

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号： 14101
研究種目： 挑戦的萌芽研究
研究期間： 2011～2012
課題番号： 23659646
研究課題名（和文） 癌臓器特異的転移とその制御を目指した二光子レーザー顕微鏡下生体内イメージング
研究課題名（英文） Morphological analysis of the mechanisms of organ-specific metastasis using intravital multiphoton microscopy
研究代表者
森本 雄貴（MORIMOTO YUHKI）
三重大学・大学院医学系研究科・リサーチアソシエイト
研究者番号： 30586764

研究成果の概要（和文）：

本研究では、腫瘍-宿主相互作用からみた癌細胞と間質細胞との相互作用や担癌状態における宿主反応に基づく臓器特異的転移を実体的かつ統合的に解析し、‘生きた癌転移巣’に対する転移阻害薬のリアルタイムな反応性を同一マウスにおいて繰り返し観察、評価し、二光子レーザー顕微鏡を用いた‘dynamic pathology’による生体内評価法を確立する。

肝類洞内の癌細胞は類洞内皮細胞に接着、停止し、癌細胞に胞血小板が付着する tumor cell induced platelet aggregation (TCIPA)が観察された。また、Kupffer 細胞と思われる細胞に被覆され、あたかも食食されている様な像も観察された。5-FU、CPT-11 投与後の肝転移巣では、癌細胞は断片化、膨化、細胞内空胞が観察できた。また、間質反応としてマウス由来の GFP 発現腫瘍血管では内皮細胞障害を示唆する血小板凝集と内皮細胞への付着が観察できた。

5-FU が脾臓に移植した癌細胞の肝類洞内皮細胞への接着を抑制するかを検討したところ、5-FU 群と control 群に差はなかった。脾臓に移植した癌細胞が肝類洞内皮細胞に接着後に 5-FU を投与すると、肝類洞内癌細胞数は 24h, 48h, 72h の早期では control 群と差は無かったが、4-8 weeks 後の肝転移形成能は 5-FU 群のほうが少なかった。

担癌状態が肝転移形成および肝転移増殖能に影響を与えるかどうかを検討するため、皮下移植腫瘍形成後に肝転移モデルを作成した。皮下移植腫瘍の増殖スピードが肝転移形成スピードより速く担癌状態で肝転移形成を評価できるモデルを確立することができなかった。

研究成果の概要（英文）：

We visualized the interactions between cancer cells and stromal cells in tumor microenvironment with regard to ‘organ-specific metastasis, and *in vivo* real-time chemotherapy response for metastatic tumor xenografts using intravital TPLSM. Cancer cells were arrested within hepatic sinusoids after intrasplenic cancer cell injection. Platelet aggregation surrounding a cancer cell was observed, indicating a phenomenon of tumor-cell induced platelet aggregation (TCIPA). Cancer cells were extravasated from hepatic sinusoids to the space of Disse. Protrusions of Kupffer cells surrounding a cancer cell were observed, indicating that Kupffer cells appear to phagocytose cancer cells. After 5-fluorouracil (5-FU) or irinotecan chemotherapy, tumor cell fragmentation, condensation, swelling and intracellular vacuoles were observed. The platelet aggregation and the relatively decreased blood flow in the tumor vessels of colorectal liver metastases were also observed. 5-FU administration prior to the intrasplenic injection of cancer cells didn’t influence the adhesion of cancer cells to endothelial cells of hepatic sinusoids.

We didn’t establish a liver metastasis model in subcutaneous tumor bearing mice because of the faster growth of subcutaneous tumor than liver metastatic tumor.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：消化器外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：小腸大腸肛門外科学

1. 研究開始当初の背景

癌転移は、癌細胞と宿主細胞の複雑な相互作用を中心とした多段階過程から成る現象である。病理組織学的手法、分子生物学的手法を中心としたこれまでの研究により、そのメカニズムはかなり解明されてきたが、さらなる病態解明には、生きた生命現象としての癌転移を実体的かつ統合的に捉えることが必要である。

二光子レーザー顕微鏡(Two-Photon Laser Scanning Microscopy; TPLSM)は物質励起に二光子過程を利用した顕微鏡である。長波長の励起光を用いるため、共焦点顕微鏡より退色・光毒性が低く、生きたままの組織や細胞の観察が可能(低光毒性)で、組織表面から数百マイクロメートルといった深部観察(高透過性)も可能である。また、蛍光波長の異なる二つの蛍光色素(Green Fluorescent Protein; GFP と Red Fluorescent Protein; RFP など)を1波長で同時励起する多重同時染色も可能である。

我々は独自の腹腔内臓器固定法を確立し、消化管や肝臓を高倍率かつ高分解能な生体内リアルタイム画像で形態学的に解析することに成功した(Intravital TPLSM)。さらに、開腹、肝葉の創外脱転、固定、閉腹の各ステップの工夫による手術侵襲の最小限化と癒着防止フィルムの使用により、同一マウスにおける肝転移巣を経時的に観察できるようになった(Time series intravital TPLSM)。つまり、同一マウスの肝転移巣を生理的、機能的に‘生きた癌細胞を生きた癌微小環境’の状態の数日後、数ヵ月後も繰り返し観察でき、病理組織標本画像に勝るとも劣らない形態学的評価を可能にした。

本法により、多段階から成る癌転移過程の実体的かつ統合的な形態学的解析だけでなく、転移制御に関わる薬剤(抗癌剤、分子標的薬、転移阻害薬など)の細胞レベルでの反応性を同一個体で生体内評価できる。

2. 研究の目的

二光子レーザー顕微鏡を用いた‘生きたマウス’における、‘生きた癌転移巣’の細胞レベルでの可視化(生体内イメージング)により、腫瘍-宿主相互作用からみた癌細胞と間質細胞との相互作用や担癌状態における宿主反応に基づく臓器特異的転移を実体的かつ統合的に解析する。さらに、‘生きた癌転移巣’

に対する転移阻害薬のリアルタイムな反応性を同一マウスにおいて繰り返し観察、評価し、二光子レーザー顕微鏡を用いた‘dynamic pathology’による生体内評価法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 宿主免疫応答に差がある GFP マウス(immunocompetent)と GFP ノードマウス(immunodeficient)を用いて同種移植または異種移植モデルでの肝転移巣における腫瘍-宿主相互作用を評価する。同種移植モデル; GFP マウスの脾臓に RFP 標識マウス大腸癌細胞株(RFP-SL4)を移植し、同種肝転移モデルを作成。異種移植モデル; GFP ノードマウスの脾臓に RFP 標識ヒト大腸癌細胞株(RFP-HT29)を移植し、異種肝転移モデルを作成。

(2) 皮下移植腫瘍存在下において、腫瘍に対する宿主反応または腫瘍自体からのサイトカイン反応が肝転移形成に与える影響を検討する。同種移植モデル; RFP-SL4 を GFP マウスの皮下に移植し皮下腫瘍形成後、RFP-SL4 を脾臓に移植し、担癌状態での RFP-SL4 の肝転移能を経時的に生体内評価。異種移植モデル; RFP-HT29 を GFP ノードマウスの皮下に移植し皮下腫瘍形成後、RFP-HT29 を脾臓に移植し、担癌状態での RFP-HT29 の肝転移能を経時的に生体内評価。

(3) 転移性大腸癌治療に一般的に用いられる作用機序の異なる各々の抗癌剤: 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan (CPT-11), oxaliplatin が単剤で肝転移巣のヒト大腸癌細胞にどのように作用しているかを生体内観察する。抗癌剤の濃度依存性や時間依存性も合わせて検討する。さらに肝転移巣がどのように消退していくのかを担癌マウスと非担癌マウスの肝転移モデルにおいても行い臓器特異的転移との関連も検討する。

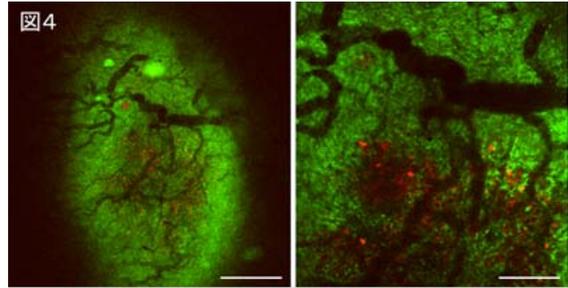
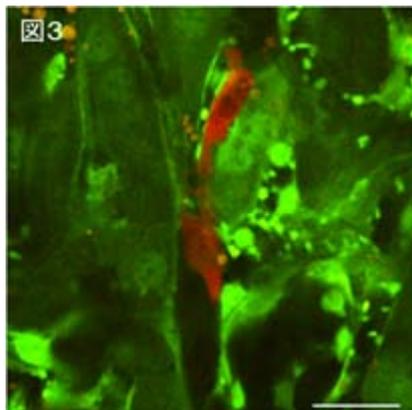
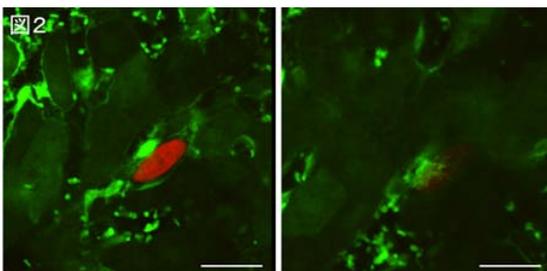
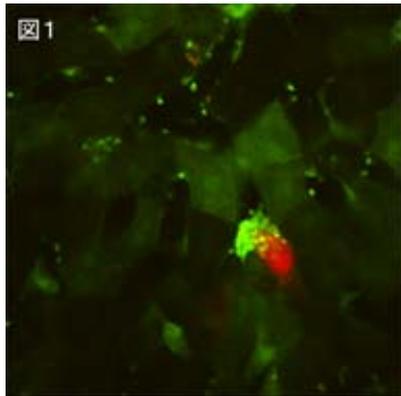
(4) 前臨床試験で検証されている新規転移阻害剤が、脾臓への癌細胞移植後、類洞内に停止、接着している癌細胞にどのように作用しているか、血管内の癌細胞が、apoptosis を引き起こすのか、Kupper 細胞などに貪食されるのか、血管内で増殖、増大し肝転移巣を形成していくのか、血管外へ浸潤し(extravasation)肝転移巣を形成するのかなどを生体内観察し、複雑な転移巣形成過程のどのステップのどこにターゲットを当てた

治療が有効かを評価する。さらに担癌マウスと非担癌マウスの肝転移モデルにおいても同様に肝臓特異的転移との関連も検討する。

4. 研究成果

転移巣における腫瘍-宿主相互作用と宿主免疫の経時的生体内イメージング

脾臓への癌細胞移植後、肝類洞内の癌細胞は類洞内皮細胞に接着し、停止した癌細胞に血小板が付着する tumor cell induced platelet aggregation (TCIPA) が観察された(図1)。また、Kupper 細胞と思われる細胞に被覆され、あたかも食食されている様な癌細胞も観察された(図2)。TCIPA は RFP-SL4 を用いた同種移植モデルのほうが RFP-HT29 を用いた同種移植モデルより著明であった。血管内に静止、接着した癌細胞が形態変化を伴い類洞内皮細胞外に出る像も観察できた(図3)。拡張、蛇行した腫瘍血管及び血管内形態変化も観察可能であった(図4)。RFP-SL4 を GFP マウスまたは GFP ノードマウスに移植し宿主免疫応答の差による間質反応や癌増殖能を比較する検討は完遂できなかった。



担癌マウスにおける臓器特異的転移の経時的生体内イメージング

皮下移植腫瘍存在下において、皮下腫瘍に対する宿主反応または腫瘍自体からのサイトカイン反応が肝転移形成に与える影響を検討するため、同種移植、異種移植ともに、皮下移植腫瘍確認後、脾臓に癌細胞を移植し肝転移モデルを作成した。しかしながら、皮下移植腫瘍の増殖スピードが肝転移形成スピードより速く担癌状態で肝転移形成を評価できるモデルを確立することができなかった。担癌マウスにおいて肝転移形成までの時間、転移形成能、転移個数、間質反応などを検討するためには、皮下移植腫瘍の増殖スピードと肝転移形成スピードおよび形成した肝転移巣の増殖スピードなどを十分検討しモデル化する必要がある。

転移巣における殺細胞性抗癌剤反応性の経時的生体内イメージング

肝転移巣を TPLSM にて生体内観察後、5-FU または CPT-11 を投与し、再び同一個体で薬物投与後の肝転移巣を評価した。肝転移巣の癌細胞の断片化、膨化、細胞内空胞が観察できた(図5)。また、間質反応としてマウス由来の GFP 発現腫瘍血管では内皮細胞障害を示唆する血小板凝集と内皮細胞への付着が観察できた。これら形態学的所見では 5-FU と CPT-11 による差は認められなかった。抗癌剤の濃度依存性や時間依存性はマウスによる個体差が大きく十分検討できなかった。

血管内癌細胞に対する転移阻害剤反応性の経時的生体内イメージング

5-FU は大腸癌根治術後の補助化学療法の key drug であり、画像では検出できない clinically undetectable micrometastasis に対し増殖抑制による抗腫瘍効果を発揮し、再発を抑制していると考えられている。また、癌細胞が体内のどこかに存在する niche で潜伏し何らかの trigger で血中に入り標的臓器に着床し増殖する場合 (cancer niche→circulating cancer cells: CTCs→metastatic colonization)、抗癌剤 (5-FU) 自体が標的臓器への着床すなわち血管内皮細胞への接着と増殖を阻害している可能性もある。われわれは血中半減期が短い

5-FU が血中に存在するタイミングにおいて脾臓内に癌細胞を移植し、肝類洞内皮細胞への癌細胞接着に影響を及ぼすかどうかを検討した。TPLSM の z-stacks imaging を用い任意の voxel 単位内の RFP-HT29 細胞を 5-FU group と control group で脾臓へ移植後 24h, 48h, 72h で比較したところ各タイムポイントで両群に有意差は認められなかった。同様に、転移抑制効果が報告されているヘパリンも RFP-SL4 細胞による肝類洞内皮細胞への癌細胞接着数に有意差は認めなかった。

しかしながら、脾臓に癌細胞移植し肝類洞内に癌細胞が接着後、5-FU 投与群と control 群とに分けて肝転移形成能を比較すると、肉眼的肝転移形成は 5-FU 群が有意に少なかった。すなわち、5-FU は clinically undetectable micrometastasis に対して増殖抑制による抗腫瘍効果を発揮するが、CTCs の肝類洞内皮細胞への接着は抑制しないことが分かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

1. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Uchida K, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 expression in ductular reactions after chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Hepatol Res.* 2013;43:84-90. (査読有り)
2. Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kawamura M, Kawamoto A, Hiro J, Saigusa S, Toiyama Y, Ohi M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B pathway in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108:121-30. (査読有り)
3. Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Ohi M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Smad interacting protein 1 (SIP1) is associated with peritoneal carcinomatosis in intestinal type gastric cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30:417-29. (査読有り)
4. Iwata T, Tanaka K, Inoue Y, Toiyama Y, Hiro J, Fujikawa H, Okugawa Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3a) is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107:160-6. (査読有り)
5. Saigusa S, Inoue Y, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical significance of LGR5 and CD44 expression in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Oncol.* 2012;41:1643-52. (査読有り)
6. Tanaka K, Okigami M, Toiyama Y, Morimoto Y, Matsushita K, Kawamura M, Hashimoto K, Saigusa S, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo real-time imaging of chemotherapy response on the liver metastatic tumor microenvironment using multiphoton microscopy. *Oncol Rep.* 2012;28:1822-30. (査読有り)
7. Tanaka K, Toiyama Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital imaging of gastrointestinal diseases in preclinical models using two-photon laser scanning microscopy. *Surg Today.* 2013;43:123-9. (査読有り)
8. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Hiro J, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Gene expression profiles of tumor regression grade in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncol Rep.* 2012;28:855-61. (査読有り)
9. Fujikawa H, Tanaka K, Toiyama Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Kusunoki M. High TrkB expression levels are associated with poor prognosis and EMT induction in colorectal cancer cells. *J Gastroenterol.* 2012;47:775-84. (査読有り)
10. Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, Iwata T, Fujikawa H, Saigusa S, Konishi N, Tanaka K, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of serum soluble E-cadherin in colorectal carcinoma. *J Surg Res.* 2012;175:e67-73. (査読有り)
11. Kawamura M, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. CXCL5, a promoter of cell proliferation, migration and invasion, is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:2244-51. (査読有り)

12. Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Koike Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo time-course imaging of tumor angiogenesis in colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning microscopy. *J Oncol*. 2012;2012:265487. (査読有り)
13. Toiyama Y, Fujikawa H, Kawamura M, Matsushita K, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Evaluation of CXCL10 as a novel serum marker for predicting liver metastasis and prognosis in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2012;40:560-6. (査読有り)
14. Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M. TS and DPD mRNA levels on formalin-fixed paraffin-embedded specimens as predictors for distant recurrence of rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Surg Oncol*. 2012;105:529-34. (査読有り)
15. Kawamoto A, Yokoe T, Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Yasuda H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Radiation induces epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *Oncol Rep*. 2012;27:51-7. (査読有り)
16. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Yokoe T, Fujikawa H, Matsushita K, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Inhibition of HGF/cMET expression prevents distant recurrence of rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Oncol*. 2012;40:583-91. (査読有り)
17. Matsushita K, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Hiro J, Uchida K, Inoue Y, Kusunoki M. Soluble CXCL16 in preoperative serum is a novel prognostic marker and predicts recurrence of liver metastases in colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:S518-27. (査読有り)
18. Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Kimura K, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital dual-colored visualization of colorectal liver metastasis in living mice using two photon laser scanning microscopy. *Microsc Res Tech*. 2012;75:307-15. (査読有り)
19. Morimoto Y, Tanaka K, Toiyama Y, Inoue Y, Araki T, Uchida K, Kimura K, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital three-dimensional dynamic pathology of experimental colitis in living mice using two-photon laser scanning microscopy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1842-50. (査読有り)
20. Koike Y, Tanaka K, Okugawa Y, Morimoto Y, Toiyama Y, Uchida K, Miki C, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo real-time two-photon microscopic imaging of platelet aggregation induced by selective laser irradiation to the endothelium created in the beta-actin-green fluorescent protein transgenic mice. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32:138-45. (査読有り)
21. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Yokoe T, Okugawa Y, Fujikawa H, Matsushita K, Kawamura M, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Cancer-associated fibroblasts correlate with poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Oncol*. 2011;38:655-63. (査読有り)
22. Clinical significance of radiation-induced CD133 expression in residual rectal cancer cells after chemoradiotherapy. Kawamoto A, Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Morimoto Y, Fujikawa H, Iwata T, Matsushita K, Yokoe T, Yasuda H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. *Exp Ther Med*. 2012;3(3):403-409. (査読有り)
23. Toiyama Y, Miki C, Inoue Y, Tanaka K, Mohri Y, Kusunoki M. Evaluation of an inflammation-based prognostic score for the identification of patients requiring postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer. *Exp Ther Med*. 2011;2:95-101. (査読有り)
24. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Koike Y, Fujikawa H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Clinical significance of CD133 and hypoxia inducible factor-1 α gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:323-32. (査読有り)

[学会発表] (計 5 件)

1. **AACR 103rd Annual Meeting 2012, March 31-April 4, 2012 Chicago, Illinois**

- Time-series assessment of 5-fluorouracil efficacy on murine colorectal liver metastasis model using intravital multiphoton microscopy (2432), Koji Tanaka, Masato Okigami, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Kiyoshi Hashimoto, Yuji Toiyama, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Yuhki Koike, Yasuhiro Inoue, Toshimitsu Araki, Keiichi Uchida, Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki.
2. **2012 ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2012 Chicago, Illinois**
In vivo real-time imaging of tumor microcirculatory alterations in colorectal liver metastatic xenografts by chemotherapy using multiphoton microscopy. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e21053), Koji Tanaka, Masato Okigami, Yuji Toiyama, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Kiyoshi Hashimoto, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Junichiro Hiro, Yasuhiro Inoue, Keiichi Uchida, Toshimitsu Araki, Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki
 3. **The 6th Korea-Japan IBD Symposium, January 28, 2012 Keio Plaza Hotel Tokyo**
Intravital assessment of infliximab efficacy in murine ulcerative colitis model using two photon laser scanning microscopy (P-76), Kohei Matsushita, Koji Tanaka, Yuhki Morimoto, Masato Okigami, Mikio Kawamura, Kiyoshi Hashimoto, Susumu Saigusa, Yuji Toiyama, Yuuki Koike, Yoshinaga Okugawa, Yasuhiro Inoue, Toshimitsu Araki, Keiichi Uchida, Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, and Masato Kusunoki
 4. **AACR 102nd Annual Meeting 2011, April 2-6, 2011 Orlando, Florida**
Intravital dual-colored visualization of colorectal liver metastasis formation in the living mice using two photon laser scanning microscopy (5278), Koji Tanaka, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Yuji Toiyama, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Yuhki Koike, Yasuhiro Inoue, Chikao Miki, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki.
 5. **2011 ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2011 Chicago, Illinois**
Intravital evaluation of time-course efficacy of anticancer drugs on colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning microscopy. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 10621), K. Tanaka, Y. Morimoto, Y. Toiyama, S. Saigusa, Y. Okugawa, Y. Inoue, K. Uchida, K. Matsushita, M. Kawamura, A. Mizoguchi, M. Kusunoki
- [図書] (計2件)
1. 消化器疾患最新の治療 2013-2014
菅野健太郎／編集 上西紀夫／編集
井廻道夫／編集 III-C-12. 大腸ポリープ・ポリポース 田中光司、楠 正人
南江堂 (2013年2月)
 2. Cancer Stem Cells - The Cutting Edge", book edited by Stanley Shostak, ISBN 978-953-307-580-8, Published: August 1, 2011, Significance of Putative Cancer Stem Cells in Residual Cancer Cells After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. Chapter 2, 29-42, Koji Tanaka, Yasuhiro Inoue, Yuji Toiyama, Keiichi Uchida, Chikao Miki and Masato Kusunoki.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
森本 雄貴 (MORIMOTO YUHKI)
三重大学・大学院医学系研究科・リサーチ
アソシエイト
研究者番号： 30586764
 - (2) 研究分担者
田中 光司 (TANAKA KOJI)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 10345986
問山 裕二 (TOIYAMA YUJI)
三重大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号： 00422824
井上 靖浩 (INOUE YASUHIRO)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 20324535
溝口 明 (MIZOGUCHI AKIRA)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号： 90181916
楠 正人 (KUSUNOKI MASATO)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号： 50192026