useful to suppress YBX1-driver tumor growth. (2) AHNAK2 is widely involved in tumor growth and metastasis, and development of drugs targeting AHNAK2 are expected to improve anticancer therapeutics against pancreatic cancer.

Selected Publications in 2025

1. Yonemori K., Yunokawa M., Matsumoto K., Takehara K., Hasegawa K., Hirashima Y., Kato H., Ikezawa H., Otake Y., Yusa W., Miura T., Nishio S. Clinical trial of safety and antitumor activity of farletuzumab ecteribulin in patients with platinum-resistant ovarian cancer: Phase I expansion results. *Int J Gynaecol Obstet*, 173, 3, 1334-1342, 2026.
2. Yonemori K., Nishio S., Suzuki S., Hasegawa K., Yunokawa M., Yamaguchi S., Okamoto A., Nakamura K., Kamiura S., Fujiwara K., Katsumata N., Kobayashi H., Usami T., Mochizuki A., Takehara K., Whalley E., Noguchi H., Soumaoro I., Slomovitz B., Vergote I. Tisotumab vedotin in Japanese patients with recurrent or metastatic cervical cancer: results from the inno-vaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 trial. *Int J Gynecol Cancer*, 36, 4, 104450, 2026.
3. Westin S. N., Moore K., Chon H. S., Lee J. Y., Thomes Pepin J., Sundborg M., Shai A., de la Garza J., Nishio S., Gold M. A., Wang K., McIntyre K., Tillmanns T. D., Blank S. V., Liu J. H., McCollum M., Contreras Mejia F., Nishikawa T., Pennington K., Novak Z., De Melou A. C., Sehoul J., Klasa-Mazurkiewicz D., Papadimitriou C., Gil-Martin M., Brasiuniene B., Donnelly C., Liu X., Nieuwenhuysen E. V. Plain language summary of results from the DUO-E study: durvalumab given with or without olaparib in patients with advanced endometrial cancer. *Future Oncol*, 22, 9, 1031-1046, 2026.
4. Sudo T., Nagasu S., Tanaka T., Fujiyoshi K., Kawamoto Y., Shimamura S., Fukuda J., Kikuchi M., Shigyo H., Koushi K., Shigaki T., Yoshida N., Yoshida T., Miwa K., Koga H., Fujita F. Impact of chemotherapy exposure on tumor mutation burden in advanced colorectal cancer. *Sci Rep*, 16, 1, 2026.
5. Nishio H., Matsumoto K., Komatsu H., Morita M., Nagasawa T., Suzuki J., Nishio S., Ishikawa M., Satoh T. Current status of carboplatin desensitization therapy for gynecologic malignancies. *J Gynecol Oncol*, 37, 1, e11, 2026.
6. Mori Y., Kohno K., Ueno T., Odawara J., Kawano N., Nagafuji K., Harada T., Yoshimoto G., Kuriyama T., Urata S., Tanimoto K., Kikushige Y., Ogawa R., Ohno Y., Kamimura T., Ito Y., Takase K., Eto T., Fujisaki T., Tanimoto K., Katayama Y., Akashi K., Takenaka K., Miyamoto T. Comparison of quantitative PCR values and antigenemia for CMV monitoring in hematopoietic cell transplant recipients. *Int J Hematol*, 123, 3, 444-452, 2026.
7. Mitsuoka M., Mitsuoka N., Ueta Y., Uchida Y., Hashiguchi T., Yokoyama S., Kashiara M., Terazaki Y. Portable Cone-Beam Computed Tomography System for Intraoperative Localization of Pulmonary Nodules: An Initial Experience. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*, 41, 1, 2026.
8. Makker V., Colombo N., Casado A., Santin A. D., Colomba E., Miller D. S., Fujiwara K., Pignata S., Yonemori K., Kim Y. M., Baron-Hay S., Ray-Coquard I., Shapira-Frommer R., Kristeleit R., Nishio S., Suzuki S., Guerra Alía E. M., Sanli U. A., Selle F., Shikama A., Martínez Rodríguez J. L., Arik Z., Arican A., Sebastianelli A., Yu Z., McKenzie J., Kruger S., Meng R., Okpara C. E., Lorusso D. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: 5-year outcomes from the randomized, phase 3 Study 309/KEYNOTE-775. *J Immunother Cancer*, 14, 2, 2026.
9. Kawahara A., Abe H., Makino R., Kumagae T., Tanigawa M., Shioga T., Nakayama M., Naito Y., Ono T., Umeno H., Akiba J., Kusano H. Enhancing the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology Through Ancillary Testing Using Liquid-Based Cytology. *Cytopathology*, 2026.
10. Harter P., Trillsch F., Okamoto A., Reuss A., Kim J. W., Rubio-Pérez M. J., Vardar M. A., Scambia G., Trédan O., Nyvang G. B., Colombo N., Bidziński M., Grimm C., Lheureux S., Van Nieuwenhuysen E., Heitz F., Wenham R. M., Nishio S., Lim M. C., Marquina G., Altundağ Ö., Bergamini A., Sabatier R., Wimberger P., Gold M. A., Sehoul J., Park-Simon T.

- W., Kent E., Correa A., Aghajanian C. Durvalumab with carboplatin/paclitaxel and bevacizumab followed by durvalumab and bevacizumab with or without olaparib maintenance in newly diagnosed non-BRCA-mutated advanced ovarian cancer. *Ann Oncol*, 37, 4, 503-520, 2026.
11. Fukuda N., Takashima T., Nakai H., Yoshioka E., Ito K., Taniguchi R., Tsubamoto H., Motohashi T., Fujiwara S., Katsuda T., Nishio S., Nagano H., Nishikawa R., Kai K., Arakawa A., Sakai K., Morii E., Nishio K., Matsumura N. Long-term progression-free survivors ("super responders") to olaparib maintenance in recurrent ovarian cancer: a multicenter real-world study (KCOG-G2101s). *Int J Clin Oncol*, 31, 2, 310-318, 2026.
 12. Fujiyoshi K., Sudo T., Shimamura S., Sugihara R., Hisada K., Takaki K., Takamatsu M., Kikuchi M., Koga F., Shigaki T., Yoshida N., Ohchi T., Goto Y., Yoshida T., Isobe T., Mori N., Sakai H., Hisaka T., Fujita F. A paradigm shift in genetic predisposition to colorectal cancer: the impact of germline multigene panel testing on diagnosis and management. *Int J Clin Oncol*, 31, 5, 812-822, 2026.
 13. Zenke Y., Shiraishi Y., Goto Y., Azuma K., Okishio K., Ogino H., Horio Y., Oizumi S., Hayama M., Nii M., Harada M., Mann H., Olivo Y. S., Jiang H., Senan S. Durvalumab Post Concurrent Chemoradiotherapy in Japanese Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer in the Phase 3 ADRIATIC Trial. *Cancer Sci*, 116, 11, 3171-3184, 2025.
 14. Yoshimitsu T., Nishio S., Park J., Nasu H., Matsukuma K., Tasaki K., Katsuda T., Terada A., Ushijima K., Tsuda N., Kawahara A., Akiba J., Kuwano M. Upregulated Nuclear Y-box Binding Protein-1 Expression is Closely Associated with Mammalian Target of Rapamycin Expression in Endometrial Cancer. *Kurume Med J*, 71, 1.2, 51-60, 2025.
 15. Yoshida N., Yonemori H., Miyamoto Y., Nishihira A., Shigaki T., Fujiyoshi K., Koushi K., Yoshida T., Sudo T., Hisaka T., Ishibashi N., Fujita F. The Preoperative C-reactive Protein/Albumin Ratio of Immune-inflammation Index Is an Independent Prognostic Factor of Advanced Colorectal Cancer in Older Patients (≥ 65 years). *J Anus Rectum Colon*, 9, 4, 437-446, 2025.
 16. Yamaguchi Y., Shinno Y., Masuda K., Ariyasu R., Nosaki K., Hakozaiki T., Tokito T., Nomura S., Nishio M., Goto K., Hosomi Y., Azuma K., Ohe Y. Efficacy of atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel for epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced non-small cell lung cancer after tyrosine kinase inhibitor failure. *Curr Probl Cancer*, 56, 101200, 2025.
 17. Yamada H., Yokoi A., Asano-Inami E., Kitagawa M., Yoshida K., Suzuki K., Nishio S., Kajiyama H., Tsuda N. Establishment of KGAS, a cell line derived from gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Hum Cell*, 38, 6, 159, 2025.
 18. Wei F., Takeda H., Azuma K., Nakahara Y., Igarashi Y., Murotani K., Saito H., Murakami S., Kondo T., Kouro T., Himuro H., Tsuji K., Komahashi M., Sawasaki T., Sasada T. Machine learning-based insights into circulating autoantibody dynamics and treatment outcomes in patients with NSCLC receiving immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*, 16, 1666030, 2025.
 19. Tsuchida K., Ando K., Okonogi N., Mori M., Nishimura M., Yoshida K., Sugino N., Takekuma M., Okamoto A., Ohno T., Nishio S. Clinical outcomes and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for vulvar cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group nationwide survey study. *J Radiat Res*, 66, 5, 551-562, 2025.
 20. Tomori S., Morishima S., Kato K., Nakasone H., Nakano N., Eto T., Kawakita T., Suehiro Y., Miyazaki Y., Uchida N., Sawayama Y., Mori Y., Nakamae H., Nagafuji K., Uehara Y., Doki N., Kanda J., Fukuda T., Atsuta Y., Yoshimitsu M. Low Survival Due to Higher Risk of Relapse and Nonrelapse Mortality After Allogeneic HSCT in ATL Compared with AML and ALL. *Transplant Cell Ther*, 31, 4, 253.e251-253.e214, 2025.
 21. Tokito T., Azuma K., Murotani K., Matsuo N., Matama G., Murata D., Sasada T., Hoshino T.

Association between soluble immune mediators and outcomes in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy followed by durvalumab. *Transl Lung Cancer Res*, 14, 10, 4449-4459, 2025.

22. Tateno T., Urago K., Park J., Shimomura T., Terada A. Skene's Gland Abscess: A Case Report and Narrative Review. *Cureus*, 17, 12, e99383, 2025.
23. Tanihara T., Yoshida Y., Ogino T., Terada Y., Tsurusaki F., Hamasaki K., Otsuki K., Fukuoka K., Oyama K., Tsuruta A., Hamamura K., Mayanagi K., Koyanagi S., Murakami Y., Ono M., Kuwano M., Ohdo S., Matsunaga N. Microcurrent stimulation induces cell death in p53-mutant and 5-FU-resistant breast cancer. *J Biol Chem*, 301, 8, 110414, 2025.
24. Tanaka K., Sugisaka J., Shiraishi Y., Watanabe Y., Daga H., Azuma K., Nishino K., Mori M., Ota T., Saito H., Hata A., Sakaguchi T., Kozuki T., Akamatsu H., Matsumoto H., Tachihara M., Wakuda K., Sato Y., Ozaki T., Tsuchiya-Kawano Y., Yamamoto N., Nakagawa K., Okamoto I. Serum VEGF-A as a biomarker for the addition of bevacizumab to chemo-immunotherapy in metastatic NSCLC. *Nat Commun*, 16, 1, 2825, 2025.
25. Takekuma M., Nishio S., Yamaguchi S., Yunokawa M., Nishio H., Nishino K., Kurosaki A., Minobe S., Villacampa G., Oaknin A., Okamoto A. Atezolizumab, bevacizumab, and platinum chemotherapy in cervical cancer: results of Japanese population from BEATcc. *J Gynecol Oncol*, 36, 6, e116, 2025.
26. Suzuki H., Shirono T., Niizeki T., Sugawara S., Kusano H., Kondo R., Akiba J., Kawaguchi T. A Rare Case of Undifferentiated Carcinoma of the Liver Arising in the Context of Primary Biliary Cholangitis. *Intern Med*, 64, 6, 833-837, 2025.
27. Sugio T., Miyawaki K., Uchida N., Niemann M., Spierings E., Mori K., Ohno Y., Eto T., Mori Y., Yoshimoto G., Kikushige Y., Kunisaki Y., Mizuno S., Nagafuji K., Iwasaki H., Kamimura T., Ogawa R., Miyamoto T., Taniguchi S., Akashi K., Kato K. Indirect presentation of mismatched human leukocyte antigen-B associates with outcomes of cord blood transplantation. *Br J Haematol*, 206, 5, 1406-1417, 2025.
28. Sugimoto A., Yamada H., Tasaki K., Katsuda T., Nishio S., Tsuda N. A case of autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinin disease post-operation for recurrent ovarian cancer. *Int Cancer Conf J*, 14, 3, 235-240, 2025.
29. Shimada K., Yamaguchi M., Kuwatsuka Y., Matsue K., Sato K., Kusumoto S., Nagai H., Takizawa J., Fukuhara N., Nagafuji K., Miyazaki K., Ohtsuka E., Okamoto A., Sugita Y., Uchida T., Kayukawa S., Wake A., Ennishi D., Kondo Y., Meguro A., Kin Y., Minami Y., Hashimoto D., Nishiyama T., Shimada S., Masaki Y., Okamoto M., Atsuta Y., Kiyoi H., Suzuki R., Nakamura S., Kinoshita T. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): long-term results of a multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*, 80, 103078, 2025.
30. Sakai H., Goto Y., Fukutomi S., Arai S., Midorikawa R., Hashimoto K., Miyazaki D., Akashi M., Ishibashi N., Okuda K., Fujita F., Hisaka T. Standardized Technique for Minimally Invasive Right Posterior Sectionectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-matched Study. *Anticancer Res*, 45, 8, 3497-3510, 2025.
31. Park J., Seike T., Sugi H., Hori H., Gondo K., Terada A. Diagnostic Laparoscopy for Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers: A Retrospective Study. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 14, 2, 125-131, 2025.
32. Ogata S., Toh U., Ozaki K., Mihara Y., Ogata N., Takao Y., Saku S., Sugihara R., Fujita F. Male Occult Primary Breast Cancer Diagnosed with Small Bowel Metastases: A Case Report. *Surg Case Rep*, 11, 1, 2025.
33. Nomura S., Sekino Y., Shiraishi Y., Toi Y., Yoshida T., Tanaka K., Suzuki S., Azuma K., Hara S., Morita R., Niho S., Koda T., Toyozawa R., Yoh K., Kurata T., Fukuda H., Ohe Y., Okamoto

- I. A treatment-related death predictive score for treatment-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 204, 108584, 2025.
34. Nishio S., Ushijima K., Ishikawa M., Tokunaga H., Horie K., Yamaguchi S., Suzuki S., Yahata H., Tsuda H., Satoh T. Diagnostic accuracy and prognostic factors of uterine serous carcinoma in Japanese women: a multi-center study. *J Gynecol Oncol*, 36, 6, e93, 2025.
35. Nishio S. Bintrafusp alfa and its unsuccessful development journey towards cervical cancer treatment. *Expert Opin Biol Ther*, 25, 8, 807-809, 2025.
36. Nagata S., Sawano M., Shouji Y., Oka M., Kurata S., Hiraoka K., Akiba J., Tanoue S. Primary bone ALK-positive anaplastic large cell lymphoma presented as a giant extraskeletal mass with coagulation necrosis. *Radiol Case Rep*, 20, 9, 4368-4372, 2025.
37. Nagashima H., Fukuhara T., Utsumi Y., Suzuki A., Miyanaga A., Seike M., Azuma K., Asahina H., Kisohara A., Kawashima Y., Tanaka H., Kanemaru R., Miyauchi E., Furuya N., Sato H., Nakashima K., Watanabe S., Sakai K., Nishio K., Takahashi F., Kobayashi K., Maemondo M. A phase II study of afatinib in combination with pemetrexed and carboplatin in patients with EGFR mutation-positive non-squamous, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) refractory to first-line osimertinib treatment: NEJ025B study. *Eur J Cancer*, 229, 115693, 2025.
38. Nagafuji K., Ito Y., Miyamoto T., Eto T., Kamimura T., Kato K., Miyazaki Y., Wake A., Kohno K., Takase K., Imamura Y., Uchida N., Tanimoto K., Kawano N., Kurokawa T., Kondo Y., Fujisaki T., Tsukada J., Yonemoto K., Akashi K. Clinical Impact of Continuous Dasatinib Administration on the Prognosis of Patients With BCR::ABL1 Acute Lymphoblastic Leukemia: Result of the Prospective MRD2014 Study Conducted by Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group (FBMTG). *Eur J Haematol*, 114, 6, 1001-1010, 2025.
39. Murata D., Azuma K., Nishii Y., Murotani K., Matama G., Kawahara A., Tokito T., Sasada T., Hoshino T., Azuma K. The Impacts of Active and Inactive Ghrelin on Cachexia and Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Chemotherapy*, 70, 3, 119-125, 2025.
40. Murata D., Azuma K., Murotani K., Zaizen Y., Hoshino T. Impact of stratifin/14-3-3σ on survival and interstitial lung disease in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*, 74, 8, 261, 2025.
41. Murata D., Azuma K., Murotani K., Ito K., Nomizo T., Yamada K., Imabayashi T., Iwanaga K., Chibana K., Ota T., Nishii Y., Nakao A., Okada A., Hamai K., Tanimura K., Yoshimine K., Tamura Y., Takaki R., Goto Y., Hibino M., Oba T., Sumi T., Kaneda H., Nishioka N., Yamada T., Takayama K. Immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease with and without CTLA-4 regimen in non-small cell lung cancer patients and PD-L1 < 1 %: A multicenter, retrospective study. *Lung Cancer*, 209, 108772, 2025.
42. Mizuochi S., Kondo R., Kawamura S., Nishimura T., Iijima H., Kage M., Kusano H., Mihara Y., Naito Y., Nakayama M., Yano H., Akiba J. Deep-Learning-Aided Quantification of Steatohepatitis-Associated Pathological Findings in Liver Specimens. *Hepatol Res*, 55, 11, 1462-1470, 2025.
43. Miyata Y., Ogo E., Murotani K., Nagahiro K., Hoshida K., Tsuda N., Nishio S., Shioyama G., Fujimoto N., Yamasaki T., Akeda R., Muraki K., Tsuji C., Hattori C., Tanoue S. A new hyaluronate gel spacer and injection technique for cervical cancer brachytherapy: a technical report. *J Radiat Res*, 66, 6, 737-745, 2025.
44. Mihara Y., Noda Y., Iemura K., Sakai M., Iwamoto H., Kondo R., Niizeki T., Kusano H., Kawaguchi T., Akiba J. Fatal portal vein thrombosis following combination therapy with atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma: an autopsy case report. *Clin J Gastroenterol*, 18, 5, 945-952, 2025.
45. Matama G., Azuma K., Sekine A., Matsuo N., Okudela K., Murotani K., Kawahara A., Tominaga M., Zaizen Y., Murata D., Sasada T., Ogura T. Exploration of plasma factor profiles

involved in tumor growth factors in non-small cell carcinoma patients with interstitial pneumonia. *Respir Investig*, 63, 5, 780-786, 2025.

46. Lee J. W., Jang J. H., Yamazaki H., Sawa M., Kizaki M., Tomiyama Y., Nagafuji K., Usuki K., Gau J. P., Morita Y., Tang J. L., Chang H., Noshiro M., Matsuda A., Ozawa K., Mitani K., Kanda Y., Nakao S. Addition of romiplostim to immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood Adv*, 9, 22, 5732-5735, 2025.
47. Konno Y., Ohnishi S., Minobe S., Nomura E., Nagasawa T., Fujimoto E., Ohara T., Nishio S., Kato H., Yokoyama Y., Miyagi E., Tokunaga H., Nishino K., Kikuchi A., Yoshida Y., Iwata T., Noguchi D., Kudaka W., Oyamada S., Ariyoshi K., Kihara K., Watari H. Efficacy of Rikkunshito on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Uterine Corpus or Cervical Cancer Treated With Cisplatin-Based Regimen-Placebo-controlled, Double-Blind, Randomized Confirmatory Study (JORTC-KMP 03). *Integr Cancer Ther*, 24, 15347354251329346, 2025.
48. Kogure Y., Hashimoto H., Daga H., Fukuda Y., Bessho A., Yamada T., Toi Y., Kimura T., Yoshioka H., Azuma K., Furuya N., Fukui Y., Saito A. M., Yamamoto N., Saka H., Kondo M. Pembrolizumab and Pemetrexed for Older Patients With Nonsquamous NSCLC and Programmed Cell Death-Ligand 1 Tumor Proportion Scores of Less Than 50. *JTO Clin Res Rep*, 6, 3, 100784, 2025.
49. Koga H., Tsutsumi M., Teye K., Shirahama T., Ishii N., Azuma K., Nakama T. Epitope Spreading in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*, 161, 5, 557-559, 2025.
50. Kim Y. M., Nishio S., Kim S. I., Hasegawa K., Dubot C., Cáceres M. V., Tewari K. S., Lorusso D., Lee J. W., Liou W. S., Li K., Tekin C., Colombo N., Monk B. J. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab in East Asian participants with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: results from KEYNOTE-826 final analysis. *J Gynecol Oncol*, 36, 4, e110, 2025.
51. Kanda S., Niho S., Kurata T., Nomura S., Kawashima Y., Iwama E., Yokoyama T., Watanabe Y., Tanaka H., Fujiwara Y., Zenke Y., Azuma K., Taniguchi H., Toyozawa R., Hosomi Y., Murakami H., Hara S., Bessho A., Yamamoto N., Ohe Y. Randomized Phase III Study of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and Intercalated Platinum-Doublet Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation. *Clin Cancer Res*, 31, 12, 2317-2326, 2025.
52. Kakiuchi Y., Saruwatari K., Tokito T., Iriki T., Iwakawa J., Sakata Y., Shingu N., Saeki S., Inaba M., Takaki A., Misono S., Suetsugu T., Murotani K., Azuma K., Mizuno K., Sakagami T. Impact of durvalumab re-administration after moderate symptomatic pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 204, 108578, 2025.
53. Izutsu K., Ishikawa T., Shimada K., Kubo K., Kondo T., Fujimoto K., Fujisaki T., Kurahashi S., Nagafuji K., Sakai R., Jo T., Nakazato T., Sunami K., Kasahara S., Cohen A., Takai M., Zhong J., Takeuchi M. Zanubrutinib in Japanese treatment-naïve and relapsed/refractory patients with Waldenström macroglobulinemia and CLL/SLL. *Int J Hematol*, 121, 4, 483-493, 2025.
54. Ishii H., Azuma K., Yamanaka Y., Yoshioka H., Toi Y., Shingu N., Naoki K., Okamoto M., Tsuchiya-Kawano Y., Harada T., Inoue H., Ishii H., Tobino K., Nakashima C., Koreeda Y., Hisamatsu Y., Tsumura S., Inagaki T., Mizuno K., Shimose T., Okamoto I. Turtle Study: A Phase 2 Study of Durvalumab Plus Carboplatin and Etoposide in Elderly Patients With Extensive-Stage SCLC (LOGiK 2003). *JTO Clin Res Rep*, 6, 7, 100836, 2025.
55. Ishii H., Azuma K., Kiyomi F., Yoshimine K., Uchida K., Tobino K., Yamada T., Iwasa T., Kanemura H., Sumi T., Iwama E., Mori M., Takenaka M., Takeyasu Y., Kurata T., Misono S., Tanaka K., Okamoto I. Study protocol of an open-label prospective phase II study of Durvalumab plus Carboplatin and Etoposide in advanced large cell neuroendocrine carcinoma

of the lung (LOGIK2401: NECTAR study). *Cancer Treat Res Commun*, 45, 101008, 2025.

56. Ijichi M., Ushijima K., Yamaguchi T., Nishida N., Tasaki K., Park J., Nishio S., Kamura T., Akiba J., Kakuma T., Kuwano M., Tsuda N. High Expression of NDRG1 is a Poor Prognostic Factor in Patients with Endometrial Endometrioid Carcinoma with Long-Term Observation. *Kurume Med J*, 71, 1.2, 11-18, 2025.
57. Hirota K., Matsuse H., Hashida R., Fukushima M., Imai T., Baba E., Tagima H., Hazama T., Fukami K., Hiraoka K. Prevalence of locomotive syndrome and associated factors in patients receiving hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*, 104, 1, e40007, 2025.
58. Hiraga H., Machida R., Kawai A., Kunisada T., Yonemoto T., Endo M., Nishida Y., Nagano A., Ae K., Yoshida S., Asanuma K., Toguchida J., Furuta T., Nakayama R., Akisue T., Hiruma T., Morii T., Nishimura H., Hiraoka K., Takeyama M., Emori M., Tsukushi S., Hatano H., Kawashima H., Isu K., Tanaka K., Kataoka T., Fukuda H., Iwamoto Y., Ozaki T. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin Versus Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin + Ifosfamide in Poor Responders to Preoperative Chemotherapy for Newly Diagnosed High-Grade Osteosarcoma (JCOG0905): A Multicenter, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 43, 16, 1886-1897, 2025.
59. Hayato S., Hamuro L., Shimizu T., Yonemori K., Nishio S., Yunokawa M., Yoshida T., Nishio M., Matsumoto K., Takehara K., Hasegawa K., Kozuki T., Hirashima Y., Kato H., Miura T., Nomoto M., Zhao Y., Zhu L., Yasuda S. Pharmacokinetic and Exposure-Response Modeling Support Body Surface Area-Based Dosing of Farletuzumab Ecteribulin in Japanese Patients with Solid Tumors. *J Clin Pharmacol*, 65, 6, 751-762, 2025.
60. Hasegawa K., Nishio S., Yamamoto K., Fujiwara H., Itagaki H., Nagai T., Takano H., Yamaguchi S., Kudoh A., Suzuki Y., Nakamoto T., Kurosaki A., Kamio M., Kato K., Nakamura K., Takehara K., Yahata H., Kobayashi H., Saito M., Fujiwara K. Tegafur-uracil maintenance chemotherapy post-chemoradiotherapy for cervical cancer: Randomized trial. *Eur J Cancer*, 219, 115304, 2025.
61. Harano K., Fossati R., Pardo B., Galli F., Hudson E., Antill Y., Lee C., Rabaglio M., Heitz F., Kolovetsiou-Kreiner V., Lai C. H., Biagioli E., Manso L., Nishio S., Allan K., Lee Y. C., Uggeri S., Redondo A., Nakagawa S., Au E., Lombard J., Gadducci A., Takehara K., Baldini E. E., Palaia I., Casanova C., Ardizzoia A., Bologna A., Barretina-Ginesta M. P., Colombo N. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma: the Asian cohort of the AtTEnd/ENGOT-EN7 trial. *J Gynecol Oncol*, 36, 4, e117, 2025.
62. Harada S., Takamori S., Murakami D., Uchida Y., Kashihara M., Fujita F., Yoshida T., Koushi K., Hashiguchi T., Mitsuoka M., Akagi Y. Pulmonary Metastasis after Resection for Gastrointestinal Stromal Tumor in the Rectum. *Kurume Med J*, 71, 3.4, 175-178, 2025.
63. Hakozaiki T., Tanaka K., Shiraishi Y., Sekino Y., Mitome N., Okuma Y., Aiba T., Utsumi T., Tanizaki J., Azuma K., Hara S., Morita R., Niho S., Yokoyama T., Toyozawa R., Horinouchi H., Okamoto I., Hosomi Y., Ohe Y. Gut Microbiota in Advanced NSCLC Receiving Chemoimmunotherapy: An Ancillary Biomarker Study From the Phase III Trial JCOG2007 (NIPPON). *J Thorac Oncol*, 20, 7, 912-927, 2025.
64. Goto Y., Mihara Y., Niizeki T., Sakai H., Ogasawara S., Akiba J., Yano H., Kawaguchi T., Fujita F., Hisaka T. Surgical and Oncological Outcomes of Conversion Surgery After Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*, 9, 5, 1075-1085, 2025.
65. Furuta T., Miyoshi H., Moritsubo M., Nakajima R., Negoto T., Nakamura H., Morioka M., Uchida Y., Ohtsuki S., Nakada M. Biological role and clinicopathological significance of leucine-rich α -2 glycoprotein 1 in the glioblastoma microenvironment. *J Neuropathol Exp Neurol*, 84, 8, 707-714, 2025.

66. Fukutomi S., Sakai H., Goto Y., Hashimoto K., Midorikawa R., Arai S., Akashi M., Isobe T., Yoshida T., Mori N., Ishibashi N., Fujita F., Hisaka T. Short- and Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Repeat Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*, 45, 8, 3523-3530, 2025.
67. Fukui T., Mamesaya N., Takahashi T., Kishi K., Yoshizawa T., Tokito T., Azuma K., Morikawa K., Igawa S., Okuma Y., Yamanaka Y., Hosokawa S., Kasai T., Masubuchi K., Nakamichi S., Aga M., Sasaki J., Kada A., Saito A. M., Naoki K., Okamoto H. A Prospective Phase II Trial of First-Line Osimertinib for Patients With EGFR Mutation-Positive NSCLC and Poor Performance Status (OPEN/TORG2040). *J Thorac Oncol*, 20, 5, 665-675, 2025.
68. Fujiyoshi K., Sugihara R., Miyamoto N., Watanabe Y., Sudo T., Numata S., Akiba J., Abe H., Ichinose Y., Inoue K., Ozono S., Ono T., Orioka K., Kashihara M., Kajiwarra R., Kawano H., Kawahara A., Takase R., Toh U., Hashimoto K., Hisaka T., Hirai S., Mitsuoka M., Miyazaki D., Yoshitomi F., Yamamoto K., Umeno H., Nomura M., Naito Y. Comparison of Comprehensive Genomic Profiling Testing "Ion Torrent Genexus Sequencer" With FoundationOne. *Anticancer Res*, 45, 8, 3479-3486, 2025.
69. Cho B. C., Hayashi H., Lee J. S., Lee S. H., Danchaivijitr P., Cheng Y., Liu B., Alip A., Xiong H., How S. H., Chang G. C., Yang J. C., Yoshioka H., Nahit Şendur M. A., Prabhash K., Azuma K., Lee Y. G., Lin C. C., Matsumoto S., Sunpaweravong P., Xia Y., Martinez M., Bauml J. M., Sethi S., Lu S. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib as first-line treatment in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: MARIPOSA Asian subset. *Lung Cancer*, 204, 108496, 2025.
70. Akamatsu H., Sakata S., Azuma K., Yoshioka H., Uemura T., Tsuchiya-Kawano Y., Esumi S., Kurosaki T., Sato Y., Sakamoto T., Ninomiya K., Toyozawa R., Yoneshima Y., Shukuya T., Kozuki T., Watanabe K., Daga H., Kato T., Takahashi T., Osuga M., Koh Y., Morita S., Yamamoto N. A Single-Arm Phase 2 Study of Sotorasib Plus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC With KRAS G12C Mutation (WJOG14821L, SCARLET). *J Thorac Oncol*, 20, 6, 775-785, 2025.
71. Abe H., Kawahara A., Makino R., Kumagae T., Akiba J., Kusano H. Impact of Cold Ischemic Time on Nucleic Acid Quality in Cytology Samples for Cancer Gene Analysis. *Cytopathology*, 36, 4, 391-398, 2025.

2025 年度 先端癌治療研究センター主催及び関連行事

1. 久留米大学先端癌治療研究センター市民公開講座

「あなたのがんを狙い撃ちープレシジョンメディシンの衝撃ー」

2025 年 10 月 25 日（土）石橋文化会館小ホール

2. 久留米大学先端癌治療研究センターがん教育出前授業

（1）福岡県立鞍手高等学校（定時制）

講師：中村 徹

2025 年 9 月 24 日（水）18：35～19：20

（2）福岡県立浮羽工業高等学校（定時制課程）

講師：川山 智隆

2025 年 10 月 3 日（金）18：35～19：20

（3）長崎県立長崎西高等学校

講師：古賀 浩徳

2025 年 10 月 16 日（木）15：05～15：55

（4）学校法人佐賀清和学園 佐賀清和高等学校

講師：小松 誠和

2025 年 10 月 20 日（月）13：15～14：00

（5）福岡雙葉高等学校

講師：溝口 恵美子

2025 年 12 月 2 日（火）15：25～16：15

（6）学校法人松尾学園弘学館高等学校

講師：平岡 弘二

2025 年 12 月 12 日（金）15：45～16：35

（7）福岡県立小倉工業高等学校

講師：主藤 朝也

2025 年 1 月 14 日（水）15：45～16：35

（8）福岡県立明善高等学校

講師：古賀 浩徳

2025 年 12 月 22 日（金）13：30～14：20

（9）福岡県立福岡工業高等学校

講師名：秋葉 純

2026 年 3 月 13 日（金）14：30～15：30