

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390321

研究課題名(和文) 消化器癌のDNA修復系遺伝子解析による抗癌剤高感受性群の同定と個別化治療の展開

研究課題名(英文) DNA mismatch repair gene analysis predicts the response to anticancer drug sensitivity in gastrointestinal cancers for tailored therapy.

研究代表者

掛地 吉弘 (Kakeji, Yoshihiro)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80284488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：1.大腸癌のFANCD1過剰発現がMLH1を介して癌細胞の5-FU耐性化を引き起こす。
2.p53正常なヒト大腸癌細胞株で、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩(TAS-102: TFD)接触時に、複製ストレス応答の活性化、p53-p21経路の活性化、細胞周期のG2期での停止、M期への進行抑制、M期進行に必須のCyclinB1-Cdk2が消失する。
3.オキサリプラチン(L-OHP)によるdTTP枯渇は、5-FU(FdUMP)によるTS阻害時のdUTP/dTTP量比増加を亢進させ、dTTPのゲノムDNAへの取込みを促進し、L-OHPと5-FU併用による抗腫瘍効果を高めると予想される。

研究成果の概要(英文)：1. In vitro, Fanconi anemia protein, FANCD1 overexpression was correlated with 5-FU resistance in MLH1 proficient HCT116 3-6 cells but not in MLH1-deficient HCT116 cells. FANCD1 could be a useful biomarker to predict the response to 5-FU and prognosis of CRC, particularly in tumors with normal MLH1 expression.
2. Although numerous ssDNA and dsDNA breaks were induced by FdUrd, few DNA strand breaks were detected in Triphosphoruridine (FTD)-treated HCT-116 cells despite massive FTD misincorporation into genomic DNA, suggesting that the antiproliferative effect of FTD is not due to the induction of DNA strand breaks.
3. The diaminocyclohexane (DACH) carrier ligand in oxaliplatin triggers signaling via the p53-miR-34a-E2F axis, leading to transcriptional regulation that ultimately results in accumulation of deoxyuridine triphosphate (dUTP) and reduced thymidine triphosphate (dTTP) biosynthesis, potentially enhancing 5-FU cytotoxicity.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃十二指腸外科学 5-FU感受性 DNA修復系関連遺伝子

1. 研究開始当初の背景

我が国で罹患率の高い胃・大腸癌の治療は外科治療と化学療法により治療成績が向上してきたが、高度進行・転移再発癌に対しては化学療法の治療効果を高めることが望まれる。個々の症例で癌組織の抗癌剤に対する感受性は異なるので、各々の薬剤作用の分子機序を明らかにし、治療効果を予測する predictive marker を探索し、その標的分子を応用したより効果的な治療法の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、消化器癌、特に胃・大腸癌において標準治療で用いられる 5-fluorouracil (5-FU), Irinotecan (CPT), Platinum (CDDP, L-OHP), Taxanes (Docetaxel, Paclitaxel) の各々の薬剤について作用点を探索して感受性を規定している分子を同定し、治療効果の predictive marker の確立と感受性規定因子を標的とした治療法の開発を目指すことである。

3. 研究の方法

(1) 5-FU 感受性を規定する DNA 修復系関連遺伝子の同定:

5-FU 感受性を規定する DNA 修復関連遺伝子を同定し、predictive marker を確立し、感受性亢進因子の過剰発現系を構築して、癌細胞特異的な発現と細胞死への誘導の可能性を検証する。

(2) トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (TAS-102: TFTD) の抗腫瘍効果の解明:

ヒト結腸癌細胞株を用いた治療実験で、誘導される mRNA および蛋白を同定し、細胞周期に与える影響を調べる。

(3) オキサリプラチン(L-OHP)と 5-FU 併用による抗腫瘍効果の分子機序:

ヒト結腸癌細胞株に L-OHP を曝露させ、誘導される microRNA を解析する。DNA 合成経路の代謝産物の変化を調べ、L-OHP と 5-FU の併用抗腫瘍効果を検証する。

4. 研究成果

(1) 大腸癌における DNA 修復遺伝子 *FANCD1* 発現と 5-FU 感受性の関連:

小児遺伝性疾患のファンconi貧血 (Fanconi Anemia, FA) の原因遺伝子の一つである *FANCD1* は遺伝性非ポリポーシス大腸がん原因遺伝子 *MLH1* とも会合していることが報告され、*FANCD1* が FA 原因遺伝子であるだけでなく、家族性乳癌発症や家族性大腸癌、さらには他の散発性癌発症抑制にも深く関わっている可能性がある。九州大学消化器・総合外科で外科手術を施行された 219 例の大腸癌患者より提供を受けた標本を用い、組織免疫染色法により *FANCD1* を染色した。

癌部においては、非癌部に比べ、有意に *FANCD1* 発現が亢進していた。中でも *FANCD1*

発現の高い群においては、5-FU を用いた術後化学療法の治療効果が少なかった。*MLH1* 発現が正常な癌においては、上記の関係が見られたが、*MLH1* 発現が見られない癌においては、*FANCD1* 発現と 5-FU による治療効果との間に有意な相関が見られなかった。*MLH1* を欠損した大腸癌細胞株 HCT116 と *MLH1* 発現を回復した HCT116 3-6 株に *FANCD1* を過剰発現させたところ、HCT116 3-6 でのみ 5-FU に対し耐性を示した。以上の結果から、*FANCD1* 過剰発現が *MLH1* を介して癌細胞の 5-FU 耐性化を引き起こすことが原因で、*FANCD1* 発現が高い症例で 5-FU を含む術後化学療法の治療効果が少なくなることが示唆された。(Nakanishi R, et al. Ann Surg Oncol 2012)

(2) 大腸癌におけるトリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (TAS-102: TFTD) の抗腫瘍効果:

Trifluridine (FTD) は腫瘍組織のチミジン代謝経路へ働きかけ、抗癌作用を発揮すると考えられている。ヒト結腸癌細胞株 HCT-116, RKO およびヒト肺癌細胞株 A549 に IC50 の濃度で FTD と FdUrd を処理したところ、FTD は三つの細胞株全てで細胞周期を G2 期に停止させた。一方、FdUrd による細胞周期の停止は細胞間で差がみられた。ウエスタンブロット法を用いた解析では、FTD 処理により DNA 複製ストレスの指標の一つである Chk1 蛋白 Ser345 のリン酸化が一過的に誘導され、続いて p53 と p21 蛋白の蓄積が認められた。p53 遺伝子をノックアウトした HCT-116 細胞 [HCT-116 p53(-/-)] および siRNA により p53 発現を抑制した細胞 (HCT-116, A549) においては、HCT-116, A549 で認められた G2 期停止がみられなかったことから、FTD 処理による G2 期停止は p53 に依存していると考えられた。

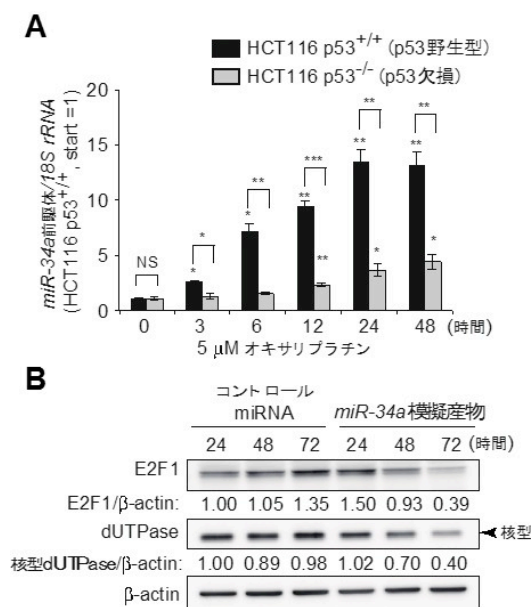
FTD 処理により G2 期に停止した HCT-116 細胞において Cyclin B1/Cdk1 の mRNA および蛋白量を評価したところ、染色体分離、細胞分裂を完了していないにもかかわらず mRNA 発現低下および各蛋白質の消失が認められた。このような現象は、ヒト正常細胞株の細胞老化誘導時において報告されており、その際の Cyclin B1 消失には mRNA レベルでの発現低下に加え、p21 による核内移行とプロテアソーム APC/CCdh1 による蛋白質分解が関与する。そこで、siRNA 法で p21 の発現を抑制した場合、あるいはプロテアソーム阻害剤 (MG132) を処理した場合の FTD 処理による Cyclin B1 局在変化と蛋白量変動を、細胞免疫染色法およびウエスタンブロット法により検討した。p21 発現を抑制した場合および MG132 を処理した場合、いずれにおいても FTD 処理時にみられる Cyclin B1 消失は部分的に緩和された。これらの結果から、FTD による G2 期停止時にみられる Cyclin B1 消失は細胞老

化誘導時と同様に p21 とプロテアソームが関与することが明らかとなった。

以上より、p53 が正常に機能するヒト癌細胞株において、FTD 接触時に、1) 複製ストレス応答が活性化すること、2) その後 p53-p21 経路が活性化すること、3) 細胞はゲノム DNA が複製を完了した G2 期で停止し、M 期への進行が抑制されること、4) M 期進行に必須の CyclinB1-Cdk2 のタンパク量が消失することが明らかになった。(Matsuoka K, et al. Mol Cancer Ther 2015)

(3) オキサリプラチン(L-OHP)と 5-FU 併用による抗腫瘍効果の分子機序:

プラチナ製剤は癌治療において、併用化学療法の一つの要素として様々な癌腫に対して使用され、5-FU の抗腫瘍効果を高める作用があると考えられる。ヒト大腸癌細胞株 HCT116 にオキサリプラチンを曝露させると早い時間から miR-34a 前駆体が発現誘導されることを確認し(図 1A)、miR-34a 模擬産物を細胞内に導入すると E2F1 発現抑制、核型 dUTPase 発現抑制が誘導されることを確認した(図 1B)。(Kiyonari S, et al. Mol

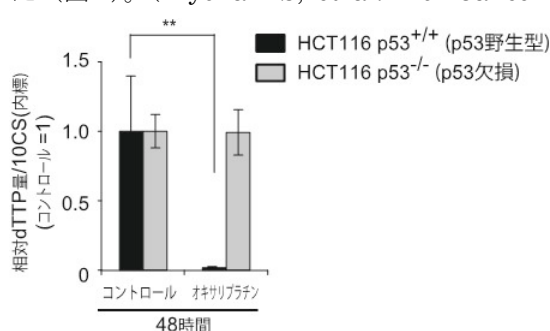


Cancer Ther 2015)

図 1. A: オキサリプラチン曝露による miR-34a 発現誘導の p53 依存性, B: miR-34a 模擬産物による E2F1, 核型 dUTPase の発現消失 (NS:有意差なし, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

dTTP 生合成に関わる因子をコードする遺伝子の発現調節領域の構造には、核型 dUTPase に加え、dihydrofolate reductase (DHFR)、Thymidine kinase 1 (TK1)、Thymidylate synthase (TS) の転写調節領域に Sp1, E2F 結合配列が存在し、いずれも p53 野生型の細胞においてオキサリプラチン曝露時に強い発現抑制が観察された。オキサリプラチン曝露 48 時間後の HCT116 細胞

内 dTTP 量は検出困難なレベルにまで低下した(図 2)。(Kiyonari S, et al. Mol Cancer



Ther 2015)

図 6. オキサリプラチン曝露による p53 依存的な dTTP 枯渇 (** $p < 0.01$)

このようなオキサリプラチン曝露による dTTP 枯渇は、5-FU (FdUMP) による TS 阻害時の dUTP/dTTP 量比増加をさらに亢進させ、dUTP のゲノム DNA への取込みを促進すると考えられ、DNA 鎖切断を介する細胞殺傷能、ひいては抗腫瘍効果を高めることに貢献していると予想される。

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 20 件)

① Iimori M, Watanabe S, Kiyonari S, Matsuoka K, Sakasai R, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. Phosphorylation of EB2 by Aurora B and CDK1 ensures mitotic progression and genome stability. Nat. Commun. 査読有, 7, 2016.

DOI:10.1038/ncomms11117

② Oki E, Emi Y, Miyamoto Y, Kabashima A, Higashi H, Ogata Y, Ikebe M, Saeki H, Tokunaga S, Shirabe K, Beppu T, Uchida S, Takatsuki M, Sakoda M, Eguchi S, Akagi Y, Takeji Y, Baba H, Natsugoe S, Maehara Y, Kyushu Study Group of Clinical C. Phase II Trial of S-1 and Oxaliplatin Plus Cetuximab for Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases (KSCC1002). Ann Surg Oncol, 査読有, 2015; 22 Suppl 3:1067-74.

③ Kiyonari S, Iimori M, Matsuoka K, Watanabe S, Morikawa-Ichinose T, Miura D, Niimi S, Saeki H, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Kadomatsu K, Maehara Y, Kitao H. The 1,2-Diaminocyclohexane Carrier Ligand in Oxaliplatin Induces p53-Dependent Transcriptional Repression of Factors Involved in Thymidylate Biosynthesis. Mol Cancer Ther, 査読有, 2015;14(10):2332-42. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0748

④ Oki E, Ando K, Kasagi Y, Zaitzu Y, Sugiyama M, Nakashima Y, Sonoda H, Ohgaki K, Saeki H, Maehara Y. Recent advances in

multidisciplinary approach for rectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 査読有 20(4):641-9.

DOI:10.1007/s10147-015-0858-8

⑤Otsubo D, Yamashita K, Fujita M, Nishi M, Kimura Y, Hasegawa H, Suzuki S, Kakeji Y. Early-phase treatment by low-dose 5-fluorouracil or primary tumor resection inhibits mdsc-mediated lung metastasis formation. *Anticancer research*. 2015. 査読有, 35(8):4424-4431

⑥Urakawa N, Utsunomiya S, Nishio M, Shigeoka M, Takase N, Arai N, Kakeji Y, Koma Y and Yokozaki H. Gdf15 derived from both tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression via akt and erk pathways. *Laboratory investigation*. 2015, 査読有, 1-13.

DOI:10.1038/labinvest.2015.36

⑦Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, Tsukihara H, Watanabe S, Kiyonari S, Kiniwa M, Ando K, Tokunaga E, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Kitao H. Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G2 Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Mol Cancer Ther*. 2015. 査読有, 14(4):1004-13. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0236.

⑧Shigeoka M, Urakawa N, Nishio M, Takase N, Utsunomiya S, Akiyama H, Kakeji Y, Komori T, Koma Y, Yokozaki H. Cyr61 promotes CD204 expression and the migration of macrophages via MEK/ERK pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Medicine*. 2015. 査読有. 4(3): 437-446. DOI:10.1002/cam4.401

⑨Ando K, Oki E, Zhao Y, Ikawa-Yoshida A, Kitao H, Saeki H, Kimura Y, Ida S, Morita M, Kusumoto T, Maehara Y. Mortalin is a prognostic factor of gastric cancer with normal p53 function. *Gastric Cancer*. 2014. 査読有. Apr;17(2):255-62.

DOI:10.1007/s10120-013-0279-1.

⑩Kubo N, Morita M, Nakashima Y, Kitao H, Egashira A, Saeki H, Oki E, Kakeji Y, Oda Y, Maehara Y. Oxidative DNA damage in human esophageal cancer: clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine and its repair enzyme. *Dis Esophagus*. 2014. 査読有. Apr;27(3):285-93.

DOI:10.1111/dote.12107.

⑪ Saeki H, Emi Y, Kumashiro R, Otsu H, Kawano H, Ando K, Ida S, Kimura Y, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Shimokawa M, Maehara Y. Impact of second-line and later cetuximab-containing therapy and KRAS genotypes in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2014 Aug 査読有

;44(8):1457-64.

DOI:10.1007/s00595-013-0716-0.

⑫ Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014. Jul. 査読有. 21(7):2340-6.

DOI:10.1245/s10434-014-3594-9.

⑬ Kawano H, Saeki H, Kitao H, Tsuda Y, Otsu H, Ando K, Ito S, Egashira A, Oki E, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Chromosomal instability associated with global DNA hypomethylation is associated with the initiation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec. 査読有. 21 Suppl 4:S696-702.

DOI:10.1245/s10434-014-3818-z.

⑭ Zhao Y, Ando K, Oki E, Ikawa-Yoshida A, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Kitao H, Morita M, Maehara Y. Aberrations of BUBR1 and TP53 gene mutually associated with chromosomal instability in human colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014 Oct. 査読有 ;34(10):5421-7.

⑮ Honma KI, Nakanishi R, Nakanoko T, Ando K, Saeki H, Oki E, Iimori M, Kitao H, Kakeji Y, Maehara Y. Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers. *Surg Today*. 2014. 査読有. 44(3):454-61. DOI:10.1007/s00595-013-0581-x.

⑯ Nakanoko T, Saeki H, Morita M, Nakashima Y, Ando K, Oki E, Ohga T, Kakeji Y, Toh Y, Maehara Y. Rad51 expression is a useful predictive factor for the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2014 査読有 ;21(2):597-604. DOI:10.1245/s10434-013-220-2.

⑰ Emi Y, Kakeji Y, Oki E, Saeki H, Ando K, Kitazono M, Sakaguchi Y, Morita M, Samura H, Ogata Y, Akagi Y, Natsugoe S, Shirouzu K, Tokunaga S, Sirzen F, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC). Initial report of KSCC0803: feasibility study of capecitabine as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2013 査読有;18(2):254-9.

DOI:10.1007/s10147-011-0371-7.

⑱ Oki E, Emi Y, Akagi Y, Tokunaga E, Sadanaga N, Tanaka T, Ogata Y, Saeki H, Kakeji Y, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Shirouzu K, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Phase II trial of

alternating mFOLFOX6 and FOLFIRI regimens in the first-line treatment for unresectable or metastatic colorectal cancer (KSCC0701). *Oncology*. 2013. 査読有;84(4):233-9. DOI: 10.1159/000346690.

⑨ Nakanishi R1, Harada J, Tuul M, Zhao Y, Ando K, Saeki H, Oki E, Ohga T, Kitao H, Takeji Y, Maehara Y. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013 査読有;18(6):1042-8. DOI: 10.1007/s10147-012-0501-x.

⑩ Emi Y, Takeji Y, Oki E, Saeki H, Ando K, Kitazono M, Sakaguchi Y, Morita M, Samura H, Ogata Y, Akagi Y, Natsugoe S, Shirouzu K, Tokunaga S, Sirzen F, Maehara Y. Postgastrectomy prescription of mitomycin C and UFT for patients with stage IV gastric carcinoma. *Am J Surg*. 2013. 査読有 .18(2):254-9. DOI:10.1007/s10147-011-0371-7.

[学会発表] (計 19 件)

① Kitao H, Kiyonari S, Iimori M, Matsuoka K, Morikawa-Ichinose T, Miura D, Niimi S, Saeki H, Oki E, Maehara Y. The 1,2 - Diaminocyclohexane Carrier Ligand in Oxaliplatin Induces p53-Dependent Transcriptional Repression of Factors Involved in Thymidylate Biosynthesis. 27th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2015/11/5-9. Boston, Massachusetts(USA)

② 掛地吉弘、Stage III 胃がんに対する術後補助化学療法 DS vs S-1 第 III 相試験 (JACCRO GC-07)、第 53 回日本癌治療学会学術集会、2015/10/29-31、国立京都国際会館(京都)

③ Kitao H, Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, Watanabe S, Kuniwa M, Maehara Y. Cellular response to a fluorinated thymidine analogue trifluridine, a key component of the novel oral antitumor drug TAS-102. Gordon Research Conference on Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides, Newport, Rhode Island. 2015/6/27-28(USA)

④ Takeji Y. Pre-planned feasibility and safety analyses of docetaxel/S-1 combination in a phase III study comparing docetaxel/S-1 with S-1 alone as postoperative adjuvant chemotherapy for stage III gastric cancer (JACCRO GC-07). 2015 ASCO Annual Meeting. 2015/5/29-6/2. Chicago, Illinois(USA)

⑤ 掛地吉弘、Classification and therapeutical consequences of junctional tumors in Japan、Chirurgische Heilkunst im Wertewandel、2015/4/28-5/1、Munich (Germany)

⑥ Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, Tsukihara

H, Watanabe S, Kiyonari S, Kuniwa M, Ando K, Tokunaga E, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Kitao H. Trifluridine induces p53-dependent sustained G2 phase arrest with its massive misincorporation into DNA and few DNA strand breaks. American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015. 2015/4/18-22. Philadelphia, PA(USA)

⑦ 掛地吉弘、鈴木知志、田中賢一、沖英次、江見泰徳、前原喜彦、胃癌周術期化学療法における S-1+Docetaxel 併用療法の有効性、第 115 回日本外科学会定期学術集会、2015/4/16-18、名古屋国際会議場(愛知県)

⑧ 安藤幸滋、沖英次、吉田綾恵、北尾洋之、飯森真人、佐伯浩司、中島雄一郎、今村裕、大垣吉平、前原喜彦、消化器癌における DNA aneuploidy の意義、第 25 回日本消化器癌発生学会総会、2014/11/13-14、ホテル日航福岡(福岡県)

⑨ 佐伯浩司、河野浩幸、西村章、堤亮介、中司悠、工藤健介、堤智崇、由茅隆文、田尻裕匡、笠木勇太、津田康雄、財津瑛子、安藤幸滋、中島雄一郎、今村裕、大垣吉平、沖英次、北尾洋之、前原喜彦、食道癌におけるグローバル DNA 低メチル化と染色体不安定性、第 25 回日本消化器癌発生学会総会、2014/11/13-14、ホテル日航福岡(福岡県)

⑩ 沖英次、森田勝、江見泰徳、掛地吉弘、前原喜彦、胃癌における抗癌剤感受性の予測、第 52 回日本癌治療学会学術集会、2014/8/28-8/30、パシフィコ横浜(神奈川県)

⑪ Kawano H, Saeki H, Kitao H, Tsuda Y, Otsu H, Ando K, Ito S, Egashira A, Oki E, Morita M, Maehara Y. Global DNA hypomethylation-mediated chromosomal instability is related to the initiation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. 2014 Annual meeting of ASCO. 2014/5/30-6/3. Chicago(USA)

⑫ 飯森真人、北尾洋之、渡邊すぎ子、前原喜彦、Aurora B および CDK1 による微小管結合因子 EB2 の制御機構、第 36 回日本分子生物学会年会、2013/12/3-6、神戸ポートアイランド(兵庫県)

⑬ 松岡和明、飯森真人、月原宏志、清成 信一、渡邊すぎ子、徳永えり子、沖英次、北尾洋之、前原喜彦、トリフルオロチミジンによるピリミジン代謝経路への影響と DNA 損傷応答、第 36 回日本分子生物学会年会、2013/12/3-6、神戸ポートアイランド(兵庫県)

⑭ 掛地吉弘、食道癌に対する化学放射線療法の現状と展望、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013/10/24-26。国立京都国際会館(京都府)

⑮ 江見泰徳、徳永障二、沖英次、藤田文彦、佐村博範、赤木由人、澤井照光、緒方裕、馬

場秀夫、夏越祥次、前原喜彦、StageⅢ結腸癌に対するカペシタビン術後補助化学療法的安全性確認試験 KSCC0803—3年追跡結果報告一、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013/10/24-26。国立京都国際会館(京都府)
⑥Emi Y, Oki E, Saeki H, Morita M, Kusumoto T, Matsuura H, Shimokawa M, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel (DTX) and s-1 as neoadjuvant chemotherapy for potentially R0 advanced gastric cancer. 2013 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. 2013/10/24. San Francisco (USA)
⑦Tuul M, Kaito H, Matsuoka K, Iimori M, Kiyonari S, Yamamoto K, Morita M, Maehara Y. Rad9, Rad17, TopBP1 and Claspin Play Essential Roles in Heat-Induced Activation of ART Kinase and Heat Tolerance. 第 72 回日本癌学会学術総会、2013/10/3-5。パシフィコ横浜(神奈川県)
⑧ Kusumoto T, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Maehara Y. S-1/docetaxel remains promising as a first line chemotherapy for Japanese patients with advanced gastric cancer compared with the other standard S-1 based regimens. ASCO 2013 Annual Meeting. 2013/5/31. Chicago (USA)
⑨掛地吉弘、胃癌腹膜播腫に対する治療と展開、第 113 回日本外科学会、2013/4/11-13。福岡国際会議場(福岡県)

〔図書〕(計 1 件)

北尾洋之、松岡和明、飯森真人、徳永えり子、佐伯浩司、沖英次、宮本裕士、馬場秀夫、前原喜彦、癌と化学療法、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩(TAS-102: TFTD)の抗腫瘍効果における分子機序、2016、7

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

掛地 吉弘 (KAKEJI, Yoshihiro)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80284488

(2) 研究分担者

北尾 洋之 (KITAO, Hiroyuki)
九州大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：30368617

飯森 真人 (IIMORI, Makoto)
九州大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：20546460

佐伯 浩司 (SAEKI, Hiroshi)
九州大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80325448

徳永 えり子 (TOKUNAGA, Eriko)
九州がんセンター臨床研究センター・部長
研究者番号：50325453

沖 英次 (OKI, Eiji)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：70380392

前原 喜彦 (MAEHARA, Yoshihiko)
九州大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80165662

森田 勝 (MORITA, Masaru)
九州がんセンター臨床研究センター・部長
研究者番号：30294937

(3) 連携研究者

なし