

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08974

研究課題名(和文) 潰瘍性大腸炎関連大腸癌の新規分子マーカーの同定と治療法の開発

研究課題名(英文) Development of therapeutic strategy for identification of new markers for ulcerative colitis associated colorectal cancers.

研究代表者

岩男 泰 (Iwao, Yasushi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：40168547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、臨床サンプルから永続的に増殖可能なオルガノイドを作製し、希少がんの研究プラットフォームを開発した。更に、構築された潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんオルガノイドと通常型大腸がんの遺伝子変異・遺伝子発現変化の統合的な解析を行い、潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんの特異性を有する分子マーカーの探索を行った。大腸内視鏡解析や病理組織解析を組み合わせ、オルガノイド・オミックス解析で得られた分子マーカーを潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんの診断技術向上に導く研究システムが開発された。潰瘍性大腸炎患者の更なる高齢化に伴い、潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんの増加が予想されており、本研究成果は本邦において非常に有用である。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with ulcerative colitis-associated colon cancer (CAC) has been increasing along with aging of patients with ulcerative colitis (UC) that became common diseases in the past decades. However, due to its rarity, it has been difficult to promote the research using human clinical samples. Thus, we have developed a research platform for rare cancer from clinical samples using establishment of organoids library that can be expanded indefinitely on demand. Furthermore, integrated analysis of genetic mutation and gene expression profile using the established sporadic colon cancer organoids and CAC organoids would enable the identification of a specific biomarker for CAC. Clonally amplified organoids enabled to perform next-generation sequencing of CAC regardless of original sample size. In particular, we developed a system which can improve the diagnostic technology of CAC by applying molecular biomarkers obtained from organoids to endoscopic and pathological analyses.

研究分野：消化器内科学

キーワード：内視鏡 潰瘍性大腸炎 大腸癌 幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

近年、本邦において、潰瘍性大腸炎関連大腸がんは潰瘍性大腸炎患者の急増および高齢化とともに、発症数の増加が懸念されている。潰瘍性大腸炎関連大腸がんは通常の大腸がんとは異なり、大腸全摘術が標準的な治療法となっており、その鑑別診断技術の向上が急務である。しかしながら、その希少性からヒト臨床サンプルを用いた研究の推進は困難であった。

我々は、臨床サンプルから、永続的に増殖可能なオルガノイドを作製することにより、希少がんの研究プラットフォームの開発を行ってきた。本研究では、オルガノイドをリソースとして、潰瘍性大腸炎関連大腸がんの新しい診断技術と治療法の開発を目指す。

## 2. 研究の目的

潰瘍性大腸炎患者関連大腸癌 (CAC) は潰瘍性大腸炎患者の急増とともに、発症数の増加が懸念されている。CAC は通常の大腸癌と異なり、大腸全摘術が標準的な治療法であるため、その鑑別診断技術の向上が急務である。本研究ではオルガノイド技術を用い、CAC と通常型大腸癌の遺伝子変異・遺伝子発現変化の統合的な解析を行い、CAC 分子マーカーの探索を行う。オルガノイド技術による疾患上皮細胞のクローン増幅は極小サンプルからのオミックス解析を可能とし、CAC のようなサンプル量に制限のある疾患研究に極めて有用な手段である。得られた分子マーカーの病理組織学的発現解析はCACの診断技術向上と患者の治療法最適化に応用されることが期待できる。

## 3. 研究の方法

### (1)潰瘍性大腸炎関連大腸がん(CAC)患者からのオルガノイドの作製

申請者は豊富なCAC診療経験から、色素内視鏡、Narrow Band Imaging、拡大内視鏡を用いた内視鏡所見から正確な診断技術を有している(岩男泰ら 胃と腸 43 巻 1925, 43 巻 1303, 45 巻 849, 49 巻 1464)。上記デバイスを駆使し、CAC サンプル、異形成上皮、非腫瘍性粘膜上皮の組織を内視鏡的に採取する。また、手術症例の場合、切除サンプルから組織生検大を採取する。採取された組織は EDTA キレートにより上皮細胞を単離し、分担研究者の開発したオルガノイド培養プロトコールにより培養を行った。

### (2)CAC 由来オルガノイドを用いたオミックス解析

樹立されたCACオルガノイドはクローン化とともに増幅させ、次世代シーケンサー解

析に十分なDNA・RNA量を取得する。得られたゲノムDNAはRNA除去後、外部受諾でのエキソーム解析を行う。この際、既存のデータベースとの整合性からAgilent社 SureSelect システムとIllumina社 HiSeq2000/2500によるエキソーム解析とする。得られたデータのゲノムマッピング、遺伝子変異検索はWebベースの解析ソフトウェアによるインハウス解析とする。得られたRNAは同様に外注によるRNAseqまたはマイクロアレイを行い、インハウス解析を行った。

### (3)大腸がんとCACによる高階層クラスタリングによる分子マーカー解析と検証

遺伝子変異・遺伝子発現を基にしたCACと通常型大腸がんのクラスター解析により、CAC分子マーカーの同定を試みる。研究グループは大腸がんの亜系であるChromosomal Instability型とMicrosatellite Instability型の大腸がんオルガノイドの解析により、臨床データと同等以上の制度で両者を分子遺伝学的に区別することに成功している。臨床サンプルの解析と異なり、オルガノイド化による上皮細胞の純化と炎症シグナルや細菌刺激などのノイズが除去されるため、比較的少数の検体によるマーカー検出が可能であることを実証している。マーカーの同定が困難であった場合、(1)のサンプル数の増加によるデータ精度の向上、メチローム解析、non-coding RNA解析などのデータレイヤーの多層化による拾い上げ能向上を目指す。得られた分子マーカーは一次検証として、樹立CACオルガノイドでの解析を行う。さらに、抗体作製と研究グループが保有する50例のCACパラフィン切片を用いた、より実臨床に即した検証につなげる。

### (4)分子マーカーの機能的解析

(1)-(3)で得られた分子マーカーに着目し、その機能解析を行う。分子マーカーが発現遺伝子の場合、遺伝子発現量の分子生物学的な発現操作によりその機能を探索する。遺伝子操作方法としては、ゲノム編集技術であるCRISPR/CAS9による遺伝子ノックアウト、およびトランスポゾンベースのPiggyBacシステムを用いた遺伝子過剰発現系を利用する。遺伝子改変CACオルガノイドの腫瘍形成能への変化は超免疫不全マウスであるNOGマウスへの異種移植モデルを用い、in vivoでの解析を行う。上記技術は全て、研究グループでオルガノイドに応用され、安定的に運用されている。

## 4. 研究成果

我々は、臨床サンプルから、永続的に増殖可能なオルガノイドを作製することにより、希少がんの研究プラットフォームの開発を行った。さらに、構築された潰瘍性大腸炎患

者関連大腸がんオルガノイドと通常型大腸がんの遺伝子変異・遺伝子発現変化の統合的な解析を行い、潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんの特異性を有する分子マーカーの探索を行った。オルガノイド技術による疾患上皮細胞のクローン増幅は極小サンプルからの次世代シーケンス解析を可能とし、潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんのようなサンプル量に制限のある疾患研究に極めて有用な手段である。特に、本邦が世界をリードする大腸内視鏡解析や病理組織解析を組み合わせ、オルガノイド・オミックス解析より得られた分子マーカーを潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんの診断技術向上に導く研究システムが開発された。今後、潰瘍性大腸炎患者のさらなる高齢化に伴い、潰瘍性大腸炎患者関連大腸がんは増加することが予想されており、本研究成果は本邦において有用性の高い研究といえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 26 件)

細江直樹、緒方晴彦、宮永亮一、木村佳代子、高林馨、長沼誠、久松理一、今枝博之、岩男泰、金井隆典、松本主之、非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS の内視鏡所見、**胃と腸**、52 巻、2017 年、1423-9、査読有、DOI : 10.11477/mf.1403201192

飽本哲兵、岩男泰、下田将之、吉田諭史、木口賀之、光永豊、藤本愛、落合康利、前畑忠輝、後藤修、西澤俊宏、浦岡俊夫、矢作直久、高分化管状腺癌を伴った胃型腺腫いわゆる幽門腺腺腫の1例、**胃と腸**、52 巻、2017 年、1121-4、査読有、DOI:10.11477/mf.1403201139

Tomohiro Fukuda, Makoto Naganuma, Shinya Sugimoto, Kosaku Nanki, Shinta Mizuno, Makoto Mutaguchi, Yoshihiro Nakazato, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai  
The risk factor of clinical relapse in ulcerative colitis patients with low dose 5-aminosalicylic acid as maintenance therapy: A report from the IBD registry., **PLoS One**, 12, 2017, 935-47, 査読有、DOI:10.1371/journal.pone.0187737

Yoshihiro Nakazato, Makoto Naganuma, Shinya Sugimoto, Rieko Bessho, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Keiko Ono, Kosaku Nanki, Makoto Mutaguchi, Shinta Mizuno, Taku Kobayashi, Naoki Hosoe, Masayuki Shimoda, Takayuki Abe, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori

Kanai, Endocytoscopy can be used to assess histological healing in ulcerative colitis., **Endoscopy**, 49, 2017, 560-3, 査読有、DOI : 10.1055/s-0043-106556

Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, Sato T, Visualization and Targeting of LGR5+ Human Colon Cancer Stem Cells., **Nature**,2017;545(7653), 187-192, 査読有、DOI: 10.1038/nature22081

Kon S, Ishibashi K, Katoh H, Kitamoto S, Shirai T, Tanaka S, Kajita M, Ishikawa S, Yamauchi H, Yako Y, Kamasaki T, Nishikawa A, Kameda I, Maruyama T, Narumi R, Morita T, Sasaki Y, Enoki R, Honma S, Imamura H, Oshima M, Soga T, Miyazaki J, Duchon MR, Nam J, Onodera Y, Yoshioka S, Kikuta J, Ishii M, Imajo M, Nishida E, Fujioka Y, Ohba Y, Sato T, Fujita Y, Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes., **Nature Cell Biology**, 19, 2017, 530-541, 査読有、DOI:10.1038/ncb3509

Jinnohara T, Kanaya T, Hase K, Sakakibara S, Kato T, Tachibana N, Sasaki T, Hashimoto Y, Sato T, Watarai H, Kunisawa J, Shibata N, Williams I, Kiyono H, Ohno H, IL-22BP dictates characteristics of Peyer's patch follicle-associated epithelium for antigen uptake., **J Exp Med**, 2017;214(6):1607-1618, 査読有、DOI:10.1084/jem.20160770.

Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, Naganuma M, Sato T, Takada T, Tsuji H, Kushiro A, Nomoto K, Kanai T, A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients., **Inflamm Bowel Dis**, 22, 2016, 2802-2810, 査読有、DOI: 10.1097/MIB.0000000000000972

Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman I, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, Sato T, Schwank G, Nieuwenhuis EES, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J, IJzermans JNM, Vries RG, van de Wetering M, Stratton MR, Clevers H, Cuppen E, van Boxtel R, Tissue-specific mutation accumulation

in human adult stem cells during life., **Nature**, 538, 2016, 260-264, 査読有, DOI: 10.1038/nature19768

Ohashi W, Kimura S, Iwanaga T, Furusawa Y, Irie T, Izumi H, Watanabe T, Hijikata A, Hara T, Ohara O, Koseki H, Sato T, Robine S, Mori H, Hattori Y, Watarai H, Mishima K, Ohno H, Hase K, Fukada T, Zinc transporter SLC39A7/ZIP7 promotes intestinal epithelial self-renewal by resolving ER stress. **PLoS Genet**, 12, 2016, e1006349, 査読有, DOI:10.1371/journal.pgen.1006349

Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab., **Digestive Endoscopy**, 28, 2016, 665-70, 査読有, DOI: <https://doi.org/10.1111/den.12655>

Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, The Ulcerative colitis endoscopic index of severity is useful to predict medium-to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission., **J Crohns Colitis**, 10, 2016, 1303-1309, 査読有, DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw104

Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K., Retrospective analysis of growth speed of 54 lesions of colitis-associated colorectal neoplasia, **Anticancer Res**, 36, 2016, 3731-3740, 査読有, DOI : なし

Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-

Associated Colorectal Cancer., **Gastroenterology**, 151, 2016, 1122-1130, 査読有, DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.002

Sugimoto S, Naganuma M, Iwao Y, Matsuoka K, Shimoda M, Mikami S, Mizuno S, Nakazato Y, Nanki K, Inoue N, Ogata H, Kanai T, Endoscopic morphologic features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement., **Gastrointest Endosc**, 85, 2016, 639-646, 査読有, DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.013

Dominguez-Brauer C, Hao Z, Elia AJ, Fortin JM, Nechanitzky R, Brauer PM, Sheng Y, Mana MD, Chio II, Haight J, Pollett A, Cairns R, Tworzanski L, Inoue S, Reardon C, Marques A, Silvester J, Cox MA, Wakeham A, Yilmaz OH, Sabatini DM, van Es JH, Clevers H, Sato T, Mak TW, Mule Regulates the Intestinal Stem Cell Niche via the Wnt Pathway and Targets EphB3 for Proteasomal and Lysosomal Degradation, **Cell Stem Cell**, 19, 2016, 205-216, 査読有, DOI:10.1016/j.stem.2016.04.002

Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T, A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements., **Cell Stem Cell**, 18, 2016, 827-838, 査読有, DOI: 10.1016/j.stem.2016.04.003

Oudhoff MJ, Braam MJS, Freeman SA, Wong D, Rattray DG, Want J, Antignano F, Snyder K, Refaeli I, Hughes MR, McNagny KM, Gold MR, Arrowsmith CH, Sato T, Rossi FMV, T atlock JT, Owen D, Brown PJ, Zaph C, SETD7 controls intestinal regeneration and tumorigenesis by regulating Wnt/betacatenin and Hippo/YAP signaling., **Developmental Cell**, 37, 2016, 47-57, 査読有, DOI: 10.1016/j.devcel.2016.03.002

Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study., **Digestion**, 93, 2016, 193-201, 査読有, DOI:10.1159/000444217

- Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission., **Digestion**, 93, 2016, 66-71, 査読有, DOI:10.1159/000441767
- ②①Tanaka M, Kawakami A, Iwao Y, Fukushima T, Yamamoto-Mitani N, Coping strategies for possible flare-ups and their perceived effectiveness in patients with inflammatory bowel disease, **Gastroenterol Nurs**, 39, 2016, 42-47, 査読有, DOI: 10.1097/SGA.0000000000000201
- ②②Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, Kanai T, Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission., **PLoS One**, 10(10), 2015, 1-10, 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0140716
- ②③Matsuzaki J, Suzuki H, Kobayakawa M, Inadomi JM, Takayama M, Makino K, Iwao Y, Sugino Y, Kanai T, Association of Visceral Fat Area, Smoking, and Alcohol Consumption with Reflux Esophagitis and Barrett's Esophagus in Japan., **PLoS One**, 10(7), 2015, 1-15, 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0133865
- ②④Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T, Combination Therapy with Infliximab and Thiopurine Compared to Infliximab Monotherapy in Maintaining Remission of Postoperative Crohn's Disease., **Digestion**, 91, 2015, 233-238, 査読有, DOI: 10.1159/000375302
- ②⑤Wada Y, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T, Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study., **Clin Nutr**, 34, 2015, 1202-1209, 査読有, DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.003
- ②⑥Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Hiwataishi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T, Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps, **J Gastroenterol**, 50, 2015, 252-260, 査読有, DOI: 10.1007/s00535-014-1021-4
- [学会発表](計 21 件)
- 井上詠, 吉田論史, 柏木和弘, 別所理恵子, 榎野香奈子, 清水良子, 高山美智代, 広瀬寛, 杉野吉則, 岩男泰, 「大腸腫瘍発生における加齢、メタボリック因子の関与の検討」, 日本総合健診医学会第 45 回大会, 2017
- 佐藤俊朗, 南木康作, 下川真理子, 加齢・炎症ストレスの及ぼす腸管上皮幹細胞の分子遺伝学的変化. 1PS18 ステムセルエイジング: 老化の謎は解明できるか?, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016
- 井上詠, 岩男泰, 長沼誠, 緒方晴彦, 金井隆典, 新専門医制度に向けた大腸肛門病専門医研修プログラム作成 内科系から見た現状と課題, 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016
- Toshiro Sato, Visualization of Human Colon Cancer Stem Cells Using Organoid Technology, Princess Takamatsu Cancer Research Fund. Current Status and Perspective of Cancer Stem Cell Research, 2016
- Toshiro Sato, Easy manipulation of the genome: CRISPR technology. Translational Basic Science Novel models for GI disease, UEGW 2016, 2016
- Toshiro Sato, Disease modeling of human colorectal cancer, EMBO | EMBL Symposium, 2016
- Toshiro Sato, Shinya Sugimoto, Mami Matano, Gut environments and human colorectal carcinogenesis, Symposium 17. The intestinal microflora and cancer. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 佐藤俊朗, 太田悠木, 股野麻未, 藤井正幸, 下川真理子, ヒト大腸がん発がん・がん幹細胞のゲノム編集を用いた機能解析, 第 89 回日本生化学会大会, 2016
- 柏木和弘, 吉田論史, 高山美智代, 井上詠, 広瀬寛, 伊藤一成, 百島裕貴, 杉野吉則, 村上康二, 岩男泰, 当院ドックでの 18F-FDG PET/CT による大腸 advanced 病

変検出に関する成績と検討, 第 57 回日本人間ドック学会学術大会, 2016

Toshiro Sato, Disease Modeling of Colorectal Cancer Using Organoids. Concurrent IV Disease modeling II., ISSCR 2016, 2016

Toshiro Sato, Disease modeling of colorectal cancer using organoids, The 41st Naito Conference, 2016

大野恵子, 長沼誠, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 南木康作, 水野慎大, 牟田口真, 中里圭宏, 別所理恵子, 井上詠, 岩男泰, 緒方晴彦, 金井隆典, 潰瘍性大腸炎術後吻合部の瘻孔に対しインフリキシマブが著効した 1 例, 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 2016

佐藤俊朗, 腸管上皮オルガノイド培養の確立とその応用・特別企画 2 日本から世界に向けて発信されたトップ研究, 第 102 回日本消化器病学会大会, 2016

Toshiro Sato, Intestinal Stem Cell Niche Signaling in Homeostatic and Diseased Epithelium. Session 2. Gut homeostasis and IBD., The 5th International Forum of the 102nd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology, 2016

宮永亮一, 細江直樹, 平田賢郎, 中里圭宏, 長沼誠, 岩男泰, 緒方晴彦, 金井隆典, 小腸 pyogenic granuloma 4 例の臨床的検討., 第 101 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 2015

Inoue N, Yoshida T, Kashiwagi K, Sugino Y, Iwao Y, Prokinetics, mosapride citrate, is useful adjunction in a morning-only bowel preparation using polyethylene glycol and electrolyte solution (PEG-ELS) plus ascorbic acid for screening colonoscopy, Asian Pacific Digestive Week, 2015

Inoue N, Takayama M, Makino K, Matsuzaki J, Shiomi E, Shimizu R, Yoshida T, Kashiwagi K, Hirose H, Momoshima S, Sugino Y, Iwao Y, Aging, Smoking, Dyslipidemia, and Obesity Are Independently Associated With the Prevalence of Colorectal Neoplasia in Japan: Analyses of Comprehensive Health Checkup Data., Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, 2015

Inoue N, Matsuzaki J, Yoshida T, Kashiwagi K, Sugino Y, Iwao Y, Prokinetics, Mosapride Citrate, Is Useful Adjunction in a Morning-Only Bowel Preparation Using Polyethylene Glycol and Electrolyte Solution (PEG-ELS) Plus Ascorbic Acid for Screening Colonoscopy., Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, 2015

長沼誠, 岩男泰, 金井隆典, 潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視鏡像の検討, 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015

井上詠, 岩男泰, 松崎潤太郎, 吉田諭史, 杉野吉則, モサプリドクエン酸塩を併用したアスコルビン酸加ポリエチレングリコール含有電解質溶液による大腸内視鏡前処置法の工夫, 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015

②長沼誠, 松岡克善, 岩男泰, 潰瘍性大腸炎合併大腸癌・dysplasia の内視鏡的危険因子の検討, 第 101 回日本消化器病学会総会, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩男 泰 (Iwao, Yasushi)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・教授  
研究者番号: 40168547

### (2) 研究分担者

金井 隆典 (Kanai, Takanori)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・教授  
研究者番号: 40245478

佐藤 俊朗 (Sato, Toshiro)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・准教授  
研究者番号: 70365245