

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10652

研究課題名(和文) CAGE発現解析を用いた大腸がん肝転移予測マーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of biomarker for predicting liver metastasis of colorectal cancer with CAGE analysis

研究代表者

小見山 博光 (Hiromitsu, Komiayama)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30348982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は採血診断による大腸がんの転移予測マーカーの開発を目的とする。大腸癌原発巣の網羅的遺伝子発現解析により大腸癌特異的、転移症例特異的、さらに肝転移特異的な発現上昇・低下が見られる遺伝子群を抽出した。この遺伝子群を様々な角度から検証し、マーカー候補として有望な遺伝子群を絞り込んだ。この結果を前提に、患者の術前・術後、術後再発時の採血検体中のDNAを分析し、検出された癌特異的配列変異を呈する遺伝子群から、転移特異的にレベルが上昇する遺伝子を複数抽出した。これを含めた候補遺伝子に対し、局所再発や他臓器への転移との関係性などを検証し、肝転移予測マーカー候補として有望な遺伝子の選抜を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大腸癌の肝転移特異的なゲノム変異に着目、肝転移特異的変異配列をctDNAから検出・定量する。一般的マーカー量増大からの悪性化予測ではなく「早期検出が治療選択のために特に重要」な「肝転移」をターゲットとする鋭敏なマーカー開発に目標をおくことは本研究の独自性であると考えられる。本研究では同時に、患者による多様性がみられる変異配列を個別診断マーカーとして作出・利用する方法の確立を目指す。現在普及・拡大しつつある遺伝診断の結果から、個別診断マーカーを取得、個々の患者に利用するシステムの開発を目指す本研究は、時流に即しつつ独自性が高いものといえる。

研究成果の概要(英文)：This study aims to develop a predictive marker for liver metastasis in colorectal cancer through blood sample diagnosis. With comprehensive gene expression analysis of the primary cancer sites, we have identified genes that show cancer-specific, metastatic case-specific, and liver metastasis-specific up- or down-regulation. These genes have been thoroughly examined and narrowed down to potential marker candidates. Based on expression analysis with blood samples drawn from patients before and repeatedly after the operation, a few genes whose levels were associated with liver metastasis were selected. These genes belong to the group of genes exhibiting cancer-specific sequence mutations. The relationship between these candidate genes and local recurrence or metastasis to other organs has been confirmed, and the selection of genes as predictive markers for liver metastasis is currently in progress.

研究分野：消化器外科学

キーワード：腫瘍マーカー 大腸がん 肝転移 転移予測マーカー 癌遺伝子 採血診断

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 2021 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 5 年生存率は向上しており StageII 以下では 80%を上回り StageIII でも 80%に近づいてきている。これらに比べ遠隔転移を生じたステージ IV における 5 年生存率はいまだ低いものの、治療成績は 15 年ほどで 2 倍以上に向上し、いまは 25%に近づいてきている (図 1)。

大腸がんの遠隔転移において、肝転移は最も大きい比率を占めている。大腸癌の肝転移では、転移巣の外科的切除によって生命予後の改善が期待できる。しかし手術適応には転移巣が切除後に肝臓の正常部が大きく残る位置範囲に収まっている必要がある。また手術が可能でも、腫瘍が大きい、または数が多い場合には術前・術後の化学療法が勧められる。すなわち肝転移は、早期の検出によって切除を含め効果が高い治療の選択が可能になる。

しかしながら画像診断による診断は、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低いことから、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。

以上から、我々は、早期の大腸癌診断法、さらに肝転移の非侵襲的な早期検出、肝転移の予測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肝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、肝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。

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、さらに肝転移検出・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抽出してきた。さらにこの転移特異的な候補遺伝子群から、肝転移で特異的に高発現・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、さらに肝転移マーカーとしての有効性を検証した。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、再発予測マーカー候補を抽出することも目標とする。

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た (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 (図 3)。

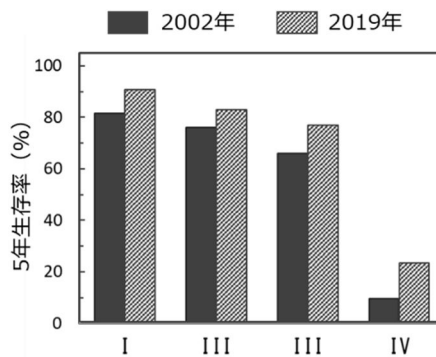


図 1 大腸癌の Stage 別 5 年生存率
文献[2]より作成、2002 年:1997 年の診断、2019 年: 2014 年の診断 直腸・結腸癌、男女含む。

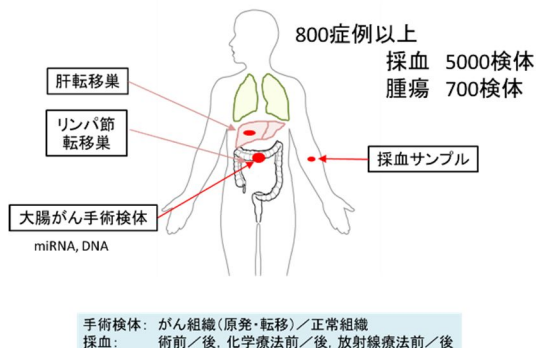


図 2 取得・保管中の大腸癌患者臨床検体

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、さらに肝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 CAGE 解析の結果、手術時には肝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。

術後 3-6 ヶ月ごとの採血を行い、術後再発マーカー候補の抽出を目指す。転移大腸癌、大腸癌の肝転移マーカーの同定・臨床適用を目指す。

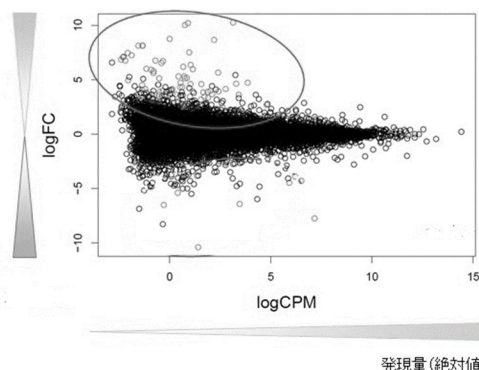


図3 転移で高発現している遺伝子の例。上部の楕円内が転移で高発現している遺伝子。

4. 研究成果

大腸癌患者のうち転移の有る症例、転移の無い症例の間では mRNA 発現には差異が見られた。さらに解析を進めた結果から、肝転移群で有意に発現上昇する遺伝子、有意に発現低下がみられる遺伝子群を抽出した。これらの遺伝子を同定し、転移マーカー、肝転移マーカーの候補となる遺伝子を特定した。このうち肝転移特異的なマーカーについては高発現のみ見られる頻度を検討し、大腸癌転移に特異的な遺伝子の絞り込みを行った。肝転移群とそれ以外への転移転移患において特異的に発現亢進している遺伝子群は一部は共通性を持つものの、それぞれに特異的と見られるものも含まれていた。なお転移群で発現量の低い遺伝子については、亢進遺伝子群にくらべ、少数であるものの、転移抑制に関わる新規遺伝子を含む可能性もあり、今後も研究を続けていく。今回新たに特定した転移マーカー遺伝子については、論文としての公表の準備を行う。

(1) 肝転移症例で高発現を呈する遺伝子の特定

CAGE 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。特に肝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「肝転移あり群」での高発現遺伝子は複数存在した(図2)。これらの遺伝子について、肝転移マーカー、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の抽出を予定している。

(2) 肝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、特定の状態における発現量が相対的・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、個々の肝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)。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の、高発現患者の割合はあまり高くない遺伝子もあった。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。

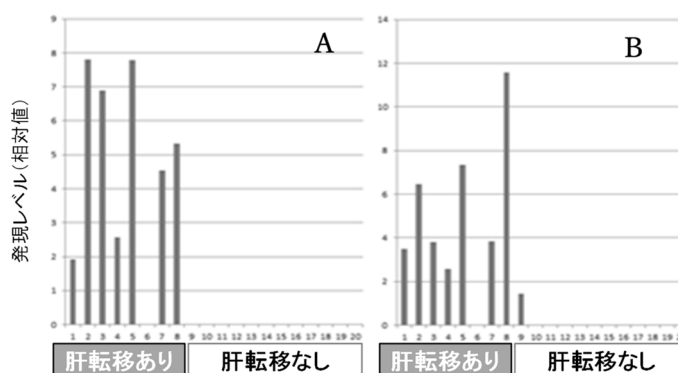


図4 肝転移マーカーとして特定した遺伝子2種(A,B)の肝転移あり、肝転移なし患者検体における発現レベル

引用文献

- [1] 厚生労働省大臣官房統計情報部編．人口動態調査 悪性新生物による主な死因（死因简单分類）別にみた性・年次別死亡数及び死亡率（人口 10 万対）（2021 年）
<https://www.e-stat.go.jp/>
- [2] 全国がんセンター協議会生存調査 全施設生存率 <https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/>
2023 年 6 月 7 日閲覧
- [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.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Ichikawa R, Sugimoto K, Kure K, Honjo K, Takahashi R, Okazawa Y, Kawai M, Munakata S, Komiyama H, Sakamoto K et al..	4. 巻 67
2. 論文標題 Usefulness of an IL-6 Semi-Quantification Kit in Patients with Perforative Peritonitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.2021.67.JMJ20-0A09	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 Tsukamoto R, Hosoya M, Fukaya M, Yokoyama N, Kawano S, Sugimoto K, Takahashi M, Sakamoto K, Komiyama H,	4. 巻 67
2. 論文標題 Identification of microRNA 15b-3p as a diagnostic marker for early stage of colorectal cancer through comprehensive RNA analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 272-281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.JMJ20-0A12	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 Ichikawa R, Sugimoto K, Kure K, Honjo K, Takahashi R, Okazawa Y, Kawai M, Munakata S, Komiyama H, Sakamoto K et al..	4. 巻 67
2. 論文標題 Usefulness of an IL-6 Semi-Quantification Kit in Patients with Perforative Peritonitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.2021.67.JMJ20-0A09	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 46
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 Okita K, Hara Y, Okura H, Hayashi H, Sasaki Y, Masuko S, Kitadai E, Masuko K, Yoshimoto S, Komiyama H, Sakamoto K, Masuko T. et al	4. 巻 112
2. 論文標題 Antitumor effects of novel mAbs against cationic amino acid transporter 1 (CAT1) on human CRC with amplified CAT1 gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 563-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.1474	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 Tsukamoto R, Hosoya M, Fukaya M, Yokoyama N, Kawano S, Sugimoto K, Takahashi M, Sakamoto K, Komiyama H,	4. 巻 67
2. 論文標題 Identification of microRNA 15b-3p as a diagnostic marker for early stage of colorectal cancer through comprehensive RNA analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 272-281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.JMJ20-0A12	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 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 Oncl 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 Munakata S, Ueyama T, Ishihara H, Komiyama H, Tsukamoto R, Kawai M, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y,	4. 巻 52
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a prognostic factor in patients with incurable stage IV colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastrointest Cancer.	6. 最初と最後の頁 237-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 雨宮 浩太, 百瀬 裕隆, 青木 順, 岡澤 裕, 水越 幸輔, 河野 真吾, 宗像 慎也, 石山 隼, 杉本 起一, 神山 博彦, 小見山 博光, 高橋 玄, 小島 豊, 奥澤 淳司, 坂本 一博:	4. 巻 46(4)
2. 論文標題 大腸癌術後肝門部リンパ節転移による閉塞性黄疸に対して胆管ステント留置後に分子標的薬併用全身化学療法を施行した1例.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 733-735
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 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 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/lisa.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 Ro H, Munakata S, Ueyama T, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K.	4. 巻 8(1)
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 J Gastrointest Dig Syst	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 J Vis Exp	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) 10.3791/57374	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, Kashiwara 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 J Neural Transm	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 Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Suganami T, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 188(5)
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 1213-1224.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.012	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(5)
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 384-392.
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 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(4)
2. 論文標題 Propensity score analysis in the comparison of long-term outcomes for locally advanced colon 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.63.264	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 Satoh M, Takano S, Sogawa K, Noda K, Yoshitomi H, Ishibashi M, Mogushi K, Takizawa H, Otsuka M, Shimizu H, Miyazaki M, Nomura F	4. 巻 108(4)
2. 論文標題 Immune-complex level of cofilin-1 in sera is associated with cancer progression and poor prognosis in pancreatic cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 795-803.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13181	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 Yamaguchi S, Fujii T, Izumi Y, Fukumura Y, Han M, Yamaguchi H, Akita T, Yamashita C, Kato S, Sekiya T.	4. 巻 9(12)
2. 論文標題 Identification and characterization of a novel adenomatous polyposis coli mutation in adult pancreaticoblastoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10818-10827.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24017	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 -
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 Yamaguchi S, Takahashi S, Mogushi K, Izumi Y, Nozaki Y, Nomizu T, Kakugawa Y, Ishida T, Ohuchi N, Ishioka C, Kato S.	4. 巻 9(18)
2. 論文標題 Molecular and clinical features of the TP53 signature gene expression profile in early-stage breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget. 9(18):14193-14206.	6. 最初と最後の頁 14193-14206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24447	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 Grapotte M, Saraswat M, Bessire C, Menichelli C, Ramilowski JA, Severin J, Hayashizaki Y, Itoh M, FANTOM consortium et al.	4. 巻 12(1)3297
2. 論文標題 Discovery of widespread transcription initiation at microsatellites predictable by sequence-based deep neural network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-23143-7	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 Grapotte Mathys, Saraswat Manu, Bessire Chlo?, Menichelli Christophe, Ramilowski Jordan A., Severin Jessica, Hayashizaki Yoshihide, Itoh Masayoshi, Tagami Michihira, Murata Mitsuyoshi, Kojima-Ishiyama Miki, FANTOM consortium et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Author Correction: Discovery of widespread transcription initiation at microsatellites predictable by sequence-based deep neural network	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-022-28758-y	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

〔学会発表〕 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 河合雅也, 百瀬裕隆, 塚本亮一, 呉 一真, 本庄薫平, 盧 尚志, 岡澤 裕, 高橋里奈, 河野真吾, 宗像慎也, 杉本起一, 小見山博光, 高橋玄, 小島 豊, 冨木裕一, 福永 哲, 梶山美明, 斎浦明夫, 峯 真司, 坂本一博
2. 発表標題 直腸癌手術におけるDiverting stomaの意義
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深谷 緑, 吳 一眞, 大永 崇, 細谷 理樹, 杉本 起一, 坂本 一博, 小見山 博光
2. 発表標題 Detection of circulating tumor cells in blood samples of colorectal cancer patients using the polymeric CTC chip
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本亮一, 小見山博光, 河野眞吾, 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
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 塚本 亮一, 小見山 博光, 細谷 理樹, 河野 眞吾, 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 日本外科学会定期学術集会
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
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, 富木 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 Kawano S, Amemiya K, Komiyama H, 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 Fukaya M, Komiyama H, Sugimoto K, Kamiyama H, Sakamoto K:
2. 発表標題 Production of monoclonal antibodies against amino acid transporter SLC7A1 to develop novel therapy for colorectal cancer.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会, 横浜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsukamoto R, Komiyama H, Hosoya M, Kure K, Okazawa Y, Mizukoshi K, Fukaya M, Sugimoto K, Kamiyama H, Tomiki Y, Sakamoto K:
2. 発表標題 Identification of a novel diagnostic marker for colon cancer through comprehensive microRNA analysis.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会, 横浜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野眞吾 雨宮浩太 茂木俊介 塚本亮一 河合雅也 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 川崎誠治 坂本一博
2. 発表標題 Stagell大腸癌のhigh risk 因子の再検討.
3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会総会, 東京
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本 起一, 塚本 亮一, 丹羽 浩一郎, 石山 隼, 神山 博彦, 小見山 博光, 福永 哲, 梶山 美明, 川崎 誠治, 坂本 一博
2. 発表標題 Stagell結腸癌における術後補助化学療法の有効性に関する検討-Propensity score matching analysis.
3. 学会等名 日本消化器外科学会総会, 金沢
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本起一, 市川亮介, 高橋里奈, 盧尚志, 河野真吾, 丹羽浩一郎, 石山 隼, 神山博彦, 小見山博光, 高橋玄, 小島豊, 五藤倫敏, 奥澤淳司, 富木裕一, 吉本次郎, 今村宏, 石崎陽一, 川崎誠治, 福永哲, 梶山美明, 坂本一博.
2. 発表標題 大腸癌同時性肝転移症例におけるGlasgow Prognostic Score (GPS) を用いた予後評価
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会, 横浜
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学下部消化管外科学 (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	加藤 俊介 (Kato Shunsuke) (40312657)	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 (32620)	
研究分担者	茂榎 薫 (Mogushi Kaoru) (60569292)	順天堂大学・大学院医学研究科・非常勤講師 (32620)	

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
---------	---------