

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462058

研究課題名(和文) 大腸癌における炎症性メディエーターとメチル化異常に着目した新しい治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the new therapy based on inflammatory mediator and DNA methylation in colorectal cancer

研究代表者

沖 英次 (Okii, Eiji)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：70380392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノム上に存在するトランスポゾンであるLINE(Long interspersed nuclear element)は、全ゲノムに存在しており、この反復配列におけるメチル化の状態は、ゲノム全体のメチル化を反映する。既に複数の癌腫においてLINE-1のメチル化が減少しており、癌全体でメチル化レベルが低くなっていることが報告されている。当科で行った検討では、食道癌、胃癌、大腸癌でLINE-1のメチル化は減少している。ところが、DNAミスマッチ修復遺伝子の発現が低いMSIの腫瘍では、LINEメチル化の低下の頻度は低く、反対にMLH1などのプロモーターの高メチル化が観察された。

研究成果の概要(英文)：Global DNA hypomethylation is associated with increased chromosomal instability and plays an important role in tumorigenesis. The methylation status of the long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) element is a useful surrogate marker for global DNA methylation. Using resected tumor tissues and the corresponding normal colorectal cancer, bisulfite pyrosequencing analysis was performed to quantify the LINE-1 methylation levels. p53 mutations in exons two to ten were detected by polymerase chain reaction direct sequencing. Chromosomal instability was assessed by single nucleotide polymorphism array comparative genomic hybridization analysis. The LINE-1 methylation level of colorectal cancer was lower than matched normal mucosa. The LINE-1 methylation levels in colorectal cancer had a significant inverse association with the methylation in the MLH1.

研究分野：消化器外科

キーワード：DNAメチル化 炎症性メディエーター 大腸癌 フラクタリジン 低侵襲手術

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は世界で最も多い癌の一つである。生活習慣の変化と高齢化により本邦では大腸癌の罹患率は上昇しつつある。大腸癌は、早期であれば手術のみで根治可能な場合も少なくないが、進行した大腸癌は、切除可能であっても再発することがある。慢性炎症が発癌や癌の再発と関わっていることは以前より示唆されていた(Curr Opin Pharmacol. 2009)。炎症性メディエーターであるプロスタグランジン E2(PGE2)がDNA脱メチル化酵素である MGMT や DNA 修復遺伝子 MLH1 のプロモーターのメチル化を促し、さらにメチル化酵素である DNMT1 や DNMT3B を活性化することが報告されており(Xia D et al. Nature Med 2012)、癌におけるメチル化異常の原因の一つではないかと考えられていた。現在消化器癌の標準的治療として行われている腹腔鏡手術は、開腹手術と比較し手術期の疼痛管理に有利であり、術後炎症が少なく、予後にも影響があることが示唆されている。炎症性メディエーターがDNAメチル化を介して発癌に関与しているとすれば、低侵襲手術である腹腔鏡手術に、さらに炎症性メディエーターを抑制する治療を術後に加えることで再発の抑制する新しい治療戦略を確立することが可能であると考えている。今回行った検討は当初の炎症性メディエーターとメチル化の検討とは若干異なるが大腸癌微少環境へ炎症反応が与える影響の解析として一連の検討を行っている。

2. 研究の目的

- 1) 炎症性メディエーターである、プロスタグランジンやサイトカインが大腸癌のゲノムDNAのメチル化に及ぼしている影響を検討する。
- 2) 低侵襲手術が、癌の再発に及ぼす影響を検討する。
- 3) 炎症性メディエーターの抑制が予後に及ぼす影響を検討し、これを利用した画期的な治療戦略を構築する。

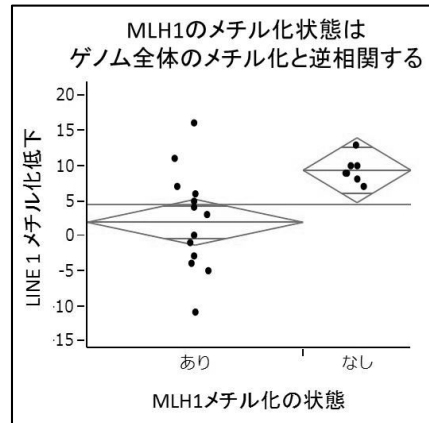
3. 研究の方法

- 1) ゲノム上の LINE1 のメチル化を検討することにより、大腸癌におけるメチル化状態を確認する。
- 2) 大腸癌を移植したマウスに化学療法を行い、サイトカインの癌微少環境への影響を検討した。目的1)として最終的に行った検討
- 3) 大腸癌手術における炎症の予後に対する影響を検討するため、術後合併症を生じた症例の解析を行った。

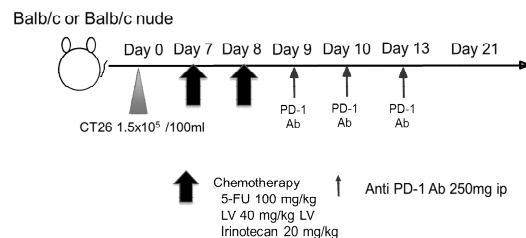
4. 研究成果

- 1) ゲノム上の LINE1 の検討: ゲノム上に存在するトランスポゾンである LINE(Long interspersed nuclear element) (長鎖

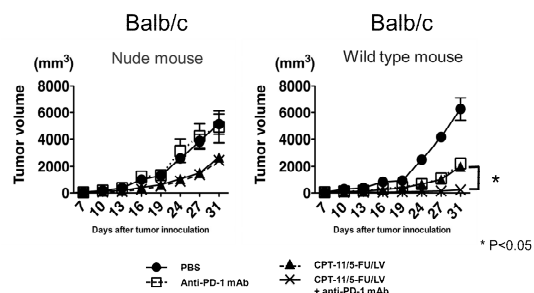
散在性核内反復配列)は、全ゲノムに存在しており、この反復配列におけるメチル化の状態は、ゲノム全体のメチル化を反映する。既に複数の癌腫において LINE-1 のメチル化が減少しており、癌全体でメチル化レベルが低くなっていることが報告されている。当科で行った検討では、食道癌、胃癌、大腸癌で LINE-1 のメチル化は減少している。ところが、DNA ミスマッチ修復遺伝子の発現が低い MSI の腫瘍では、LINEメチル化の低下の頻度は低く、反対の MLH1 などのプロモーターの高メチル化が観察された。



- 2) サイトカインと癌の微少環境の検討: マウス大腸癌細胞 CT26 が、PD-L1 と MHC class I を発現していることを FACScan で確認した。つまり CT26

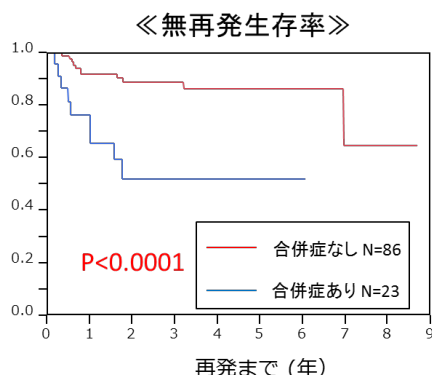


細胞もヒトの癌と同様に MHC class I により癌特異的な細胞障害性 T 細胞により認識され、PD-L1 によりそれを回避していることが示唆された。次に、マウス大腸癌細胞株 CT26 を皮下移植したマウスを使い、FOLFIRI 疑似療法とマウス抗 PD-1 抗体の併用検討を行った。Balb/c mice では FOLFIRI 疑似療法と抗 PD-1 抗体のそれぞれが抗腫瘍効果を示すが、両者を併用する



と、非常に高い効果を示す。しかし、Balb/c nude mice を用いて同じ検討を行うと、予想通り FOLFIRI 疑似療法のみ効果を示し、PD-1 の効果は全く認められなかった。さらに T 細胞で産生される IFN- $\gamma$  を検出する ELISpot アッセイを行うと、CT26 細胞を移植したマウスの脾臓では無治療状態でも癌特異的な細胞障害性 T 細胞が誘導されており、抗癌剤の投与がこれをさらに促進させていた。(論文投稿中)

- 3) 大腸癌術後合併症が予後に与える影響：大腸癌手術における炎症は予後に影響する可能性がある。まず大腸癌手術における炎症が予後に与える影響として簡便に検討できる方法として術後の合併症について検討した。術後の合併症は全身炎症を引き起こすため、一時的に高サイトカイン状態となる。当院において、2005 年から 2011 年の期間中に手術が行われた StageIII 大腸



癌に関して予後と術後合併症の影響を検討した。Clavien-Dindo Grade I 以上の合併症を合併症ありと判断すると、合併症あり群の 23 例は合併症なし群の 86 例に比べると予後が不良であった。このデータからも術後のサイトカインの上昇が癌の予後に何らかの影響を与えている可能性が示唆される(論文投稿中)

#### 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 46 件)

- Yang S, Imamura Y, Jenkins R, Canadas I, Kitajima S, Aref AR, Brannon AL, Oki E, Castoreno A, Zhu Z, Thai TC, Reibel J, Qian Z, Ogino S, Wong KK, Baba H, Kimmelman AC, Pasca di Magliano M, Barbie DA. Autophagy inhibition dysregulates TBK1 signaling and promotes pancreatic inflammation. *Cancer Immunol Res* 2016.
- Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet* 2016; 12(2):e1005778.
- Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyake K, Izumi D, Kosumi K, Taki K, Higashi T, Imamura Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. The Prognostic Significance of Histone Lysine Demethylase JMJD3/KDM6B in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2):678-85.
- Tokunaga R, Imamura Y, Nakamura K, Ishimoto T, Nakagawa S, Miyake K, Nakaji Y, Tsuda Y, Iwatsuki M, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Saeki H, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Oda Y, Bass AJ, Maehara Y, Baba H. Fibroblast growth factor receptor 2 expression, but not its genetic amplification, is associated with tumor growth and worse survival in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016.
- Takatsuki M, Tokunaga S, Uchida S, Sakoda M, Shirabe K, Beppu T, Emi Y, Oki E, Ueno S, Eguchi S, Akagi Y, Ogata Y, Baba H, Natsugoe S, Maehara Y, Kyushu Study Group of Clinical C. Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(2):184-9.
- Saeki H, Tsutsumi S, Yukaya T, Tajiri H, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y, Nakashima Y, Sugiyama M, Sonoda H, Ohgaki K, Oki E, Yasumatsu R, Nakashima T, Morita M, Maehara Y. Clinicopathological Features of Cervical Esophageal Cancer: Retrospective Analysis of 63 Consecutive Patients Who Underwent Surgical Resection. *Ann Surg* 2016.
- Saeki H, Tsutsumi S, Tajiri H, Yukaya T, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y, Nakanishi R, Nakashima Y, Sugiyama M, Ohgaki K, Sonoda H, Oki E, Maehara Y. Prognostic Significance of Postoperative Complications After Curative Resection for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg* 2016.
- Oki E, Murata A, Yoshida K, Maeda K, Ikejiri K, Munemoto Y, Sasaki K, Matsuda C, Kotake M, Suenaga T, Matsuda H, Emi Y,

- Takeji Y, Baba H, Hamada C, Saji S, Maehara Y. A Randomized Phase III Trial Comparing S-1 Versus UFT as Adjuvant Chemotherapy for Stage II/III Rectal Cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC). *Ann Oncol* 2016.
9. Ogata Y, Shimokawa M, Tanaka T, Emi Y, Oki E, Saeki H, Sadanaga N, Kusumoto T, Touyama T, Kimura M, Baba H, Akagi Y, Shirouzu K, Maehara Y, Kyushu Study Group of Clinical C. A prospective study of XELOX plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (KSCC 0902). *Int J Clin Oncol* 2016; 21(2):335-43.
  10. Miyamoto Y, Tsuji A, Tanioka H, Maekawa S, Kawanaka H, Kitazono M, Oki E, Emi Y, Murakami H, Ogata Y, Saeki H, Shimokawa M, Natsugoe S, Akagi Y, Baba H, Maehara Y. S-1 and irinotecan plus bevacizumab as second-line chemotherapy for patients with oxaliplatin-refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study in Japan (KSCC1102). *Int J Clin Oncol* 2016.
  11. Miwa K, Oki E, Emi Y, Saeki H, Kusumoto T, Akagi Y, Ogata Y, Samura H, Tokunaga S, Ishikawa H, Tanaka T, Sueyoshi S, Higashi H, Matsuda H, Touyama T, Maehara Y, Kyushu Study Group of Clinical C. Phase II trial of an alternating regimen consisting of first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab and FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: FIREFOX plus bevacizumab trial (KSCC0801). *Int J Clin Oncol* 2016; 21(1):110-7.
  12. Kosumi K, Baba Y, Sakamoto A, Ishimoto T, Harada K, Nakamura K, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Hino S, Nakao M, Baba H. Lysine-specific demethylase-1 contributes to malignant behavior by regulation of invasive activity and metabolic shift in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2016; 138(2):428-39.
  13. Kosumi K, Baba Y, Ishimoto T, Harada K, Nakamura K, Ohuchi M, Kiyozumi Y, Izumi D, Tokunaga R, Taki K, Higashi T, Miyata T, Shigaki H, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. APOBEC3B is an enzymatic source of molecular alterations in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol* 2016; 33(3):26.
  14. Kohno Y, Yamamoto H, Hirahashi M, Kumagae Y, Nakamura M, Oki E, Oda Y. Reduced MUTYH, MTH1 and OGG1 expression and TP53 mutation in diffuse-type adenocarcinoma of gastric cardia. *Hum Pathol* 2016.
  15. Kimura Y, Oki E, Ando K, Saeki H, Kusumoto T, Maehara Y. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40(2):309-14.
  16. Kasagi Y, Harada Y, Morodomi Y, Iwai T, Saito S, Yoshida K, Oki E, Saeki H, Ohgaki K, Sugiyama M, Onimaru M, Maehara Y, Yonemitsu Y. Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation. *Cancer Res* 2016; 76(2):347-57.
  17. Imamura Y, Oki E, Ohgaki K, Nakashima Y, Ando K, Tsutsumi S, Tsurumaru D, Saeki H, Baba H, Maehara Y. Real-Time Accurate Identification of Tumor Site Using a Mobile X-Ray Image-Intensifier System During Laparoscopic Gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2016; 222(2):e1-7.
  18. Imori 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* 2016; 7:11117.
  19. Hisamatsu Y, Oki E, Otsu H, Ando K, Saeki H, Tokunaga E, Aishima S, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Effect of EGFR and p-AKT Overexpression on Chromosomal Instability in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016.
  20. Fuse N, Bando H, Chin K, Ito S, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Terashima M, Kawashima Y, Fukunaga T, Gotoh M, Emi Y, Yoshida K, Oki E, Takahashi S, Kuriki H, Sato K, Sasako M. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer* 2016.
  21. Zaito Y, Oki E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of heterozygosity of PTEN (encoding phosphatase and tensin homolog) associated with elevated HER2 expression is an adverse prognostic indicator in gastric cancer. *Oncology* 2015; 88(3):189-94.
  22. Yukaya T, Saeki H, Kasagi Y, Nakashima Y, Ando K, Imamura Y, Ohgaki K, Oki E, Morita M, Maehara Y. Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Quantitative Evaluation of Gastric Tube Perfusion in Patients Undergoing Esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2015; 221(2):e37-42.
  23. Yoshida R, Morita M, Shoji F, Nakashima Y, Miura N, Yoshinaga K, Koga T, Tokunaga E, Saeki H, Oki E, Oda Y, Maehara Y. Clinical Significance of SIP1 and E-cadherin in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8):2608-14.
  24. Yasuda M, Saeki H, Nakashima Y, Yukaya T,

- Tsutsumi S, Tajiri H, Zaito Y, Tsuda Y, Kasagi Y, Ando K, Imamura Y, Ohgaki K, Akahoshi T, Oki E, Maehara Y. Treatment results of two-stage operation for the patients with esophageal cancer concomitant with liver dysfunction. *J Med Invest* 2015; 62(3-4):149-53.
25. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum* 2015; 58(11):1048-57.
26. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyake K, Izumi D, Kosumi K, Taki K, Higashi T, Imamura Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. The Prognostic Significance of Histone Lysine Demethylase JMJD3/KDM6B in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015.
27. Tokunaga R, Imamura Y, Nakamura K, Uchihara T, Ishimoto T, Nakagawa S, Iwatsuki M, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oyama S, Shono T, Naoe H, Saeki H, Oki E, Watanabe M, Sasaki Y, Maehara Y, Baba H. Carbohydrate antigen 19-9 is a useful prognostic marker in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Cancer Med* 2015; 4(11):1659-66.
28. Takizawa N, Ohishi Y, Hirahashi M, Takahashi S, Nakamura K, Tanaka M, Oki E, Takayanagi R, Oda Y. Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor. *Hum Pathol* 2015; 46(12):1890-900.
29. Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, Katai H, Terashima M, Ito S, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer* 2015.
30. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Maehara Y, Kyushu Study Group of Clinical C. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2015.
31. 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, Kakeji 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* 2015; 22 Suppl 3:S1067-74.
32. Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, Kon M, Ogata Y, Takahashi K, Ishida H, Saeki H, Sakaguchi Y, Yamanaka T, Kono T, Tomita N, Baba H, Shirabe K, Kakeji Y, Maehara Y. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(4):767-75.
33. Morita M, Saeki H, Okamoto T, Oki E, Yoshida S, Maehara Y. Tracheobronchial fistula during the perioperative period of esophagectomy for esophageal cancer. *World J Surg* 2015; 39(5):1119-26.
34. 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. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(4):1004-13.
35. Kosumi K, Baba Y, Sakamoto A, Ishimoto T, Harada K, Nakamura K, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Iwagami S, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Hino S, Nakao M, Baba H. Lysine-specific demethylase-1 contributes to malignant behavior by regulation of invasive activity and metabolic shift in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2015.
36. 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* 2015; 14(10):2332-42.
37. Kasagi Y, Morita M, Otsu H, Kawano H, Ando K, Hiyoshi Y, Ito S, Miyamoto Y, Saeki H, Oki E, Maehara Y. Clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma in patients younger than 50 years. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1):311-5.
38. Ikeda T, Kumashiro R, Taketani K, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Akahoshi T, Hashizume M, Maehara Y. Endoscopic evaluation of clinical colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res* 2015; 193(1):126-34.
39. Ikeda T, Kumashiro R, Oki E, Taketani K, Ando K, Aishima S, Akahoshi T, Morita M,

- Maehara Y. Evaluation of techniques to prevent colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res* 2015; 194(2):450-7.
40. Ida S, Ozaki N, Araki K, Hirashima K, Zaitsu Y, Taki K, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Oki E, Morita M, Watanabe M, Maehara Y, Yamamura K, Baba H, Ohmuraya M. SPINK1 Status in Colorectal Cancer, Impact on Proliferation, and Role in Colitis-Associated Cancer. *Mol Cancer Res* 2015; 13(7):1130-8.
41. Hiyoshi Y, Morita M, Kawano H, Otsu H, Ando K, Ito S, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Saeki H, Oki E, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Clinical significance of surgical resection for the recurrence of esophageal cancer after radical esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1):240-6.
42. Hayashi H, Higashi T, Yokoyama N, Kaida T, Sakamoto K, Fukushima Y, Ishimoto T, Kuroki H, Nitta H, Hashimoto D, Chikamoto A, Oki E, Beppu T, Baba H. An Imbalance in TAZ and YAP Expression in Hepatocellular Carcinoma Confers Cancer Stem Cell-like Behaviors Contributing to Disease Progression. *Cancer Res* 2015; 75(22):4985-97.
43. Baba Y, Ishimoto T, Harada K, Kosumi K, Murata A, Miyake K, Hiyoshi Y, Kurashige J, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N, Oki E, Iyama K, Watanabe M, Baba H. Molecular Characteristics of Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Analysis of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and LINE-1 Methylation. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11):3659-65.
44. Ando K, Oki E, Saeki H, Yan Z, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Otsu H, Kawano H, Kitao H, Morita M, Maehara Y. Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. *Cancer Med* 2015; 4(1):75-83.
45. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, Yamashita N, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer. *Cancer Sci* 2014; 105(11):1377-83.
46. Sawayama H, Ishimoto T, Watanabe M, Yoshida N, Sugihara H, Kurashige J, Hirashima K, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Morita M, Shiose Y, Baba H. Small molecule agonists of PPAR-gamma exert therapeutic effects in esophageal cancer. *Cancer Res* 2014; 74(2):575-85.

{ 学会発表 }( 多数 )

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

森田 勝 (MORITA Masaru)  
独立行政法人国立病院機構 (九州がんセンター)・その他部局等・消化器外科部長  
研究者番号：30294937

佐伯 浩司 (SAEKI Hiroshi)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：80325448

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

池田 哲夫 (IKEDA Tetsuo)  
九州大学・大学病院・准教授  
研究者番号：60585701

### (3) 連携研究者

なし