

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15934

研究課題名(和文) 肝細胞癌に対する腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応の意義の解明

研究課題名(英文) Impact of anti-tumor immune responses to microenvironment in hepatocellular carcinoma

研究代表者

寺島 健志 (Takeshi, Terashima)

金沢大学・先進予防医学研究センター・特任准教授

研究者番号：90775305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌に対して治療を行った後、長期間再発しない患者さんもいれば、すぐに再発してしまう患者さんもいて、経過を予測することは困難である。今回の研究では、患者さんが持つ“がんに対する免疫反応(抗腫瘍免疫)”に注目して、切除された肝細胞癌に浸潤した免疫担当細胞(リンパ球など)を調べたところ、同じような肝細胞癌であっても、腫瘍に浸潤した免疫担当細胞の数や種類に大きな違いがあり、その特徴によって再発までの期間や生存率が異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、肝細胞癌に対する治療方針は主に、大きさや転移の有無などの腫瘍の拡がり(病期)や肝臓の予備能力によって決定されてきた。本研究で、切除後の経過が異なることを明らかにしたことにより、今後は、腫瘍に浸潤した免疫担当細胞の数や種類という、患者さんが持っている抗腫瘍免疫の情報も参考に加えることで、それぞれの患者さんに最適な治療(個別化医療)を提供できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to immunohistochemically evaluate the surface antigen on tumor infiltrating lymphocytes in hepatocellular carcinoma. We clarified some surface antigen expression on tumor infiltrating lymphocytes into the interior of tumor was a predictive marker for anti-tumor effect of treatment and patients' outcome.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：抗腫瘍免疫 肝細胞癌 腫瘍浸潤リンパ球 個別化医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌に対する治療法として、手術、化学療法等があるが、現在もこれらは主に画像所見(病期)に基づき選択される。しかし、そのように選択された治療後でも、高率に再発をきたすことが知られており、既知の因子を用いた治療効果予測には限界がある。

近年、各種癌に対する免疫療法の有用性が報告されているが、我々は肝細胞癌患者の末梢血を用いた先行研究において、同じような画像所見を呈する肝細胞癌患者であっても、患者の抗腫瘍免疫反応の違いにより、治療効果や患者の予後が大きく異なることを明らかにした。

先行研究で末梢血を用いて解析したのは全身の免疫反応であり、治療効果に直接的な影響を及ぼす腫瘍局所の免疫反応とは異なる可能性がある。それまで、肝細胞癌の局所に浸潤した免疫細胞の表面抗原の発現を網羅的に解析した研究はなかった。

2. 研究の目的

本研究では、下記 ~ を明らかにすることで、肝細胞癌における腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応の意義を解明することを目的とした。切除が行われた肝細胞癌患者の腫瘍検体を用いて、免疫細胞の腫瘍局所への浸潤について免疫組織化学染色を用いて評価し、個々の患者で局所の抗腫瘍免疫反応が異なることを明らかにし、抗腫瘍免疫反応に基づく新たな分類を作成する。当該分類に基づく患者群毎に治療効果及び患者予後を比較することで、治療法が有効な患者群、生命予後が良好な患者群を明らかにする。肝細胞癌患者の臨床病理学的因子や全身の抗腫瘍免疫反応を解析し、腫瘍局所の免疫反応との関連を明らかにする。

以上の検討により、治療効果や患者予後が良好な腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応とはどのようなものか、どのような患者では好ましい腫瘍局所の免疫反応が起こっているのかを明らかにし、新たな肝細胞癌の分類を作成し、治療の選択に新たな情報を提供することで、患者群に応じた至適な個別化医療を提供することを本研究の最終目標とした。

3. 研究の方法

金沢大学附属病院で肝細胞癌と診断され切除が行われた病理検体を用いて、腫瘍周囲及び腫瘍内部に浸潤した免疫細胞の表面抗原に対する免疫染色を行い、陽性細胞の数、部位等により、局所の抗腫瘍免疫反応に基づく患者群に分類する。当該患者の診療録から臨床病理学的因子に関する情報を収集し、同時に得られた末梢血から単核細胞(PBMC)を分離して、フローサイトメトリーにより定量的な評価を行う。治療後の再発の有無及び時期、再発時の治療法及びその効果、及び患者の転帰に関する情報を収集する。これらを、局所の抗腫瘍免疫反応に基づく患者群間で比較することにより、これまででない全く新しい観点から肝細胞癌の新分類を作成する。

4. 研究成果

年次毎に別途策定した研究計画に沿って、以下の研究を実施した。

(1) 腫瘍局所に浸潤した免疫細胞に表出する抗原の網羅的な免疫染色

免疫組織化学染色を行う表面抗原を選定し、良好な染色が得られる至適条件の設定を行った。条件設定を終えた表面抗原から順次、肝細胞癌と診断されて切除が行われ、病理診断後に保存された病理検体を用いて、肝細胞癌局所に浸潤した免疫細胞における発現を解析するために染色を行い、最終的に96例の病理検体を用いて延べ2,000枚以上の免疫染色を行った。

肝臓病理専門医の協力を得て、独立した2名の評価者で染色結果の判定することで、客観性を担保した。腫瘍の周囲及び腫瘍の内部に浸潤した免疫細胞を別々に、陽性細胞の数、程度、局在を半定量的に評価した。

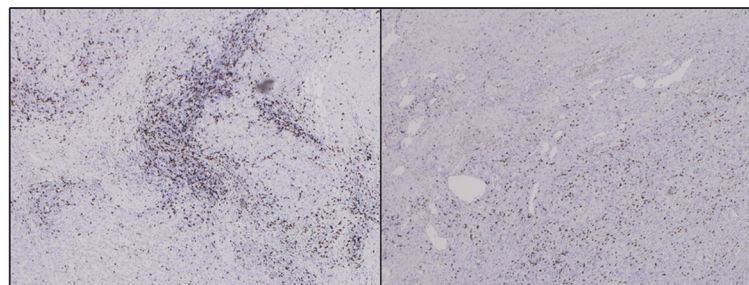
代表的な表面抗原である、CD8の染色結果を図1に示す。画像検査所見、血清学的所見、及び病理学的所見が同様で、従来の病期分類や治療効果・予後因子では同一の患者群に分類される2症例であっても、局所の抗腫瘍免疫反応は大きく異なることを明らかにした。

これまでの既報にある単一の表面抗原によるグルーピングには限界があると考え、浸潤する免疫細胞の特性を特徴

づける表面抗原を多数検討した中から、下記20種類選定し、網羅的に解析を行うこととした。

・検討表面抗原: CD8、CD4、CD25、FOXP3、CCR4、S100A9、CD68、CD163、CD204、HLA-DR、CD11c、CD14、CD15、CD279、CD56、CD34、PD-L1、CD3、MHC class I、CD20

図1: 腫瘍の大きさ, 分化度, 脈管侵襲の有無等, 既知の臨床病理学的因子が同じ腫瘍においても, 浸潤する免疫細胞の表面抗原は大きく異なる (CD8陽性細胞, 左: 強陽性, 右: 弱陽性)



(2) 全身の抗腫瘍免疫反応及び患者の臨床病理学的因子と腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応との関連

免疫染色を行い腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応を評価した患者の臨床病理学的情報を収集し、上

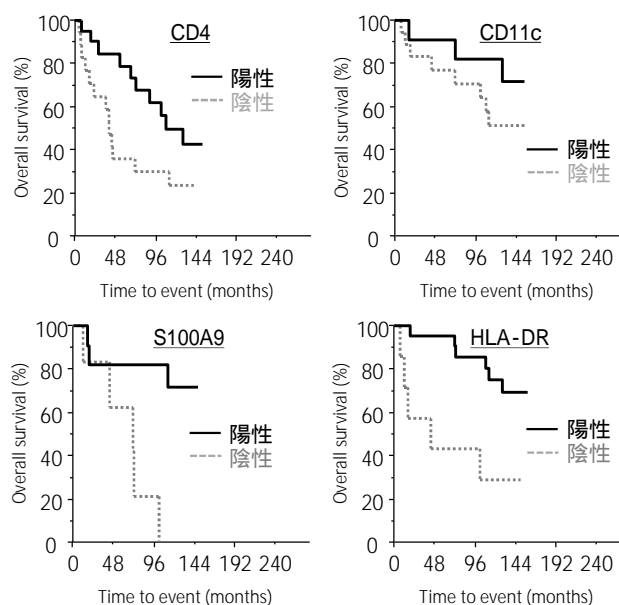
記(1)の染色結果に基づき分類した、腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応による患者群別に特徴を比較検討したところ、切除検体に含まれる腫瘍の数や微小脈管侵襲の有無といった腫瘍因子と、腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応とに関連が認められることを明らかにした。また、従来、本邦における肝細胞癌の成因の約半数はC型肝炎ウイルスであり、次いでB型肝炎ウイルス、アルコール性等の割合が高かったものの、近年、生活習慣病に由来する脂肪性肝炎を背景に肝細胞癌が発生する患者が増加している。本検討において、成因別にも抗腫瘍免疫反応の異動を検討したところ、脂肪性肝炎を背景とした肝細胞癌では、CD8陽性細胞の免疫細胞の浸潤が顕著であり、組織型ではclear cell typeとの関連が示唆された。

(3) 患者の治療効果及び予後と腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応との関連

1) 肝細胞癌根治的切除後患者における再発までの期間及び生存期間

免疫染色を行い腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応を評価した患者の再発及び生存に関する情報を収集し、上記(1)の免疫染色結果に基づき分類した、腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応による患者群別に比較検討したところ、腫瘍内部に浸潤した免疫細胞に発現する表面抗原の発現状況によって、肝細胞癌の再発までの期間及び全生存期間が層別化されることを明らかにした。また、これらの所見は、CD8等これまでに報告されている代表的な表面抗原のみならず、CD4、CD11c、S100A9、HLA-DR等、これまでに検討された報告がない様々な表面抗原についても同様で、腫瘍に浸潤した免疫細胞の表面抗原の発現パターンにより治療効果及び患者予後が異なることを初めて解明した(図2)。また、多変量解析の結果、これらの表面抗原の発現パターンは、これまでに報告されている腫瘍因子と独立した無再発生存期間及び全生存期間に寄与する因子として抽出された。上記の研究結果は、AASLD 2018米国肝臓学会議で発表した。

図2: 肝細胞癌の再発までの期間及び全生存期間は腫瘍内部に浸潤した免疫細胞における表面抗原の発現状況によって異なる



2) 肝細胞癌再発患者における薬物療法の治療効果

免疫染色を行い腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応を評価した患者のうち、再発に対して薬物療法が行われた62例を抽出して、薬物療法の効果に関する情報を収集し、上記(1)の免疫染色結果に基づき分類した腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応による患者群別に比較検討した。肝細胞癌は薬物療法の効果が乏しい癌の代表とされるが、腫瘍へのCD8陽性細胞浸潤が多い患者では、29例中15例(51.7%)と高率に奏効が認められた(表1)。肝細胞癌に対しては薬物療法の開発が盛んにおこなわれているが、これまで、半数を超える割合の患者で奏効を予測できる因子は見出されておらず、肝細胞癌再発時の治療方針を決定する際には、過去の検体を用いた簡便な方法により有用な情報が付加されるされ得ることが示唆された。以上の研究結果は、日本肝臓学会総会で発表した。

表1: 肝細胞癌が再発した際に行われた治療の効果は腫瘍内部に浸潤した免疫細胞における表面抗原の発現状況によって異なる

	CD8陰性 (n=33)	CD8陽性 (n=29)	P値
奏効割合	9(33.3%)	15(51.7%)	0.049
腫瘍制御割合	20(60.6%)	21(72.4%)	0.33

さらに、本邦における肝細胞癌の主要な成因であるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の治療効果に関連があるとされていた*IL-28B*の遺伝子多型を解析し、肝細胞癌に対する薬物療法の治療成績との関連を検討したところ、*IL-28B*遺伝子多型がヘテロ接合体またはマイナーホモ接合体の患者で、薬物療法の治療効果及び患者予後が良好であることを見い出して論文として取り纏め、Journal of Gastroenterology and Hepatology誌にアクセプトされた。

以上の研究成果から、これまで腫瘍因子によってのみ決定されてきた病期分類、治療法選択、治療効果及び患者予後の予測に、新たに宿主因子である腫瘍局所の抗腫瘍免疫反応を付加することにより診療体系を発展させることができ、研究の最終目標であった「免疫学的観点から分類した患者群に応じた至適な個別化医療を提供する」ことを可能にするための礎となる知見を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujinaga H, Sakai Y, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Komura T, Seki A, Kawaguchi K, Nasti A, Yoshida K, Wada T, Yamamoto K, Kume K, Hasegawa T, Takata T, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Radiat Biol	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1080/09553002.2019.1558297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiba S, Imaoka H, Shioji K, Suzuki E, Horiguchi S, Terashima T, Kojima Y, Okuno T, Sukawa Y, Tsuji K, Umemoto K, Asagi A, Todaka A, Ueno M, Ikeda M, Morizane C, Furuse J.	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical characteristics of Japanese patients with epithelioid hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 993
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1186/s12885-018-4934-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Terashima T, Yamashita T, Sakai A, Ohta H, Hinoue Y, Toya D, Kawai H, Yonejima M, Urabe T, Noda Y, Mizukoshi E, Kaneko S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: A region-wide analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 966-973
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1093/jjco/hyy132.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi S, Terashima T, Shiba S, Yoshida Y, Yamada I, Iwadou S, Horiguchi S, Takahashi H, Suzuki E, Moriguchi M, Tsuji K, Otsuka T, Asagi A, Kojima Y, Takada R, Morizane C, Mizuno N, Ikeda M, Ueno M, Furuse J.	4. 巻 109
2. 論文標題 Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2549-2557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1111/cas.13656.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamiya D, Mizukoshi E, Kaji K, Terashima T, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Fushimi K, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Immune responses of human T lymphocytes to novel hepatitis B virus-derived peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS one	6. 最初と最後の頁 e0198264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0198264.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima T, Yamashita T, Sunagozaka H, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: prospects for regorafenib therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 956-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/hepr.13196.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kida A, Mizukoshi E, Tamai T, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Kaneko S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Immune responses against tumor-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Int	6. 最初と最後の頁 2040-2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/liv.13885.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai M, Mizukoshi E, Tamai T, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Kaneko S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Immune responses to human telomerase reverse transcriptase-derived helper T cell epitopes in hepatocellular carcinoma patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Int	6. 最初と最後の頁 1635-1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/liv.13713.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, Terashima T, Shimakami T, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Komura T, Unoura M, Kaneko S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 740-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00535-017-1386-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubayashi Hiroyuki, Takaori Kyoichi, Morizane Chigusa, Maguchi Hiroyuki, Mizuma Masamichi, Takahashi Hideaki, Wada Keita, Hosoi Hiroko, Yachida Shinichi, Suzuki Masami, Usui Risa, Furukawa Toru, Furuse Junji, Sato Takamitsu, Ueno Makoto, Kiyozumi Yoshimi, Hijioka Susumu, Mizuno Nobumasa, Terashima Takeshi, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 935 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Beneficial Effect of Maintaining Hepatic Reserve during Chemotherapy on the Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 236 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1159/000472262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Tomoyuki, Yamashita Taro, Terashima Takeshi, Suda Tsuyoshi, Okada Hikari, Asahina Yoshiro, Hayashi Takehiro, Hara Yasumasa, Nio Kouki, Sunagozaka Hajime, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 17
2. 論文標題 Serum cytokine profiles predict survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective cohort study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s12885-017-3889-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima T, Yamashita T, Takata N, Toyama T, Shimakami T, Takatori H, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/hepr.13505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima T, Honda M, Toyama T, Shimakami T, Shimizu R, Takatori H, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S.	4. 巻 -
2. 論文標題 IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jgh.15035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashiba T, Yamashita T, Okada H, Nio K, Hayashi T, Asahina Y, Hayashi T, Terashima T, Iida N, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Takamura H, Ohta T, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamai T, Mizukoshi E, Kumagai M, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Shimakami T, Kitamura K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Honda M, Fushimi K, Kaneko S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Sci Rep	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 A novel -fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma.	6. 最初と最後の頁 4021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-020-60843-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seike T, Mizukoshi E, Yamada K, Okada H, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Harada K, Kaneko S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00535-020-01679-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi T, Takatori H, Horii R, Nio K, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Shimakami T, Arai K, Kitamura K, Kawaguchi K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Toyama T, Okumura K, Kozaka K, Kaneko S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s12876-019-1140-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima T, Umemoto K, Takahashi H, Hosoi H, Takai E, Kondo S, Sakamoto Y, Mitsunaga S, Ohno I, Hashimoto Y, Sasaki M, Ikeda M, Shimada K, Kaneko S, Yachida S, Sugano K, Okusaka T, Morizane C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Germline mutations in cancer-predisposition genes in patients with biliary tract cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5949-5957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.18632/oncotarget.27224.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yonejima A, Mizukoshi E, Tamai T, Nakagawa H, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 70
2. 論文標題 Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 25-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/hep.30637.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iida N, Mizukoshi E, Yamashita T, Terashima T, Arai K, Seishima J, Kaneko S.	4. 巻 145
2. 論文標題 Overuse of antianaerobic drug is associated with poor postchemotherapy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2701-2711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/ijc.32339.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Y, Honda M, Matsui S, Komori O, Murayama T, Fujiwara T, Mizuno M, Imai Y, Yoshimura K, Nasti A, Wada T, Iida N, Kitahara M, Horii R, Toshikatsu T, Nashikawa M, Okafuji H, Mizukoshi E, Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Kitamura K, Kawaguchi K, Takatori H, Shimakami T, Terashima T, Hayashi T, Nio K, Kaneko S	4. 巻 110
2. 論文標題 Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1364-1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/cas.13971.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima T, Yamashita T, Toyama T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Surrogacy of time to progression for overall survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 130-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1159/000489505.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inada Y, Mizukoshi E, Seike T, Tamai T, Iida N, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Fushimi K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 69
2. 論文標題 Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in hepatocellular carcinoma patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 653-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/hep.30212.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、高田昇、堀井里和、荒井邦明、中村慶史、金子周一
2. 発表標題 肝細胞癌と結腸・直腸癌に対するレゴラフェニブの初期有害事象の検討
3. 学会等名 第17回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai, Tadashi Toyama, Kazunori Kawaguchi, Kazuya Kitamura, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Surrogacy of time to progression for overall survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
3. 学会等名 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、金子周一
2. 発表標題 根治切除不能膵癌に対する二次化学療法 of 進歩
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Terashima
2. 発表標題 New development of lenvatinib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference on HCC (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志, 水腰英四郎, 金子周一
2. 発表標題 肝細胞癌局所における免疫細胞浸潤と再発時治療効果との関連についての検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 金子周一
2. 発表標題 進行肝細胞癌患者における全生存期間に対する無増悪生存期間の意義
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 鷹取元, 島孝佑, 金子周一
2. 発表標題 膵癌化学療法患者における糖尿病合併の影響と糖尿病治療効果の検討
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Surrogacy of time to progression for overall survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志、大坪公士郎、金子周一
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬投与後に発現する肝障害の検討
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Eishiro Mizukoshi, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Impact of tumor infiltrating lymphocytes on anti-tumor effect and patient outcome in recurrent hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、金子周一
2. 発表標題 高齢者進行肝細胞癌患者に対する肝動注化学療法の検討
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、吉田亮太、荒井邦明、水腰英四郎、金子周一
2. 発表標題 肝動注化学療法により完全奏効が得られた進行肝細胞癌患者の検討
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、金子周一
2. 発表標題 進行肝細胞癌患者に対するソラフェニブ治療後に肝内病変を標的とした治療の有用性
3. 学会等名 第16回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、高田昇、堀井里和、砂子阪肇、荒井邦明、金子周一
2. 発表標題 肝予備能の推移から検討した進行肝細胞癌に対するソラフェニブと肝動注化学療法を選択
3. 学会等名 第53回日本肝癌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志、山下竜也、岡藤啓史、林智之、鷹取元、北村和哉、水腰英四郎、金子周一
2. 発表標題 ペグフィルグラスチム併用FOLFIRINOX療法における治療強度の検討
3. 学会等名 第48回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志、小林智、柴知史、吉田幸生、山田育弘、岩堂昭太、堀口繁、高橋秀明、上野誠、古瀬純司
2. 発表標題 Multicenter retrospective study of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Ryota Yoshida, Hajime Takatori, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Significance of conversion therapy for responders to hepatic arterial infusion chemotherapy
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島健志
2. 発表標題 治験分担医師からのメッセージ～PMDAでの新薬審査経験を経て治験分担医師としてCRCに期待すること～
3. 学会等名 第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Characteristics, treatment and outcome for patients with unresectable pancreatic cancer under clinical practice- A region-wide Japanese multicenter survey
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Hepatic reserve and the other conditions for regorafenib as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib in Japanese practical setting
3. 学会等名 ESMO Asia 2017 Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺島 健志, 山下 竜也, 高田 昇, 堀井里和, 荒井 邦明, 中村 慶史, 金子 周一
2. 発表標題 肝細胞癌と結腸・直腸癌に対するレゴラフェニブの初期有害事象の検討
3. 学会等名 第17回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai, Tadashi Toyama, Kazunori Kawaguchi, Kazuya Kitamura, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Surrogacy of time to progression for overall survival in advanced hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 金子周一
2. 発表標題 進行肝癌新規薬物療法時代における肝動注化学療法の位置づけ
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Terashima
2. 発表標題 Immunotherapy for HCC: current status and new challenges
3. 学会等名 The 5th International Symposium on Viral Hepatitis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 金子周一
2. 発表標題 Comparative analysis of liver functional reserve during chemotherapy
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島健志
2. 発表標題 複数の薬物療法が選択可能な状況下における進行肝細胞癌に対する治療戦略
3. 学会等名 第20回日本肝がん分子標的治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 高田昇, 鷹取元, 荒井邦明, 金子周一
2. 発表標題 レンパチニブ投与後に発現した肝性脳症についての検討
3. 学会等名 第26回 日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島健志, 山下竜也, 高田昇, 荒井邦明, 水腰英四郎, 原田憲一, 金子周一
2. 発表標題 肝臓に病変が限局した神経内分泌腫瘍の三例
3. 学会等名 第7回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Terashima, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Liver-related adverse events after Immune-checkpoint inhibitor
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島健志
2. 発表標題 複数の薬物療法が選択可能な状況下における進行肝細胞癌に対する治療戦略
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----