

令和 2 年 8 月 17 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10514

研究課題名(和文)ゲノムダメージに関わる標的分子の特定と血中モニタリングシステムの開発

研究課題名(英文) Identification of molecules involved in genomic damage and their blood monitoring

研究代表者

鈴木 浩一 (SUZUKI, Koichi)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70332369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1)染色体不安定性の誘導：セントロメア領域の転写産物であるSatellite transcript(SatA)を乳腺上皮細胞株に遺伝子導入し過剰発現させると、Abnormal segregation、Micronuclei等、有糸分裂異常の頻度が増加することを明らかにしました(IJO 2018)。(2)多発癌発生の素地：乳癌患者167人中、非癌部乳腺組織においてSATの高発現症例は、低発現症例に比較して22倍の両側乳癌および13倍の他臓器癌合併のリスクを有する事が明らかとなり、SATの多発癌発生のリスク因子としての意義を示しました(Oncology reports 2019)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、SATが介在する染色体不安定性のメカニズムに脱メチル化異常を関連づけて一連のプロセスを検証する独創的な研究課題です。SATが誘導するゲノムダメージの標的分子を特定し、それを血中モニタリングする事で発がんリスクのマーカーとして臨床応用が期待されます。個人のゲノムプロファイルを特定し、その標的分子を簡便かつ低侵襲な方法で経時的に追跡する一連の手法は、発癌リスクの特定のみならず、炎症性疾患や成人病といった複雑な要因からなる様々な疾患にも応用が可能です。リアルタイムに個人の疾患プロファイルの変化を捉え、病気の発症を予測する新たな個別化医療のアプローチです。

研究成果の概要(英文)：(1) Induction of chromosomal instability: We constructed lentiviral vectors expressing SAT and then infected human mammary epithelial cells with these vectors. Immunocytochemistry revealed the rates of abnormal segregations of chromosomes, micronuclei and anaphase bridging were significantly higher in the cells with SAT overexpression than in those without. An array CGH identified the specific chromosomes of 8q and 20q as frequent sites of copy number alterations in cells with SAT overexpression (IJO 2018).(2) Field cancerization for the development of multiple cancers: We demonstrated for the first time a strong association between SAT expression levels in normal breast tissues and the development of bilateral breast cancer (BBC), as well as multiple primary cancer (MPC), in other organs when patients with breast cancer lack BRCA related features. These patients exhibited a 22 and 13fold increased risk for the development of BBC and MPC, respectively (Oncology reports 2019).

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：染色体不安定性 Satelite transcript セントロメア ゲノムダメージ 多発癌 DNA脱メチル化異常 血中モニタリング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 「遺伝子修飾異常と癌のかかりやすさ」

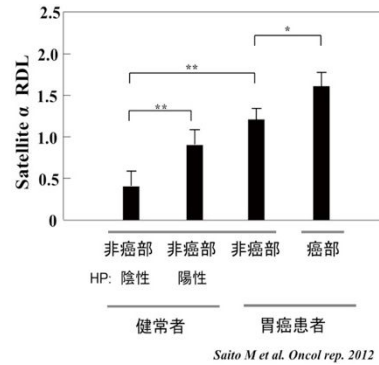
我々は正常組織で観察される遺伝子修飾異常(メチル化異常)の情報をもとに、癌のかかりやすさを予測しようと取り組んできました。メチル化異常は癌組織のみならず、非癌部組織でも認められるため、その情報が癌発症の予測や早期診断に利用できると考えたからです。

### 「メチル化異常とゲノムのダメージ」

癌のリスクは年齢とともに増加します。加齢に伴いゲノムのダメージ(損傷)が蓄積されていきますが、その契機となるのは遺伝子複製の際の染色体分配です。正常な染色体分配には染色体のセントロメア領域のメチル化が必須です。セントロメア領域は、縦列型反復配列である Satellite 配列(171bp)より構成され、正常では強固にメチル化しヘテロクロマチン構造を維持する事により染色体の均等分配を司ります。この領域に正常なメチル化が起こらない、すなわち脱メチル化異常が起こると染色体分配は破綻しゲノムにダメージが生じます。

### 「Satellite 配列の脱メチル化レベル」

右図は Satellite 配列の脱メチル化の程度を臨床検体で測定したものです。脱メチル化の程度は胃癌患者の癌部組織で高いだけでなく、胃癌患者の非癌部組織でも亢進していることが分かります。非癌部患者の非癌部胃粘膜でもヘリコバクター感染で上昇しており、Satellite 配列の脱メチル化の程度の段階的な上昇は胃癌の発癌過程におけるゲノムのダメージを捉えていると考えられます。



### 「Satellite transcript による染色体不安定性の誘導」

近年、この Satellite 配列に由来する non-coding RNA

「Satellite transcript」が種々の癌で亢進しており、人工的に「Satellite transcript」を過剰発現させると染色体不安定性を引き起こす事が報告されました。「Satellite transcript」は、siRNA 機構を介してセントロメア領域のヒストン蛋白のメチル化に携わり、ヘテロクロマチンの形成に重要な役割を担っていると考えられています。我々は、脱メチル化誘導により「Satellite transcript」が過剰発現することを見いだしました。すなわち、脱メチル化により non-coding RNA の過剰発現を介した染色体不安定性が誘導される可能性を示しました。

「Satellite transcript」が種々の癌で亢進しており、人工的に「Satellite transcript」を過剰発現させると染色体不安定性を引き起こす事が報告されました。「Satellite transcript」は、siRNA 機構を介してセントロメア領域のヒストン蛋白のメチル化に携わり、ヘテロクロマチンの形成に重要な役割を担っていると考えられています。我々は、脱メチル化誘導により「Satellite transcript」が過剰発現することを見いだしました。すなわち、脱メチル化により non-coding RNA の過剰発現を介した染色体不安定性が誘導される可能性を示しました。

「Satellite transcript」が種々の癌で亢進しており、人工的に「Satellite transcript」を過剰発現させると染色体不安定性を引き起こす事が報告されました。「Satellite transcript」は、siRNA 機構を介してセントロメア領域のヒストン蛋白のメチル化に携わり、ヘテロクロマチンの形成に重要な役割を担っていると考えられています。我々は、脱メチル化誘導により「Satellite transcript」が過剰発現することを見いだしました。すなわち、脱メチル化により non-coding RNA の過剰発現を介した染色体不安定性が誘導される可能性を示しました。

### 「組織と血中の Satellite transcript」

これまでの検討から、「Satellite transcript」は癌患者の非癌部組織で高値を示し、特に多発・重複癌患者の非癌部組織では単発癌患者に比べ有意に高い結果でした。さらに「Satellite transcript」は血漿でも測定可能で、多発癌で高いという組織と一致した結果を示しました。そして、重複癌の中でも胃や食道といった消化器臓器との重複癌患者の血漿で高値を示しており、「Satellite transcript」は、消化管上皮のゲノムのダメージを反映している可能性が示唆されます。

## 2. 研究の目的

年齢と共に増加する発癌リスクの要因としてゲノム損傷の蓄積が考えられます。その契機は遺伝子複製の際の染色体分配です。正常な染色体分配には染色体のセントロメア領域のメチル化が必須です。セントロメア領域は反復配列である Satellite 配列より構成され、そこから転写される non-coding RNA である Satellite transcript(SatA)により染色体の均等分配が司られます。我々はこれまで、セントロメア領域のメチル化異常により SatA が過剰発現し、特定の染色体を標的として数的異常が生じる事を明らかにしました。この変化は癌部のみならず癌の背景粘膜でも認められ、特に多発癌の背景粘膜で高値を示すことから、SatA は癌の発生母地のゲノム損傷を反映すると考えています。本研究では、加齢に伴う染色体のメチル化異常に着目し、SatA を介する染色体不安定性の標的染色体からゲノム損傷に関わる標的分子を特定します。それを血中モニタリングすることで発癌リスクを経時的に評価するシステムを構築します。

## 3. 研究の方法

本研究では、まず「Satellite transcript」を介するゲノムのダメージのメカニズムを検証し、個人のゲノムダメージを正確に反映する標的分子を特定します。そしてその標的分子を発癌リスクの指標として、血中モニタリングシステムを確立し、癌のかかりやすさを経時的に評価します。

### (1) 「Satellite transcript」を介するゲノムのダメージのメカニズムの検証

細胞株を用いて「Satellite transcript」の遺伝子導入を行い、染色体分配に与える影響としてセントロメア蛋白の発現変化、キネトコア形成に関わる影響、染色体数の変化を検討します。その結果を、臨床検体を用いて検証します。

in vitro:

材料: 大腸癌細胞株(Caco2, HCT116) 胃癌細胞株(AGS, HGC27) 乳腺細胞株

介入方法 「Satellite transcript」の遺伝子導入。

リポフェクション法を用いた一過性導入(予備実験済み)

レンチウイルスによるゲノムへの挿入。  
脱メチル化剤（脱メチル化剤（5-Aza-dC）による脱メチル化誘導  
検討項目 【セントロメア関連蛋白（CEMP-A）の発現変化とキネトコアの形成】  
【CGH アレイによる染色体数の変化を検証】

臨床検体：

材料：胃癌、大腸癌、膵癌、乳癌患者の癌部および非癌部組織

検討項目 【セントロメア関連蛋白（CEMP-A）の発現変化】

【CGH アレイによる染色体数の変化を検証】

【脱メチル化の評価】

ゲノム全域：メチル化アレイ

セントロメア領域：Satellite 配列の脱メチル化レベルの定量

## (2) 標的染色体と責任遺伝子の同定

in vitro と臨床検体の検証結果を踏まえ、「Satellite transcript」を介するゲノムダメージの誘導の標的染色体、責任遺伝子を同定します。予備実験で抽出された遺伝子群のアノテーション解析から AXON Guidance に関わる遺伝子群が特定されました。AXON Guidance は胚の軸索誘導の調節因子として知られる遺伝子群ですが、最近発癌との関連性が報告されており、今後検討すべき標的遺伝子として注目しています。

【染色体不安定性に関わる遺伝子群の抽出】

臨床検体を用いた検討より「Satellite transcript」を介する染色体不安定性に関わる遺伝子群を抽出し、in vitro の遺伝子導入実験から検証します。

【アノテーション解析による責任遺伝子の絞り込み】

アノテーション解析を行い、責任遺伝子を絞り込みます。

【責任遺伝子の機能解析】責任遺伝子の機能解析を進め、染色体不安定性に関わるメカニズムを明らかにします。

【臨床検体での検証】責任遺伝子の変化を臨床検体で検証します。

【血中モニタリング】

## (3) 「Satellite transcript」の血中検出と由来臓器の特定

血中の「Satellite transcript」の由来臓器を特定するため、種々の臓器の「Satellite transcript」の発現レベルを測定します。これまでの検討から、血中「Satellite transcript」の発現レベルは、癌部組織ではなく非癌部組織全体、特に消化管上皮全体のゲノムのダメージを反映していると考えています。そのため腫瘍切除後も高値を持続し、手術前後での「Satellite transcript」のレベルに大きな変化はない事が予測されます。また多発癌患者のなかでも消化器癌の合併を有する患者（大腸癌と胃癌など）で「Satellite transcript」の血中レベルが高いという予備実験結果を得ており、この結果も由来が消化管上皮全体である事を示唆します。症例数を増やし検証を行います。

対象：担癌患者：食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、乳癌、悪性リンパ腫、肺癌、子宮癌、卵巣癌患者

非担癌コントロール：検診受診者（食道、胃、大腸内視鏡）

血漿、血球、癌部、非癌部組織の Satellite transcript を測定し、由来臓器を特定します。

手術前後の比較

多発担癌患者との比較：消化器癌の合併、消化器以外の合併（肺癌、血液癌、乳癌、婦人科癌等）

## (4) 微量遺伝子の血中検出と塩基配列解析システムの確立

血中での責任遺伝子の存在が微量である場合に備えて、微量遺伝子の血中検出システムを「digital PCR」を用いて構築します。さらに検出された遺伝子が標的遺伝子であることを確認するために塩基配列解析を行います。この一連のプロセスをアプリケーション化します。

【微量遺伝子の血中検出】

微量遺伝子の検出には「digital PCR」を用います。「digital PCR」はドロップレットという疎水溶液で区画化し、微小区画内で遺伝子増幅を行う事で増幅高率を向上させています。0.1-0.01%の感度（1000-10000 コピー中の1 コピーの検出感度）で標的遺伝子を検出でき、血中 KRAS 遺伝子検出の予備実験では0.01%の検出感度を確認しています。これまで切除不能膵癌あるいは大腸癌のために化学療法を行った患者 52 例の血漿 238 検体を収集し、digital PCR を用いて KRAS 血中モニタリングを行った実績があります。

【ドロップレットソーティングによる循環遊離核酸の変異解析】

増幅された遺伝子が標的遺伝子であることを確認するためには、塩基配列解析が必要です。そのためには標的遺伝子を含むドロップレットをソーティングして回収する必要があります。

digital PCR で増幅された標的遺伝子を含むドロップレットをオンチップ社のフローサイトメトリーシステムを用いてソーティング回収します。

回収されたドロップレットをシーケンズ解析に用いて塩基配列を同定します。

digital PCR による循環遊離核酸のモニタリングは低侵襲で利便性がよく、臨床導入に大きな期待が持たれています。しかし血液と組織の遺伝子型が解離する事が有り、臨床導入に際してはデータの検証が必須です。これまで、標的循環遊離核酸の増幅産物のみをソーティングする事は

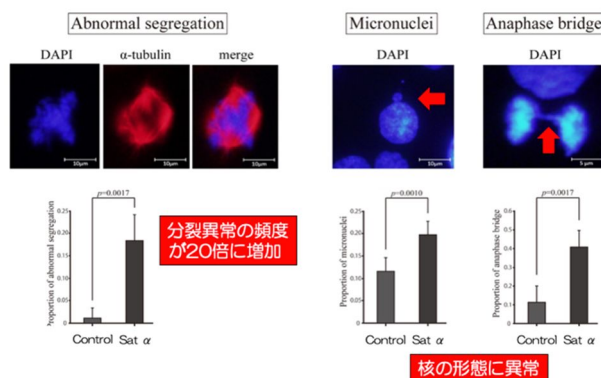
困難であり、検証実験は一般には行われてきませんでした。ドロップレットソーティングシステムのアプリケーション化は、微量遺伝子の血中モニタリングの臨床導入に大きく貢献できると考えます。

#### 4. 研究成果

##### (1) 「Satellite transcript」を介するゲノムのダメージのメカニズムの検証

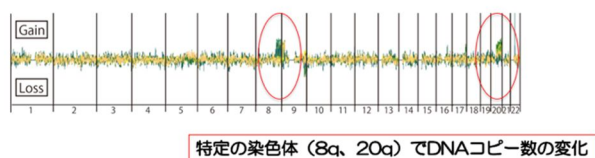
SatA の染色体不安定性の誘導を *in vitro* で検証するために、SatA を組み込んだレンチウイルスベクターを構築しました。乳腺上皮細胞に遺伝子導入し、有糸分裂異常を免疫細胞化学によって調べたところ、分裂異常の頻度は20倍に増加し、Micronuclei および Anaphase bridge といった核の形態異常が認められました。さらに染色体レベルの変化を CGH アレイで検索したところ 8 番及び 20 番染色体のコピー数の変化が認められました (Int J Oncol. 2018)。

##### 分裂異常の頻度は20倍に増加



核の形態に異常  
Ichida et al. Int J Oncol. 2018

##### Satellite α による染色体不安定性の誘導



Ichida et al. Int J Oncol. 2018

SatA が両側乳癌や他臓器癌合併につながる field cancerization に関するかどうかを調べるために、乳癌患者 167 人の解析を行いました。その結果、非癌部における SatA 高発現症例は、低発現症例に比較して 22 倍の両側乳癌のリスクを持ち、さらに 13 倍の他臓器癌合併のリスクを持つという結果を導き出すことができました (Oncology reports 2019)。

##### (2) 微量遺伝子の血中検出と塩基配列解析システムの確立

患者の血漿検体を収集し、デジタル PCR を用いて血中モニタリングを行い、KRAS 循環腫瘍 DNA の検出の臨床的意義を検討しました。その結果、大腸がん及び膵がん患者において、薬剤の選択の指標、治療効果そして予後因子としての有用性が示されました (Oncotarget 2018, PLOS ONE 2019)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Keiko Akahane, Katsuyuki Shirai, Masaru Wakatsuki, Kazunari Ogawa, Kyosuke Minato, Kouhei Hamamoto, Satoru Takahashi, Koichi Suzuki, Jun Takahashi, Toshiki Rikiyama	4. 巻 0
2. 論文標題 Palliative Radiotherapy and Ramucirumab Induced Severe Esophageal Stenosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2751	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 Watanabe Fumiaki, Suzuki Koichi, Tamaki Sawako, Abe Iku, Endo Yuhei, Takayama Yuji, Ishikawa Hideki, Kakizawa Nao, Saito Masaaki, Futsuhara Kazushige, Noda Hiroshi, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Longitudinal monitoring of KRAS-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0227366	査読の有無 無
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 Fukui Taro, Suzuki Koichi, Tamaki Sawako, Abe Iku, Endo Yuhei, Ishikawa Hideki, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Saito Masaaki, Tsujinaka Shingo, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Rikiyama Toshiki	4. 巻 5
2. 論文標題 Temporary loss of consciousness during cetuximab treatment of a patient with metastatic colon cancer: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 145 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-019-0707-5	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 Kakizawa Nao, Suzuki Koichi, Abe Iku, Endo Yuhei, Tamaki Sawako, Ishikawa Hideki, Watanabe Fumiaki, Ichida Kosuke, Saito Masaaki, Futsuhara Kazusige, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki	4. 巻 42
2. 論文標題 High relative levels of satellite alpha transcripts predict increased risk of bilateral breast cancer and multiple primary cancer in patients with breast cancer and lacking BRCA?related clinical features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 857 ~ 865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7182	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 Muto Yuta, Suzuki Koichi, Kato Takaharu, Ichida Kosuke, Takayama Yuji, Fukui Taro, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Kaneda Yuji, Noda Hiroshi, Rikiyama Toshiki	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple primary malignancies of six organs in a Japanese male patient: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 511 ~ 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1819	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 Yuji Takayama, Koichi Suzuki, Yuta Muto, Kosuke Ichida, Taro Fukui, Nao Kakizawa, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama	4. 巻 9
2. 論文標題 Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS status in patients with metastatic colorectal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24398 ~ 24413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25309	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 Alonso Sergio, Suzuki Koichi, Yamamoto Fumiichiro, Perucho Manuel	4. 巻 1766
2. 論文標題 Methylation-Sensitive Amplification Length Polymorphism (MS-AFLP) Microarrays for Epigenetic Analysis of Human Genomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7768-0_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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Ishikawa Hideki, Muto Yuta, Kato Takaharu, Saito Masaaki, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Ohmori Tsukasa, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki	4. 巻 52
2. 論文標題 Overexpression of satellite alpha transcripts leads to chromosomal instability via segregation errors at specific chromosomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1685 ~ 1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4321	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 Yuji Takayama, Koichi Suzuki, Yuta Muto, Kosuke Ichida, Taro Fukui, Nao Kakizawa, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama	4. 巻 9
2. 論文標題 Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS status in patients with metastatic colorectal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24398 ~ 24413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25309	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 Alonso Sergio, Suzuki Koichi, Yamamoto Fumiichiro, Perucho Manuel	4. 巻 1766
2. 論文標題 Methylation-Sensitive Amplification Length Polymorphism (MS-AFLP) Microarrays for Epigenetic Analysis of Human Genomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7768-0_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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Ishikawa Hideki, Muto Yuta, Kato Takaharu, Saito Masaaki, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Ohmori Tsukasa, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki	4. 巻 52
2. 論文標題 Overexpression of satellite alpha transcripts leads to chromosomal instability via segregation errors at specific chromosomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1685 ~ 1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4321	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 Kakizawa Nao, Noda Hiroshi, Watanabe Fumiaki, Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Rikiyama Toshiki	4. 巻 42
2. 論文標題 A High Abdominal Aortic Calcification Score on CT is a Risk Factor for Postoperative Pancreatic Fistula in Elderly Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1129 ~ 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-017-4240-z	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 Kaneda Yuji, Noda Hiroshi, Endo Yuhei, Kakizawa Nao, Ichida Kosuke, Watanabe Fumiaki, Kato Takaharu, Miyakura Yasuyuki, Suzuki Koichi, Rikiyama Toshiki	4. 巻 9
2. 論文標題 En bloc pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy for locally advanced right-sided colon cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 372 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v9.i9.372	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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Muto Yuta, Kato Takaharu, Hasegawa Fumi, Watanabe Fumiaki, Kaneda Yuji, Kikugawa Rina, Saito Masaaki, Tsujinaka Shingo, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Kiyozaki Hirokazu, Rikiyama Toshiki	4. 巻 11
2. 論文標題 Significance of the Difference in the Size of Liver Tumors in the Management of Patients with Colorectal Liver Metastases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Genetic Medicine	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) 10.4172/1747-0862.1000254	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 Suzuki Koichi, Muto Yuta, Ichida Kosuke, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Kato Takaharu, Hasegawa Fumi, Watanabe Fumiaki, Kaneda Yuji, Kikukawa Rina, Saito Masaaki, Tsujinaka Shingo, Futsuhara Kazushige, Takata Osamu, Noda Hiroshi, Miyakura Yasuyuki, Kiyozaki Hirokazu, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Morphological response contributes to patient selection for rescue liver resection in chemotherapy patients with initially un-resectable colorectal liver metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6338	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 Suzuki K, Rikiyama T	4. 巻 2-2
2. 論文標題 Pitfalls of KRAS Testing for Treating Patients with Metastatic Colorectal Cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Epigenet	6. 最初と最後の頁 18-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.21767/2472-1158.100018	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 Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, Tsujinaka S, Saito M, Perucho M, Rikiyama T	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 World journal of surgical oncology	6. 最初と最後の頁 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-016-1027-x	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 Muto Y, Suzuki K, Kato T, Tsujinaka S, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Saito M, Futsuhara K, Noda H, Miyakura Y, Konishi F, Rikiyama T	4. 巻 49
2. 論文標題 Heterogeneous expression of zinc-finger E-box-binding homeobox 1 plays a pivotal role in metastasis via regulation of miR-200c in epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 1057-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2016.3583.	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43件(うち招待講演 3件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Nao Kakizawa, Koichi Suzuki, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Rina Kikugawa, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Toshiki Rikiyama
2. 発表標題 Significance of monitoring plasma vascular endothelial growth factor signals during treatment of colorectal cancer patients.
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumiaki Watanabe, Koichi Suzuki, Yuhei Endo, Hideki Ishikawa, Nao Kakizawa, Hiroshi Noda, Toshiki Rikiyama
2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRAS in tissue and plasma of pancreatic cancer patients.
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兼光梨奈、笠原尚哉、相澤栄俊、遠藤裕平、加藤高晴、野田弘志、鈴木浩一、山田茂樹、力山敏樹
2. 発表標題 上行結腸癌術後異時性孤発性胃壁転移の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会関東支部第54回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田弘志、渡部文昭、加藤高晴、笠原尚哉、遠藤裕平、相澤栄俊、辻仲眞康、宮倉安幸、鈴木浩一、力山敏樹
2. 発表標題 多臓器浸潤局所進行右側結腸癌に対する右半結腸切除+臍頭十二指腸切除の適応と治療成績の検討
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福井太郎、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、笠原尚哉、加藤高晴、齊藤正昭、辻仲眞康、宮倉安幸、清崎浩一、鈴木浩一、力山敏樹
2. 発表標題 臍頭十二指腸切除術における乳糜の発生状況と周術期危険因子の解析
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASクローンモニタリングの有用性
3. 学会等名 第36回日本胆膵病態・生理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤正昭、鈴木浩一、市田晃佑、阿部 郁、遠藤裕平、田巻佐和子、石川英樹、柿澤奈緒、渡部文昭、蓬原一茂、力山敏樹
2. 発表標題 反復配列におけるエピジェネティック異常をバイオマーカーとしたfield defectの評価
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木浩一、石川英樹、柿澤奈緒、渡部文昭、阿部 郁、遠藤裕平、田巻佐和子、齊藤正昭、辻仲真康、蓬原一茂、宮倉安幸、野田弘志、清崎浩一、力山敏樹
2. 発表標題 ctDNA Gene Panelによる標的分子の同定とDigital PCRによる血液モニタリング
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASクローンモニタリングの有用性
3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌におけるKRAS変異のheterogeneityの検討
3. 学会等名 第50回膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川英美、宮倉安幸、辻仲眞康、菊川利奈、石川英樹、田巻佐和子、鈴木浩一、清崎浩一、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 当院における下部進行直腸癌に対する術前治療の変遷と治療成績の比較
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 洵、辻仲眞康、田巻佐和子、竹浪 努、福田臨太郎、長谷川英美、菊川利奈、鈴木浩一、宮倉安幸、力山敏樹
2. 発表標題 直腸癌術後の一時的回腸ストーマ造設状態における補助化学療法の忍容性に関する検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤雄太、齊藤正昭、町田枝里華、前本 遼、石岡大輔、鈴木浩一、清崎浩一、力山敏樹
2. 発表標題 当院における胃癌に対するニボルマブの使用経験
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原尚哉、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、加藤高晴、鈴木浩一、力山敏樹
2. 発表標題 通常型膵管癌切除後長期生存例の検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福井太郎、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、笠原尚哉、加藤高晴、宮倉安幸、鈴木浩一、力山敏樹
2. 発表標題 胆管悪性腫瘍に対する肝切除術後に膵頭十二指腸切除術を行った2症例
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASモニタリングの有用性
3. 学会等名 第17回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木浩一
2. 発表標題 リキッドバイオプシーによるがん診療のパラダイムシフト～大腸癌の後方ライン治療の有効性
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe F, Suzuki K, Ishikawa H, Endo Y, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Kasahara N, Kato T, Noda H, Rikiyama T
2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRSA in tissue and serum of pancreatic cancer patients
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayama Y, Suzuki K, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Kikukawa R, Hasegawa F, Tsujinaka S, Miyakura Y, Konishi F, Rikiyama T
2. 発表標題 Dynamics and characteristics of KRAS mutated circulating tumor DNA in patients with metastatic colorectal cancer during various treatments
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki K, Takayama Y, Kakizawa N, Ichida K, Fukui T, Watanabe F, Ishikawa H, Saito M, Miyakura Y, Rikiyama T
2. 発表標題 Liquid biopsy leads to a paradigm shift in colorectal cancer treatments
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木浩一
2. 発表標題 リキッドバイオプシーによる大腸癌診療のパラダイムシフト
3. 学会等名 Saitama CRC Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、齊藤正昭、辻仲真康、宮倉安幸、野田弘志、清崎浩一、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌に対する組織と血中のKRASモニタリングの有用性
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、力山敏樹
2. 発表標題 膵癌に対する術前治療に組織と血中のKRASモニタリングは有用か
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe F
2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRAS in tissue and plasma of pancreatic cancer patients
3. 学会等名 第17回自治医科大学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kakizawa N, Suzuki K, Ishikawa H, Watanabe F, Kikugawa R, Tsujinaka S, Miyakura Y, Rikiyama T
2. 発表標題 Significance of monitoring vascular endothelial growth factor signals in blood during treatment of colorectal cancer patients
3. 学会等名 第17回自治医科大学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柿澤奈緒、鈴木浩一、石川英樹、渡部文昭、辻仲真康、宮倉安幸、力山敏樹
2. 発表標題 Significance of monitoring VEGF signals in blood during treatment of colorectal cancer patient
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木浩一
2. 発表標題 リキッドバイオプシーによるがん診療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤正昭、清崎浩一、小櫃 保、伊瀬谷和輝、石岡大輔、辻仲真康、宮倉安幸、鈴木浩一、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 DNA脱メチル化異常をバイオマーカーとする胃切除範囲への臨床応用
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe F, Suzuki K, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Rikiyama T
2. 発表標題 The clinical significance of KRAS monitoring in tumor tissues and blood of patients with pancreatic tumor
3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayama Y, Suzuki K, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Hasegawa F, Tsujinaka S, Miyakura Y, Noda H, Rikiyama T
2. 発表標題 Appearance of KRAS mutated circulating tumor DNA during various treatments for metastatic colorectal cancer patients
3. 学会等名 Exosomes and Liquid Biopsies ASIA（国際学会）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 鈴木浩一、高山裕司、渡部文昭、市田晃佑、福井太郎、柿澤奈緒、齊藤正昭、辻仲眞康、蓬原一茂、宮倉安幸、力山敏樹
2. 発表標題 Liquid Biopsyによるがん診療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第26回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齊藤正昭、鈴木浩一、市田晃佑、高橋洵、石岡大輔、小櫃保、清崎浩一、力山敏樹
2. 発表標題 セントロメア領域の脱メチル化は、染色体不安定性を誘導する
3. 学会等名 第89回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 蓬原一茂、柿澤奈緒、鈴木浩一、齊藤正昭、市田晃佑、佐藤あい、吉沢あゆは、野口友里、尾本きよか、力山敏樹
2. 発表標題 乳癌両側発生、多臓重複器発生に関わる染色体分配の異常とSatellite alpha transcripts
3. 学会等名 第25回乳癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、遠藤裕平、市田晃佑、福井太郎、柿澤奈緒、兼田裕司、野田弘志、力山敏樹
2. 発表標題 膵腫瘍性病変における組織と血中のKrasモニタリングの臨床的意義
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市田晃佑、鈴木浩一、福井太郎、高山裕司、柿澤奈緒、渡部文昭、石川英樹、齊藤正昭、武藤雄太、加藤高晴、蓬原一茂、力山敏樹
2. 発表標題 乳癌においてSatellite alpha transcript過剰発現が惹起する染色体不安定性
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市田晃佑、鈴木浩一、高山裕司、福井太郎、渡部文昭、柿澤奈緒、石川英樹、加藤高晴、齊藤正昭、力山敏樹
2. 発表標題 Specific chromosomes were impaired by overexpression of Satellite alpha transcript in breast cancer patients
3. 学会等名 第16回自治医科大学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山裕司、鈴木浩一、市田晃佑、福井太郎、渡部文昭、菊川利奈、長谷川美美、辻仲眞康、宮倉安幸、野田弘志、小西文雄、力山敏樹
2. 発表標題 治療中の転移性大腸癌患者におけるKRAS変異型血中遊離DNA出現パターンの同定
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山裕司
2. 発表標題 Appearance and characteristic of KRAS mutated circulating tumor DNA in patients with metastatic colorectal cancer during various treatments
3. 学会等名 第16回自治医科大学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki K, Takayama Y, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Hasegawa F, Kikugawa R, Tsujinaka S, Miyakura Y, Rikiyama T
2. 発表標題 Clinical applications of "Liquid biopsy" in the colorectal cancer treatment
3. 学会等名 Exosomes and Liquid Biopsies Asia (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ichida K, Suzuki K, Fukui T, Takayama Y, Kakizawa N, Muto Y, Watanabe F, Saito M, Kato T, Rikiyama T
2. 発表標題 Target chromosomes impaired by overexpression of Satellite alpha transcript in vitro
3. 学会等名 International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木浩一、高山裕司、市田晃佑、福井太郎、柿澤奈緒、渡部文昭、武藤雄太、齊藤正昭、辻仲真康、宮倉安幸、力山敏樹
2. 発表標題 Liquid biopsy leads to a paradigm shift in cancer diagnosis
3. 学会等名 第116回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suzuki K, TakaYama Y, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Obitsu T, Muto Y, Hasegawa F, Watanabe F, Kikukawa R, Kato T, Kaneda Y, Saito M, Tsujinaka S, Futuhara K, Miyakura Y, Noda H, Takada O, Kiyoszaki H, Rikiyama T
2. 発表標題 Practical applications of "Liquid biopsy" in the colorectal cancer treatment
3. 学会等名 第37回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木浩一、武藤雄太、市田晃佑、柿澤奈緒、齊藤正昭、力山敏樹
2. 発表標題 リキッドバイオプシーによる癌治療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木 浩一, 力山 敏樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 癌免疫カンファレンスルーム	

〔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
研究 分担 者	力山 敏樹  (RIKIYAMA Toshiki)  (80343060)	自治医科大学・医学部・教授    (32202)	