

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16474

研究課題名（和文）蛍光イメージングによるEMTの克服を軸とした予後不良大腸癌への治療戦略の構築

研究課題名（英文）Fluorescence imaging of EMT demonstrates overcoming of EMT is a therapeutic strategy for poor prognosis colorectal cancer.

研究代表者

矢野 修也 (Yano, Shuya)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：50794624

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）：分化型、低分化型に加え間質も癌組織を構成する成分とすることで、深層学習を用いた人工知能による病理組織分類とRNA発現を融合した病理組織遺伝子分類を考案した。さらに、vim-RFPバイオセンサーを用いたリアルタイムイメージングにより、間葉系CRCはEMTを発動し、細胞障害性薬剤に対する抵抗性を示すが、キナーゼ阻害剤、特にイマチニブメシル酸塩とレゴラフェニブは、化学療法によって誘導されたEMTを逆転させることで、この耐性を打ち消す可能性を示した。患者由来細胞モデルにおいても同様であった。さらに、転移性間葉系CRCと診断された患者においても、イマチニブが化学療法感受性を増強することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間葉型（EMT型）大腸癌は、普通のRAS/RAF野生型にも関わらず癌細胞が少ないため従来の治療指針では無効で、普通のRAS/RAF野生型ゆえ免疫源性の乏しく、浸潤リンパ球も少なく、さらに間質が障壁となっているため、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が最も効かない。それゆえ、今までのパラダイムとは全く異なるアプローチが必要である。本研究は、深層学習によるAIがアナログ分類とデジタル分類の統合することで、組織型と遺伝子発現を相関させ、EMT阻害剤と化学療法の組み合わせの有効性を示したトランスレーショナルリサーチである。この方法は、他のがん種にも応用可能であるため発展性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We developed an AI-based pathological gene classification integrating deep learning histology with RNA profiling and tumor stroma analysis. Using vim-RFP biosensors, we found mesenchymal colorectal cancers (CRCs) activate the epithelial-mesenchymal transition (EMT) driving chemo-resistance. Excitingly, imatinib and regorafenib reversed chemo-induced EMT, resensitizing mesenchymal CRCs. This was validated in patient models, and imatinib enhanced chemo responses in metastatic mesenchymal CRC patients.

Our multidisciplinary approach combining molecular imaging, bioengineered sensors and machine learning uncovered new strategies to improve outcomes for this aggressive subtype. With an interdisciplinary team and innovative technologies, we aim to rapidly translate our findings into the clinic and identify additional targets for EMT modulation.

研究分野：分子イメージングとAI画像の融合

キーワード：分子イメージング 人工知能と深層学習 上皮間葉転換 大腸癌

## 研究開始当初の背景

Precision Medicine は分子サブタイプに応じた適切な分子標的薬の使用である。The Cancer Genome Atlas が全遺伝子解析の結果、大腸癌は 5 つのシステムの異常により発生し、各システムの強弱でサブタイプが決まることを報告した(TCGA, *Nature*, 2012)。さらに、ドライバー遺伝子は 230 個ほどしかないことと決定した。昨今話題の包括的遺伝子パネル検査(CGP)も、このドライバー遺伝子を調べている。CGP は保険収載後、既に 5 万例近く実施され、1 症例 50 万円なので 250 億円もの巨額が投じられている。CGP はコンパニオン診断、とりわけ Tumor mutation burden (TMB)高値は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)の適応となることから、重要な検査となっている。しかし、大腸癌に関してはドライバー遺伝子は非常に少なく、TMB 低値である高度進行癌が多い。さらには、通常あるような遺伝子変異が全くないこともしばしばであり、治療薬が見つからないばかりか治療標的すら見つからない。そのため、治療薬の種類と適応から、RAS/RAF 遺伝子変異の有無と MSI-H の有無からなる遺伝子変異分類が頻用されるが、この分類に当てはまらない、治療不応大腸癌の特徴は不明のままであった。そこで、mRNA による遺伝子発現分類(CMS 分類)も定義された(Guinney, *Nat. Med.*, 2015)。この網羅的遺伝子発現の解析で、予後良好な通常型(分化型)と予後不良な特殊型(MSI-H 型、間葉型)が定義された。しかし、NGS ベースの解析方法は未だハードルが高く、検査費用も高価で現実的ではない。そこで我々は、従来の病理組織分類である高・中分化型、粘液型、低分化型に、間質の量も癌を構成する成分と定義すると、分子生物学的分類と病理分類を統合出来、予後とも相関することを見出し、CMS4 の間葉型は、間質が多く EMT 能力のある癌細胞群であると仮説を立てた。さらに、我々が世界で初めて開発した EMT 可視化蛍光センサーを用いると、治療不応の EMT 型大腸癌細胞株は化学療法中に EMT を起こし耐性を示した。つまり間葉型癌では潜在的 EMT 能力が治療抵抗性の原因で、治療標的となりうる。そこで、間葉型(EMT 型)大腸癌の抽出を簡易化し、EMT 可視化リアルタイムイメージングを用い、EMT 能力のある特殊型大腸癌の化学療法抵抗性を解明し、EMT の克服を軸とした予後不良特殊大腸癌に対する Precision Medicine の開発を目指した。

## 研究の目的

1. 深層学習を用い大腸癌病理画像に遺伝子情報を加味した AI 遺伝子画像検出モデルを構築し、予後不良な特殊型(MSI-H、MSS BRAF 変異、間質型)を自動判定する AI モデルを構築する。
2. ヒト大腸癌細胞株に EMT 可視化蛍光プローベを導入し EMT 可視化特殊型大腸癌の細胞モデルと、特殊型大腸癌の patient derived cell lines と xenograft (PDX) マウスモデルを作成する。
3. リアルタイムイメージングを用い EMT の化学療法抵抗性における役割の解明と、化学療法誘導性 EMT の阻害薬のスクリーニングをする。
4. 実際の臨床検体を用い化学療法誘導性 EMT を阻害出来るかを検証する。

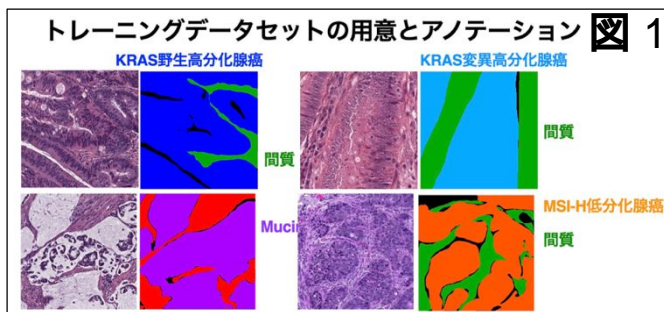
## 研究の方法

1. 深層学習を用い大腸癌病理画像に遺伝子情報を加味した AI 遺伝子画像検出モデルを構築  
The Cancer Genome Atlas (TCGA)のデータベースから、597 人分の H.E.染色画像 1960 枚、遺伝子変異、遺伝子発現分類(CMS1-4)、を入手した。the Human Protein atlas から 19760 種類の遺伝子発現データを入手した。UCSB Xena から 1800 種類のシグナルパスウェイデータを入手した。H.E.染色画像から高中分化腺癌・低分化腺癌・粘液癌、間質、筋組織、脂肪組織の各々 224\*224 ピクセルを計 15000 枚用意した(図)。また、これら画像ごとに色付け = mask 画像を用意した(図)。深層学習プログラムは、Python を用い VGG19 をベースとした。学習用コンピュータは、CPU はインテル社製 Core i9 12900、GPU は NVIDIA RTX3090 ti 24GB モデルで構成されたものを用いた。深層学習を用いた AI 大腸癌分類に従い、遺伝子発現、シグナルパスウェイをクラスター解析した。
2. EMT 可視化間葉型大腸癌細胞株と GFP 発現線維芽細胞のデュアルイメージング  
デュアルイメージングにより、化学療法誘導性 EMT と間質の関係を明らかにした。
3. Patient derived cell line を用い化学療法時の EMT 関連因子を RNAseq で検証する  
Patient derived cell lines に化学療法を行い、化学療法抵抗性の EMT の状況を把握し、どのような分子メカニズムが働いているのかを明らかにした。
4. 特殊型大腸癌の patient derived cell lines と xenograft (PDX) マウスモデルを作成  
倫理委員会に申請を行い(川崎医科大学 研 6780)、治療不応高度進行大腸癌の癌性腹水・癌性胸水から初代培養、姑息的手術時での播種から初代培養を行い、patient derived cell lines を確立した。
5. EMT 阻害剤が EMT 関連因子を減弱させるかを検証する  
Patient derived cell lines に EMT 阻害剤で暴露を行い、EMT 関連因子を減弱させるかを RNAseq で検証した。

## 研究成果

- (1) 深層学習を用いた深層学習を用いて大腸癌遺伝子病理画像分類を構築する  
CMS 分類は、予後不良な間葉型(CMS4)を新たに定義した。我々はこれに注目し、従来の化学療法が奏功する普通の大腸癌は予後良好な分化型で、KRAS 野生型が CMS2、KRAS 変異型が CMS3、特殊型である低分化・未分化型のうち ICI が著効する MSI-H が CMS1、ICI が効かない MSS/BRAF 変異

型、間質が豊富な間質型は CMS4、とすると、CMS 分類とアナログ分類である病理組織分類は似通っている、言葉を変えたと病理組織像は RNA 発現で説明できると考えた。そこで、H.E.染色画像から高中分化腺癌・低分化腺癌・粘液癌、間質、筋組織、脂肪組織の各々 256\*256 ピクセルで計 12600 枚を、それぞれの領域ごとに色付けを行い、mask 画像を作成した(図 1)。VGG19 を用いて



トレーニングデータセットの用意とアノテーション 図 1

HE 画像とマスク画像を深層学習させた。14000 枚学習させた重み付けされた AI 病理画像プログラムを用いて、HE 画像を Semantic segmentation させると図 2 のようになった。AI はすべての領域に対して分類、検出することからピクセル数をカウントするだけで領域の面積が算出されるので、どの組織型が優位なのか、また先進部はどの組織型なのか、など任意の場所での分類が瞬時に可能となった。これらを TCGA と我々のコホートで層別化すると極めて正確に予後因子として反映していた(図 3)。

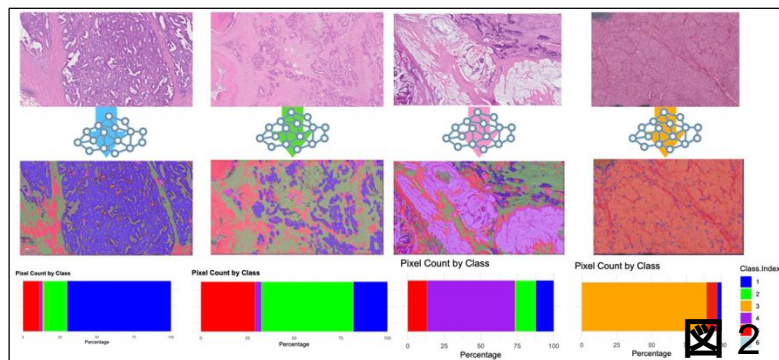


図 2

そこで、この病理分類別に EMT 関連遺伝子 Vimentin (Vim)、Zeb1、SNAI1 (Snail)、PDGFRB、CDH2 (N-cadherin)、ACTA2 ( $\alpha$ -SMA)、MUC2、CDH1 (E-Cadherin) の mRNA 発現を調べた。HE-M 型は、他の HE 型と比較して、Vim、Zeb1、SNAI1、PDGFRB、CDH2、ACTA2 などの間葉系マーカーの mRNA 発現が有意に高かった。上皮マーカー CDH1 は、HE-M 型でも HE-D 型と同程度の mRNA 発現を示した。対照的に、粘液性マーカー MUC2 は、HE-Mu 型では mRNA 発現が有意に上昇

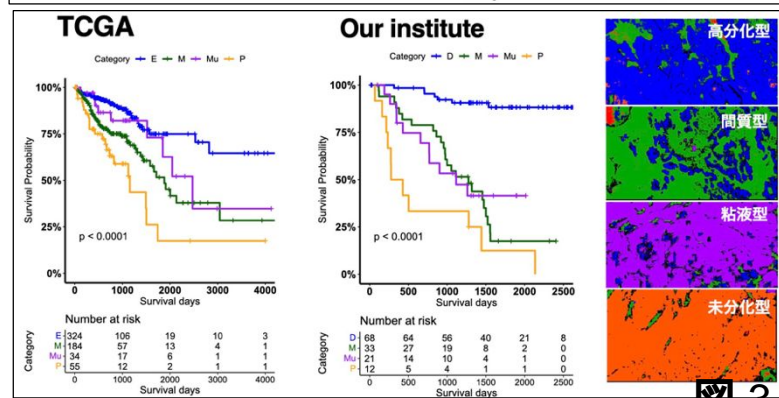


図 3

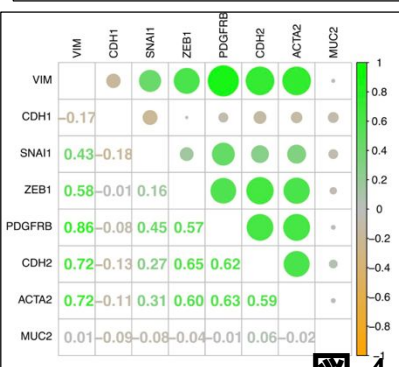


図 4

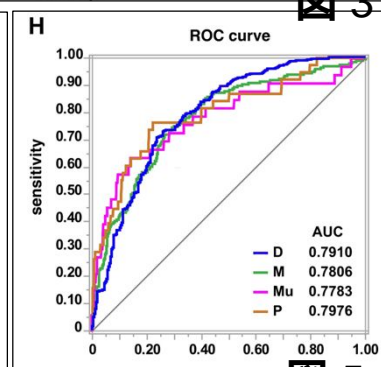


図 5

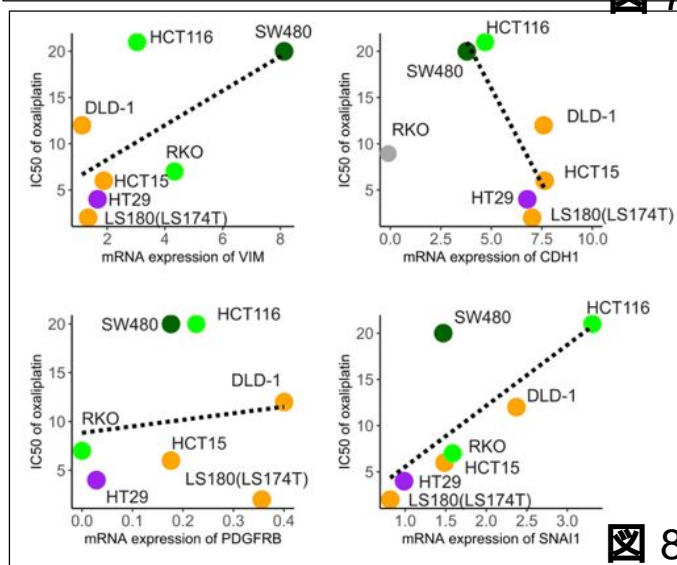
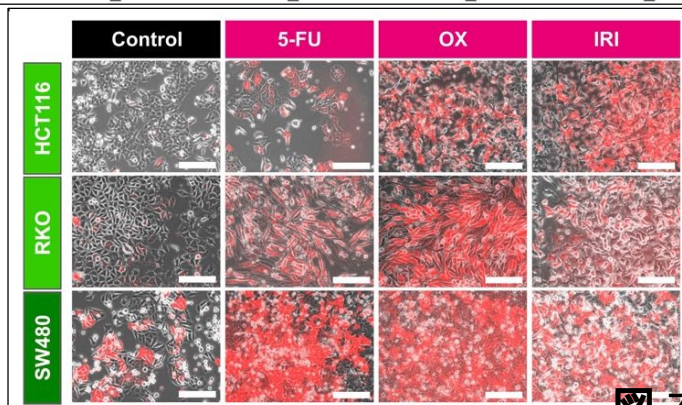
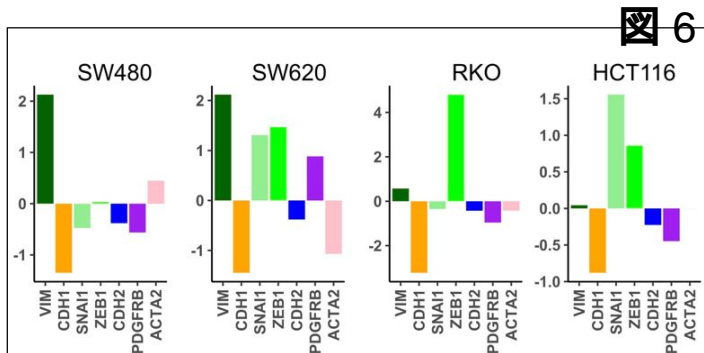
し、HE-P 型では CDH1 の mRNA 発現が顕著に低下した。さらに、CRC 患者間の遺伝子発現の複雑な相互作用により、複雑な動態が明らかになった。特に、VIM の mRNA 発現は PDGFRB、CDH2、ACTA2 の mRNA 発現と強い正の相関があり、それぞれの相関係数は 0.86、0.72、0.72 であった(図 4)。一方、CDH1 の mRNA 発現は、VIM および SNAI1 の mRNA 発現と有意な逆相関を示した(図 4)。興味深いことに、PDGFRB の mRNA 発現は ZEB1、SNAI1、CDH2、ACTA2 と正の相関を示し、MUC2 の mRNA 発現は CRC の HE-Mu 型を予測する独立したマーカーであることが示された。間葉系マーカーの発現と HE タイプとの関係をよりよく理解するために、ロジスティック回帰分析を採用した。この分析から作成された ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線は、4 つの HE タイプの予測能力を示し、それぞれの曲線下面積(AUC)は 0.790、0.7806、0.7783、0.7976 であった(図 5)。以上より、CMS4=EMT 型は、病理組織学的には間質優位なタイプということができた。

(2) VIM プロモーター-RFP EMP バイオセンサーは、EMP 型 CRC と非 EMP 型 CRC をリアルタイムで区別できる

次に、大腸がん細胞 (CRC) 株を EMT の可能性がある細胞株とない細胞株に層別化した。Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) データポータルから RKO、HCT116、SW480、COLO320 における VIM、CDH1、CDH2、SNAI1、ZEB1、ACTA2 の mRNA 発現について解析したところ、COLO320、SW480、SW620、RKO、HCT116 では EMT マーカーが優位であった(図 6)。一方、DLD1、HCT15、HT29、

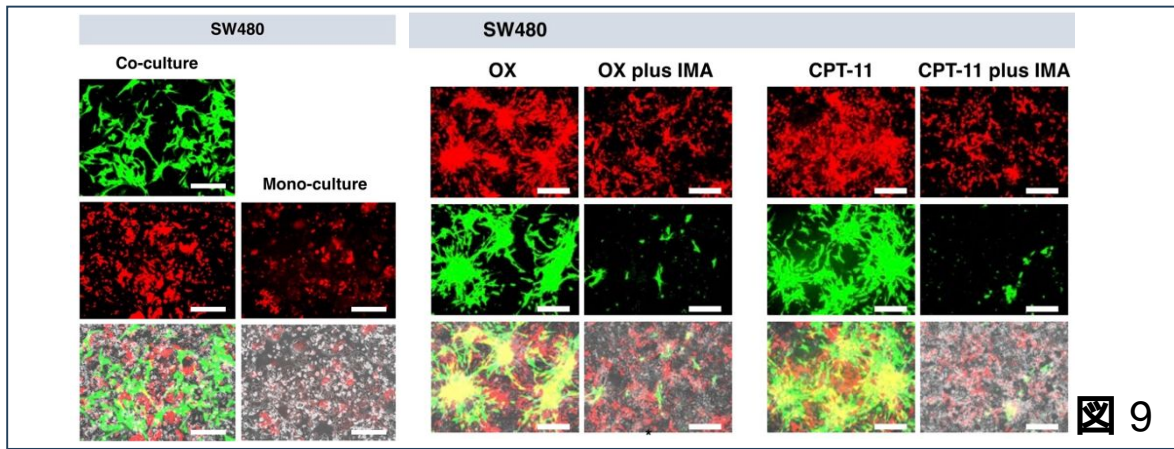
LST180はEMTマーカーの発現は低値であった(図6)。mRNA発現に基づくコルプロット解析を用いて相関関係について調べたところ、VIMはPDGFRと強い正の相関が認められ、相関係数は0.62であった。さらに、PDGFRBはSNAI1と正の相関を示し、その相関係数は0.60であった。一方、CDH1はVIMおよびZEB1と興味深い負の相関を示し、それぞれ係数は-0.60および-0.76であった。これらは、TCGAのデータと似通っていた。

EMTバイオセンサーがCRC細胞株のEMTポテンシャルを識別できるかどうかを確認した。CRC細胞株にVim-RFP EMPバイオセンサーをトランスフェクションした。Vim-RFPバイオセンサーを搭載したHCT116大腸がん細胞株(HCT-116-VRV3)とVim-RFPバイオセンサーを搭載したRKO大腸がん細胞株(RKO-VRV3)は、EMT誘導剤に曝されるとRFPを発現し、形態変化と一致した。Vim-RFPバイオセンサーをトランスフェクトしたSW480結腸がん細胞株(SW480-VRV3)は、EMT誘導剤に曝露されなくてもRFPを発現し、構成的EMT細胞タイプと定義された。対照的に、他のCRC細胞株DLD-1、HCT15、HT29はRFPを発現しなかった。このように、EMPバイオセンサーは、様々なCRCタイプのEMP状態をリアルタイムで区別するのに適したツールであることを確認した。HCT116-VRV3、RKO-VRV3、SW480-VRV3細胞を5-フルオロウラシル(5-FU)、オキサリプラチン(OX)、イリノテカン(IRI)で処理した。EMPイメージングにより、5-FU、OX、IRIはvim-RFPを発現するHCT116-VRV3、RKO-VRV3、SW480-VRV3の細胞数を有意に増加させ、EMTの誘導を示した(図7)。さらに、OXのIC50とVIM、CDH1、PDGFR、SNAI1との相関関係を調べた。Vimの発現が高く、CDH1の発現が低いCRC細胞株は、OXに抵抗性であった(図8)。これらの結果は、形態学的変化、mRNA発現変化、およびEMTバイオセンサー発現の統合により、CRCをEMP型と非EMP型に一致して分類できることを示した。このように、VIMプロモーターに基づくEMPバイオセンサーは、化学療法によって誘発された間葉系CRC細胞のEMTと視覚的および機能的に相関していた。



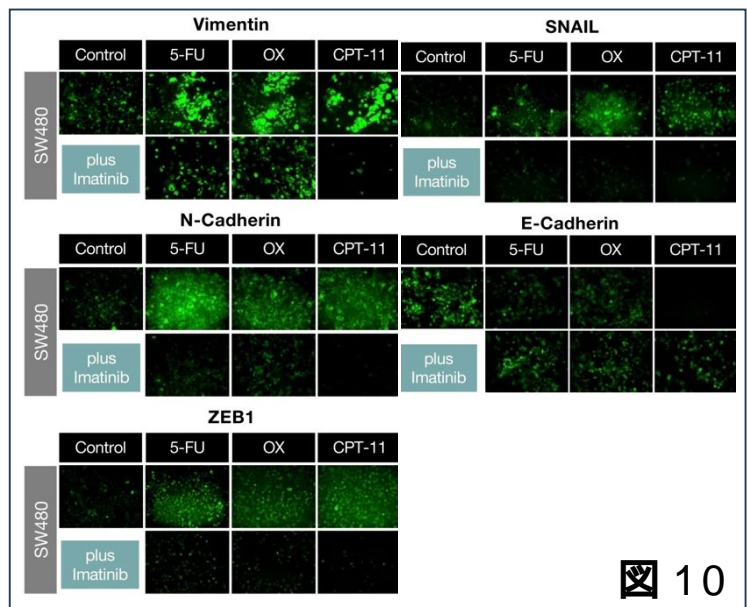
(3) デュアル蛍光イメージングによりメシル酸イマチニブは間葉系癌細胞と間質細胞のEMPを阻害することが明らかになった(図9)

線維芽細胞が癌細胞のEMTを誘発されるかどうかを共培養することで調べた。GFP発現線維芽細胞をHCT116-VRV3、RKO-VRV3、SW480-VRV3細胞と共培養した。デュアルカラーリアルタイムイメージングにより、線維芽細胞と共培養した癌細胞は、単培養のがん細胞よりも有意にRFPを発現したことから、線維芽細胞は癌細胞のEMPを誘発していることが示された(図9)。HCT116-VRV3、RKO-VRV3、SW480-VRV3細胞をGFP発現線維芽細胞と共培養し、5-FU、OX、IRIで処理した。デュアルカラーリアルタイムイメージングにより、5-FU、OX、IRIはRFP発現HCT116-VRV3、RKO-VRV3、SW480-VRV3細胞数を有意に増加させ、がん細胞と共培養した線維芽細胞の増殖を刺激することが示された。イマチニブと5-FU、OX、またはIRIの併用は、RFPを発現するHCT116-VRV3、RKO-VRV3、およびSW480-VRV3細胞の数を有意に減少させ、線維芽細胞の増殖を抑制した(図9)。これらの結果から、イマチニブは、がん細胞における化学療法誘発EMPを逆転させ、線維芽細胞の化学療法誘発増殖を抑制した。これらの結果から、メシル酸イマチニブは間葉系癌細胞のEMPを阻害し、間質細胞の化学療法反応性増殖を阻害するという癌組織全てに作用することが示唆された。



(4) 免疫蛍光染色により、RKO、HCT116、SW480 細胞において、殺細胞性化学療法が Vim、N-cad、

Snail の発現を有意に増加させる HCT116 と SW480 細胞では、Zeb1 の発現が殺細胞性化学療法によって増加した。一方、E-cad の発現は、RKO、HCT116、SW480 細胞において殺細胞性化学療法により有意に減少した。イマチニブは、RKO、HCT116 および SW480 細胞において、殺細胞性化学療法によって誘導された Vim、N-cad、Snail および Zeb1 の発現を有意に減少させた。さらに、イマチニブはこれらの CRC 細胞において E-cad の発現を回復させた。これらの結果から、内在性の EMT 能を持つ CRC 細胞は化学療法に耐えるが、キナーゼ阻害剤によって EMT を逆転させると、これらの CRC 細胞の化学感受性が回復することが示唆された。したがって、イマチニブと殺細胞性化学療法の併用は間葉系 CRC の EMP を阻害することから効果的な治療法の可能性がある (図 10)。



(5) 特殊型大腸癌の patient derived cell lines の作成

大腸癌性腹水または手術時の腹水中の癌細胞を初代培養することにより Patient derived cell lines を作成した。初代培養に成功した癌細胞を継代することにより、増殖することを確認して今後の研究材料として凍結保存を行った。内訳は、KRAS 野生型/BRAF 野生型 2 例、KRAS 変異型 4 例である。

(6) NGS による RNAseq によりイマチニブは patient derived cell lines においても EMT を阻害する

上記で得た、patient-derived cancer cell lines に殺細胞剤である 5-FU、OX、EMT 阻害剤である IMA を暴露した。4 日間暴露後サンプルを回収し、NGS による RNAseq を行った。結果は図 11 になる。どの臨床サンプルでも、5-FU、OX は VIM、CDH2、SNAI1、ZEB1、TWIST1/2 といった EMT マーカーを上昇させた。一方、イマチニブはこれらを減少させた。

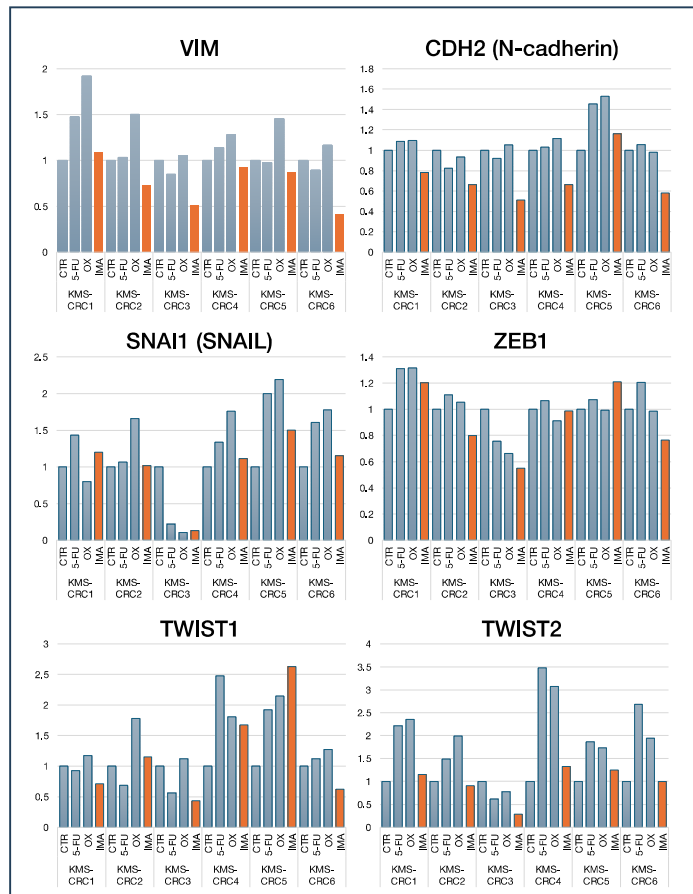


図 11

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Konishi D, Umeda Y, Yoshida K, Shigeyasu K, Yano S, Toji T, Takeda S, Yoshida R, Yasui K, Fuji T, Matsumoto K, Kishimoto H, Michiue H, Teraishi F, Kato H, Tazawa H, Yanai H, Yagi T, Goel A, Fujiwara T	4. 巻 127
2. 論文標題 Regulatory T cells induce a suppressive immune milieu and promote lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Cancer.	6. 最初と最後の頁 757-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01838-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 -

1. 著者名 Komatsu Y, Shigeyasu K, Yano S, Takeda S, Takahashi K, Hata N, Umeda H, Yoshida K, Mori Y, Yasui K, Yoshida R, Kondo Y, Kishimoto H, Teraishi F, Umeda Y, Kagawa S, Michiue H, Tazawa H, Goel A, Fujiwara T.	4. 巻 12
2. 論文標題 RNA editing facilitates the enhanced production of neoantigens during the simultaneous administration of oxaliplatin and radiotherapy in colorectal cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17773-0	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 Tanioka H, Okawaki M, Yano S, Yoshimitsu T, Tokuda K, Nyuya A, Yamaguchi Y, Nagasaka T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Neutrophil and lymphocyte ratio before each chemotherapy line predicts clinical outcomes in patients with unresectable gastric cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2023.13684	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 Toshima T, Tanioka H, Mori Y, Tanaka T, Yasui K, Kimura K, Umeda Y, Fujiwara T, Nyuya A, Yano S, Nagasaka T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Genomically Stable Gastric Cancer Characterized by Hypomethylation in Wnt Signal Cascade.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 105-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000527098	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 Yano S, Tazawa H, Kishimoto, H, Kagawa S, Fujiwara T, Hoffman RM.	4. 巻 2
2. 論文標題 Real-time fluorescence image-guided oncolytic virotherapy for precise cancer treatment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22020879	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 Tetsuya Kagawa, Yuki Matsumi, Hironichi Aono, Toshiaki Ohara, Hiroshi Tazawa, Kunitoshi Shigeyasu, Shuya Yano, Sho Takeda, Yasuhiro Komatsu, Robert M Hoffman, Toshiyoshi Fujiwara, Hiroyuki Kishimoto	4. 巻 20
2. 論文標題 Immuno-hyperthermia effected by antibody-conjugated nanoparticles selectively targets and eradicates individual cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell cycle	6. 最初と最後の頁 1221-1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2021.1915604	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 Matsumi Y, Kagawa T, Yano S, Tazawa H, Shigeyasu K, Takeda S, Ohara T, Aono H, Hoffman RM, Fujiwara T, Kishimoto H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Hyperthermia generated by magnetic nanoparticles for effective treatment of disseminated peritoneal cancer in an orthotopic nude-mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1122-1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2021.19	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 Takahashi Kazutaka, Shigeyasu Kunitoshi, Kondo Yoshitaka, Gotoh Kazuyoshi, Yano Shuya et. al.	4. 巻 17
2. 論文標題 RNA Editing is a Valuable Biomarker for Predicting Carcinogenesis in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 754 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjac186	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 Hata Nanako, Shigeyasu Kunitoshi, Umeda Yuzo, Yano Shuya et. al.	4. 巻 13
2. 論文標題 ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-023-29397-z	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 Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Inada Ryo, Umeda Yuzo, Yano Shuy, Tanioka Hiroaki, Nyuya Akihiro, Fujiwara Toshiyoshi, Yamada Takeshi, Naomoto Yoshio, Goel Ajay, Nagasaka Takeshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Circulating cell-free DNA methylation patterns as non-invasive biomarkers to monitor colorectal cancer treatment efficacy without referencing primary site mutation profiles	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	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) 10.1186/s12943-023-01910-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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 矢野修也, 重安邦俊, 母里淑子, 岸本浩行, 永坂岳司
2. 発表標題 大腸癌に対するPrecision Medicine RAS/RAF/Microsatellite statusに間葉型タイプを加えた新しい分類方法による大腸癌Precision Medicineの実践
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野修也, 重安邦俊, 母里淑子, 岸本浩行, 永坂岳司
2. 発表標題 Mesenteric approachの概念によるdissection-first-approachは郭清手技を明確に、術式を定型化する
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 矢野修也, 谷岡洋亮, 岡脇誠, 重安邦俊, 母里淑子, 岸本浩行, 山口佳之, 永坂岳司
2. 発表標題 "臓器別ワークショップ 28 進行再発大腸がんに対する効果的な外科治療介入を考える 高度進行大腸癌に対する骨盤内臓全摘術は KRAS 野生型かつ分化型腺癌のみに効果的である"
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野修也, 重安邦俊, 母里淑子, 岸本浩行, 永坂岳司
2. 発表標題 結腸脾弯曲の D3 郭清の明確化には, 横行結腸脾弯曲は脾静脈を, 下行結腸脾弯曲は下腸間膜静脈を軸にする腸間膜化が重要である
3. 学会等名 第77回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野修也 重安邦俊 近藤喜太 寺石文則 香川俊輔 藤原俊義
2. 発表標題 骨盤内臓全摘術が高度進行大腸癌へのコンバージョン手術となるかはRAS statusで決まる
3. 学会等名 第60回癌治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野修也 重安邦俊 武田正 岡脇誠 谷岡洋亮 永坂岳司 藤原俊義 山口佳之
2. 発表標題 A new subtype of colorectal cancer based on RAS/RAF, microsatellite status, and mesenchymal type far-advanced CRC
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野 修也, 重安 邦俊, 岸本 浩行, 母里 淑子, 永坂 岳司
2. 発表標題 大腸癌周術期治療に対するPrecision Medicine さらなる大腸癌Precision Medicineを目指した深層学習による画像分類と機械学習による遺伝子発現分類に基づいたAI大腸癌分類
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野 修也, 谷 悠真, 重安 邦俊, 三村 直毅, 岸本 浩行, 母里 淑子, 永坂 岳司
2. 発表標題 【総論】【Challenges beyond borders】AIを応用した進行消化器癌診療の最適化への挑戦 深層学習による画像分類と機械学習による遺伝子発現分類に基づいた難治性消化器癌のAI分類
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023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

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