

平成30年6月14日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04921

研究課題名(和文) 食道癌の時空間的オミックス解析による進化と多様性の解明

研究課題名(英文) Spacial and temporal comics analysis dissolve the evolution and heterogeneity in ESCC.

研究代表者

三森 功士 (Mimori, Koshi)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：50322748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では単に食道がん原発巣切除標本のマルチサンプリングから進化解明を行う基礎研究の内容から、食道がんに対する重要なアームのひとつであるCRT治療感受性(抵抗性)の機序解明や予測法の確立に活かすという臨床研究へと方向性をシフトした。食道がん28例に対してCRTを実施したところ14例が抵抗性群であり、4例については治療前と再発後に各々4～6検体のゲノム精緻解析を実施した結果、再発時の系統樹様式と再発クローン特異的シグネチャー、ゲノムコピー数変異の特徴を明らかにした。また、食道がん原発巣99例についてはメチル化解析も併施しており、オミックス解析の結果、特定の遺伝子変異との関係性について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Recent trends of the current research field of cancer evolution in the world compels us to shift from basic research to engender the results to forge the more clinical outcome. We treated CRT for 28 cases of esophageal cancer (EC) cases, fourteen cases were resistant to the treatment. In 4 out of 14 resistant tumors, we implemented the multi-sampling analysis of 4-6 specimens from pre-CRT tumors and post-treatment recurrent tumors for applying to NGS analysis. Consequently, we discovered the recurrence specific evolutionary phylogenetic tree of evolution, the recurrence specific mutation signatures and the specific copy number aberration observed especially in recurrent tumors. Thanks to this grant, we could discover one of the approaches to connect the basic knowledge of the cancer evolution to the clinical works. In addition, we conducted the methylation analysis of 99 cases of primary EC, and identified a methylation associated mutated gene.

研究分野：消化器外科

キーワード：CRT治療感受性(抵抗性) evolution 次世代シーケンサー メチル化 食道癌

1. 研究開始当初の背景

食道癌は消化器悪性腫瘍の中で悪性度の高い癌腫として知られる。その理由は一般的に重要臓器が隣接しリンパ流が豊富である為と考えられるが、食道癌細胞自体の悪性度の高さも考えられている。様々な癌腫における株化細胞レベルの悪性度の解析はなされているが、実際の原因巣におけるゲノムまたはエピゲノムレベルにおける進化(evolution)について解析し、比較した研究はない。

これまでに原因巣の「進化」をマルチサンプリングのアプローチをしたのは、膵臓癌(Yachidaら *Nature*. 2011)、腎癌(Gerlingerら、*New Eng J Med*. 2012)であった。大腸癌は自験例(Uchi R., *PLoS Genet*. 2016, Saito, et al. *Nat Commun*. in revision)あり、その結果、大腸がんは Darwinian から Neutral への進化のシフトであることを明らかにした。

食道癌に関してこのような研究はなされておらず、癌腫別の比較・統合解析により、「なぜ食道癌は悪性度が高いのか？」について明らかにすることが期待され、当初われわれは大腸がん同様に、旧目標 1 として、『食道がん原因巣切除臨床検体のマルチサンプリング進化解明』を予定していた。ところが、進化研究の先駆者である Swanton C. のグループの McGanahan らが *NSCLC* に対する Pembrolizumab の抗腫瘍効果は clonality の高い neoantigen を有する症例群において著効することを明らかにした (*Science*. 2016 351:1463-9)。世界の動向として、『進化研究の成果を臨床に活かすこと』へとシフトした。したがってわれわれは食道がんに対する重要なアームのひとつである治療感受性(抵抗性)の機序解明や予測法の確立に活かすことへと方向性を変更した(改正目標 1: A)。

また、われわれは先行研究にて、食道扁平上皮癌(ESCC) 144 症例について全エクソン解析を行い、ドライバー変異と重要な pathway や signature を報告した。当初の研究計画にあった、実際の原因巣におけるゲノムまたはエピゲノムレベルにおける進化(evolution)について解析する(改正目標 2: B)。

なお、申請当時に掲げた、旧目標 2 『発癌環境生活因子・関連遺伝子多型と 4 因子との関係』については特に有意な結果を認めなかった。旧目標 3 『自験例多数例 exome DB による MRA によるドライバー遺伝子の確認』については、われわれの先行研究で同定しており、TP53、FBXW7、Cyclin D1 などの遺伝子については近年の癌パネル搭載遺伝子と比較したところコンセンサスをえられた、と考えている。さらに旧目標 4 『シングルサンプル解析の有用性』および旧目標 5 『バイオマーカー』については、進化研究の臨床応用についての方法についてのテーマであり、改正目標 1 で代用した。

2. 研究の目的

A: 癌が難治であることはその多様性に原因があり、多様性を生じる機序を解明できれば、多様性を克服するための治療標的分子を明らかにする、あるいは数理統計学的に多様性を客観的に評価することが可能になれば、新たな治療抵抗性(感受性)評価のためのバイオマーカーとすることができる。したがって、進化解析の成果を臨床にこの観点から、食道がんに対する放射線化学療法(CRT)により、いかに進化するのか？

食道癌に対する化学放射線療法(CRT)は有効な治療だが高頻度に再発し、耐性機構の解明は喫緊の課題である。本研究は「腫瘍免疫の腫瘍内不均一性」に着目し、CRT 後再発に至る機構を明らかにする。一部にのみ存在する異常を捉えるために食道癌原因巣をマルチサンプリングし、次世代シーケンサーを用いて癌・宿主免疫の腫瘍内不均一性の変遷(CRT 前~再発)を解析する。癌細胞により抗原提示される腫瘍特異的変異抗原(neoantigen)を同定し、宿主の抗原認識に重要な腫瘍浸潤 T 細胞の受容体多様性(TCR レパトア)を経時的に評価する。再発のドライバーとなる免疫機構を回避する neoantigen や TCR レパトアの質的異常を同定することで、CRT 耐性に至る腫瘍免疫異常を解明し、治療効果予測バイオマーカーや治療標的の発見に繋げたい。

B: 本研究ではさらにエピゲノムレベルの解析を併施し ESCC の発癌および癌進展における意義を明らかにする。

3. 研究の方法

A: 食道癌 CRT 症例の感受性群と抵抗性群のゲノムプロファイルの違いと経時的マルチサンプリングによる進化解明:

1) 食道がん 28 例に対して 50-70 Gy、シスプラチン+ 5-FU 施行。1 年以内の再発を抵抗性群(14 例)、無再発例を感受性群(14 例)として、各症例の術前採血および生検 DNA を採取した。エクソームシーケンスは regulatory element をカバーする Whole-exome sequencing SureSeect V5 + Regurately 113.7Mb (Promoter+Enhancer)を用いた。

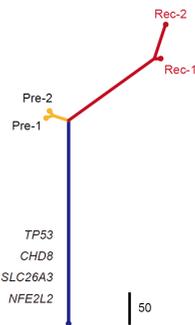
2) 治療抵抗性(再発) 4 症例については、原因巣を CRT 前(~)および再発時(~)、複数カ所採取。正常検体(末梢血)も採取する。各検体から DNA/RNA 抽出、腫瘍内不均一性解析に用いた。

B: 外科的切除を行った術前無治療の ESCC90 例の癌部と非癌部より DNA を抽出し bisulfite 処理の後、メチル化アレイを行い網羅的に解析、既知の SNP アレイ・全エクソン解析と臨床病理学的因子を合わせた統合プロファイルを作成した。

4. 研究成果

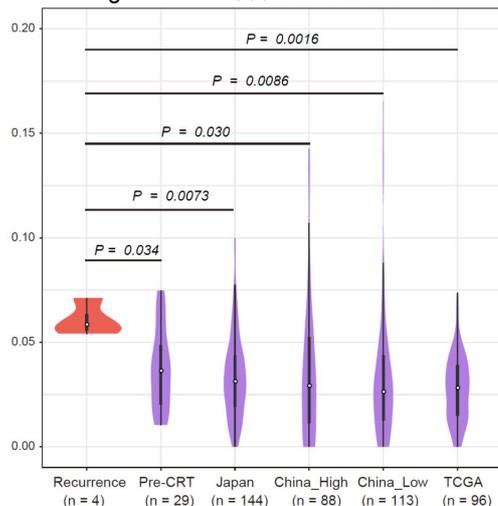
A: CRT 耐性クローンの系統樹 (Non-responder)

1) 再発時の進化系統樹: 再発病変では、初発時と一部の変異を共有するものの、新たな変異が多数出現し『治療誘導性の進化』が想定されることが明らかにされた。また、代表症例では再発病変にのみ認められた変異遺伝子が観察された。これらの変異は未治療時にサブクローンとして存在、もしくは再発時に新たに獲得され、抵抗性に寄与すると考えられる。



2) 再発例における特異的 signature の同定: 再発腫瘍で増加していた signature を同定した。下図では左側から再発後、治療前、日本人自験例(144 例)、中国高リスク群(88 例)(Nature 2014)、中国低リスク群(113 例)(Nat Genet 2015)、TCGA (Nature 2017)における、A>T 変化の割合を示す。したがって再発後に特徴的な signature の変化であった。

したがって、マルチサンプリングによる進化研究により、治療抵抗性遺伝子およびゲノム上の signature の特性を明らかにした。



3) 再発例のゲノム変異の特徴・クローン進化: 多領域シーケンスの変異とコピー数解析結果より CRT 後の再発腫瘍では、コピー数 profile が一致していることから、未治療時クローンの多くが、CRT 後も生き残る。一方、CRT を生き残ることで再発腫瘍は、無数の中立変異を獲得し、未治療時と異なる変異を多く有する。すなわち進化の系統樹が枝分かれすることも明らかした。

以上、現在、論文投稿中である。

B: メチル化ステータスに基づいた階層的クラスタリングによって、全症例を 3 群 (高メ

チル化群、中等度メチル化群、低メチル化群) に分類することが可能であった。次に統合プロファイル解析を行ったところ高メチル化サブグループにおいて、LRP1B の focal deletion が高頻度に見出されたが ($p=0.04$)、飲酒のリスク因子、喫煙習慣などについて特に有意差はない。LRP1B は LDL 受容体ファミリーのひとつであるが、その点突然変異は非小細胞肺癌に多く認められ腫瘍形成に關与すると報告されている。他方、扁平上皮癌における LRP1B 高メチル化が浸潤転移に關与するとの報告もある(*Cancer Res.* 2004, *Cancer Sci.* 2006)。しかし、臨床病理学的因子で比較しても LRP1B(+) 症例は特に有意差を認めていないが、LRP1B focal deletion 症例は有意に予後不良であった。リンパ節転移の頻度や分化度にも有意差を認めていない。本研究において LRP1B の点突然変異のみならず高メチル化の併存する ECSC サブグループは臨床的に高い悪性度を示すことから、LRP1B が食道発癌から進展に到るまで恒常的に重要な役割を担うことを明らかにした。

尚、われわれは遺伝子多型解析について、感受性マーカーのひとつとして解析を行った。すなわち、Candace D らは膀胱腫瘍において、rs1014971 の SNP は、膀胱癌のリスク、APOBEC3B 発現の増加、APOBEC signature 変異の増加と関連していたことを報告した(*Nat Genet.* 2016)。食道がんにおいても SNP array の結果、APOBEC3A/B 遺伝子領域の上流近傍の SNP (rs1014971, rs5757391) のリスクアレル頻度と APOBEC3A/B 遺伝子の発現、メチル化および APOBEC signature のデータをまとめ、APOBEC 関連 SNP のリスク多型との関わりを調べた。その結果、食道癌患者では risk genotype(T/T) は健常者よりやや多い傾向にあることを明らかにした (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 66 件)

1. Kiyozumi Y, ... Mimori K, (15 名中 14 番). PLOD2 as a potential regulator of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Int J Cancer.* 2018.
2. Tanikawa C, ... Mimori K, (27 名中 7 番) GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12. *Carcinogenesis.* 39(5):652-660. 2018.
3. Niida A, ... Miyano S, Mimori K (4 名中 4 番) Understanding intratumor heterogeneity by combining genome analysis and mathematical modeling. *Cancer Sci.* 109(4):884-892. 2018.
4. Nambara S, ... Mimori K (17 名中 17 番) Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. *Oncotarget.* 8(64):107666-107677. 2017.
5. Sakai E, ... Mimori K, Suzuki Y, (14 名中 9 番) Combined Mutation of *Apc*, *Kras*, and *Tgfb2* Effectively Drives Metastasis of Intestinal Cancer. *Cancer Res.* 78(5):1334-1346. 2018.

6. Hu Q, ... **Mimori K** (14 名中 14 番) Identification of ARL4C as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 25(3):745-753. 2018.
7. Takano Y, ... **Miyano S**, **Mimori K** (17 名中 17 番) Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Oncotarget.* 8(45):78598-78613. 2017.
8. Masuda T, ... **Mimori K** (6 名中 6 番) MicroRNAs as Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 9(9). pii: E124. 2017.
9. Takahashi Y, ... **Yamamoto K**, **Suzuki Y**, **Miyano S**, **Mimori K** (19 名中 19 番) Japanese genome-wide association study identifies a significant colorectal cancer susceptibility locus at chromosome 10p14. *Cancer Sci.* 108(11):2239-2247. 2017.
10. Ito S, ... **Mimori K** (10 名中 9 番) Diagnostic laparoscopy for pneumatosis intestinalis in a very elderly patient: A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 21:109-113. 2017.
11. Nambara S, ... **Mimori K** (10 名中 10 番) Clinical significance of *ZNF750* gene expression, a novel tumor suppressor gene, in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 14(2):1795-1801. 2017.
12. Sudo T, ... **Mimori K** (7 名中 6 番) Significance of CD47 expression in gastric cancer. *Oncol Lett.* 14(1):801-809. 2017.
13. Ito S, ... **Mimori K** (12 名中 11 番) Long-term outcome of adipose-derived regenerative cell-enriched autologous fat transplantation for reconstruction after breast-conserving surgery for Japanese women with breast cancer. *Surg Today.* 47(12):1500-1511. 2017.
14. Uchi R, ... **Doki Y**, **Suzuki Y**, **Yamamoto K**, **Miyano S**, **Mimori K** (41 名中 41 番) Correction: Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet.* 13(5):e1006798. 2017.
15. Sasaki S, ... **Mimori K** (8 名中 8 番) DDR2 Expression Is Associated with a High Frequency of Peritoneal Dissemination and Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 37(5):2587-2591. 2017.
16. Sato K, ... **Mimori K** (18 名中 18 番) Phosphoserine Phosphatase Is a Novel Prognostic Biomarker on Chromosome 7 in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 37(5):2365-2371. 2017.
17. Ueda M, ... **Doki Y**, **Mimori K** (15 名中 15 番) Up-regulation of *SLC9A9* Promotes Cancer Progression and Is Involved in Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 37(5):2255-2263. 2017.
18. Matsui Y, ... **Mimori K**, **Miyano S** (6 名中 4 番) phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol.* 13(5):e1005509. 2017.
19. Tsukao Y, ... **Mimori K**, **Doki Y** (12 名中 10 番) Overexpression of heat-shock factor 1 is associated with a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 13(3):1819-1825. 2017.
20. Shibamoto M, ... **Mimori K** (7 名中 7 番) The loss of *CASP4* expression is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 13(3):1761-1766. 2017.
21. Sugimachi K, ... **Mimori K** (14 名中 14 番) Altered Expression of Hippo Signaling Pathway Molecules in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncology.* 93(1):67-74. 2017.
22. Takano S, ... **Mimori K** (7 名中 5 番) Extraction of cell-free DNA from urine, using polylysine-coated silica particles. *Anal Bioanal Chem.* 409(16):4021-4025. 2017.
23. Otsubo K, ... **Mimori K** (16 名中 10 番) MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion and tumour formation. *Oncogene.* 36(29):4201-4211. 2017.
24. Komatsu H, ... **Doki Y**, **Mimori K** (14 名中 14 番) Clinical Significance of *FANCD2* Gene Expression and its Association with Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 37(3):1083-1090. 2017.
25. Sudo T, ... **Mimori K** (12 名中 5 番) Clinical Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 24(12):3763-3770. 2017.
26. Iwaya T, ... **Mimori K** (17 名中 17 番) Downregulation of ST6GALNAC1 is associated with esophageal squamous cell carcinoma development. *Int J Oncol.* 50(2):441-447. 2017.
27. Nambara S, ... **Mimori K** (6 名中 6 番) Overexpression of CXCR7 is a Novel Prognostic Indicator in Gastric Cancer. *Dig Surg.* 34(4):312-318. 2017.
28. Kasagi Y, ... **Mimori K** (11 名中 10 番) The Expression of CCAT2, a Novel Long Noncoding RNA Transcript, and rs6983267 Single-Nucleotide Polymorphism Genotypes in Colorectal Cancers. *Oncology.* 92(1):48-54. 2017.
29. Iguchi T, ... **Mimori K** (19 名中 19 番) miR-146a Polymorphism (rs2910164) Predicts Colorectal Cancer Patients' Susceptibility to Liver Metastasis. *PLoS One.* 11(11):e0165912. 2016.
30. Komatsu H, ... **Doki Y**, **Mimori K** (20 名中 20 番) Attenuated RND1 Expression Confers Malignant Phenotype and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 24(3):850-859. 2017.
31. Ueda M, ... **Suzuki Y**, **Miyano S**, **Doki Y**, **Mimori K** (19 名中 19 番) Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. *Oncotarget.* 7(38):62280-62291. 2016.
32. Colamaio M, ... **Mimori K** (17 名中 14 番) HMGA1 silencing reduces stemness and temozolomide resistance in glioblastoma stem cells. *Expert Opin Ther Targets.* 20(10):1169-79. 2016.
33. Sugimachi K, ... **Yamamoto K**, **Miyano S**, **Mimori K** (16 名中 16 番) 8q24 Polymorphisms and Diabetes Mellitus Regulate Apolipoprotein A-IV in Colorectal Carcinogenesis. *Ann Surg Oncol.* 23(Suppl 4):546-551. 2016.
34. Ito S, ... **Mimori K** (14 名中 13 番) Expression of PD-L1 and HLA Class I in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Factors for Patient Outcome. *Ann Surg Oncol.* 23(Suppl 4):508-515. 2016.
35. Shinden Y, ... **Mimori K** (35 名中 35 番) Rapid diagnosis of lymph node metastasis in breast cancer using a new fluorescent method with γ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green. *Sci Rep.* 6:27525. 2016.
36. Komatsu H, ... **Doki Y**, **Mimori K** (21 名中 21 番) HOXB7 Expression is a Novel Biomarker for Long-term Prognosis After Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 36(6):2767-73. 2016.
37. Sugimachi K, ... **Mimori K** (15 名中 15 番) Aberrant Methylation of FOXE1 Contributes to a Poor Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 23(12):3948-3955. 2016.

38. Hirata H, ... **Mimori K** (18 名中 18 番) Decreased Expression of Fructose-1,6-bisphosphatase Associates with Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* 76(11):3265-76. 2016.
39. Iguchi T, ... **Mimori K** (17 名中 17 番) Increased Copy Number of the Gene Encoding SF3B4 Indicates Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 36(5):2139-44. 2016.
40. Nakahara Y, ... **Mimori K**, **Doki Y**. (12 名中 10 番) Downregulation of SIRT4 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology.* 90(6):347-55. 2016.
41. Kurashige J, ... **Miyano S**, **Mimori K** (22 名中 22 番) Integrated Molecular Profiling of Human Gastric Cancer Identifies DDR2 as a Potential Regulator of Peritoneal Dissemination. *Sci Rep.* 6:22371. 2016.
42. Masuda T, ... **Mimori K** (6 名中 6 番) Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer. *Mol Oncol.* 10(3):408-17. 2016.
43. Uchi R, ... **Doki Y**, **Suzuki Y**, **Yamamoto K**, **Miyano S**, **Mimori K** (41 名中 41 番) Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet.* 12(2):e1005778. 2016.
44. Sawada G, ... **Suzuki Y**, **Yamamoto K**, **Doki Y**, **Miyano S**, **Mimori K** (44 名中 44 番) Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population. *Gastroenterology.* 150(5):1171-1182. 2016.
45. Komatsu H, ... **Doki Y**, **Mimori K** (17 名中 17 番) Clinical and biological significance of transcription termination factor, RNA polymerase I in human liver hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 35(4):2073-80. 2016.
46. Nishio M, ... **Mimori K** (22 名中 21 番) Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- β signaling mediate hepatocarcinogenesis in *Mob1a/1b*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113(1):E71-80. 2016.
47. Desaki R, ... **Mimori K** (15 名中 7 番) As a Novel Prognostic Marker, Cysteine/histidine-rich 1 (CYHR1) is a Therapeutic Target in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 24(2):586-593. 2017.
48. Ueda M, ... **Doki Y**, **Mimori K** (20 名中 20 番) Clinical Significance of Expression of Nephroblastoma Overexpressed (NOV) in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 35(12):6591-7. 2015.
49. Sawada G, ... **Miyano S**, **Doki Y**, **Mimori K** (29 名中 29 番) An Integrative Analysis to Identify Driver Genes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 10(10):e0139808. 2015.
50. Sugimachi K, ... **Mimori K** (16 名中 16 番) Identification of Recurrence-Related microRNAs from Bone Marrow in Hepatocellular Carcinoma Patients. *J Clin Med.* 4(8):1600-11. 2015.
51. Konno M, ... **Mimori K**, **Doki Y**, (15 名中 9 番) Embryonic MicroRNA-369 Controls Metabolic Splicing Factors and Urges Cellular Reprograming. *PLoS One.* 10(7):e0132789. 2015.
52. Mukai R, ... **Mimori K**, **Doki Y**, (12 名中 5 番) *miR-615-3p* expression level in bone marrow is associated with tumor recurrence in hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 3(3):487-494. 2015.
53. Matsumura T, ... **Doki Y**, **Mimori K** (17 名中 17 番) Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer.* 113(2):275-81. 2015.
54. Ueda M, ... **Doki Y**, **Mimori K** (17 名中 17 番) Overexpression of Transcription Termination Factor 1 is Associated with a Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 22 Suppl 3:S1490-8. 2015.
55. Saito T, ... **Mimori K** (16 名中 16 番) A Long Non-coding RNA Activated by Transforming Growth Factor- β is an Independent Prognostic Marker of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 22 Suppl 3:S915-22. 2015.
56. Takahashi H, ... **Mimori K**, **Doki Y**, (18 名中 14 番) Significance of Polypyrimidine Tract-Binding Protein 1 Expression in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther.* 14(7):1705-16. 2015.
57. Yokobori T, ... **Mimori K** (20 名中 18 番) Intestinal epithelial culture under an air-liquid interface: a tool for studying human and mouse esophagi. *Dis Esophagus.* 29(7):843-847. 2016.
58. Hirotsu T, ... **Mimori K** (8 名中 5 番) A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. *PLoS One.* 10(3):e0118699. 2015.
59. Iguchi T, ... **Mimori K** (15 名中 15 番) A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 35(3):1385-8. 2015.
60. Sakimura S, ... **Mimori K** (17 名中 17 番) The miR-506-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition is Involved in Poor Prognosis for Patients with Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 22 Suppl 3:S1436-43. 2015.
61. Takahashi Y, ... **Doki Y**, **Miyano S**, **Mimori K** (22 名中 22 番) The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol.* 26(5):935-42. 2015.
62. Sugimachi K, ... **Mimori K** (13 名中 13 番) Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer.* 112(3):532-8. 2015.
63. Yumimoto K, ... **Mimori K** (10 名中 9 番) F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J Clin Invest.* 125(2):621-35. 2015.
64. Kurashige J, ... **Mimori K** (12 名中 12 番) Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer. *Carcinogenesis.* 36(1):133-41. 2015.
65. Hirata H, ... **Mimori K** (19 名中 19 番) Downregulation of PRRX1 Confers Cancer Stem Cell-Like Properties and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 22 Suppl 3:S1402-9. 2015.

〔学会発表〕(計 22 件)

1. 三森功士、新井田厚司、内龍太郎、高橋佑典、森正樹、宮野悟. 大腸癌原発巣から転移巣へのゲノム・エピゲノムレベルの進化. 第 24 回日本がん転移学会学術集会・総会 2015.7.23, 大阪(シンポジウム)
2. 三森功士、高橋佑典、内龍太郎、新井田厚司、宮野悟、森正樹. Proposal of new tactics to overcome resistance to molecular target therapy provoked heterogeneity. 第 71 回日本消化器外科学会, 2016.7.21, 徳島(シンポジウム)
3. 三森功士. がん幹細胞および幹細胞ニッチを制御する分子標的治療の確立を目指して. 第 14 回日本臨床腫瘍学会 2016.7.29, 神戸(モーニ

- ングセミナー 招待講演)
4. 三森功土. マイクロ RNA を活用した近未来がん診療. 第 14 回日本臨床腫瘍学会 2016.7.30, 神戸 (ミニシンポジウム)
 5. 三森 功土. 大腸がんにおける多様性創出機構の解明. 金沢大学がん進展制御研究所セミナー. 2016.11.17, 金沢 (特別講演 招待講演)
 6. 三森功土. 大腸癌のゲノム進化にみる自然選択説と中立進化説～固形がん原発巣の一腫瘍内多様性について～ 九州胆・膵癌治療フォーラム 2017.1.20 福岡 (特別講演 招待講演)
 7. 三森功土. 日本人食道癌致死率逡減のための分子遺伝学的特徴と超早期診断の実現. 第 35 回日本口腔腫瘍学会 2017.1.26 福岡 (教育講演)
 8. 三森功土. 大腸がんのゲノム・エピゲノムレベルの進化と多様性の解明. エピジェネティック療法研究会 2017.2.25 東京 (基調講演 招待講演)
 9. 三森功土. 大腸がんのゲノム解析による新たな発がん・がん進展モデルの提唱. 第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会 2017.3.10 大分 (イブニングセミナー)
 10. 三森功土. がん治療における革新的変化を踏まえた最先端技術・新たな開発戦略の現状と今後の方向性. 第 23 回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム, 2017.6.24 東京 (講演)
 11. 三森功土. 大腸がんの進化と転移再発を決める選択圧について. 昭和大学横浜北部病院 2017 年消化器センター軽井沢セミナー. 2017.6.30 軽井沢 (招待講演)
 12. 三森功土. 消化器癌における ctDNA 検出の臨床的意義と臨床応用にむけての提言. 第 72 回日本消化器外科学会 2017.7.21 金沢 (特別企画 5)
 13. 三森功土. 消化器がん症例の様々な臨床的局面における血中 ctDNA 突然変異検出の意義. 第 26 回日本がん転移学会. 2017.7.27 大阪 (シンポジウム)
 14. 三森功土. ctDNA において突然変異の検出が可能な原発巣の特徴. 第 76 回日本癌学会学術総会. 2017.9.29 横浜 (コアシンポジウム)
 15. 三森功土. 大腸発がんから進行がんにいる過程のゲノムレベル進化について. 第 3 回がんゲノム・エピゲノムセミナー. 2017.10.7 札幌 (講演)
 16. 三森功土. 食道がんゲノム情報に基づく診断と治療戦略の構築. JDDW2017 2017.10.14 福岡 (ワークショップ)
 17. 三森功土. 消化器がん転移再発診断と治療評価法に関する ctDNA 解析の臨床的有用性と今後の課題. 第 55 回日本癌治療学会学術集会. 2017.10.20 横浜 (シンポジウム)
 18. 三森功土. 薬物動態から見直す大腸がん化学療法. 第 28 回日本消化器癌発生学会. 2017.11.8 熊本 (モーニングセミナー 招待)
 19. 三森功土. がん転移再発の早期診断における ctDNA の臨床的有用性について. JBIC パイオ関連基盤技術研究会 2017.11.29 東京 (講演)
 20. 三森功土. 大腸がんにおける新たな進化と多様性創出機構について. Translation Research Seminar 2017.12.5 奈良 (講演)
 21. 三森功土. 大腸がんにおける新たな進化と選択圧について. 第 2 回消化器外科臨床応用をめざす研究交流会. 2018.1.26 名古屋 (講演 招待)
 22. 三森功土. 大腸がんにおける進化機構のシフト

による腫瘍内多様性の創出.
第 14 回日本消化管学会総会学術集会
2018.2.9 東京 (コアシンポジウム)

〔図書〕(計 0 件)
〔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

三森 功土 (MIMORI Koshi)
九州大学・大学病院・教授
研究者番号: 50322748

(2) 研究分担者

土岐 祐一郎 (DOKI Yuichiro)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20291445

鈴木 穰 (SUZUKI Yutaka)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・
教授
研究者番号: 40323646

宮野 悟 (MIYANO Satoru)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号: 50128104

山本 健 (YAMAMOTO Ken)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号: 60274528

伊藤 隆司 (ITO Takashi)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号: 90201326