

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08649

研究課題名(和文) 大腸がんの腫瘍免疫応答を決める遺伝的背景因子と局所がん微小環境因子

研究課題名(英文) Genetic background factors and local cancer microenvironmental factors determining tumor immune response in colorectal cancer

研究代表者

黒田 陽介 (Kuroda, Yosuke)

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：10779995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんの再発の有無は原発巣における腫瘍免疫応答の違いが考えられている。術後に再発した早期(ステージIまたはII)の大腸腫瘍症例10例に対して、マルチリージョンWESを実施した。その結果、大腸がん症例のアームレベルのCNA(倍数性)を比較したところ、再発陽性例の原発巣の方が非再発の原発巣に比べて有意に多く見られた($p < 2.2e-16$)。SNVの数とアームレベルのCAN(7p、7q、20p、20q染色体)との間に逆相関があることをTCGA409例の大腸がんでも明らかにした。また原発巣の比較で再発陽性($n = 40$)、再発陰性($n = 232$)に比べてCYTが低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれはコピー数異常(CNA)が、原発巣における早期から進行した腫瘍へのがん進化を促進する最も重要な選択圧であることを明らかにした。進行がんにおける中立進化の過程では、がん細胞のネオアンチゲン(NAG)の減少と細胞傷害性T細胞のTCRレパトリア多様性が、クローナルなCNAやいくつかのドライバー変異とともに、原発部位から再発部位への術後再発症を規定していた。本助成をいただき明らかにした結果に基づき、転移プロセスの開始前に、転移前の部位でCTLを活性化することは、今後がんの転移を防ぐことが可能になることが期待され、医療費削減が求められている今日、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The presence or absence of recurrence of colorectal cancer is thought to be due to differences in tumor immune responses in the primary tumor. We performed multi-region WES on 10 cases of early stage (stage I or II) colorectal tumors that recurred postoperatively. The results showed that arm-level CNAs (multiplicity) in colorectal cancer cases were significantly more common in primary tumors of recurrence-positive cases than in non-recurrent primary tumors ($p < 2.2e-16$), and that there was an inverse correlation between the number of SNVs and arm-level CNAs (chromosomes 7p, 7q, 20p, and 20q). We found an inverse correlation between the number of SNVs and arm-level CNAs (chromosomes 7p, 7q, 20p, and 20q) in 409 TCGA colorectal cancer cases. CYT was also lower in recurrence-positive ($n = 40$) compared to primary tumors ($n = 232$) and recurrence-negative ($n = 232$). Pre-metastatic sites before the initiation of the metastasis can prevent cancer metastasis in the future.

研究分野：外科

キーワード：腫瘍免疫応答 コピー数変異 TCRレパトリー 腫瘍抗原 大腸がん再発

1. 研究開始当初の背景

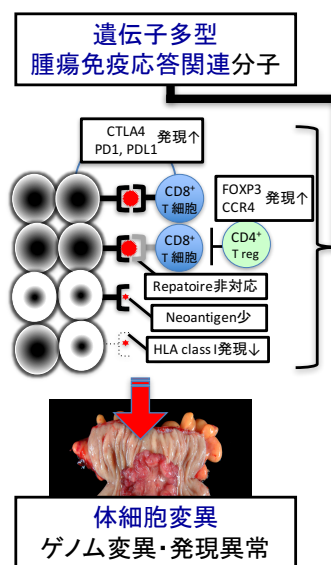
医療費削減のための無駄のない医療資源の投入が求められている。大腸がんに対する高額な化学療法における抗腫瘍効果は個人差があり、その一因として原発巣における腫瘍免疫応答の違いが考えられている。すなわち腫瘍免疫応答は A) 元々遺伝的背景で規定されているか？ B) 局所の SNV による neoantigen により支配されるか？ 明らかにしたい。遺伝的背景を示す遺伝子多型とがん局所の腫瘍免疫応答関連分子の発現変異との関係性を明らかにすることに主眼をおいており臨床的にも ICI 治療適応の是非を決める重要な指標となる可能性がある。特に A) に関しては、令和 2 年度はミスマッチ修復酵素をコードする遺伝子 MLH1, MSH2 の生殖細胞系列変異を有するリンチ症候群の大腸がんに着目して解析を行っている。われわれは、MSI-H 大腸癌で、新たに収集したマルチサンプリングのデータセットと、シングルサンプリングの大規模なデータセットを使用して、大腸癌の進化とそこに関わる免疫の選択圧の変化について解析した。

本報告書では特に現在成果をあげた B) に関して述べる。すなわち大腸がん原発巣から転移巣を形成する上で腫瘍抗原、免疫担当細胞による腫瘍免疫が如何に応答しているかを明らかにした。

2. 研究の目的

大腸がんの再発転移巣は早期発見・早期切除により生命予後の延長が期待される。また早期発見のためには再発転移巣を形成する機序の理解が重要である。われわれは再発を創出する進化の選択圧として、癌ゲノムレベルの進化と腫瘍免疫応答の関与を明らかにする。原発巣切除日から再発を確認した日までの実際の期間を真の「無再発期間(TTP)」として、原発巣および転移巣のがんおよび宿主免疫応答に関する様々な因子について TTP との関係性を明らかにする。

特に申請時記載のごとく、大腸発がん・癌進展に寄与すると考えられる腫瘍免疫応答関連分子の遺伝子多型とがん微小環境およびがん体細胞変異との関係性に注目した。遺伝子多型に起因して局所の発がん・がん進展に影響を及ぼしうる主な機構について枠内に列挙している。たとえば、浸潤リンパ球そのものの発現低下 (CD8A, CD4)、免疫チェックポイント機構破綻による免疫疲弊 (CTLA4, PD1)、制御性 T 細胞の発現 (FOXP3, CCR4)、HLA 発現低下。T 細胞レパトア対応不全がある。Neoantigen (免疫原性低下) は腫瘍の体細胞変異により規定されるが、予測には HLA の評価が必要である。本研究では『がん微小環境における腫瘍免疫応答関連分子の発現や変異は、全身的な遺伝学的背景 (遺伝子多型) に影響をうけるのか？ あるいは、発がんまたはがん進展のために有利な同分子の体細胞変異クローンの局所の存在が生存に寄与するのか？』明らかにする。



3. 研究の方法

登録患者 術後に再発した早期 (ステージ I または II) の大腸腫瘍症例 10 例に対して、マルチリージョン WES を実施した。さらに、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースの大腸がんデータを以下のように適用した。

倫理審査 本研究のデザインは、患者が入院している病院の機関審査委員会および倫理委員会によって承認された (九州大学病院機関審査委員会：プロトコル番号 2010-1058、がん研有明病院機関審査委員会：プロトコル番号 12-27)。本研究は、ヘルシンキ宣言に示された原則に従って実施されました。本研究の参加者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

サンプルの収集と準備 All Prep DNA/RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて、新鮮凍結腫瘍検体および隣接正常腸粘膜よりゲノム DNA および RNA を抽出した。

TCR レパートリー解析 凍結したばかりの腫瘍サンプルから抽出した RNA から、サンプルバーコード付きの TCR β 配列を、既述の方法で合成し、増幅した。取り込んだ DNA は、MiSeq (Illumina, San Diego, CA, USA) を用いて、ペアエンド 150bp リードオプションで配列決定した。シーケンスデータは、MIGEC ツールおよび VDJtools を用いて解析した。

全エクソームシーケンス SureSelect Human All Exon 50 Mb kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を用いて、製造者の指示に従って DNA をキャプチャーした。取り込んだ DNA は、HiSeq 2500 (Illumina) を用いて、ペアエンドの 75-100bp リードオプションで配列決定し

た。

コピー数異常 DNA を処理し、Human Omni Express Bead Chip Kit (Illumina) にハイブリダイズさせた。イルミナ社の GenomeStudio ソフトウェアを用いて、生の出力データから B 対立遺伝子頻度 (BAF) および log R 比 (LRR) を求めた。BAF と LRR を ASCAT アルゴリズムに投入し、純度と対立遺伝子特異的な絶対的 CN を推定した。DNA の質が悪すぎて上記のキットを使用できない場合は、ソフトウェアツール EXCAVATOR (<http://sourceforge.net/projects/excavator/tool/>) を用いて WES データから CNA を検出し、そのデータを解析に適用した。

Mutation call Seq data は、パイプライン (<https://genomon-project.github.io/GenomonPagesR/>) で処理した。シークエンスリードは、デフォルトのパラメータを用いて、BWA バージョン 0.7.8 で NCBI Human Reference Genome Build 37 hg19 に照合した。ポリメラーゼ連鎖反応の重複リードは Picard で除去した。Mutation call は、EBcall アルゴリズムを用いて、以下のパラメータで行った。1) マッピング品質スコア ≥ 20 , 2) 塩基品質スコア ≥ 15 , 3) 腫瘍と正常の両方の深さ ≥ 10 , 4) 腫瘍のバリエントリード ≥ 4 , 5) 腫瘍サンプルのバリエントアリル頻度 (VAF) ≥ 0.02 , 6) 正常サンプルの VAF ≤ 0.01 。

ネオアンチゲン(NAG)の予測、HLA ジェノタイピング(Hayashi 法) 全ゲノムシークエンスデータからの HLA ジェノタイピングには、サンプルの HLA 配列の予測とともに、ショートリードデータから正確な HLA ジェノタイピングを行うように設計されたベイズ法の ALPHLARD 法を用いた。後者の機能は、腫瘍サンプルとマッチした正常サンプルの HLA 配列を比較することで、体細胞変異の同定を可能にした。事後確率の統計的定式化は、HLA タイプ (参照配列) のペア、サンプル HLA 配列のペア、配列リードのセット、1 つまたは 2 つの変数のセット (j 番目の要素 I_j は、j 番目のリード x_j が以下から生成されたことを示す) として記述された。

Neoantimon による潜在的な腫瘍抗原(NAGs)の予測 上記の統計的手法を用いて、個々の患者の HLA タイプを得た。次に潜在的な NAG を特定するために、<https://github.com/hase62/Neoantimon> で利用可能な自動化パイプラインを使用した。このパイプラインは、WES データから、変異位置を含む変異型および野生型のペプチドを簡単かつ自動的に構築し、主要組織適合性複合体 (MHC) 分子への結合親和性を計算し (netMHCpan3-0 による)、変異位置の VAF に基づいて RNA 発現データおよび腫瘍特異的 RNA 発現データを統合することが可能である。

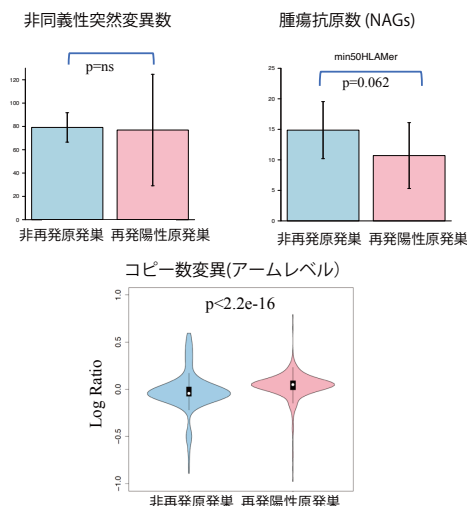
RNA シークエンス(RNA-Seq)再発陽性大腸がん 10 例の原発巣において、8 つの原発部位から抽出した逆転写 RNA の集団から cDNA 断片の塩基配列を決定した。Illumina HiSeq 2500 システムで最大 30 億回のシングルエンドリードを生成した。

4. 研究成果

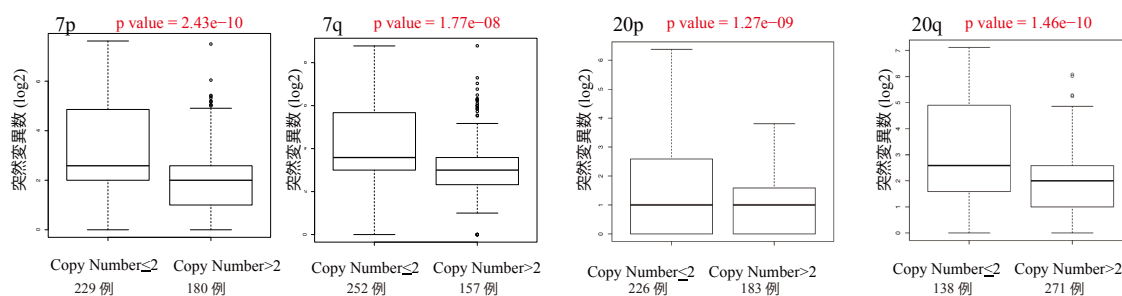
術後の再発を規定する原発腫瘍における選択圧 われわれは原発巣は stage I または II 期で非再発大腸がん 8 症例 (PCRC) と原発巣は stage I または II 期だが再発陽性大腸がん 8 例 (CRCR) 間で、非同義性突然変異 (SNV) と提示抗原 (NAG) およびコピー数変異 (CAN) 数を原発巣において比較した。患者の主要組織適合性複合体 (MHC) 分子に対するネオペプチドとその結合親和性を同定し、半減期最大抑制濃度 (IC50) が 50nM 以下の強い抗原性を持つものをネオペプチド (NAG) と定義した。抗原性は、CRCR よりも PCRC の方が強い傾向にあった。

次に、われわれの大腸がん症例のアームレベルの CNA (倍数性) を比較したところ、PCRC よりも CRCR の方がはるかに多く見られた ($p < 2.2 \times 10^{-16}$)。SNV の数とアームレベルの CNA との間に逆相関があることを確認するため、TCGA の 409 例の大腸がんを評価した。大腸がん症例では、7p、7q、20p、20q 染色体に代表的なクローン増幅が観察された。TCGA データベースに登録されている大腸がん症例の全染色体間の関連性を示したところ、44 アーム中 22 アーム (50%) が有意な逆相関を示した (q 値 < 0.1) (表 S2)。この異数性と変異負荷の逆相関は、Taylor らが報告したかつての知見から支持された。

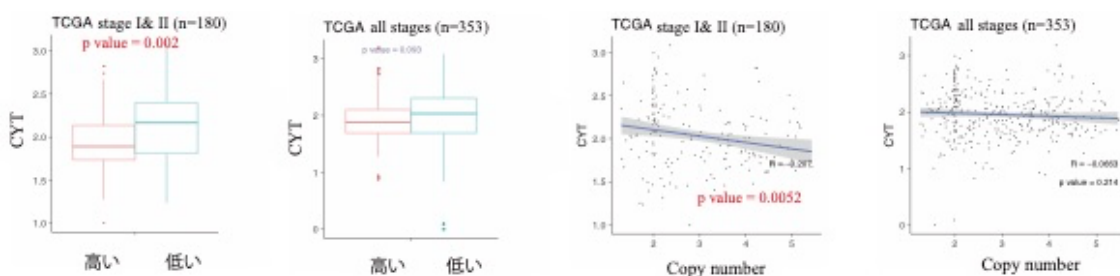
CNA の高い大腸がんでは、腫瘍免疫反応が阻害される 大腸がん症例の腫瘍免疫反応を評価したところ、CN が低い大腸がんでは、CN が高い大腸がんよりも細胞溶解活性 (CYT) が有意に高いことが明らかになった。さらに、ステージ I および II の大腸がんに限っては、CN が高い場合と低い場合で CYT に有意な差が見られた ($p < 0.01$)。また、CN と CYT の関連を調べたところ、健常 (2 倍体) の大腸がん症例の多くは、異数体の大腸がん症例に比べて CYT 値が高いことが示され



た。CYT 値と CN 値は、ステージ I および II の大腸がんにおいてのみ逆相関していた ($p = 0.0052$, $R = -0.207$)。したがって、初期大腸がん症例における CTL の細胞溶解活性と二倍体染色体上の SNV によって誘発される抗原性との関連性が明らかとなった。



再発陽性大腸がん原発巣では、非再発大腸がん原発巣に比べて腫瘍免疫応答が破綻している TCGA では、再発陽性（再発群; $n = 40$ ）の症例では、再発陰性（Non-Recurrent; $n = 232$ ）の症例に比べて CYT が低かった。また、CYT に加えて、腫瘍免疫応答関連遺伝子の発現を比較したところ、CD3G 遺伝子の発現は、再発症例 40 人に比べて非再発症例 232 人 ($p = 0.0199$) で統計学的に有意に高値を示した。



細胞溶解活性 (Cytolytic activity; CYT) の関連性の臨床的意義 大腸がん症例の腫瘍免疫反応を評価する重要な指標として CYT を適用した。ステージ I および II の大腸がん（大腸がん）272 例では、CYT と OS との間に有意な関連は見られなかったが、CYT が高い大腸がん 154 例は、CYT が低い 118 例に比べて無再発生存期間 (RFS) の予後が有意に良好であった ($p < 0.05$)。したがって、原発性腫瘍では、CNA は大腸がん症例の術後再発を助長する最も重要な必要条件であると考えられた。

考察: われわれはコピー数異常 (CNA) が、原発巣における早期から進行した腫瘍へのがん進化を促進する最も重要な選択圧である可能性を明らかにした。進行がんにおける中立進化の過程では、がん細胞のネオアンチゲン (NAG) の減少と細胞傷害性 T 細胞の TCR レパートリーの多様性 (diversity) が、クローナルな CNA やいくつかのドライバー変異とともに、原発部位から再発部位への術後再発発症を規定していた。したがって、本助成をいただき明らかにした結果に基づき、転移プロセスの開始前に、転移前の部位で CTL を活性化することで、がんの転移を防ぐことが可能になると研究代表者は確信している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ito S, Masuda T, Noda M, Hu Q, Shimizu D, Kuroda Y, Eguchi H, Tobo T, Utsunomiya T, Mimori K.	4. 巻 98(7)
2. 論文標題 Prognostic Significance of PD-1, PD-L1 and CD8 Gene Expression Levels in Gastric Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology.	6. 最初と最後の頁 501-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506075.	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 Kidogami S, Iguchi T, Sato K, Yoshikawa Y, Hu Q, Nambara S, Komatsu H, Ueda M, Kuroda Y, Masuda T, Mori M, Doki Y, Mimori K.	4. 巻 40(5)
2. 論文標題 SF3B4 Plays an Oncogenic Role in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 2941-2946.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14272.	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 Hu Q, Masuda T, Kuramitsu S, Tobo T, Sato K, Kidogami S, Nambara S, Ueda M, Tsuruda Y, Kuroda Y, Ito S, Oki E, Mori M, Mimori K.	4. 巻 15(10)
2. 論文標題 Potential association of LOXL1 with peritoneal dissemination in gastric cancer possibly via promotion of EMT.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0241140.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241140	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 Nambara S, Masuda T, Kobayashi Y, Sato K, Tobo T, Koike K, Noda M, Ogawa Y, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Mimori K.	4. 巻 111(2)
2. 論文標題 GTF2IRD1 on chromosome 7 is a novel oncogene regulating the tumor-suppressor gene TGF R2 in colorectal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 343-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14248.	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 Kitagawa A, Masuda T, Takahashi J, Tobo T, Noda M, Kuroda Y, Hu Q, Kouyama Y, Kobayashi Y, Kuramitsu S, Sato K, Fujii A, Yoshikawa Y, Wakiyama H, Shimizu D, Tsuruda Y, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K.	4. 巻 17(2)
2. 論文標題 KIF15 Expression in Tumor-associated Monocytes Is a Prognostic Biomarker in Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genomics Proteomics.	6. 最初と最後の頁 141-149.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20174.	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 Sato K, Masuda T, Hu Q, Tobo T, Gillaspie S, Niida A, Thornton M, Kuroda Y, Eguchi H, Nakagawa T, Asano K, Mimori K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Novel oncogene 5MP1 reprograms c-Myc translation initiation to drive malignant phenotypes in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 387-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.05.058.	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 Hayashi N, Kuroda Y, Saito T, Tsuruda Y, Niida A, Otsu H, Eguchi H, Masuda T, Suzuki Y, Natsugoe S, Mimori K.	4. 巻 49(9)
2. 論文標題 A clinical trial of somatic and germline analyses for healthy longevity in a postoperative cancer patient.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 738-747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01789-7.	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 -

1. 著者名 Kouyama Y, Masuda T, Fujii A, Ogawa Y, Sato K, Tobo T, Wakiyama H, Yoshikawa Y, Noda M, Tsuruda Y, Kuroda Y, Eguchi H, Ishida F, Kudo SE, Mimori K.	4. 巻 110(10)
2. 論文標題 Oncogenic splicing abnormalities induced by DEAD-Box Helicase 56 amplification in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3132-3144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14163.	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 Shimizu D, Masuda T, Sato K, Tsuruda Y, Otsu H, Kuroda Y, Eguchi H, Kodera Y, Mimori K.	4. 巻 39(1)
2. 論文標題 CRMP5-associated GTPase (CRAG) Is a Candidate Driver Gene for Colorectal Cancer Carcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13084.	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 Sato K, Niida A, Masuda T, Shimizu D, Tobo T, Kuroda Y, Eguchi H, Nakagawa T, Suzuki Y, Mimori K.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted Patient-derived Xenograft Tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Genomics Proteomics.	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20109.	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 Ito S, Fukagawa T, Noda M, Hu Q, Nambara S, Shimizu D, Kuroda Y, Eguchi H, Masuda T, Sato T, Katai H, Sasako M, Mimori K.	4. 巻 25(12)
2. 論文標題 Prognostic Impact of Immune-Related Gene Expression in Preoperative Peripheral Blood from Gastric Cancer Patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 3755-3763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6739-4.	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 Saito T, ...Mimori K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05226-0.	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 Shimizu D, Saito T, Ito S, Masuda T, Kurashige J, Kuroda Y, Eguchi H, Kodera Y, Mimori K.	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Over expression of FGFR1 Promotes Peritoneal Dissemination Via Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Genomics Proteomics.	6. 最初と最後の頁 313-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20089.	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 Hu Q, Masuda T, Sato K, Tobo T, Nambara S, Kidogami S, Hayashi N, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Mimori K.	4. 巻 25(3)
2. 論文標題 Identification of ARL4C as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 745-753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-017-6292-6.	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44件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 高橋純一、増田隆明、北川彰洋、中野貴文、小斎啓祐、小林雄太、倉光正太郎、藤井昌志、野田美和、鶴田祐介、松本佳大、大津 甫、黒田陽介、内田博喜、森 正樹、三森功士
2. 発表標題 DNA修復関連遺伝子FANCEの高発現は肝細胞癌において予後不良マーカーである
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真船健一、黒田陽介、枝川広志、長田俊一、増田隆明、三森功士
2. 発表標題 進行大腸癌の腫瘍内で普遍的に増幅されている13pに局在する新規がん遺伝子候補PDX1の臨床的意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名	Kensuke Koike, Takaaki Masuda, Kuniaki Sato, Yushi Motomura, Junuchi Takahashi, Dai Shimizu, Shotaro Kuramitsu, Atsushi Fujii, Akihiro Kitagawa, Miwa Noda, Yusuke Tsuruda, Hajime Otsu, Yousuke Kuroda, Hidetoshi Eguchi, Takashi Nakagawa, Koshi Mimori.
2 . 発表標題	Clinical significance of GET4 expression in colorectal cancer.
3 . 学会等名	AACR Annual Meeting 2019
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Junichi Takahashi, Takaaki Masuda, Yosuke Kuroda, Akihiro Kitagawa, Yushi Motomura, Kensuke Koike, Dai Shimizu, Shotaro Kuramitsu, Atsushi Fujii, Miwa Noda, Kuniaki Sato, Yusuke Tsuruda, Hajime Otsu, Hidetoshi Eguchi, Keishi Sugimachi, Masaki Mori, Koshi Mimori.
2 . 発表標題	Clinical significance of Fanconi anemia complementation group E (FANCE) DNA repair-related gene expression in hepatocellular carcinoma
3 . 学会等名	AACR Annual Meeting 2019
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Yushi Motomura, Takaaki Masuda, Kuniaki Sato, Atsushi Fujii, Akihiro Kitagawa, Hiroaki Wakiyama, Kensuke Koike, Junichi Takahashi, Dai Shimizu, Shitaro Kuramitsu, Miwa Noda, Yusuke Tsuruda, Hajime Otsu, Yosuke Kuroda, Hidetoshi Eguchi, Katsumi Sakamoto, Msakazu Hirakawa, Hiroshi Honda, Koshi Mimori.
2 . 発表標題	Clinical significance of eif5 mimic protein 1 in pancreatic cancer.
3 . 学会等名	AACR Annual Meeting 2019
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	北川彰洋、増田隆明、高橋純一、倉光正太郎、藤井昌志、清水大、吉川幸宏、野田美和、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、江口英利、森正樹、土岐祐一郎、三森功士
2 . 発表標題	肝細胞癌における細胞内輸送関連遺伝子KIF15発現の微小環境での発現意義の探求
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 黒田陽介、高橋純一、倉光正太郎、北川彰洋、藤井昌志、野田美和、吉川幸宏、清水大、鶴田祐介、大津甫、江口英利、増田隆明、三森功士
2. 発表標題 癌ゲノム進化機構による新たな大腸癌の分類とPrecision medicineへの応用
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 江口英利、高橋純一、北川彰洋、倉光正太郎、清水大、藤井昌志、野田美和、吉川幸宏、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、増田隆明、三森功士
2. 発表標題 大腸癌における7番染色体上のドライバー遺伝子RNF32の同定
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 倉光正太郎、増田隆明、胡慶江、高橋純一、清水大、藤井昌志、北川彰洋、吉川幸宏、野田美和、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、佐伯浩司、沖英次、吉住朋晴、三森功士
2. 発表標題 腹膜播種関連遺伝子としてのSpondin2の同定とその臨床的意義
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 大津甫、南原翔、胡慶江、高橋純一、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、吉川幸宏、野田美和、清水大、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、増田隆明、三森功士
2. 発表標題 血液中microRNAプロファイリングにより同定されたMicroRNA-196b-3plは、早期胃癌、前癌病変に対する診断バイオマーカーとなり得る
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 鶴田祐介、増田隆明、野田美和、清水大、吉川幸宏、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、高橋純一、大津甫、黒田陽介、江口英利、夏越祥次、三森功士
2. 発表標題 末梢血中pre-miR-488発現の胃癌予後予測因子としての有用性
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 藤井昌志、増田隆明、倉光正太郎、北川彰洋、清水大、吉川幸宏、野田美和、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、大塚隆生、中村雅史、三森功士
2. 発表標題 肺癌関連遺伝子ASAP2(ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain2)の癌進展に関わる機序
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 伊藤修平、増田隆明、野田美和、清水大、吉川幸宏、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、東保太郎、江口英利、大賀丈史、江崎卓弘、三森功士
2. 発表標題 胃癌における免疫関連遺伝子発現の臨床的意義
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 高橋純一、増田隆明、黒田陽介、北川彰洋、清水大、倉光正太郎、藤井昌志、吉川幸宏、野田美和、鶴田祐介、大津甫、江口英利、吉住朋晴、三森功士
2. 発表標題 肝細胞癌におけるDNA修復関連遺伝子FANCE発現の臨床的意義
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 増田隆明、清水大、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、三森功士
2. 発表標題 治療抵抗性の原因である腫瘍内多様性の克服に向けた“真の”分子治療標的の同定への取り組み～大腸がんゲノム進化モデルからのアプローチ～
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 吉川幸宏、福永光子、清水大、高橋純一、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、野田美和、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、増田隆明、山田一隆、土岐祐一郎、森正樹、三森功士
2. 発表標題 大腸がんにおける術前術後の経時的血清中microRNA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 伊藤修平、野田美和、清水大、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、増田隆明、坂本勝美、平川雅和、三森功士
2. 発表標題 食道癌に対するESD後、敗血症を繰り返した食道アカラシア合併症例
3. 学会等名 第73回日本食道学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田隆明、脇山浩明、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、三森功士
2. 発表標題 活性酸素安定効果を有する抗リウマチ薬スルファサラジン（SSZ）による食道癌放射線治療の増強効果
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴田祐介、増田隆明、倉光正太郎、北川彰洋、藤井昌志、大津甫、黒田陽介、江口英利、夏越祥次、三森功士
2. 発表標題 切除不能胃癌・大腸癌の化学療法症例における増悪様式別の予後検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田陽介、増田隆明、高橋純一、倉光正太郎、北川彰洋、藤井昌志、鶴田祐介、大津甫、江口英利、三森功士
2. 発表標題 大腸癌における13番染色体長腕に存在する新規がん遺伝子候補PDX1の同定とその臨床的意義
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林雄太、増田隆明、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、水島恒和、土岐祐一郎、森正樹、三森功士
2. 発表標題 腫瘍内多様性に依存しない分子治療標的の同定の試み：大腸癌新規ドライバー遺伝子候補GET4の同定と臨床的意義
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤修平、増田隆明、野田美和、清水大、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、東保太郎、江口英利、三森功士
2. 発表標題 胃癌におけるPD-1, PD-L1, CD8発現の臨床的意義
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大津甫、増田隆明、鶴田祐介、北川彰洋、倉光正太郎、清水大、藤井昌志、黒田陽介、江口英利、三森功士
2. 発表標題 Cytolytic activity(CYT)は肝細胞癌において宿主免疫を反映した予後バイオマーカーとなりうる
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川彰洋、増田隆明、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、江口英利、土岐祐一郎、森正樹、三森功士
2. 発表標題 肝細胞癌（HCC）における細胞内輸送関連遺伝子Kinesin family member15(KIF15)発現の臨床的及び生物学的意義
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋純一、増田隆明、黒田陽介、北川彰洋、倉光正太郎、鶴田祐介、大津甫、森正樹、三森功士
2. 発表標題 肝細胞癌（HCC）におけるDNA修復関連遺伝子FANCE発現の臨床的意義と今後の展望
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井昌志、増田隆明、北川彰洋、清水大、大津甫、黒田陽介、江口英利、大塚隆生、中村雅史、三森功士
2. 発表標題 IMPAQT法を用いた膵癌における治療標的となるmetabolic pathway同定の試み
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田隆明、高野裕樹、飯沼久恵、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、清水大、野田美和、吉川幸宏、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、矢永勝彦、三森功士
2. 発表標題 大腸癌の進展におけるmicroRNA-203 (miR-203) の局在依存的な相反する機能
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 清水大、佐藤晋彰、伊藤修平、増田隆明、北川彰洋、倉光正太郎、添田祐治、藤井昌志、神山勇太、野田美和、吉川幸宏、脇山浩明、胡慶江、齋藤衆子、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、小寺泰弘、三森功士
2. 発表標題 大腸癌におけるAGAP3の分子生物学的意義の検討
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 吉川幸宏、福永光子、増田隆明、伊藤修平、清水大、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、野田美和、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、山田一隆、土岐祐一郎、森正樹、三森功士
2. 発表標題 大腸がんにおける術源術後の経時的血清中microRNAの臨床的有用性について
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 鶴田祐介、神山勇太、増田隆明、小川悠史、佐藤晋彰、胡慶江、野田美和、吉川幸宏、北川彰洋、藤井昌志、倉光正太郎、清水大、伊藤修平、江口英利、黒田陽介、三森功士
2. 発表標題 7番染色体短腕 (7p) に存在する大腸癌の新規ドライバー遺伝子DDX56の同定
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 江口英利、北川彰洋、倉光正太郎、清水大、藤井昌志、野田美和、吉川幸宏、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、増田隆明、伊藤修平、三森功士
2. 発表標題 陥凹型早期大腸癌の遺伝子学的特徴
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 D Shimizu, T Masuda, Y Takano, H Iinuma, R Yamaguchi, K Sato, T Tobo, H Hirata, Y Kuroda, S Nambara, N Hayashi, T Iguchi, S Ito, H Eguchi, T Ochiya, K Yanaga, S Miyano, K Mimori.
2. 発表標題 Circulating exosomal miR-203 is associated with metastasis via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川彰洋、黒田陽介、鶴田祐介、大津甫、江口英利、増田隆明、三森功士
2. 発表標題 大腸がんにおいて転移を決める条件について
3. 学会等名 第230回大分県外科医会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口英利、清水大、倉光正太郎、吉川幸宏、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、増田隆明、伊藤修平、三森功士
2. 発表標題 陥凹型早期大腸癌における網羅的遺伝子解析の検討
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 増田隆明、倉光正太郎、藤井昌志、北川彰洋、胡慶江、鶴田祐介、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、三森功士
2. 発表標題 7番染色体短腕(7p)に存在する大腸癌の新規ドライバー遺伝子DEAD Box Helicase56(DDX56)の同定
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 藤井昌志、増田隆明、脇山浩明、胡慶江、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、大塚隆生、中村雅史、三森功士
2. 発表標題 免疫応答予測スコアCytolytic activity(CYT)値は肝細胞癌の独立予後規定因子である
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 胡慶江、増田隆明、倉光正太郎、鶴田祐介、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、沖英次、前原喜彦、三森功士
2. 発表標題 新規癌遺伝子oxysterol binding protein like 3(OSBPL3)の大腸癌における臨床的意義
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 吉川幸宏、増田隆明、清水大、大津甫、黒田陽介、江口英利、山田一隆、土岐祐一郎、森正樹、三森功士
2. 発表標題 大腸がんにおける経時的血清中microRNAのコンビネーションの臨床的有用性
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 佐藤晋彰、増田隆明、胡慶江、齋藤衆子、脇山浩明、吉川幸宏、神山勇太、野田美和、黒田陽介、江口英利、中川尚志、三森功士
2. 発表標題 eIF5 Mimic Protein 1(5MP1)はMYCの翻訳開始点をリプログラムし大腸癌の悪性を促進する
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 清水大、齋藤衆子、佐藤晋彰、増田隆明、大津甫、黒田陽介、江口英利、神田光郎、小寺泰弘、三森功士
2. 発表標題 大腸癌におけるAGAP3の分子生物学的意義の検討
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 江口英利、胡慶江、増田隆明、清水大、藤井昌志、野田美和、神山勇太、吉川幸宏、脇山浩明、佐藤晋彰、鶴田祐介、黒田陽介、三森功士
2. 発表標題 大腸癌におけるoxysterol binding protein like 3(OSBPL3)の臨床的意義
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 黒田陽介、神山勇太、増田隆明、野田美和、吉川幸宏、佐藤晋彰、清水大、鶴田祐介、大津甫、江口英利、三森功士
2. 発表標題 大腸癌において7番染色体短腕のDEAD-Box Helicase56の増幅が癌化に影響するスプライシング異常を誘導する
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 神山勇太、増田隆明、佐藤晋彰、吉川幸宏、脇山浩明、野田美和、鶴田祐介、黒田陽介、江口英利、工藤進英、三森功士
2. 発表標題 陥凹型早期大腸癌の分子学的特徴
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 佐藤晋彰、増田隆明、大津甫、鶴田祐介、江口英利、黒田陽介、三森功士
2. 発表標題 大腸癌における新たながん遺伝子5MP1はMYCの翻訳リプログラミングを介して細胞増殖を促進する
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2018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	三森 功士 (Mimori Koshi) (50322748)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	

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