

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08974

研究課題名(和文)改良型CTCチップを新たに用いた大腸癌CTCのがんマーカー開発

研究課題名(英文) Development of the detection method of circulating tumour cells (CTCs) which act as a sensitive marker for colorectal cancer using new microfluidic CTC chip

研究代表者

富木 裕一 (Tomiki, Yuichi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40245725

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)：大腸癌(CRC)を診断する血中循環腫瘍細胞(CTCs)検出システムの開発を行った。本システムではCTCを捕捉する新デバイス「CTC-chip」を使用する。CTC-chipの高い捕獲効率をCRC細胞懸濁液を使用し確認した。次にstageII-IVの13例においてCTC検出を行った。採血1mL中のCTC数はstageII-IIIにおいてstageIVの患者よりも低かった。StageIIからIVの92%の症例からCTCが検出され、これはCA19-9による陽性率よりも有意に高かった。さらにCTCはCEAおよびCA19-9による結果が陰性の症例を含め、StageII-IIIの全症例で検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌は早期診断により治療効果が高まること、また再発発生の場合も早期対応にて最適治療を行うことができる。今回開発したCTCチップで大腸癌の血中腫瘍細胞を捕捉・同定・計測する方法により、CTCが鋭敏な腫瘍マーカーとして機能し、大腸癌の採血検体による鋭敏な診断が可能になるであろう。またCTC濃度検出によって、癌の進行の検出を容易にすることからも、臨床上的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We developed a CTC detection system to diagnose colorectal cancer (CRC) using blood samples. The system uses the polymeric CTC-chip, a new device for CTC isolation. The high efficiency of CTC chip was assessed with cell suspensions of the CRC cell line. The CTC-chip was used to detect CTCs in blood samples obtained from 13 cases of stage II-IV CRS. On average, the number CTCs/ml were lower in patients with stages II and III CRC than in those with stage IV. In cases with stages II-IV, 92% had CTC per ml, which was higher than the positive rate by the carbohydrate antigen 19-9 test (CA19-9). Moreover, CTCs were detected in all cases with stage II and III CRC, including cases with negative results for the carcinoembryonic antigen (CEA) and CA19-9 tests. With the CTC-chip detection system, CTCs can be effective cancer markers, particularly for patients in stage II and III CRC who often exhibit negative conventional serum marker test results.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：血中循環腫瘍細胞 大腸癌 マイクロ流体チップ リキッドバイオプシー 腫瘍マーカー

1. 研究開始当初の背景

日本人の大腸がんは死亡要因の 3 位であり食文化の欧米化に伴い増加しているが、検診等での検出率は依然低く、死亡率の下がらない要因でもある。大腸がんの既存の腫瘍マーカーによる検出率は、依然として低く、採血などでより容易に高確率で発見するシステムの確立が早急に求められる。

進行したがん細胞は、一部が血中に流れ込み、肝臓などの臓器に生着して転移を起こす。この血中に浮遊する細胞を血中循環癌細胞 (Circulating Tumor Cell; CTC) と呼び、これを補足するシステムが開発された。EpCAM 陽性の CTC が 5 つ以上 (末梢血液 7.5 中) 検出される転移性乳がん患者は、予後が悪いことが明らかとなった[1]。

現在 CTC の捕捉には、抗原抗体反応、誘電泳動力、細胞形態識別を利用した手法があるが、いずれも CTC 血中濃度の低さ (検出感度) が課題となっている。CTC の捕捉率が悪い、コストが高くとくに EpCAM、以外の抗体使用に巨額のコストがかかるなど問題点が多い。

マイクロ流体チップを用いる手法が 2007 年に発表され有意に補足率が向上することが示された[2]。さらに本研究の研究分担者である大永のグループは自ら開発したポリマー微細加工技術・表面機能化技術を応用して マイクロ流体チップ (以後 CTC-チップ) を創出 [3]、これをさらに改良し、高検出感度、低コスト、さらに大量供給可能な臨床応用型 “CTC チップ” を開発した[4]。大永らはこれを用い、食道がん細胞株他で効率的な血中がん細胞捕捉に成功している[5]。

本研究グループは、大腸がん細胞株を用い、この新開発の CTC チップによる捕捉が可能であることを確認した。(2015 年癌学会、富木、小見山、大永ら)

2. 研究の目的

本研究の目的は、本邦初のマイクロ流体チップを用いた大腸がん診断のための血中循環癌細胞 (CTC) 補足システムの臨床応用である。既存の CTC 検出機器は、抗体を自由に設定できず、捕捉率も悪い上に高価なため開発には不向きである。本研究では新規に開発されたマイクロ流体 CTC チップを用い、大腸がんの CTC 捕捉・検出システムを確立し、CTC の癌診断マーカーとしての臨床応用を可能にするをを目指す。本邦初であるこのシステムの実用化により、既存の腫瘍マーカーで検出できなかった大腸がんが採血で容易に診断できれば、即応的に治療に貢献することができる。

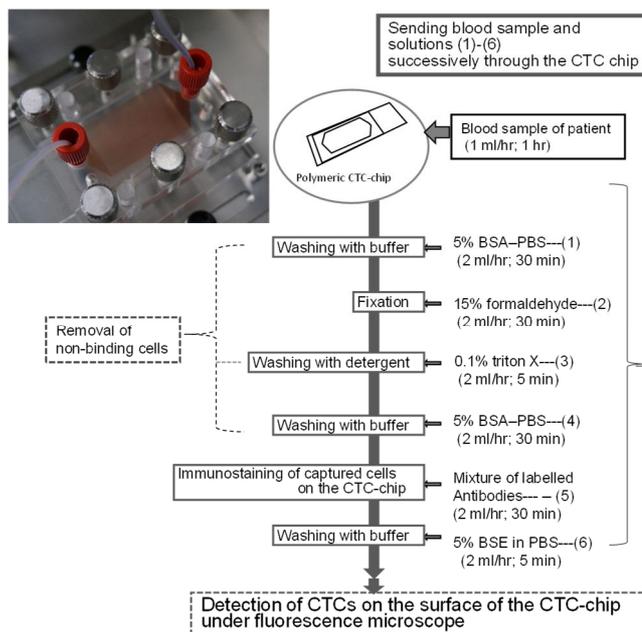


図 1 本研究における マイクロ流体 CTC-chip を用いた 血中腫瘍細胞 (CTC) 捕捉システム

(Kure, Tomiki, Ohnaga, Komiya *et al.* 2020)[6]

3. 研究の方法 (詳細は Kure *et al.* 2020)。

(1) CTC チップによる大腸がん血中循環癌細胞捕捉への有効性の検証

新規開発された CTC を用い、まず大腸癌細胞株をモデル大腸癌 CTC して捕捉効率を測定する

マイクロ流体 CTC チップ (以下 CTC チップ) 表面を IgG で処理、つぎに大腸癌での高発現が確認されている EpCAM 抗体で処理した

次に大腸癌細胞株 HCT116 を PBS 緩衝液または健康血液に懸濁し、この懸濁液を、つぎに

EpCAM 抗体を固定した CTC チップに流した。その後、チップを洗浄して捕捉されていない細胞を除去、チップ上に捕捉された細胞の蛍光発色によって CTC チップ上の癌細胞を計数した。これにより、捕捉数/流入数を測定し、捕捉効率を求めた。

(2) CTC チップによる大腸がん患者臨床採血中の CTC 数測定

大腸癌の Stage II-IV の患者の採血を用い、EpCAM 抗体を固定した CTC チップに採血を流し、チップ上に捕捉された細胞の蛍光発色によってチップ上の癌細胞を計数することにより、1ml あたりの CTC 数を測定した。研究対象の患者については、術前採血検体での既存腫瘍マーカー（CA19-9，CEA）の測定を行い CTC の検出結果と比較した。

Stage II-III の患者採血については手術直前、7 日後の採血を用い、手術前後の採血中有の 1ML あたり CTC 数変化を検討した。

病理組織像，リンパ節転移，遠隔転移，Stage 分類，予後などの臨床情報を解析，CTC 数の関連性についての評価を行った。

(3) 転移・再発した症例については、転移・再発時の CTC 数変化についての評価を行った。

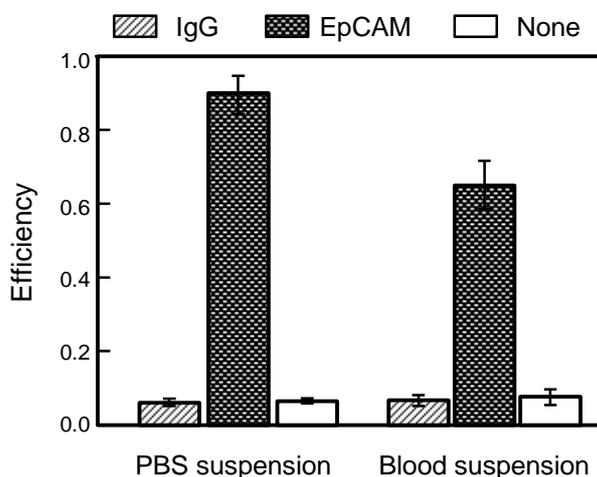


図 2： PBS 懸濁及び血液懸濁大腸癌細胞株の CTC チップによる捕捉効率

捕捉に用いた CTC チップの表面処理：
 IgG：抗 IgG 抗体処理、
 EpCAM：抗 IgG 抗体処理 + EpCAM
 None：抗体処理、無処理

4. 研究成果

大腸癌を診断する血中循環腫瘍細胞（CTCs）検出システムの開発を行った。本システムには CTC を捕捉する新デバイス「CTC-chip」を用いた。

(1) 細胞株による大腸癌細胞捕捉効率の検証

この CTC-chip による大腸癌細胞の捕獲効率を大腸癌細胞株懸濁液を使用し確認した。

表面を抗 EpCam 抗体で処理した CTC チップによる捕捉効率は、血液への懸濁大腸癌細胞株で 65% 程度、PBS 懸濁大腸癌細胞株においては 90% 以上であった（図 2）。

すなわち既存方法での CTC 検出より効率が良く、また他種がんでの当チップでの CTC 検出に遜色ない血中大腸癌細胞捕捉効率が確認できた。

(2) 患者採血中の CTC の検出・計測

Stage II-IV の 13 例における採血中の CTC 検出を行った。

ステージ進行と CTC 数：全症例中 1 例を除き、CTC が検出された。採血 1mL 中の平均 CTC 数は Stage II-III よりも Stage IV の患者において高かった。また Stage II から IV の 92% の症例から CTC が検出された。CTC は健康採血からは検出されないことから、1 個以上の CTC 検出は CTC による癌診断としては陽性を意味する。ここで得られた大腸癌患者からの CTC 陽性率は CA19-9 による陽性率よりも有意に高かった [6]。

さらに CTC は CEA および CA19-9 による結果が陰性の症例を含め、Stage II-III の全症例で検出されていることから、本システムによる CTC 検出方法は既存マーカーによる現出が難しいステージにおける大腸癌診断に有効であると考えられた [6]。

術前 術後の CTC 数の差違：特に Stage II III においては術前だけでなく、術後 7 日後に採血したサンプル中の CTC 数も測定した。その結果、術前採血よりも、術後採血での平均 CTC 数（1mL あたり）は有意に減少した（表 1）。このことから治療効果の評価が可能である

可能性が示唆された[6] .

表 1 大腸癌患者採血検体の CTC 濃度 (1ml あたりの数) と
既存腫瘍マーカー 2 種の値 (Kure et al 2020[6]を改変)

患者ID	Stage	CTC (/mL)		CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)
		術前	術後		
1	II A	1	2	7.9	37
2	II B	6	2	6.8	7
3	II A	2	0	2.9	23
4	II C	4	1	4.9	34
5	III B	1	0	23.6	24
6	III C	6	3	3.5	8
7	A	12		387.7	94
8	A	7		14.3	21
9	A	18		12.8	27
10	A	5		34.8	6
11	A	2		15.8	20
12	B	5		7.6	6
13	A	0		1.4	6

なお、本研究では CTC , CEA , CA19-9 のカットオフ値はそれぞれ 0 個/ml , 5.0 ng/ml , 37.0 U/ml とし、これを超えた場合は陽性と分類した。

以上、本研究により新規開発の CTC チップを用いた CTC 検出システムによる大腸癌の検出感度は高く、既存マーカーよりも高い確率で癌診断が可能であることを明らかにした。またこのシステムによる大腸癌の病態進行や治療効果診断可能性が示された。

引用文献：

- [1] Cristofanilli M, Budd G T, Ellis M , J, Stopeck A, Matera J, Miller M C, Hayes D F, et al. (2004). Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 351(8), 781-791.
- [2] Nagrath S. Sequist L. V. Maheswaran S. Bell D. W. Irimia D. Utkus L. Ryan P. et al.(2007). Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*, 450(7173), 1235-1239.
- [3] 大永 崇 (発明者) 機能性マイクロチップおよびその製造方法 特許第 5577502 号 出願 2009/03/16
- [4] 大永 崇 ほか 6 名 (発明者) 血液中の浮遊癌細胞を捕捉できるマイクロチップ 特許第 5799395 号 出願 2011/07/28
- [5] Ohnaga T, Shimada Y, Moriyama M, Kishi H, Obata T, Takata K, Tsukada K. et al. (2013). Polymeric microfluidic devices exhibiting sufficient capture of cancer cell line for isolation of circulating tumor cells. *Biomedical microdevices* 15(4):611-616.
- [6] Kure K, Hosoya M, Ueyama T, Fukaya M, Sugimoto K, Tomiki Y, Ohnaga T, Sakamoto K, Komiyama H.(2020). Using the polymeric circulating tumor cell chip to capture circulating tumor cells in blood samples of patients with colorectal cancer. *Oncology Letters* 19(3): 2286-2294.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 28件）

1. 著者名 Kure K, Hosoya M, Ueyama T, Fukaya M, Sugimoto K, Tomiki Y, Ohnaga T, Sakamoto K, Komiyama H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Using the polymeric circulating tumor cell chip to capture circulating tumor cells in blood samples of patients with colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2286-2294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2020.11335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A.	4. 巻 146
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Munakata S, Ueyama T, Ishihara H, Komiyama H, Tsukamoto R, Kawai M, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y,	4. 巻 -
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a prognostic factor in patients with incurable stage IV colorectal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastrointest Cancer.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12029-020-00392-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Aoki J, Sakamoto K, Takahashi R, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Iba T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Current status of venous thromboembolism development during the perioperative period for colorectal cancer, its prevention with enoxaparin, and monitoring methods.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 791-802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/TCRM.S201954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi R, Sakamoto K, Sugimoto K, Motegi S, Tsukamoto R, Ichikawa R, Okazawa Y, Aoki J, Ishiyama S, Takahashi M, Kojima Y, Okuzawa A, Tomiki Y, Matsuoka J.	4. 巻 2019:2721876
2. 論文標題 Significance of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dis Markers	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/2721876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Makino Y, Munakata S, Ueyama T, Honjo H, Kawano S, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki T, Sakamoto K.	4. 巻 60 (5-6)
2. 論文標題 Effects of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) signaling on intestinal ischemic damage in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Surg Res	6. 最初と最後の頁 239-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomiki Y, Aoki J, Motegi S, Takahashi R, Hagiwara T, Okazawa Y, Mizukoshi K, Kawai M, Munakata S, Ishiyama S, Sugimoto K, Sakamoto K.	4. 巻 52 (6)
2. 論文標題 Effectiveness of endoscopic sclerotherapy using aluminum potassium sulfate and tannic acid (ALTA) as non-surgical treatment for internal hemorrhoids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Endosc	6. 最初と最後の頁 581-527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5946/ce.2019.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Y, Sakamoto K, Tomiki Y, Nagakari K, Okuzawa A, Takahashi M, Kamiyama H, Ishiyama S, Sugimoto K, Munakata S, Kawai M, Mizukosi K, Okazawa Y.	4. 巻 2:1128
2. 論文標題 Study on the efficacy of Daikenchuto on bowel motility after laparoscopic resection of colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Surg Surg Res	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Y, Sakamoto K, Tomiki Y, Mizukoshi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Experience in the use of a device to attach an anti-adhesion-absorption barrier film to the abdominal cavity in laparoscopic colorectal surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Minim Access Surg	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jmas.JMAS_226_19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto K, Sakamoto K, Okazawa Y, Takahashi R, Mizukoshi K, Ro H, Kawai M, Kawano S, Munakata S, Ishiyama S, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Tamura N.	4. 巻 2019: 5852438
2. 論文標題 Colorectal perforation in patients with connective tissue disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Emerg Med Int	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5852438	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto K, Sakamoto K, Kawai M, Kawano S, Munakata S, Ishiyama S, Takahashi M, Kojima Y and Tomiki Y.	4. 巻 8 (5)
2. 論文標題 Serum oxidative stress is an independent prognostic marker in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transl Cancer Res	6. 最初と最後の頁 1699-1708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2019.08.15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda K, Kuwata T, Chikaishi Y, Mori M, Kanayama M, Takenaka M, Oka S, Hirai A, Imanishi N, Kuroda K, Ichiki Y, Ohnaga T, Tanaka F.	4. 巻 110
2. 論文標題 Detection of circulating tumor cells with a novel microfluidic system in malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 726-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obayashi K, Akatsuka J, Endo Y, Takeda H, Hayashi T, Toyama Y, Suzuki Y, Hamasaki T, Kimura G, Ohnaga T, Kondo Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Initial detection of circulating tumor cells from metastatic prostate cancer patients with a novel small device.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostate Int	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnrl.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi R, Yoshida S, Odawara N, Kishikawa T, Kondo R, Nakada A, Hakuta R, Takahara N, Tanaka E, Sekiba K, Seimiya T, Ohnaga T, Otsuka M, Koike K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Detection of circulating colorectal cancer cells by a custom microfluid system before and after endoscopic metallic stent placement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 6397-6404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.11047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto K, Sakamoto K, Ichikawa R, Kure K, Honjo K, Ro H, Takahashi R, Kawano, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Ishibiki Y, Tomiki Y	4. 巻 63(4)
2. 論文標題 Propensity score analysis in the comparison of long-term outcomes for locally advanced colon cancer Between Laparoscopic Colectomy and Open Colectomy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 264-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.88	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chikaishi Y, Yoneda K, Ohnaga T, Tanaka F.	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 EpCAM-independent capture of circulating tumor cells with a 'universal CTC-chip'.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 77-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2016.5235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Munakata S, Tomiki Y, Sakamoto K et al.	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in incurable stage IV colorectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Open Journal of Gastroenterology:	6. 最初と最後の頁 45-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ojgas.2018.82005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiyama S, Sakamoto K, Kamiyama H, Niwa K, Sugimoto K, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y	4. 巻 63(2)
2. 論文標題 Salivary Chromogranin A as a Psychosomatic Stress Marker is suppressed in Laparoscopic Surgery compared with Open Surgery for Colon Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 88-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.14789/jmj.63.88	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto K, Tsukamoto R, Kawano S, Kawai M, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y	4. 巻 63(4)
2. 論文標題 Minimally invasive surgery for colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 264-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.384	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto K, Takahashi M, Takahashi R, Kawano S, Kawai M, Sugimoto K, Kamiyama H, Kojima Y, Okuzawa A, Tomiki Y	4. 巻 24(2)
2. 論文標題 Repeated laparoscopic resection of extra-regional lymph node metastasis after laparoscopic radical resection for rectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Minimal Access Surgery	6. 最初と最後の頁 164-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jmas.JMAS_177_17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda K, Chikaishi Y, Kumwata T, Ohnaga T, Tanaka F	4. 巻 5(2)
2. 論文標題 Capture of mesothelioma cells with 'universal' CTC-chip.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2635-2640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7619.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ro H, Munakata S, Ueyama T, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K	4. 巻 8
2. 論文標題 Pharmacological targeting of neutrophil serine proteases prevents lethality in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal & Digestive System.	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2161-069X.1000551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okazawa Y, Mizukoshi K, Koyama Y, Okubo S, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A.	4. 巻 136: e57374.
2. 論文標題 High-sensitivity detection of micrometastases generated by gfp lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Niitsu H, Sakamoto K, Hinoi T, Hattori M, Goto M, Bando H, Hazama S, Maeda K, Okita K, Horie H, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery.	4. 巻 11
2. 論文標題 Survival benefit of lymph node dissection in surgery for colon cancer in elderly patients: multicenter propensity score-matched study in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai M, Komiyama H, Hosoya M, Okubo H, Fujii T, Yokoyama N, Sato C, Ueyama T, Okuzawa A, Goto M, Kojima Y, Takahashi M, Sugimoto K, Ishiyama S, Munakata S, Ogura D, Niwa S, Tomiki Y, Ochiai T, Sakamoto K	4. 巻 12
2. 論文標題 An impact of Chromosome 17q deletion in the primary lesion of colorectal cancer on liver metastasis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4773-4778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.5271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiyama S, Sakamoto K, Kamiyama H, Niwa K, Sugimoto K, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y	4. 巻 63 (2)
2. 論文標題 Salivary chromogranin a as a psychosomatic stress marker is suppressed in	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.63.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto K, Sakamoto K, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y	4. 巻 62 (6)
2. 論文標題 Postoperative adjuvant chemotherapy improves survival in stage ii colon cancer ? A propensity score matching analysis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 643-471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.62.463	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 杉本 起一・丹羽浩一郎・石山 隼 神山 博彦・小見山博光・高橋 玄・小島 豊・五藤 倫敏・富木 裕一・坂本 一博	4. 巻 41 (1)
2. 論文標題 Stage 結腸・直腸S状部癌における決定木分析を用いたデータマイニングによる予後解析	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日外科系連会誌	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4030/jjcs.41.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohnaga T, Shimada Y, Takata K, Obata T, Okumura T, Nagata T, Kishi H, Muraguchi A, Tsukada K	4. 巻 4(4)
2. 論文標題 Capture of esophageal and breast cancer cells with polymeric microfluidic devices for CTC isolation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular and clinical oncology	6. 最初と最後の頁 599-602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2016.734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chikaishi Y, Yoneda K, Ohnaga T, Tanaka F. .	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 EpCAM-independent capture of circulating tumor cells with a 'universal CTC-chip'	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 77-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2016.5235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Kojima Y, Sakamoto K, Tomiki Y, Okuzawa A, Takahashi M, Sugimoto K, Kawai M, Okazawa Y, Mizukoshi K, Makino Y, Amemiya K, Hagiwara T, Fukunaga T.
2. 発表標題 Temporary diverting stoma at the time of the rectal cancer operation.
3. 学会等名 The 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, Sevilla, Andalucia. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya Y, Okazawa Y, Mizukoshi K, Kawai M, Sugimoto K, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Fukunaga T, Kajiyama Y, Sakamoto K.
2. 発表標題 A study of complications after robotic surgery for rectal cancer.
3. 学会等名 2019 European Association for Endoscopic Surgery -Spain. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugimoto K, Amemiya K, Tsuchiya Y, Hagiwara T, Matsuzawa T, Makino Y, Motegi S, Tsukamoto R, Kawai M, Kawano S, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Fukunaga T, Kajiyama Y, Kawasaki S, Sakamoto K.
2. 発表標題 Circulating plasma dna methylation status of tumor suppressor genes may be a biomarker of lung metastasis in colorectal cancer.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019, San Diego, USA. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本亮一, 小見山博光, 河野眞吾, 河合雅也, 高橋玄, 小島豊, 富木裕一, 坂本一博:
2. 発表標題 網羅的解析を用いた新規結腸癌診断マーカーの探索.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawano S, Komiyama H, Tomiki Y, Sakamoto K et al.
2. 発表標題 Semaphorin 3C has a possibility of a new prognostic marker in colorectal cancer.
3. 学会等名 110th AACR, Washington DC. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土谷祐樹, 呉一眞, 細谷理樹, 深谷緑, 植山孝恵, 河野眞吾, 杉本起一, 小見山博光, 高橋玄, 小島豊, 富木裕一, 大永崇, 坂本一博:
2. 発表標題 ポリマー製マイクロ流体チップを用いた大腸癌患者における CTC の測定方法 と現状.
3. 学会等名 第2回 Liquid Biopsy 研究会. 東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsukamoto R, Komiyama H, Hosoya M, Kure K, Okazawa Y, Mizukoshi K, Fukaya M, Sugimoto K, Kamiyama H, Tomiki Y, Sakamoto K
2. 発表標題 Identification of a novel diagnostic marker for colon cancer through comprehensive microRNA analysis.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 横浜 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsukamoto R, Matsuzawa M, Hagiwara T, Tsuchiya Y, Ameniya K, Motegi S, Makino Y, Kawano S, Honjo K, Kure K, Ichikawa R, Ro H, Ito S, Takahashi R, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y, Fukunaga T, Kajiyama Y, Kawasaki S, Sakamoto K
2. 発表標題 Postoperative adjuvant chemotherapy improves survival in stage II colon cancer ? a propensity score matching analysis.
3. 学会等名 110th AACR, Washington DC (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugimoto K, Tsuchiya H, Hagiwara T, Matsuzawa H, Makino Y, Motegi S, Tsukamoto R, Kawai M, Kawano S, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K
2. 発表標題 The prognostic capability of oxidative stress after surgery in colorectal cancer.
3. 学会等名 The 21th Asian Congress of Surgery, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukaya M, Komiyama H, Sugimoto K, Kamiyama H, Sakamoto K:
2. 発表標題 Production of monoclonal antibodies against amino acid transporter SLC7A1 to develop novel therapy for colorectal cancer.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会, 横浜 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 呉一眞, 細谷理樹, 深谷緑, 植山孝恵, 丹羽浩一郎, 石山隼, 神山博彦, 小見山博光, 高橋玄, 五藤倫敏, 奥澤淳司, 富木裕一, 大永崇, 坂本一博
2. 発表標題 ポリマー製マイクロ流体チップを用いた大腸癌患者におけるCTCの測定
3. 学会等名 第54回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 杉本起一, 伊藤智彰, 折田創, 櫛田知志, 桜田睦, 前川博, 小見山博光, 高橋玄, 富木裕一, 坂本一博, 佐藤浩一
2. 発表標題 残胃癌におけるゲノムワイドDNAメチル化解析
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Okubo S, Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Komiyama H, Saeki H, Ito Y, Gotou M, Watanabe S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A
2. 発表標題 Multicellular tumor clusters seed metastases in colon patient-derived tumor xenografts
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 呉一眞, 小見山博光, 細谷理樹, 植山孝恵, 大久保はるな, 深谷緑, 土谷祐樹, 塚本亮一, 伊藤慎吾, 市川亮介, 本庄薫平, 盧尚志, 河野眞吾, 杉本起一, 神山博彦, 高橋玄, 奥澤淳司, 富木裕一, 大永崇, 坂本一博
2. 発表標題 Polymeric CTC-chipを用いた大腸癌患者に対するCTCの検出
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学大学院 下部消化管外科学 (教室トップページ)
<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kabusyokakan/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小見山 博光 (Komiya Hiromitsu) (30348982)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	大永 崇 (Ohnaga Takashi) (10416133)	富山県産業技術研究開発センター・その他部局等・副主幹研究員 (83205)	