

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10634

研究課題名(和文) 抗EGFR抗体薬獲得耐性機構の解明と網羅的獲得変異検出システムの開発

研究課題名(英文) Research to construct a novel strategy of identifying for comprehensive acquired resistance to chemotherapy with anti-EGFR antibody.

研究代表者

母里 淑子 (MORI, YOSHIKO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：70708081

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)：RAS野生型の切除不能進行再発大腸癌治療において重要な治療薬である、抗EGFR抗体薬に対する獲得耐性の原因にはRASシグナルカスケードに關与する遺伝子群における獲得体細胞変異が報告されている。しかしながら、これらはNGSを用い探索を行なっても、獲得耐性を呈する患者の半数ほどにしか認めない。我々は、これら報告を鑑み、RASシグナルカスケード下流に位置する遺伝子群にける遺伝子変異ではない、DNAのメチル化異常を中心としたepigenetic変異が原因であることを想定し、それらepigenetic変異を同定する為に、独立した臨床試験の検体合計55症例が収集され、解析及び追跡中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RAS野生型の切除不能進行再発大腸癌治療において、抗EGFR抗体薬は最も有用な治療薬の1つであるが、獲得耐性の為にその効果は一時的である。この獲得耐性の機序を解明することは、大腸癌予後延長につながりうる。

研究成果の概要(英文)：Anti-EGFR antibodies are an essential treatment for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. However, the response is transient due to the emergence of acquired resistance. Although it is reported that acquired genetic alteration of the RAS signaling pathway, these genetic alterations are not identified in about half of the patients who had resistance to the anti-EGFR antibodies. To identify the reason for the acquired resistance for anti-EGFR antibodies, we had research of not only genetic but also epigenetic alterations occurring tumor suppressor genes in relation to the RAS signaling pathway. Fifty-five cases of metastatic colorectal cancer have been enrolled and their tissue and peripheral blood were corrected. We are analyzing epigenetic/genetic status and continuing follow up of prognosis.

研究分野：大腸癌

キーワード：切除不能進行再発大腸癌 抗EGFR抗体薬 獲得耐性 Epigenetic変異

1. 研究開始当初の背景

RAS 野生型の切除不能進行再発大腸癌治療において抗 EGFR 抗体薬は最も重要な治療薬の 1 つである。しかしながら、抗 EGFR 抗体薬に対する獲得耐性により不応となってしまうことが知られている。この抗 EGFR 抗体薬に対する獲得耐性の原因には RAS シグナルカスケードに關与する遺伝子群における獲得体細胞変異が報告されている。しかしながら、これら獲得体細胞変異は次世代シーケンサーを用い探索を行っても、獲得耐性を呈する患者の半数ほどにしか認めることはできない。我々は、これら報告を鑑み、獲得耐性には、RAS シグナルカスケード下流に位置する遺伝子群における遺伝子変異ではない、DNA のメチル化異常を中心とした epigenetic 変異が關与しているとの仮説を立て、それら epigenetic 変異を同定することを目的に本研究を開始した。

また近年では liquid biopsy による cell-free DNA の genetic な解析により、画像診断よりも早期に増悪傾向を診断できるという報告が成されている。一方で研究分担者らは微量検体からのメチル化 DNA を中心とした epigenetic 変異の解析技術について長年研究しているため、この技術を用いて、liquid biopsy 検体での epigenetic 変異を解析することで抗 EGFR 抗体薬の獲得耐性のうち、genetic な解析では同定できなかった原因の探索を計画した。

2. 研究の目的

RAS 野生型切除不能進行大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬の使用は、その高い奏効率により、切除不能と考えられた症例に対しても治癒切除可能へ道を広げた。しかしながら、その継続投与は、最終的には獲得耐性を惹起し、全ての症例は増悪への道を辿る。抗 EGFR 抗体薬に対する獲得耐性の原因として、RAS 遺伝子等の変異・増幅等が報告されているが、それらだけで獲得耐性の原因すべてを説明できない。本研究は、臨床検体の解析を行い、抗 EGFR 抗体薬投与によって惹起される獲得耐性の原因となる未知の因子群の同定、特にメチル化 DNA を中心とした epigenetic 変異の同定を行い、それら変異を血液中の循環 free-DNA から網羅的検出を可能とする liquid biopsy 技術の確立とその臨床的意義の検討を行う。

3. 研究の方法

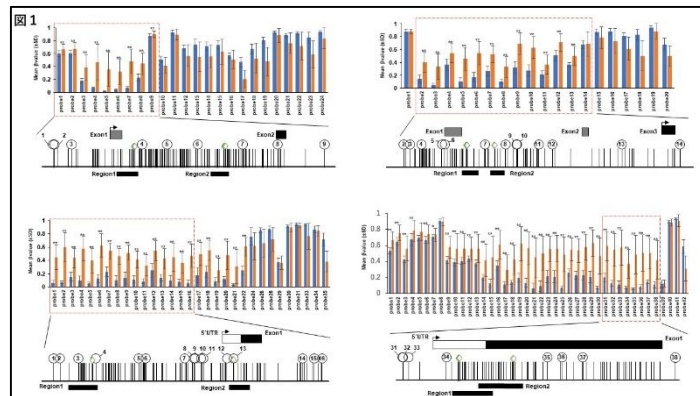
Epigenetic バイオマーカーの探索では、RAS シングルカスケードに關与し、そのプロモーター領域に CpG island を持ち、その CpG island における異常メチル化と遺伝子発現の關与が報告されている遺伝子群に着目した。The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースから、メチル化アレイ結果を入手可能な colon adenocarcinoma 333 症例を対象に、それぞれ 485000 probe の中から当該遺伝子に相当する probe を抽出し、そのメチル化解析をバリューの平均にて比較を行い、腫瘍特異的にメチル化が起きている領域及び遺伝子群の抽出を行った。ついで、それら領域を、大腸癌凍結標本から得られた DNA を用い解析を行い、その再現性の確認を行った。

次に、その epigenetic バイオマーカー候補を抗 EGFR 抗体にて治療された患者の大腸癌原発巣・転移巣組織及び化学療法開始前・不応後血液を用い解析を行い、変動する epigenetic バイオマーカーを抽出し、再現性の確認を行い、現在、独立した臨床試験から得られた検体を用い解析を行っている。

4. 研究成果

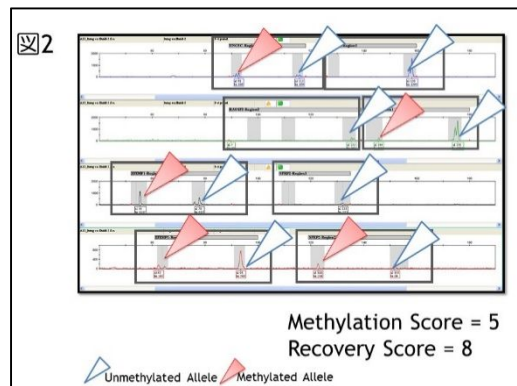
The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベース から、メチル化アレイ結果を入手可能な colon adenocarcinoma 333 症例を対象に、それぞれ 485000 probe の中から当該遺伝子に相当する probe を抽出し、そのメチル化解析を バリュウの平均にて比較を行い、腫瘍特異的にメチル化が起きている領域及び遺伝子群の抽出を行い、4 遺伝子の promoter 領域に絞り込みを行った。その結果を図 1 に示す。図 1 は 4 つのがん抑制遺伝子の promoter 領域におけるメチル化アレイ

からの結果を示している。Probe は各 CpG サイトのメチル化を定量する probe であり、1 つの縦線は 1 つの CpG サイトを表す。グラフの縦軸はメチル化の程度を β -value で示しており、青が非メチル化を、オレンジがメチル化の β -value を示している。オレンジ枠で囲われた領域が、本研究で抽出した腫瘍特異的メチル化を呈する promoter 領域であり、Region1/2 の黒バーは PCR にて増幅される範囲を示す。1 つ 1 つの CpG サイトを表す縦線の中で、ダイヤモンドが付加されている CpG サイトが、すでに開発されている epigenetic 変異の解析技術 (図 2) にて検出する部分を示す。

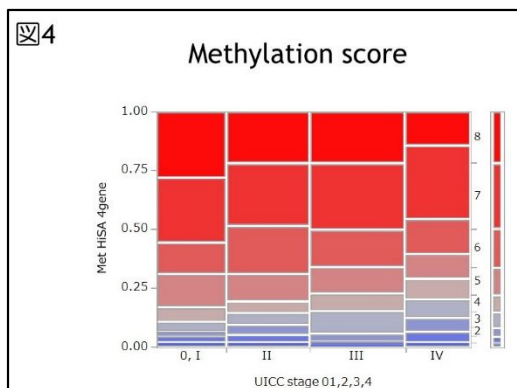
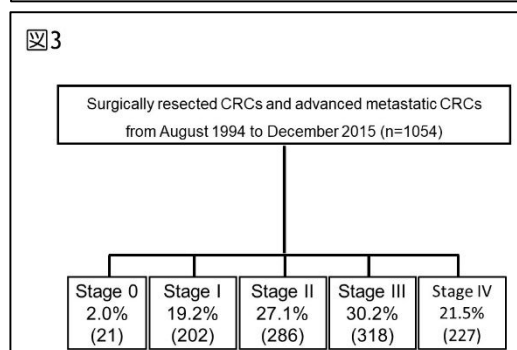


ついで、それら領域 (4 遺伝子の Region1/2、合計 8 か所) を、合計 1054 例の大腸癌凍結標本から得られた DNA を用い解析を行い、その再現性の確認を行った。図 3 は 1054 例の大腸癌凍結標本の臨床病期別症例数を示す。

この 1054 例の大腸癌凍結標本から得られた DNA を用い、先の 4 遺伝子 8 領域におけるメチル化の有無の検討を行ったところ、982 症例の解析結果が検討可能であった。その結果を図 4 に示す。4 遺伝子 8 領域の各々にメチル化を認めた場合を Methylation score=1 とした場合、各症例は、0~8 の Methylation score に分布する。驚くべきことに大腸癌の 98.5% (967/982) は、最低でも 4 遺伝子 8 領域の 1 か所にメチル化を認めることが示された (表 1)。



次に、血漿中循環 free-DNA から 4 遺伝子 8 領域におけるメチル化の検出が可能かどうかを健常人および担癌患者から得られた血液を用い検討を行った後に (data not shown)、抗 EGFR 抗体を用いた化学療法にて治療されている患者の血液を用いて、化学療法中における経時的変化の確認を行った。その一例を図 5 に示す。



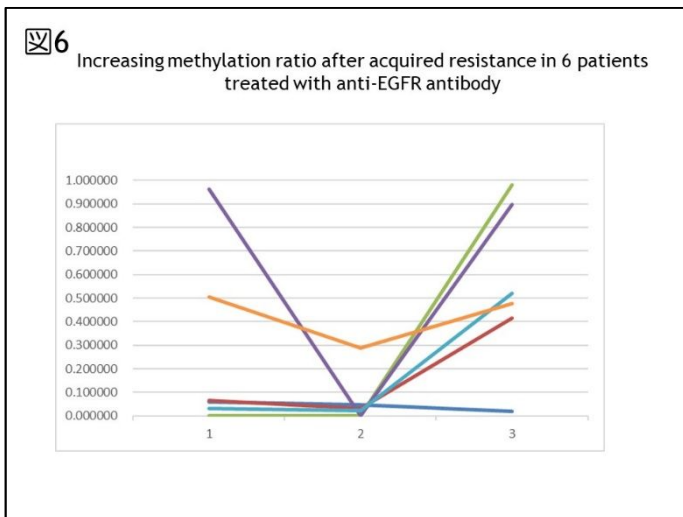
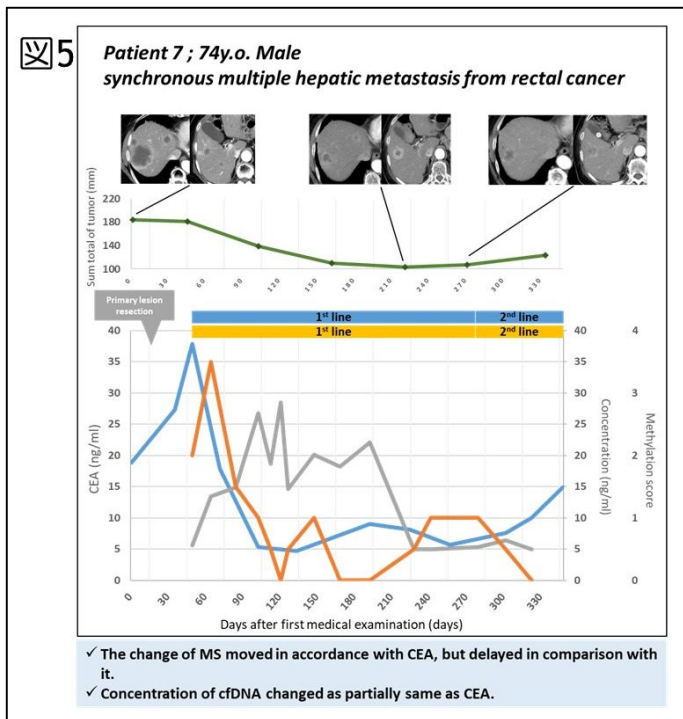
青線がCEA、オレンジ線がMethylation score、灰線が血漿中cell free DNA濃度を表している。この症例ではMethylation scoreは、血漿中cell free DNA濃度に関係なく、CEAと同様の動きを呈している。4遺伝子8領域におけるメチル化は腫瘍量と相関する可能性が示唆された。この4遺伝子8領域のうち、抗EGFR抗体における獲得耐性

表 1 . Methylation score

| | | Met HiSA 4gene | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| 度数 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 合計 | |
| 全体% | | | | | | | | | | | |
| 列% | | | | | | | | | | | |
| 行% | | | | | | | | | | | |
| UICC stage 0, I | 4 | 6 | 4 | 9 | 14 | 31 | 29 | 60 | 61 | 218 | |
| | 0.41 | 0.61 | 0.41 | 0.92 | 1.43 | 3.16 | 2.95 | 6.11 | 6.21 | 22.20 | |
| | 26.67 | 20.69 | 11.11 | 13.64 | 20.29 | 26.72 | 18.13 | 21.58 | 28.64 | | |
| | 1.83 | 2.75 | 1.83 | 4.13 | 6.42 | 14.22 | 13.30 | 27.52 | 27.98 | | |
| II | 5 | 9 | 10 | 13 | 14 | 30 | 53 | 70 | 57 | 261 | |
| | 0.51 | 0.92 | 1.02 | 1.32 | 1.43 | 3.05 | 5.40 | 7.13 | 5.80 | 26.58 | |
| | 33.33 | 31.03 | 27.78 | 19.70 | 20.29 | 25.86 | 33.13 | 25.18 | 26.76 | | |
| | 1.92 | 3.45 | 3.83 | 4.98 | 5.36 | 11.49 | 20.31 | 26.82 | 21.84 | | |
| III | 2 | 5 | 10 | 28 | 23 | 34 | 47 | 84 | 66 | 299 | |
| | 0.20 | 0.51 | 1.02 | 2.85 | 2.34 | 3.46 | 4.79 | 8.55 | 6.72 | 30.45 | |
| | 13.33 | 17.24 | 27.78 | 42.42 | 33.33 | 29.31 | 29.38 | 30.22 | 30.99 | | |
| | 0.67 | 1.67 | 3.34 | 9.36 | 7.69 | 11.37 | 15.72 | 28.09 | 22.07 | | |
| IV | 4 | 9 | 12 | 16 | 18 | 21 | 31 | 64 | 29 | 204 | |
| | 0.41 | 0.92 | 1.22 | 1.63 | 1.83 | 2.14 | 3.16 | 6.52 | 2.95 | 20.77 | |
| | 26.67 | 31.03 | 33.33 | 24.24 | 26.09 | 18.10 | 19.38 | 23.02 | 13.62 | | |
| | 1.96 | 4.41 | 5.88 | 7.84 | 8.82 | 10.29 | 15.20 | 31.37 | 14.22 | | |
| 合計 | 15 | 29 | 36 | 66 | 69 | 116 | 160 | 278 | 213 | 982 | |
| | 1.53 | 2.95 | 3.67 | 6.72 | 7.03 | 11.81 | 16.29 | 28.31 | 21.69 | | |

に關与することが推測された1つの領域について、抗EGFR抗体を用いて治療を受けた6例の患者の、抗EGFR抗体投与前、奏功中、不応後の3ポイントで得られた血液を用い、そのメチル化濃度を検討したところ、抗EGFR抗体の獲得耐性を予測できる可能性が示唆された（図6）。

現在、予定期間内（~2019年10月30日）に予定症例数の合計55症例が登録され、本研究にて得られた成果をもとに、genetic解析およびDNAメチル化解析、並びに症例の追跡中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Takeda S, Shigeyasu K, Okugawa Y, Yoshida K, Mori Y, Yano S, Noma K, Umeda Y, Kondo Y, Kishimoto H, Teraishi F, Nagasaka T, Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T, Goel A. | 4. 巻 444 |
| 2. 論文標題 Activation of AZIN1 RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Lett | 6. 最初と最後の頁 127-135 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.canlet.2018.12.009. Epub 2018 Dec 21. PubMed PMID: 30583079; PubMed Central PMCID: PMC6339593. | 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 Mori Y, Nyuya A, Yasui K, Toshima T, Kawai T, Taniguchi F, Kimura K, Inada R, Nishizaki M, Haraga J, Nakamura K, Umeda Y, Kishimoto H, Fujiwara T, Katata Y, Yamaguchi Y, Nagasaka T | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 16477-16488 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.24735. eCollection 2018 Mar 27. PubMed PMID: 29662660; PubMed Central PMCID: PMC5893255. | 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 Morikawa T, Inada R, Nagasaka T, Mori Y, Kishimoto H, Kawai T, Umeda Y, Mishima H, Goel A, Fujiwara T | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 BRAF V600E mutation is a predictive indicator of upfront chemotherapy for stage IV colorectal cancer | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncol Letters | 6. 最初と最後の頁 2195-2201 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2017.7553. | 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 Takehara Y, Nagasaka T, Nyuya A, Haruma T, Haraga J, Mori Y, Nakamura K, Fujiwara T, Boland CR, Goel A. | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Accuracy of four mononucleotide-repeat markers for the identification of DNA mismatch-repair deficiency in solid tumors | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Transl Med. | 6. 最初と最後の頁 5 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12967-017-1376-4. | 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 Inada R, Nagasaka T, Watanabe A, Yagi T, Mori Y, Kondo Y, Kishimoto H, Umeda Y, Fujiwara T. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Comparison of outcomes between symptomatic and asymptomatic patients with colorectal cancer: a propensity score-matched analysis of surgical invasiveness, medical costs and oncological outcomes | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 BMJ Open Gastroenterol. | 6. 最初と最後の頁 e000146 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjgast-2017-000146. | 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27件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 母里淑子 近藤喜太 重安邦俊 小松泰浩 三村直毅 矢野修也 岸本浩行 寺石文則 香川俊輔 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 小腸癌2例の治療経験 |
| 3. 学会等名 第89回大腸癌研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 母里淑子 重安邦俊 吉岡貴裕 永坂岳司 原賀順子 豊岡伸一 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 多発小腸GISTを伴う 神経線維腫症1型の1手術症例 |
| 3. 学会等名 第24回日本家族性腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori Yoshiko, Nagasaka Takeshi, Umeda Yuzo, Shigeyasu Kunitoshi, Yoshida Kazuhiro, Kishimoto Hiroyuki, Kagawa Syunsuke, Fujiwara Toshiyoshi |
| 2. 発表標題 A case report of intrahepatic cholangiocarcinoma responded to bevacizumab + mFOLFOX6 |
| 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 三村 直毅, 近藤 喜太, 小松 泰浩, 戸嶋 俊明, 重安 邦俊, 母里 淑子, 矢野 修也, 岸本 浩行, 寺石 文則, 香川 俊輔, 白川 靖博, 藤原 俊義 |
| 2. 発表標題 直腸骨盤領域でのredo surgeryにおけるtaTMEの有用性と意義 |
| 3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 寺石 文則, 三村 直毅, 小松 泰浩, 戸嶋 俊明, 重安 邦俊, 矢野 修也, 母里 淑子, 近藤 喜太, 岸本 浩行, 香川 俊輔, 白川 靖博, 藤原 俊義 |
| 2. 発表標題 直腸癌に対する術前化学療法後の腹腔鏡下手術の治療成績 |
| 3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 重安 邦俊, 母里 淑子, 戸嶋 俊明, 矢野 修也, 近藤 喜太, 浅野 博昭, 岸本 浩行, 寺石 文則, 香川 俊輔, 藤原 俊義 |
| 2. 発表標題 NCCNガイドラインにおける消化管神経内分泌腫瘍の内視鏡切除・手術適応の妥当性の検討 |
| 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 重安 邦俊, 田澤 大, 橋本 悠里, 母里 淑子, 西崎 正彦, 岸本 浩行, 永坂 岳司, 黒田 新士, 香川 俊輔, 藤原 俊義 |
| 2. 発表標題 がんの早期診断に向けて がん特異的蛍光ウイルス製剤を用いた簡便な循環がん細胞(CTC)の遺伝子プロファイリング技術の開発 |
| 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 原賀 順子, 永坂 岳司, 春間 朋子, 西田 傑, 入谷 大洋, 母里 淑子, 小川 千加子, 中村 圭一郎, 藤原 俊義, 増山 寿 |
| 2. 発表標題 Lynch症候群 子宮体癌におけるMMR statusとLynch症候群関連腫瘍家族歴との相関 |
| 3. 学会等名 第43回日本外科系連合学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 T. Toshima, T. Nagasaka, Y. Mori, T. Kawai, K. Yasui, T. Fuji, F. Taniguchi, K. Kimura, H. Kishimoto, Y. Umeda, A. Goel, T. Fujiwara |
| 2. 発表標題 A Novel Circulating Cell Free DNA-Based Assay Can Predict Tumor Response to Systematic Chemotherapy |
| 3. 学会等名 ESMO 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nagasaka T, Okada T, Yokomichi N, Taniguchi F, Toshima T, Yasui K, Fuji T, Mori Y, Kawai T, Umeda Y, Yagi T, Fujiwara T, Goel A |
| 2. 発表標題 Heterogeneity of epigenetic and EMT marks observed in hepatocellular carcinoma with keratin 19 proficiency |
| 3. 学会等名 ESMO 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Y. Mori, N. Suzuki, T. Nagasaka, H. Tanioka, Y. Iwamoto, Y. Neki, T. Yamatsuji, M. Kobayashi, M. Nakajima, Y. Ojima, S. Ikeda, K. Kawamoto, K. Shinozaki, A. Tsuji, T. Hinoi, Y. Yamaguchi, K. Yamashita, M. Shimokawa, M. Okajima, S. Hazama |
| 2. 発表標題 Multicenter phase II study of biweekly XELIRI plus Bevacizumab as a second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer (JSWOG-C3 study) |
| 3. 学会等名 ESMO 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasui K, Nagasaka T, Nyuya A, Toshima T, Kawai T, Shigeyasu K, Yano S, Mori Y, Haraga J, Nakamura K, Umeda Y, Goel A, Fujiwara T |
| 2. 発表標題 Gene expression signatures in BRAF V600E mutant colorectal cancer in relation to WNT signaling cascade |
| 3. 学会等名 ESMO GI 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tanioka H, Asano M, Yoshida R, Waki N, Ishizaki M, Yamashita K, Mori Y, Nagasaka T. |
| 2. 発表標題 The clinical predictor of antitumor efficacy of cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who had a clinical benefit in response to prior cetuximab based regimen. |
| 3. 学会等名 ESMO GI 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori Y, Nagasaka T, Tanioka H, Nyuya A, Kawai T, Toshima T, Yasui K, Shigeyasu K, Kishimoto H, Umeda Y, Fujiwara T. |
| 2. 発表標題 Ovarian metastasectomy in colorectal cancer may improve the clinical outcomes of patients with metastatic colorectal cancer regardless of BRAF or KRAS mutational profiles. |
| 3. 学会等名 ESMO GI 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎田祐三, 永坂岳司, 母里淑子, 吉田龍一, 信岡大輔, 杭瀬 崇, 藤 智和, 河合 毅, 荒木宏之, 八木孝仁, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 遺伝子変異情報に基づいた大腸癌肝転移の治療戦略 原発巣の左右局在とRAS/RAF 変異の意義 |
| 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 河合 毅, 永坂岳司, 母里淑子, 榎田祐三, 稲田 涼, 谷口文崇, 安井和也, 戸嶋俊明, 岸本浩行, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 StageIV大腸癌に対するPrecision Medicineの構築 |
| 3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会築 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 母里淑子, 永坂岳司, 稲田 涼, 河合 毅, 近藤喜太, 浅野博昭, 佃 和憲, 木村圭佑, 榎田祐三, 岸本浩行, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 Outcome of locally advanced rectal cancer with or without preoperative treatments |
| 3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会築 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 母里淑子 |
| 2. 発表標題 MSH2欠損Stage 大腸癌 |
| 3. 学会等名 第5回岡山大腸腫瘍研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永坂岳司, 母里淑子, 入谷光洋, 安井和也, 戸嶋俊明, 河合 毅, 重安邦俊, 谷口文崇, 藤 智和, 榎田祐三, 岸本浩行, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 便中メチル化CpG検出による非侵襲的大腸癌スクリーニング技術の実用化を目指して |
| 3. 学会等名 第87回大腸癌研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 重安邦俊, 小澤毅士, 松山貴俊, 河合 毅, 矢野修也, 母里淑子, 岸本浩行, 永坂岳司, Goel A, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 PVT1 は癌遺伝子MYC を駆動するエンハンサーでありStage II, III 大腸癌の予後予測マーカーになりうる |
| 3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎田祐三, 八木孝仁, 永坂岳司, 吉田龍一, 信岡大輔, 母里淑子, 杭瀬 崇, 高木弘誠, 河合 毅, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 大腸癌多発肝転移におけるRAS/RAF変異の意義 ~ 生物学的悪性度から術前化学療法適応を見極める ~ |
| 3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 母里淑子, 永坂岳司, 河合 毅, 重安邦俊, 矢野修也, 近藤喜太, 榎田祐三, 岸本浩行, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 局所進行直腸癌に対する術前化学療法の有用性 |
| 3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 母里淑子, 永坂岳司, 角田美穂, 山口達郎, 田中屋宏爾, 山下健太郎, 野水整, 檜井孝夫, 石田秀行, 赤木究 |
| 2. 発表標題 Lynch Syndrome に対する化学療法 |
| 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 永坂岳司, 母里淑子, 重安邦俊, 原賀順子, 谷口文崇, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 Clinical prevalence of microsatellite instability colorectal cancer and lynch syndrome cancer |
| 3. 学会等名 第23回家族性腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 重安邦俊, 奥川喜永, 母里淑子, 安井和也, 入谷光洋, 河合 毅, 矢野修也, 岸本浩行, 永坂岳司, 香川俊輔, Goel A, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 ミスマッチ修復の観点からみた、大腸癌におけるExportin-5 の臨床的意義 |
| 3. 学会等名 第23回家族性腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永坂岳司, 母里淑子, 重安邦俊, 河合 毅, 矢野修也, 岸本浩行, 榎田祐三, 山口佳之, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 切除不能進行再発大腸がんの2次治療以降における Ramcirumab + FOLFIRI 療法の治療成績 |
| 3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 重安邦俊, 杭瀬 崇, 母里淑子, 河合 毅, 矢野修也, 戸嶋俊明, 浅野博昭, 近藤喜太, 佃 和憲, 永坂岳司, 八木孝仁, 藤原俊義 |
| 2. 発表標題 遅発性に肝転移・骨盤内リンパ節転移をきたした直腸神経内分泌腫瘍の1例 |
| 3. 学会等名 第72回日本大腸肛門病学会学術集会 |
| 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 | 榎田 祐三 (Umeda Yuzo) (10573735) | 岡山大学・大学病院・講師 (15301) | |
| 研究分担者 | 豊岡 伸一 (Toyooka Shinichi) (30397880) | 岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 永坂 岳司 (Nagasaka Takeshi) (30452569) | 川崎医科大学・医学部・准教授 (35303) | |