様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月 １１ 日現在

機関番号：３２２０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2020
課題番号：１７Ｋ１０５６２

研究課題名（和文）染色体不安定性が関わる多発癌発生の機序の解明

研究課題名（英文）Chromosomal instability and the development of multiple cancer

研究代表者
野田　弘志（Noda, Hiroshi）

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：００３８２９３７

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）：レンチウイルスを用いて乳腺上皮細胞株にSatelliteα transcript (SatA)を遺伝子導入しました。染色体不安定性をもたらす有糸分裂異常を免疫細胞化学によって調べたところ、MicronucleiおよびAnaphase bridgeといった有糸分裂異常の頻度はSatAの過剰発現細胞において有意に増加していることを明らかにしました。さらにマウスMajor SatA配列を搭載したレンチウイルスベクターを作成しマウスの乳癌発生モデルに投与しました。DMBAとステロイドを経口投与し、マウス生体の乳管内にレンチウイルスを感染させ、染色体不安定性を介する多発癌発生の機序を進めています。

研究成果の学術的意義や社会的意義
組織のみならず非癌部組織でも亢進しています。単発癌に比べて多発癌の非癌部背景組織で有意に高い事より、SatAは「field cancerization」に働き、大腸癌、乳癌の多発発生に関わっている可能性が考えられます。昨今の縮小手術の普及は異時性発癌のリスクを助長すると懸念され、その機序の解明は喫緊の課題です。本研究では、SatAが関わる多発癌発生の機序を明らかにします。

研究成果の概要（英文）：We constructed lentiviral vectors expressing satellite alpha transcript (SAT) and control viruses and then infected human mammary epithelial cells with these vectors. Immunocytochemistry revealed that the incidence of segregation errors including abnormal segregation, micronuclei and anaphase bridge was significantly higher in the cells overexpressing SAT than in the controls. Then we constructed lentiviral vectors expressing mouse major satellite and infected the mouse model developing breast cancer. We assess how intraductal administration of these vectors into the mouse mammary gland induces multiple breast cancer via chromosomal instability.

研究分野：消化器外科

キーワード：多発癌　セントロメア　脱メチル化異常　染色体不安定性　Satellite α transcript

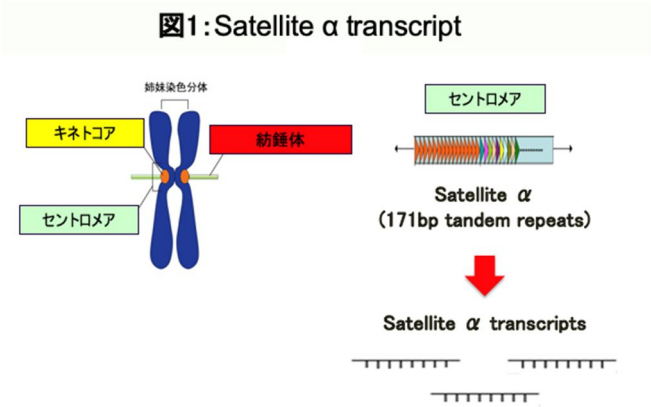
※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

癌患者は根治手術後、残存臓器に新たな腫瘍性病変を高率に生じます。胃癌、大腸癌患者においては、異時性発癌が数%-10%程度認められます。乳癌患者では、対側乳房に新たな乳癌ができるリスクが乳癌の既往のない人に比べて 6 倍高い事が報告されています。

(１)　多発癌の発生機序と field cancerization

多発する癌の発生機序として、長期にわたる環境の暴露が関与すると考えられています。胃癌のピロリ菌感染、大腸癌の胆汁酸の暴露などはその一つです。また乳癌の発症には閉経時期が影響しますが、その背景には女性ホルモンの長期間の暴露が関わっています。このような環境に暴露された領域では、さまざまな遺伝子異常、遺伝子修飾異常が癌部のみならず非癌部組織でも観察されており、発癌の母地「field cancerization」を形成すると考えられます。発癌に関わる遺伝子異常をきたした領域は多発癌の発生機序に深く関わっていると推測されます。我々はこの「field cancerization」の形成に遺伝子修飾の異常（メチル化異常）が関与すると注目してきました。

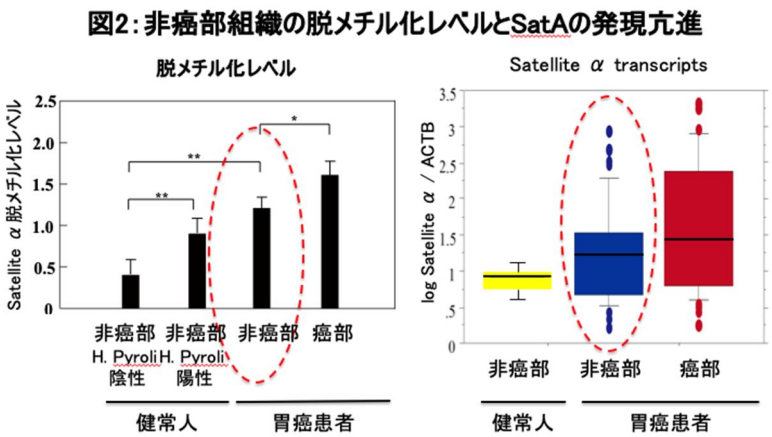


(２)　染色体分配とエピゲノム制御

正常な染色体分配には3つの要素が必要です。セントロメア、キネトコア、紡錘体です。セントロメア領域は171bpの縦列型反復配列である Satellite α で構成されています。ここから転写される Satellite α transcript(SatA)により染色体の凝集が起こることでキネトコアが形成され、紡錘体の結合が可能となり正常な染色体分配が司られます。 この際、染色体の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 SatA が過剰発現し染色体分配に破綻が生じます（図 1）。

(３)　脱メチル化異常と Satellite α transcript

図 2 は胃癌患者と健常人の脱メチル化レベルと SatA の発現レベルを比較したものです。健常人と比較して、脱メチル化状態は胃癌組織のみならず、その背景粘膜である非癌部組織でも亢進していることが分かります。また SatA の発現レベルも同様な変化を示します。in vitro で癌細胞株に強制的に脱メチル化を誘導すると、SatA の過剰発現が引き起こされる事より、脱メチル化が SatA の発現を誘導している事を確認しています。



「Satellite α transcript と染色体不安定性」

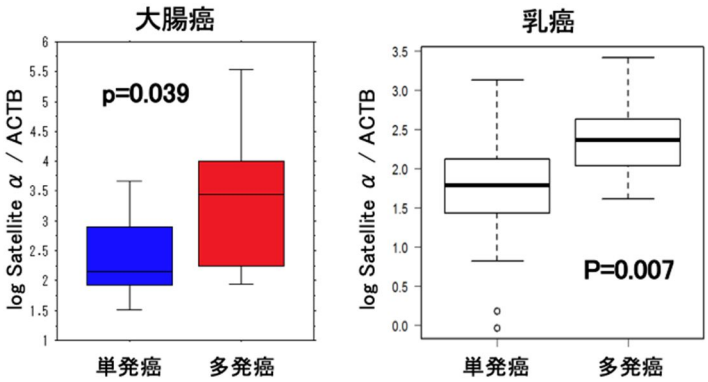
SatA の発現亢進と染色体不安定性の関係性を臨床検体で検証するため、大腸癌患者の検体を用いて CGH アレイで DNA コピー数の変化（染色体不安定性）を評価しました。SatA の発現が高い患者では染色体で増幅や欠失が高頻度に認められる一方、発現亢進がない症例では染色体数

の変化はほとんど認められませんでした。

(4) 多発癌と Satellite α transcript

次に、SatA の発現が多発癌発生にどのように関わっているかを明らかにするため、大腸癌及び乳癌患者の非癌部組織での SatA を測定し、単発癌患者と多発癌患者で比較しました。その結果、非癌部組織での SatA 発現は大腸癌、乳癌ともに、単発癌に比べ多発癌患者で有意に高い事が明らかとなりました(図 3)。すなわち SatA が「field cancerization」として働き、大腸癌、乳癌の多発発生に関わっている可能性が考えられます。

図3：Satellite α transcripts（単発癌vs.多発癌）



２．研究の目的

SatA は染色体分配の制御に関わり、その破綻は染色体不安定性を引き起こします。SatA は癌組織のみならず非癌部組織でも亢進しています。単発癌に比べて多発癌の非癌部背景組織で有意に高い事より、SatA は「field cancerization」に働き、大腸癌、乳癌の多発発生に関わっている可能性が考えられます。昨今の縮小手術の普及は異時性発癌のリスクを助長すると懸念され、その機序の解明は喫緊の課題です。本研究では、SatA が関わる多発癌発生の機序を明らかにします。

３．研究の方法

In vitro

正常組織に対する SatA の過剰発現の影響を検証するために、レンチウイルスを用いて SatA を乳腺上皮細胞株に遺伝子導入します。CGH で染色体不安定性を DNA コピー数の変化を評価し、発現アレイを用いて遺伝子発現の網羅的解析を行い、責任遺伝子の同定を試みます。セントロメア関連蛋白の発現変化とキネトコア形成への影響を免疫組織染色法及び FISH で観察します。さらに脱メチル化剤（5-Aza-dC）を加えて脱メチル化異常の影響を評価します。

In vivo

マウスの乳癌発生モデルを用いて In vitro の実験結果の検証を行います。

モデルマウスの乳房にレンチウイルスを用いて遺伝子導入を行い、発生時期や数、多発及び多臓器発生の頻度、染色体コピー数の変化や遺伝子発現に及ぼす影響を評価します。

(1) マウスへのレンチウイルスの投与

C3H/HeOs 系雌マウスを使用します。マウスの乳房は左右 10 箇所存在しますが、そのうち左右 2 箇所の乳頭からレンチウイルスを投与して体内の分布を評価します。分布の評価にはレンチウイルスに組み込まれている GFP の蛍光イメージより評価します。乳頭からのレンチウイルスの投与量は $1*10^7$、$1*10^8$、$1*10^9$/ml を 0.1-0.5ul とします。

(2) マウス乳癌発生モデルの作成

発癌誘発物質として 7, 12-dimethylbenzoanthracene（DMBA）10mg をゴマ油 0.5m1 に溶解した DMBA 溶液を 4 週齢の C3H/HeOs 系雌マウスに胃チューブで経口的に一回投与します。このモデル系では投与後約 35 週で 85%のマウスに乳癌が形成されます。

(3) マウス乳癌発生モデルにおける SatA 遺伝子導入の影響の評価

マウス乳癌発生モデル 40 匹を用いて、左右 2 箇所の乳頭からレンチウイルスを投与します。20 匹には mock レンチウイルス、残りの 20 匹には SatA レンチウイルスを投与します。乳癌の発生時期や数、多発発生の頻度を検討します。また切除標本からは染色体数の変化や遺伝子発現に及ぼす影響を評価します。特に染色体コピー数の変化に注目しています。SatA を介する遺伝子不安定性の誘導には標的遺伝子があると考えています。

４．研究成果

レンチウイルスを用いて乳腺上皮細胞株に Satellite α transcript (SatA)を遺伝子導入しました。染色体不安定性をもたらす有糸分裂異常を免疫細胞化学によって調べたところ、Micronuclei および Anaphase bridge といった有糸分裂異常の頻度は SatA の過剰発現細胞において有意に増加していることを明らかにしました。さらにマウス Major SatA 配列を搭載したレンチウイルスベクターを作成しマウスの乳癌発生モデルに投与しました。DMBA とステロイドを経口投与し、マウス生体の乳管内にレンチウイルスを感染させ、染色体不安定性を介する多発癌発生の機序を進めています。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計16件（うち査読付論文　16件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　10件）

１．著者名 Kasahara Naoya、Noda Hiroshi、Kakizawa Nao、Kato Takaharu、Watanabe Fumiaki、Ichida Kosuke、Endo Yuhei、Aizawa Hidetoshi、Rikiyama Toshiki	４．巻 19
２．論文標題 A lack of postoperative complications after pancreatectomy contributes to the long-term survival of patients with pancreatic cancer	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Pancreatology	６．最初と最後の頁 686～694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2019.06.012	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 Fumiaki Watanabe, Koichi Suzuki*, Sawako Tamaki, Iku Abe, Yuhei Endo, Yuji Takayama, Hideki Ishikawa, Nao Kakizawa, Masaaki Saito, Kazushige Futsuhara, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama	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 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 Taro Fukui,Koichi Suzuki,Sawako Tamaki,Iku Abe,Yuhei Endo,Hideki Ishikawa,Nao Kakizawa,Fumiaki Watanabe,Masaaki Saito,Shingo Tsujinaka,Kazushige Futsuhara,Yasuyuki Miyakura,Hiroshi Noda,Toshiki Rikiyama	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 Nao Kakizawa,Koichi Suzuki,Iku Abe,Yuhei Endo,Sawako Tamaki,Hideki Ishikawa,Fumiaki Watanabe,Kosuke Ichida,Masaaki Saito,Kazusige Futsuhara,Fumio Konishi,Toshiki Rikiyama	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 Yuta Muto,Koichi Suzuki,Takaharu Kato,Kosuke Ichida,Yuji Takayama,Taro Fukui,Nao Kakizawa,Fumiaki Watanabe,Yuji Kaneda,Hiroshi Noda,Toshiki Rikiyama	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 Yuhei Endo, Hiroshi Noda, Fumiaki Watanabe, Takaharu Kato, Nao Kakizawa, Kosuke Ichida, Naoya Kasahara, Toshiki Rikiyama	4．巻 10
2．論文標題 A Retrospective Analysis of Preoperative Evaluation and Surgical Resection for Metastatic Tumors of the Pancreas.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Indian J Surg Oncol	6．最初と最後の頁 251～257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13193-019-00905-w	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 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 －

〔学会発表〕　計38件（うち招待講演　3件／うち国際学会　6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+膵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_浩一、鈴木浩一、力山敏樹
２．発表標題 膵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、辻仲眞康、蓬原一茂、宮倉安幸、野田弘志、清_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 長谷川芙美、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_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、長谷川芙美、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_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:膵癌患者における血中KRASモニタリングの有用性
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、辻仲眞康、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、辻仲眞康、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、辻仲眞康、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、長谷川芙美、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

〔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
研究分担者	鈴木　浩一 (Suzuki Koichi) (70332369)	自治医科大学・医学部・准教授 (32202)	
研究分担者	力山　敏樹 (Hikiyama Toshiki) (80343060)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関