

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10552

研究課題名(和文) CAGE法を用いた大腸癌リンパ節転移及び再発予測マーカーの開発

研究課題名(英文) Development of biomarker for detection of lymphnode metastasis and prediction of recurrence in colorectal cancer using CAGE analysis

研究代表者

奥澤 淳司 (Okuzawa, Atsushi)

順天堂大学・革新的医療技術開発研究センター・先任准教授

研究者番号：00348913

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)：本研究から、大腸癌がんマーカー、とくにリンパ節転移を含む転移特異的マーカー、治療診断マーカー候補の探索・特定を行い、転移診断に有望なマーカー遺伝子を取得した。GAGE解析で得た大腸癌特異的な遺伝子のうち、転移有・無し検体間で相対的に発現量が異なる遺伝子を選出した。これらの遺伝子のリンパ節転移マーカー、あるいは再発予測マーカー候補としての有効性を検討、マーカー候補を絞り込み選抜した。つぎにマーカー候補とした複数の遺伝子について、個々の症例での発現量を検討、高発現頻度の高い遺伝子を抽出、有効性を確認した。さらに大腸癌の患者の癌組織における配列変異の網羅的解析を行い、新規なマーカー遺伝子を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、大腸癌がんマーカー、とくにリンパ節転移を含む転移特異的マーカー、治療診断マーカー候補の探索・特定を行い、有望な新規マーカー候補が得られた。患者の病態を追跡し、治療効果診断等への貢献が期待できる。術前の採血でリンパ節転移と再発まで予測することが可能になれば、内視鏡など非侵襲な手術法の適応、また、術前化学療法の適応など、適切な治療法の選択が可能になる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to identify biomarkers for colorectal cancer, especially act as lymph node metastasis markers, and as therapeutic diagnosis markers. We selected genes whose expression levels were relatively different between samples with metastasis and without metastasis, among colorectal cancer-specific genes which had been detected by our previous studies. Then we examined the effectiveness of these genes as lymph node metastasis markers or recurrence prediction marker, and we selected several genes as the marker candidates. Next, the expression level in each case candidate genes were evaluated and genes which showed higher frequency of over-expression in lymph node metastasis cases. Furthermore, we performed a comprehensive analysis of sequence mutations in the cancer tissues of patients with colorectal cancer and identified novel marker genes. From these results, we suggested new biomarker candidate genes which act as the lymph-node metastasis markers in colorectal cancer.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：大腸癌 腫瘍マーカー リンパ節転移 CAGE法

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は死亡原因として重要な疾患であり、たとえば2018年の日本における死亡原因としての癌の中で大腸が2位(男女計)[1]である。近年の治療法の進歩により Stage III 以下の患者の5年生存率は概して高く Stage III でも70%を超えている。一方、遠隔転移を生じたステージIVにおける5年生存率は、20%に満たない(図1)[2]。このため大腸癌の早期診断は治療効果の鍵を握るといえる。しかしながら画像診断による腫瘍の診断は病巣が5mm以下の段階では極めて困難であること、既存血中マーカーによる検出率が高くないことから、採血からの診断可能な新規診断マーカーの作出が望まれる。

またさらにリンパ節転移の有無は、大腸癌において手術法や術前化学療法の適応などの治療法を決定する重要な要因である。たとえば内視鏡治療の対象となるのは、初期に限られ、がんがリンパ管に入っていないことは絶対条件の一つである。しかし大腸癌でのリンパ節転移の多くは腹腔内に生じることから、非侵襲的方法でリンパ節転移の有無を診断することは極めて困難である。以上から、我々は、早期の大腸癌診断法、さらにリンパ節転移の非侵襲的な検出を可能にする新規な血中マーカーの開発を企図した。

我々の研究グループはこれまで、大腸癌の機序解明、及び新たな腫瘍マーカーを開発するために大腸がん組織を対象とした網羅的な遺伝子研究を行ってきた。大腸癌のCGH解析でゲノム異常が予後やリンパ節転移などの臨床データに与える影響を証明した[3,4]、肝転移とゲノム異常の関連性も明らかにした[5]また、マウスを用いた大腸癌転移研究[6]などに取り組んできた。

一方次世代シーケンサー(NGS)の登場以前、完全長cDNAを作成する技術が開発され、大規模なcDNA解析プロジェクトが行われた[7]。この技術をもとに遺伝子の転写開始点を網羅的に解析するCAGE法(cap analysis of gene expression法)が理化学研究所の林崎らのグループにより開発され[8]、この方法で18万を超える転写開始点と、それに由来する転写産物の発現量データが得られている。このデータは、細胞の機能や遺伝子の生理学的意義、プロモーターによる遺伝子発現制御を理解する上で、極めて有用な知見である(FANTOM consortium: [9])。すなわち、この技術から機能不明な物も含めた新規な遺伝子、さらにその組織や病態毎の発現動態の解析が可能となった。

このCAGE法を始めた最新技術の適用により、大腸癌特異的のみならず、その転移症例に特異的な遺伝子、とくにリンパ節転移の検出が可能な血中腫瘍マーカーの特定が可能であると我々は考えた。

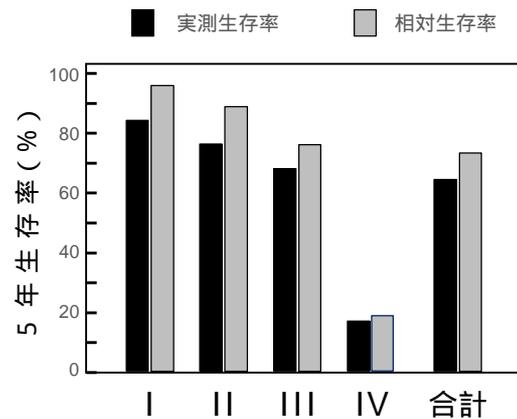


図1 大腸癌の Stage 別 5年生存率(2018年)
(文献[2]より作成)

2. 研究の目的

本研究の目的は、大腸がん特異的な発現を示すマーカー候補遺伝子群から、転移症例で特異的な性質を示す遺伝子を特定、さらにリンパ節転移検出・再発予測マーカーを開発、臨床適応につなげることである。我々はCAGE解析により大腸癌癌部の解析を行い、大腸癌特異的な遺伝子群を得ている。本研究では、さらなるCAGE法による解析、またNGSなどによる新たなデータ解析を行い、これによって大腸癌の転移特異的な候補遺伝子を特定する。さらにこの転移特異的な候補遺伝子群から、リンパ節転移症例で特異的に高発現・または低発現を呈するマーカー候補遺伝子を探索し、絞り込みを行う。最終的に採血検体を用いた発現解析等によって、それらの候補遺伝子の転移マーカー、さらにリンパ節転移マーカーとしての有効性を検証する。またこの転移マーカー候補を用い、術後の患者を経時的追跡し採血検体におけるマーカー候補の量的変動と臨床所見や病態変動の対照結果から、再発予測マーカーをも特定することを最終目標とする。

術前の採血でリンパ節転移と再発まで予測することが可能になれば、内視鏡など非侵襲な手術法の適応、また、術前化学療法の適応など、適切な治療法の選択が可能になる。すなわち研究成果から大腸癌の治療方針をStage分類そのものから変更することを可能にする意義をもつ。

3. 研究の方法

本研究では、すでに確保した大腸癌症例を用いる(図2)。

まずCAGE解析によって得た大腸癌特異的な発現を示す遺伝子群から、候補遺伝子を絞り込む。

つぎに転移症例の遺伝子発現解析データから、転移症例特異的に高発現する遺伝子を抽出する。

これによって得られた遺伝子群から、マーカー候補として有望な遺伝子を選び出す。

さらにこのうち有望なマーカー候補として特定した遺伝子に着目し、術前 術後の比較により遺伝子を選抜する。こうして絞り込んだ候補から、転移症例特異的な発現を呈する新規マーカー、さらにリンパ節転移症例特異的な新規マーカーを選抜・取得する。

なお我々が既に得ている大腸癌原発巣癌部に対する GAGE 解析の結果、手術時にはリンパ節転移陰性と診断されたが、術後に再発した症例がみられた。術後と術後での発現パターンを比較することによって、術前の発現量が高い遺伝子群を特定できる。

最終的に、転移大腸癌、大腸癌のリンパ節転移マーカーの同定・臨床適用、またマーカー遺伝子が介在する転移特異的なタンパクの構造・機能の解明に向かって研究を進める。

マーカーの特定後、採血中に流れている CTC (血中循環癌細胞) を収集し、CTC 中でのマーカー遺伝子の発現解析を行う。

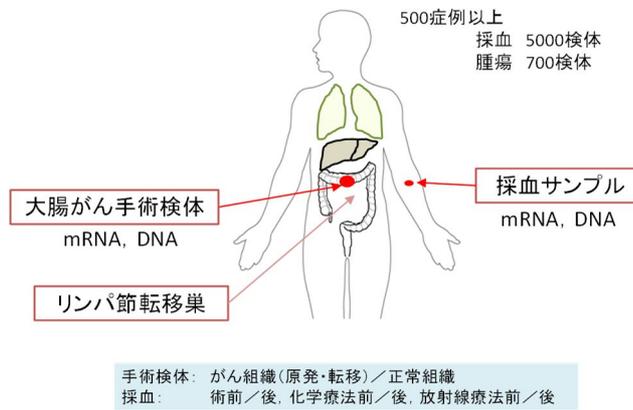
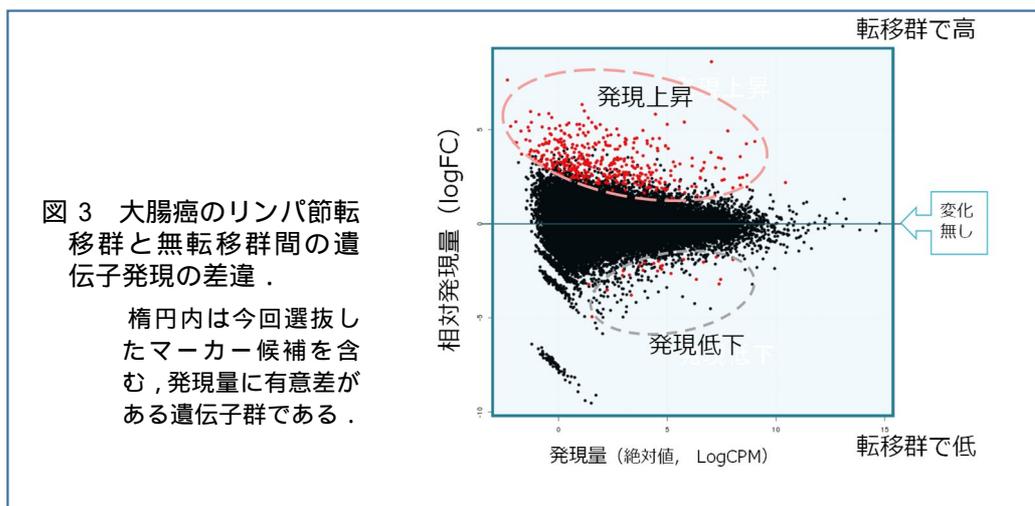


図 2 取得・保管中の大腸癌患者臨床検体

4. 研究成果

(1) リンパ節転移症例で高発現を呈する遺伝子の特定

GAGE 解析で得た大腸癌特異的な遺伝子のうち、転移有 無し検体間で相対的に発現量が異なる遺伝子を特定した。特にリンパ節転移に特異的に相対的高発現、または低発現を呈する遺伝子に着目し、選抜、また遺伝子の機能などを含め検討した。この結果得られた「リンパ節転移あり群」での高発現遺伝子は複数存在した(図 3)。これらの遺伝子について、リンパ節転移マーカー、あるいは再発予測マーカー候補としての有望性を多角的に検討し、暫定的なマーカー候補を選抜することとした。



(2) リンパ節転移マーカー候補遺伝子群の発現量・高発現率

大腸癌のなかでも転移など、特定の状態においての発現量が相対的・絶対的に高い遺伝子・分子が、バイオマーカーとして好ましいのみならず、検出すべき病態の患者の中で高発現である患者の比率が高いことが望ましいと考えられる。そこで、マーカー候補とした複数の遺伝子について、個々のリンパ節転移ありおよび無し症例検体での発現量を検討した。いくつかの候補遺伝子については、明らかに転移あり症例中の高発現率が高い(図4 gene a,c,d)。このような遺伝子は診断マーカーとして有望と考えられた。一方、高発現の患者は転位症例だけで見られたもの、高発現患者の割合はあまり高くない遺伝子もあった(gene b など)。こうした特定患者で検出される高発現遺伝子については、癌、または最初の転移検出ではなくむしろ、高発現が見られた特定の患者に経時的に用い、治療効果、経過、再発などの診断に用いれば有効であるとも考えられる。

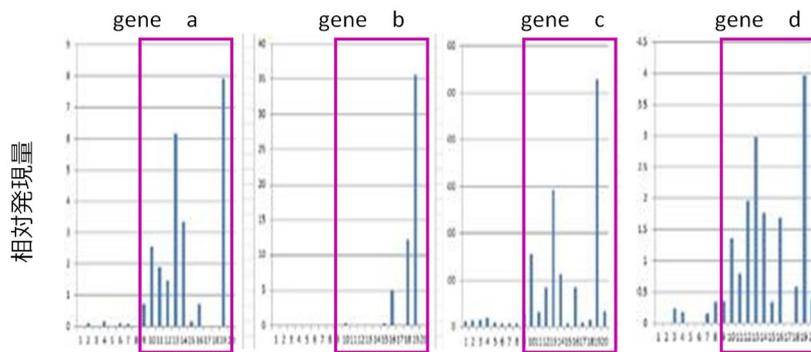


図4 一部のマーカー候補遺伝子(a-d)の各患者検体における発現量
囲み内はリンパ節転移あり症例(N=12)(未発表)

(3) 血中循環腫瘍細胞の取得

マーカー候補遺伝子など、特定遺伝子の血中循環腫瘍細胞(CTC: circulating tumor cell)での発現の特性を検討することにより、転移特異的高発現遺伝子の機能の解析が可能となると考えられる。しかしCTCは血中濃度が低く回収は容易ではなく、また既存の分析法も高コストであるなどの問題があった。そこで我々は規 CTC 捕捉デバイスである microfluidic CTC-chip を用いた大腸癌の CTC 捕捉方法の研究を進めてきた。

我々は、CTCの回収・遺伝子発現解析を行うことを目標に、このCTC-chipを用い、転移あり、無し症例を含めた大腸癌患者からの術前・術後採血検体からのCTC捕捉検出を行った[10]。その結果、Stage II, IIIの患者においてもCTCを検出した。さらに転移症例(Stage IV)でのCTC濃度は、転移のない症例(Stage II-III)に比して有意に高かった(図5)。以上からCTC-chipを用いた患者血液検体からのCTC検出は高感度な癌診断法であるとともに、転移の予測・診断法としても有望と考えられた[10]。なお検体中のCTCを用いて発現解析などを行うためにはCTCの回収が必要である。目下マーカー遺伝子の発現等の解析を前提とした回収法の改良を試みている。

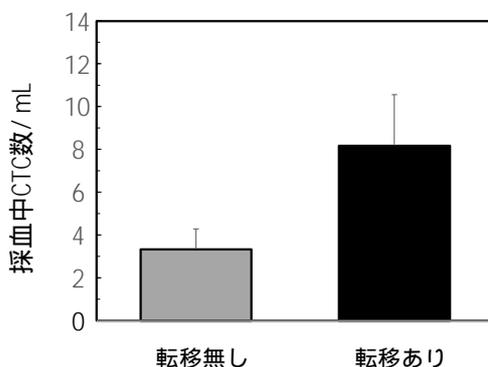


図5 大腸癌患者術前採血中の循環腫瘍細胞(CTC). 転移あり, 無し各N=6
(Kure et al 2020 [10] 症例 1-12 より)

引用文献

- [1] 人口動態統計（1958 - 2018）厚生労働省大臣官房統計情報部編．
- [2] 国立研究開発法人国立がん研究センター プレスリリース資料 2018 年 9 月 12 日
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/0912/20180912_01_pressrelease.pdf
- [3] Y Yaginuma, J Unotoro, H Kamiyama, Y Ishido, S Kasamaki, K Sakamoto, T Shindo, Y Ishibashi, T Kamano (2016) Genomic copy-number aberrations related to lymph-node metastasis of colon cancer. *Journal of international medical research*, 34(4), 390-396.
- [4] J Unotoro, H Kamiyama, Y Ishido, Y Yaginuma, S Kasamaki, K Sakamoto, A Oota, Y Ishibashi, T Kamano(2006): Analysis of the Relationship between Sex and Chromosomal Aberrations in Colorectal Cancer by Comparative Genomic Hybridization. *Journal of international medical research*, 34(4), 397-405.
- [5] Kawai, M., Komiyama, H., Hosoya, M., Okubo, H., Fujii, T., Yokoyama, N., Okuzawa A., Kojima, Y. (2016). Impact of chromosome 17q deletion in the primary lesion of colorectal cancer on liver metastasis. *Oncology letters*, 12(6), 4773-4778.
- [6] 折茂 彰, 水越幸輔, 岡澤 裕, 五藤倫敏, 小見山博光, 樋野興夫, 坂本一博: 患者原発性大腸癌の個別化転移モデルマウスの作製方法 特開 2015-057974 公開日 2015 年 3 月 30 日
- [7] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, Adachi J, Bono H, Yamanaka I, Hayashizaki Y. et al.(2002). Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature*, 420(6915), 563-573.
- [8] Shiraki T, Kondo S, Katayama S, Kasukawa T, Kawaji H, Hayashizaki Y. et al. (2003) Cap analysis gene expression for high-throughput analysis of transcriptional starting point and identification of promoter usage. *PNAS*, 100(26): 15776-15781.
- [9] Forrest, A. R., Kawaji, H., Rehli, M., Kawai, J, Hayashizaki Y. (2014). The FANTOM Consortium A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature*, 507, 462-470.
- [10] Kure, K., Hosoya, M., Ueyama, T., Fukaya, M., Sugimoto, K., Tomiki, Y., Ohnaga, T., Sakamoto, K., & Komiyama, H. (2020). Using the polymeric circulating tumor cell chip to capture circulating tumor cells in blood samples of patients with colorectal cancer. *Oncology Letters*, 19(3), 2286-2294.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Borna NN, Kishita Y, Kohda M, Lim SC, Shimura M, Wu Y, Mogushi K, Yatsuka Y, Harashima H, Hisatomi Y, Fushimi T, Ichimoto K, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Mitochondrial ribosomal protein PTCD3 mutations cause oxidative phosphorylation defects with Leigh syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurogenetics	6. 最初と最後の頁 9-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-018-0561-9	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 Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.12.058	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 Sunakawa Y, Mogushi K, Lenz HJ, Zhang W, Tsuji A, Takahashi T, Denda T, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Segawa Y, Tanioka H, Negoro Y, Moran M, Astrow SH, Hsiang J, Stephens C, Fujii M, Ichikawa W.	4. 巻 17(12)
2. 論文標題 Tumor sidedness and enriched gene groups for efficacy of first-line cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2788-2795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-0694	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 該当する
1. 著者名 Ueda H, Akiyama Y, Shimada S, Mogushi K, Serizawa M, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328	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 Mikasa M, Kanai K, Li Y, Yoshino H, Mogushi K, Hayashida A, Ikeda A, Kawajiri S, Okuma Y, Kashihara K, Sato T, Kondo H, Funayama M, Nishioka K, Hattori N.	4. 巻 125(6)
2. 論文標題 COQ2 variants in Parkinson's disease and multiple system atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 938-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-018-1885-1	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 Suehara Y, Akaike K, Mukaihara K, Kurisaki-Arakawa A, Kubota D, Okubo T, Mitomi H, Mitani K, Takahashi M, Toda-Ishii M1, Kim Y, Tanabe Y, Takagi T, Hayashi T, Mogushi K, Kaneko K, Yao T, Saito T.	4. 巻 9(43)
2. 論文標題 KCTD12 is negatively regulated by Kit in gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 27016-27026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25469	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 Yoshino H, Nishioka K, Li Y, Oji Y, Oyama G, Hatano T, Machida Y, Shimo Y, Hayashida A, Ikeda A, Mogushi K, Shibagaki Y, Hosaka A, Iwanaga H, Fujitake J, Ohi T, Miyazaki D, Sekijima Y, Oki M, Kusaka H, Fujimoto KI, Ugawa Y, Funayama M, Hattori N.	4. 巻 265(8)
2. 論文標題 GCH1 mutations in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1860-1870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-8930-8	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 Horimoto Y, Tanabe M, Kazuno S, Miura Y, Mogushi K, Sonoue H, Arakawa A, Kajino K, Kobayashi T, Saito M.	4. 巻 8(1):7563
2. 論文標題 Elucidation of inhibitory effects on metastatic sentinel lymph nodes of breast cancer during One-Step Nucleic Acid Amplification.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25911-w	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 Sugimoto K, Sakamoto K, Ichikawa R, Kure K, Honjo K, Ro H, Takahashi R, Kawano, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Ishibiki Y, Tomiki Y	4. 巻 63
2. 論文標題 Propensity score analysis in the comparison of long-term outcomes for locally advanced colon cancer between laparoscopic colectomy and open colectomy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 264-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.264	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 Sakamoto K, Tsukamoto R, Kawano S, Kawai M, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y:	4. 巻 63
2. 論文標題 Minimally invasive surgery for colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 264-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.384	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 Ishiyama S, Sakamoto K, Kamiyama H, Niwa K, Sugimoto K, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y:	4. 巻 63
2. 論文標題 Salivary chromogranin A as a psychosomatic stress marker is suppressed in laparoscopic surgery compared with open surgery for colon cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 88-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.88	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 Yoshida E, Terao Y, Hayashi N, Mogushi K, Arakawa A, Tanaka Y, Ito Y, Ohmiya H, Hayashizaki Y, Takeda S, Itoh M, Kawaji H.	4. 巻 7(1):14160
2. 論文標題 Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14418-5	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 Iwata N, Ishikawa T, Okazaki S, Mogushi K, Baba H, Ishiguro M, Kobayashi H, Tanaka H, Kawano T, Sugihara K, Uetake H.	4. 巻 37(2)
2. 論文標題 Clinical significance of methylation and reduced expression of the quaking gene in colorectal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 489-498.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.11341	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 Ro H, Munakata S, Ueyama T, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K	4. 巻 8
2. 論文標題 Pharmacological targeting of neutrophil serine proteases prevents lethality in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal & Digestive System	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2161-069X.1000551	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 Okazawa Y, Mizukoshi K, Koyama Y, Okubo S, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A.	4. 巻 136 (e57374)
2. 論文標題 High-sensitivity detection of micrometastases generated by gfp lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments (JoVE)	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) なし	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 Kawai M, Komiyama H, Hosoya M, Okubo H, Fujii T, Yokoyama N, Sato C, Ueyama T, Okuzawa A, Goto M, Kojima Y, Takahashi M, Sugimoto K, Ishiyama S, Munakata S, Ogura D, Niwa S, Tomiki Y, Ochiai T, Sakamoto K:	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 An impact of Chromosome 17q deletion in the primary lesion of colorectal cancer on liver metastasis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4773-4778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.3892/ol.2016.5271	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 Sugimoto K, Sakamoto K, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y:	4. 巻 62(6)
2. 論文標題 Postoperative adjuvant chemotherapy improves survival in stage ii colon cancer ? A propensity score matching analysis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 463-471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.	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 Ishiyama S, Sakamoto K, Kamiyama H, Niwa K, Sugimoto K, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki	4. 巻 63
2. 論文標題 Salivary chromogranin a as a psychosomatic stress marker is suppressed in laparoscopic surgery compared with open surgery for colon cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.	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 Kazuya Takamochi, Hiroko Ohmiya, Masayoshi Itoh, Kaoru Mogushi, Tsuyoshi Saito, Kieko Hara, Keiko Mitani, Yasushi Kogo, Yasunari Yamanaka, Jun Kawai, Yoshihide Hayashizaki, Shiaki Oh, Kenji Suzuki, Hideya Kawaji	4. 巻 16:760
2. 論文標題 Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC cancer	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-016-2792	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 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K and Orimo A.	4. 巻 146
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32672	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 Kure K, Hosoya M, Ueyama T, Fukaya M, Sugimoto K, Tomiki Y, Ohnaga T, Sakamoto K, Komiyama H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Using the polymeric circulating tumor cell chip to capture circulating tumor cells in blood samples of patients with colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2286-2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11335	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 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A.	4. 巻 146
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32672	査読の有無 無
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 Munakata S, Ueyama T, Ishihara H, Komiyama H, Tsukamoto R, Kawai M, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y,	4. 巻 -
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a prognostic factor in patients with incurable stage IV colorectal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastrointest Cancer	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s12029-020-00392-1	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 Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, Sulidan K, Daigo Y, Hiraga T, Mogushi K, Wali N, Suzuki H, Itoh T, Miyagi Y, Yokose T, Shimizu S, Takano A, Terao Y, Saeki H, Ozawa M, Abe M, Takeda S, Okumura K, Habu S, Hino O, Takeda K, Hamada M, Orimo A.	4. 巻 2(4):e201900425.
2. 論文標題 Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900425	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 Horimoto Y, Terao T, Tsutsumi Y, Tanabe M, Mogushi K, Hlaing MT, Sasaki R, Saeki H, Okazaki M, Sonoue H, Arakawa A, Saito M.	4. 巻 43(9)
2. 論文標題 Estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ frequently overexpresses HER2 protein without gene amplification.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol	6. 最初と最後の頁 1221-1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001300	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 -

[学会発表] 計20件(うち招待講演 0件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 水越幸輔, 岡澤 裕, 波江野 洋, 小山 侑, 大久保捷奇, Kaidiliavi Sulidan, 伊藤恭彦, 小見山博光, 杉本起一, 小島 豊, 五藤倫敏, 垣生園子, 樋野興夫, 折茂 彰, 坂本一博:
2. 発表標題 水越幸輔, 岡澤 裕, 波江野 洋, 小山 侑, 大久保捷奇, Kaidiliavi Sulidan, 伊藤恭彦, 小見山博光, 杉本起一, 小島 豊, 五藤倫敏, 垣生園子, 樋野興夫, 折茂 彰, 坂本一博:
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会, 横浜.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本亮一, 小見山博光, 河野真吾, 河合雅也, 高橋玄, 小島豊, 富木裕一, 坂本一博:
2. 発表標題 網羅的解析を用いた新規結腸癌診断マーカーの探索.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本起一, 百瀬裕隆, 岡澤 裕, 高橋里奈, 水越幸輔, 盧 尚志, 河合雅也, 宗像慎也, 神山博彦, 高橋 玄, 小島 豊, 富木裕一, 福永哲, 梶山美明, 坂本一博:
2. 発表標題 大腸癌における原発巣および血漿中遊離DNAのCHFR遺伝子メチル化測定の意義.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水越幸輔, 岡澤 裕, 波江野 洋, 小山 侑, 大久保捷奇, Kaidiliavi Sulidan, 伊藤恭彦, 小見山博光, 杉本起一, 小島 豊, 五藤倫敏, 垣生園子, 樋野興夫, 折茂 彰, 坂本一博:
2. 発表標題 患者大腸癌細胞集団の中間型上皮間葉移行を介した浸潤・転移機構.
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会, 横浜.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Sakamoto, Toshiaki Hagiwara, Hirokazu Matsuzawa, Shingo Kawano, Shinya Kawai, Koichiro Niwa, Shun Ishiyama, Kiichi Sugimoto, Hirohiko Kamiyama, Makoto Takahashi, Yutaka Kojima, Yuichi Tomiki, Tetsu Fukunaga, Yoshiaki Kajiyama, Seiji Kawasaki
2. 発表標題 Laparoscopic Para-Aortic Lymph Node Resection For Colorectal Cancer.
3. 学会等名 SAGES & CAGES 16TH WORLD CONGRESS OF ENDOSCOPIC SURGERY, Seattle, WA, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shun Ishiyama, Kota Anemiya, Yuki Tsuchiya, Hirokazu Matsuzawa, Shingo Kawano, Masaya Kawai, Koichiro Niwa, Kiichi Sugimoto, Hirohiko Kamiyama, Makoto Takahashi, Hiromitsu Komiya, Yutaka Kojima, Atsushi Okuzawa, Yuichi Tomiki, Tetsu Fukunaga, Yoshiaki Kajiyama, Seiji Kawasaki, Kazuhiro Sakamoto
2. 発表標題 Complete Mesocolic Excision For Transverse Colon In Our Hospital.
3. 学会等名 SAGES & CAGES 16TH WORLD CONGRESS OF ENDOSCOPIC SURGERY, Seattle, WA, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaka Kojima, Kazuhiro Sakamoto, Yuichi Tomiki, Michitoshi Goto, Makoto Takahashi, Hirohiko Kamiyama, Kiichi Sugimoto, Shun Ishiyama, Koichiro Niwa, Masaya Kawai, Ryoichi Tsukamoto, Shunsuke Motegi, Yurika Makino, Toshiaki Hagiwara, Seiji Kawasaki, Yoshiaki Kajiyama, Tetsu Fukunaga
2. 発表標題 Experience Of Using A Spray-Type Anti-Adhesion Barrier In Laparoscopic Surgery For Colorectal Carcinoma.
3. 学会等名 SAGES & CAGES 16TH WORLD CONGRESS OF ENDOSCOPIC SURGERY, Seattle, WA, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Shingo Ito, Kazuhiro Sakamoto, Ryo Ohta, Yuki Tsuchiya, Hirokazu Matsuzawa, Ryoichi Tsukamoto, Shinya Munakata, Masaya Kawai, Koichiro Niwa, Shun Ishiyama, Kiichi Sugimoto, Hirohiko Kamiyama, Makoto Takahashi, Yutaka Kojima, Yuichi Tomiki
2. 発表標題	The Feasibility Of Laparoscopic Surgery For Primary Tumor Resection In Patients With Metastatic Colorectal Cancer.
3. 学会等名	SAGES & CAGES 16TH WORLD CONGRESS OF ENDOSCOPIC SURGERY, Seattle, WA, USA (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Hirokazu Matsuzawa, Kichi Sugimoto, Shun Ishiyama, Hirohiko Kamiyama, Makoto Takahashi, Yutaka Kojima, Yuichi Tomiki and Kazuhiro Sakamoto.
2. 発表標題	The Significance of Plasma p14 gene DNA Methylation in Colorectal Cancer
3. 学会等名	The 29th ISUCRS Biennial Congress (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	H. Kamiyama, Y. Yoshida, H. Yoshida, C. Kosugi, K. Ishibashi, K. Ihara, M. Takahashi, H. Kuramochi, A. Fukazawa, H. Sonoda, K. Yoshimatsu, A. Matsuda, S. Yamaguchi, H. Ishida, S. Hasegawa, T. Yamada, K. Sakamoto, K. Koda
2. 発表標題	The Combination of TAS-102 and Bevacizumab as the third line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (TAS-CC3 Study)
3. 学会等名	ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	杉本 起一, 牧野 有里香, 青木 順, 岡澤 裕, 水越 幸輔, 河合 雅也, 宗像 慎也, 石山 隼, 神山 博彦, 高橋 玄, 小島 豊, 富木 裕一, 福永 哲, 梶山 美明, 坂本 一博
2. 発表標題	大腸癌における血漿中遊離DNAのCHFR遺伝子メチル化測定の意義(英語)
3. 学会等名	第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 深谷 緑, 小見山 博光, 杉本 起一, 神山 博彦, 益子 高, 坂本 一博
2. 発表標題 SLC7A1に対するモノクローナル抗体 大腸癌組織における遺伝子発現評価と, 抗体の癌細胞株に対する傷害活性(Monoclonal antibodies against SLC7A1: assessment of gene expression and cytotoxicity in colorectal cancer)
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本 起一, 萩原 俊昭, 神山 博彦, 高橋 玄, 小島 豊, 冨木 裕一, 福永 哲, 梶山 美明, 川崎 誠治, 坂本 一博
2. 発表標題 大腸癌における循環血液中p14遺伝子DNAメチル化測定の意義
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 Kojima Y, Sakamoto K, Tomiki Y, Okuzawa A, Takahashi M, Kamiyama H, Ishiyama S, Sugimoto K, Niwa K, Okazawa Y, Honjo K, Ro H, Tsukamoto R, Makino Y, Hagiwara T, Matsuzawa M, Tsuchiya Y, Fukunaga T, Kajiyama Y, Kawasaki S
2. 発表標題 Measures for reduction of surgical site infection in laparoscopic surgery for colorectal cancer in our department.
3. 学会等名 25th EAES Frankflut Germany 14-17 June 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawano S, Komiyama H, Okuzawa A, Sakamoto K et al
2. 発表標題 Semaphorin 3C has a possibility of a new prognostic marker in colorectal cancer.
3. 学会等名 110th AACR, Washington DC (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Tsukamoto R, Matsuzawa M, Hagiwara T, Tsuchiya Y, Ameniya K, Motegi S, Makino Y, Kawano S, Honjo K, Kure K, Ichikawa R, Ro H, Ito S, Takahashi R, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y, Fukunaga T, Kajiyama Y, Kawasaki S, Sakamoto K:
2. 発表標題	Postoperative adjuvant chemotherapy improves survival in stage II colon cancer ? a propensity score matching analysis.
3. 学会等名	110th AACR, Washington DC (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	水越幸輔, 岡澤 裕, 小山 侑, 大久保 捷奇, Kaidiliavi Sulidan, 伊藤恭彦, 小見山博光, 小島 豊, 五藤倫敏, 垣生園子, 樋野興夫, 折茂 彰, 坂本一博:
2. 発表標題	患者大腸癌由来PDXおよびオルガノイドを使用した転移モデルの樹立.
3. 学会等名	第28回日本消化器癌発生学会総会, 熊本
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	坂本一博, 牧野有里香, 茂木俊介, 塚本亮一, 河野眞吾, 丹羽浩一郎, 石山 隼, 杉本起一, 神山博彦, 小見山博光, 高橋 玄, 小島 豊, 富木裕一, 福永 哲, 梶山美明:
2. 発表標題	領域外リンパ節転移を伴う大腸癌に対する腹腔鏡手術の検討
3. 学会等名	第55回日本癌治療学会学術集会 横浜
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	杉本起一, 伊藤智彰, 折田創, 櫛田知志, 桜田睦, 前川博, 小見山博光, 高橋玄, 富木裕一, 坂本一博, 佐藤浩一
2. 発表標題	残胃癌におけるゲノムワイドDNAメチル化解析
3. 学会等名	第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名 Okubo S, Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Komiyama H, Saeki H, Ito Y, Gotou M, Watanabe S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A
2. 発表標題 Multicellular tumor clusters seed metastases in colon patient-derived tumor xenografts
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学大学院 下部消化管外科学 (消化器外科学講座) https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kabusyoukakan/</p>
--

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	小見山 博光 (Komiya Hiromitsu) (30348982)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	加藤 俊介 (Kato Shunsuke) (40312657)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (32620)	
研究分担者	茂樺 薫 (Mogushi Kaoru) (60569292)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師 (32620)	