

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09333

研究課題名（和文）PIPポリアミドを用いた血中循環腫瘍DNA濃縮による高感度遺伝子型判定法の開発

研究課題名（英文）Development of highly sensitive genotyping method by blood circulating tumor DNA enrichment using PIP polyamide

研究代表者

傳田 忠道（Denda, Tadamichi）

千葉県がんセンター（研究所）・消化器内科・部長

研究者番号：90466053

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：KRAS変異アレルに特異的に結合するPIポリアミドにビオチンを付加した複合体によって、KRAS変異アレルを濃縮する技術を開発し、その有用性を大腸がん患者由来ctDNAを用いて検討した。がん組織でKRAS変異型を確認した21例の大腸癌患者の保存血清由来のデジタルPCRによる変異アレルの検出率は、ステージⅠの症例では濃縮前後ともに81.8%であった。一方、ステージⅡの症例では濃縮前の検出感度10%、濃縮後では80%であり、有意に検出率が向上した。PIポリアミドを用いることで大腸がん患者由来のKRAS変異アレルの検出率が向上することが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、膵臓がんや大腸がんを高頻度に変異を起こすRAS遺伝子の変異を標的とした新規技術である。RAS遺伝子の二本鎖DNAの変異配列に特異的に結合し、二本鎖の状態に変異DNAを集めることができるPIポリアミドを合成し、患者血清由来DNAからRAS変異二本鎖DNAを濃縮することに成功した。これまで血液の中のがんの変異DNAを検出することは困難であったが、本技術を用いることで、二本鎖の状態でRAS変異DNAを抽出し、非常に高い感度でがん細胞由来のDNAを検出でき、ステージⅠやⅡの早期のがんでも診断ができることが明らかとなった。この技術は再発がんや早期がんスクリーニング技術などに応用が可能である。

研究成果の概要（英文）：We have developed a novel approach that specifically enriches mutant KRAS alleles using biotinylated PI-polyamides, which can be designed to bind to the minor groove of specific DNA sequences. We investigated the clinical utility of this approach for the detection of KRAS mutations in ctDNA. Biotinylated PI-polyamides were synthesized to target common KRAS codon 12 mutations. A total of 21 matched tumor and serum samples were collected from colorectal cancer (CRC) patients. In this study, results from the digital PCR analysis are compared before and after enrichment assay. KRAS mutations were detected before enrichment assay in 47.6% of patients, whereas they were detected after enrichment assay in 81.0% of patients. Among the 10 patients with nonmetastatic CRC, the detection rate after enrichment assay was significantly higher than that before enrichment assay. This newly developed approach significantly improved the identification of KRAS mutations in ctDNA of the CRCs.

研究分野：大腸がん化学療法

キーワード：PIポリアミド KRAS変異 ctDNA リキッドバイオプシー 大腸がん

1. 研究開始当初の背景

これまでに多くのがんに対する化学療法において様々な分子標的薬が用いられている。これらの分子標的治療によって、過去 10 年間のがんの治療は大きく変化してきた。分子標的薬はがん細胞に特異的に発現している遺伝子およびタンパク質に直接的に作用するため、投与前には効果や副作用について遺伝子レベルで詳細に検討・診断することが求められる。しかし腫瘍のクローン進化および選択結果による遺伝的不均一性(ヘテロジェナイティー)により腫瘍の一部のみの検体採取では、断片的情報しか得られず、がんの遺伝的な全体像が把握できない事や組織採取に伴う侵襲性が問題となっている。これらの問題を克服するために、疾患経過の様々な時点で、迅速、経済的かつ非侵襲的にバイオマーカーを同定し、それらを活用した新たな遺伝子診断法が必要とされている。これまでに複数の研究グループが無細胞状態で血中を循環する DNA (cfDNA) に含まれる腫瘍由来 DNA (ctDNA) は、腫瘍ゲノム全体の代用となることを報告している。そのためリキッドバイオプシーとして ctDNA を利用することが、腫瘍ゲノム解析の一つのブレイクスルーとして注目されている。しかしながら、血中を循環する cfDNA の多くは正常細胞から放出されたものが殆どであり、腫瘍由来の ctDNA の存在比は数千から数万分の一程度と微量であるため、特に早期のがん発症診断解析などを困難なものとしているのが現状である。そこで我々は“標的遺伝子の DNA 配列に特異的に結合する PIP に biotin を付加修飾した PIP-biotin 用いることで、血液中に存在する微量 ctDNA を濃縮する技術”を新たに開発した(特願: 2015-20059)(図 1)。この方法をがん患者の血液サンプルに用いることで、簡便に血中の cfDNA に含まれる過剰な野生型の対立遺伝子の存在下においても微量な標的遺伝子の体細胞変異を同定することが期待できる。さらに開発中の KR12 そのものが結合する変異が患者癌腫に存在するのかを直接薬剤の DNA 認識部位で確認するコンパニオン診断薬としても期待される。

2. 研究の目的

血液中には細胞が崩壊した際に放出される遊離 DNA (cell-free DNA : cfDNA) が存在し、がん患者では cfDNA 以外にも腫瘍細胞由来の循環 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) が含まれる。近年、体液中に含まれる ctDNA を標的とした所謂リキッドバイオプシーを用いた研究が盛んにおこなわれており、特にがん遺伝子の体細胞変異を高感度にキャプチャーすることによって、低侵襲かつ新たながん診断法の開発が進められている。KRAS 遺伝子変異は膵臓がんの約 90%、大腸がんの約 40%、肺がんの約 30%に認められる。そのため、ctDNA を用いて KRAS 遺伝子変異を同定することは、がん診断の新たなバイオマーカーとして期待されている。現在、検出感度に優れたデジタル PCR により、遠隔転移を有する大腸がんにおいて ctDNA 中の KRAS 遺伝子変異の解析が、がん組織生検の代替となり得ることが報告されている。また、ctDNA 解析はがんの再発を含めた早期発見において期待されているが、早期がんでは cfDNA 中の ctDNA の存在比が極めて微量であることから、診断への応用が困難となっているのが現状である。そこで本研究では KRAS 遺伝子の変異配列に特異的に結合するピロールイミダゾール含有ポリアミド (PI ポリアミド) にビオチンを付加した複合体を用いることで、cfDNA 中の標的遺伝子を含む微量 ctDNA を濃縮する技術を開発し、その臨床的有用性について検討した。

3. 研究の方法

KRAS 遺伝子の 12 番目のアミノ酸変異を標的として 2 種類の PI ポリアミド (KR4 および KR5) を作製した。KR4 は G12C・G12S を、KR5 が G12D・G12V と結合するように設計した(図 1)。ヒト全血から抽出した野生型 DNA 中に 4 種類の KRAS 変異型プラスミド DNA 断片 (pCR2-KRAS-G12V、G12D、G12C および G12S) を所定の比率 (変異型/野生型=10%、1%および 0.1%) で混合した KRAS 変異スパイクサンプルをそれぞれ用意した。これらのサンプルを用いて図 1 に示す手順により標的の変異型 DNA を回収し、それぞれの変異アレルの検出および濃縮効果の検討を実施した。患者血清サンプルは千葉県がんセンターバイオバンクにおいて -80 で保存された 2012 年 9 月～2017 年 4 月の間に当院で採血され、がん組織から KRAS 遺伝子変異型が同定されている大腸がん患者 21 例を用いた。これら保存血清から ctDNA を Maxwell® Rapid Sample Concentrator (Promega) により抽出し、上述したスパイクサンプルと同様の手順で変異アレルを検出し、その感度を PI ポリアミド濃縮前・後で比較した。すべての KRAS アレルの検出には KRAS スクリーニングマルチプレックスキット (Bio-Rad) および QX200® ドロップレットデジタル PCR (Bio-Rad) を用いて評価した。また本研究は千葉県がんセンター倫理審査委

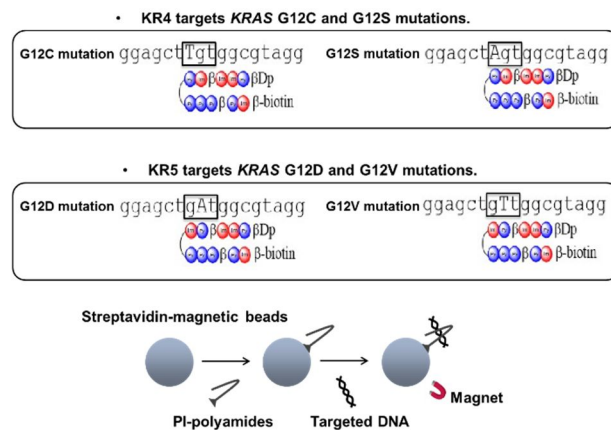


図1. PIポリアミドによるKRAS変異標的遺伝子結合配列とその濃縮手順

員会において研究実施の許可を得て実施した(千が第 1875 号、平成 27 年 12 月 21 日)。

4. 研究成果

(1) KRAS 変異プラスミド DNA を用いた PI ポリアミドによる変異アレルの検出
 KRAS 変異スパイクサンプルを用いた KR4 の濃縮効果は、変異型 DNA 含有率(10%、1%および 0.1%)別に、G12C では 2.8、7.4 および 23.2 倍、G12S では 3.0、9.0 および 22.4 倍であった。一方、KR5 の濃縮効果は G12D では 2.6、8.1 および 27.0 倍、G12V では 2.8、8.2 および 26.0 倍であった。すべての KRAS 変異型において、その存在比が低くなるほど、PI ポリアミドによる濃縮効果の上昇がみられた(図 2)。

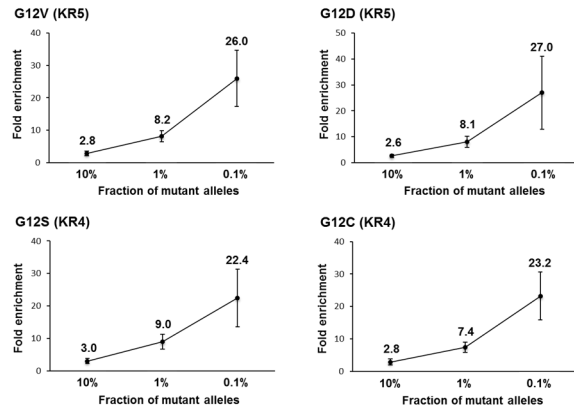


図2. KR4およびKR5によるKRAS変異アレルの濃縮率の評価

(2) 大腸がん患者由来の ctDNA を用いた PI ポリアミドによる変異アレル検出
 臨床応用に向けて実際の大腸がん患者由来 ctDNA を用いて、PI ポリアミドによる変異アレルの検出を実施した。患者背景およびがん組織 KRAS 変異型の比率は、それぞれステージ / / / : 2/2/6/11 および G12C/G12S/G12D/G12V: 3/1/11/6 であった。従って、それぞれの KRAS 変異に対応するそれぞれの PI ポリアミドを使用した。その結果、KRAS 変異アレルの検出感度はステージ 症例では濃縮前・後ともに 81.8% (9/11) であった。一方、ステージ / / の遠隔転移のない早期の症例では濃縮前の検出感度は 10% (1/10) であったが、濃縮後では 80% (8/10) であり、有意に検出感度が向上した (Fisher's exact test: $P < 0.05$) (図 3)。

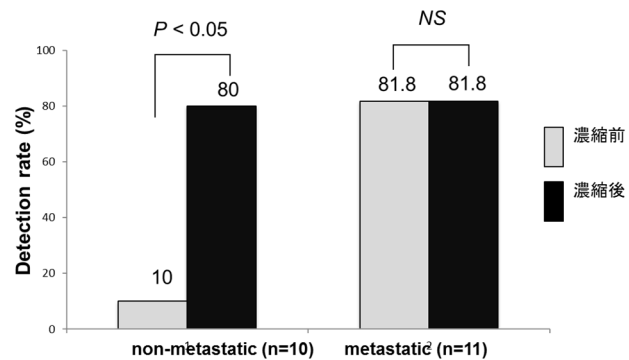


図3. 患者由来ctDNAを用いたPIポリアミドによる濃縮前後のKRAS変異アレル検出率の比較

本研究における従来の ddPCR 法 (PI ポリアミド濃縮前) による検出感度はステージ の大腸がん患者において 81.8% であり、過去の検討報告 (79-92%) と大きな差はなかった。一方、ステージ / / の大腸がんにおける検出感度は、10% (1/10) と低い検出率であった。他の研究グループの検討においてもステージ / / の大腸がんにおける KRAS 変異の検出率は 5.6% (3/54) と報告しており、本研究とほぼ同じ検出率を示していた。このように、ステージ / / の大腸がん患者における KRAS 変異アレル検出は、ステージ の患者サンプルと比べ検出が困難であった。それに対して PI ポリアミドを用いて濃縮を行った結果、ステージ の患者サンプルでの検出率は変化しなかったものの、ステージ / / の大腸がん患者における KRAS 変異アレル検出率が 10% (1/10) から 80% (8/10) と有意に向上した。KRAS 変異スパイクサンプルを用いた検討において、変異アレルの存在比が低いほど、その検出感度が上昇する傾向が確認されており (図 3)、患者血清においても変異アレルの存在比率がステージ よりも低いステージ / / の症例において PI ポリアミドによる濃縮が有効であったことが推測された。本研究で検討した PI ポリアミドを用いることで、特にステージ / / の大腸がん患者の血液中 KRAS 変異アレルの検出感度が向上することが確認された。今後は早期がんの発見や再発評価の指標として臨床応用を検討するとともに、組織検体と ctDNA を用いた KRAS 変異の測定に関して高い一致率が報告されていることから、本法を用いて大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測としての新たなコンパニオン診断薬として検討する価値があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Munemoto Y, Kanda M, Oba K, Kim HM, Takemoto H, Denda T, Nagata N, Takano N, Fukunaga M, Kataoka M, Tokunaga Y, Sakamoto J, Mishima H.	4. 巻 81
2. 論文標題 A phase II trial to evaluate the efficacy of panitumumab combined with fluorouracil-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer: the PF trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 829-838
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-018-3556-1.	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 suchihasi K, Ito M, Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, Yamazaki K, Esaki T, Makiyama A, Denda T, Satake H, Suto T, Sugimoto N, Katsumata K, Ishikawa T, Kashiwada T, Oki E, Komatsu Y, Okuyama H, Sakai D, Ueno H, Tamura T, Yamashita K, Kishimoto J, Shimada Y, Baba E	4. 巻 17
2. 論文標題 Role of Predictive Value of the Modified Glasgow Prognostic Score for Later-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Colorectal Cancer.	6. 最初と最後の頁 687-697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clcc.2018.07.004.	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 Yoshino T, Yamazaki K, Shinozaki E, Komatsu Y, Nishina T, Baba H, Tsuji A, Tsuji Y, Yamaguchi K, Sugimoto N, Denda T, Muro K, Takayama T, Esaki T, Hamamoto Y, Moriwaki T, Shimada Y, Goto M, Nakayama N, Fujii H, Tanase T, Ohtsu A	4. 巻 17
2. 論文標題 Relationship Between Thymidine Kinase 1 Expression and Trifluridine/Tipiracil Therapy in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Colorectal Cancer.	6. 最初と最後の頁 719-732
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clcc.2018.07.009.	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 Sunakawa Y, Mogushi K, Lenz HJ, Zhang W, Tsuji A, Takahashi T, Denda T, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Segawa Y, Tanioka H, Negoro Y, Moran M, Astrow SH, Hsiang J, Stephens C, Fujii M, Ichikawa W.	4. 巻 17
2. 論文標題 Tumor Sidedness and Enriched Gene Groups for Efficacy of First-line Cetuximab Treatment in Metastatic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther.	6. 最初と最後の頁 2788-2795
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1535-7163.MCT-18-0694.	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 Taniguchi H, Okamoto W, Muro K, Akagi K, Hara H, Nishina T, Kajiwara T, Denda T, Hironaka S, Kudo T, Satoh T, Yamanaka T, Abe Y, Fukushima Y, Yoshino T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinical Validation of Newly Developed Multiplex Kit Using Luminex xMAP Technology for Detecting Simultaneous RAS and BRAF Mutations in Colorectal Cancer: Results of the RASKET-B Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neoplasia.	6. 最初と最後の頁 1219-1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2018.10.004.	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 Fujita Y, Taguri M, Yamazaki K, Tsurutani J, Sakai K, Tsushima T, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Tsuji Y, Murata K, Taira K, Denda T, Moriwaki T, Funai S, Nakajima TE, Muro K, Tsuji A, Yoshida M, Suyama K, Kurimoto T, Sugimoto N, Baba E, Seki N, Sato M, Shimura T, Boku N, Hyodo I, Yamanaka T, Nishio K.	4. 巻 24
2. 論文標題 aCGH Analysis of Predictive Biomarkers for Response to Bevacizumab plus Oxaliplatin- or Irinotecan-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncologist.	6. 最初と最後の頁 327-337.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0119.	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 Denda T, Sakai D, Hamaguchi T, Sugimoto N, Ura T, Yamazaki K, Fujii H, Kajiwara T, Nakajima TE, Takahashi S, Otsu S, Komatsu Y, Nagashima F, Moriwaki T, Esaki T, Sato T, Itabashi M, Oki E, Sasaki T, Sunaga Y, Ziti-Ljajic S, Brillac C, Yoshino T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Phase II trial of aflibercept with FOLFIRI as a second-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1032-1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13943.	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 Munemoto Y, Kanda M, Oba K, Kim HM, Takemoto H, Denda T, Nagata N, Takano N, Fukunaga M, Kataoka M, Tokunaga Y, Sakamoto J, Mishima H.	4. 巻 81
2. 論文標題 A phase II trial to evaluate the efficacy of panitumumab combined with fluorouracil-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer: the PF trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 829-838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3556-1.	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 Arai H, Miyakawa K, Denda T, Mizukami T, Horie Y, Izawa N, Hirakawa M, Ogura T, Tsuda T, Sunakawa Y, Nakajima TE.	4. 巻 8
2. 論文標題 Early morphological change for predicting outcome in metastatic colorectal cancer after regorafenib.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 110530-110539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22807.	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 Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Gravalos C, Benavides M, Longo-Munoz F, Portales F, Ciardiello F, Siena S, Yamaguchi K, Muro K, Denda T, Tsuji Y, Makris L, Loehrer P, Lenz HJ, Ohtsu A; RECURSE Study Group.	4. 巻 90
2. 論文標題 The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Cancer.	6. 最初と最後の頁 63-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2017.10.009.	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 Sunakawa Y, Tsuji A, Denda T, Segawa Y, Negoro Y, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Tanioka H, Takagane A, Tani S, Yamaguchi T, Watanabe T, Takeuchi M, Fujii M, Ichikawa W.	4. 巻 12
2. 論文標題 CEA Response and Depth of Response (DpR) to Predict Clinical Outcomes of First-Line Cetuximab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Target Oncol.	6. 最初と最後の頁 787-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s11523-017-0527-0.	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 Arai H, Hironaka S, Minashi K, Denda T, Shimokawa M, Yamaguchi T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Cumulative incidence, risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Japanese patients with advanced gastric cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 942-948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/jjco/hyx107.	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 Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, Yamazaki K, Esaki T, Makiyama C, Denda T, Satake H, Suto T, Sugimoto N, Enomoto M, Ishikawa T, Kashiwada T, Sugiyama M, Komatsu Y, Okuyama H, Baba E, Sakai D, Watanabe T, Tamura T, Yamashita K, Goshō M, Shimada Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncologist.	6. 最初と最後の頁 7-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2017-0275.	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 Li J, Xu R, Xu J, Denda T, Ikejiri K, Shen L, Toh Y, Shimada K, Kato T, Sakai K, Yamamoto M, Mishima H, Wang J, Baba H.	4. 巻 108
2. 論文標題 Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Regimen of 1 week on, 1 week off.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2045-2051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13335.	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 Sunakawa Y, Yang D, Moran M, Astrow SH, Tsuji A, Stephens C, Zhang W, Cao S, Takahashi T, Denda T, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Segawa Y, Masuishi T, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T, Ichikawa W, Lenz HJ.	4. 巻 17
2. 論文標題 Combined assessment of EGFR-related molecules to predict outcome of 1st-line cetuximab-containing chemotherapy for metastatic colorectal cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Biol Ther.	6. 最初と最後の頁 751-759
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 Tsuji A, Sunakawa Y, Ichikawa W, Nakamura M, Kochi M, Denda T, Yamaguchi T, Shimada K, Takagane A, Tani S, Kotaka M, Kuramochi H, Furushima K, Koike J, Yonemura Y, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Early Tumor Shrinkage and Depth of Response as Predictors of Favorable Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with FOLFOX Plus Cetuximab (JACCRO CC-05).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Target Oncol.	6. 最初と最後の頁 799-806
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 Nishi T, Hamamoto Y, Nagase M, Denda T, Yamaguchi K, Amagai K, Miyata Y, Yamanaka Y, Yanai K, Ishikawa T, Kuroki Y, Fujii H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Phase II trial of panitumumab with irinotecan as salvage therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer (TOPIC study).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 4049-4054
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 Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K.	4. 巻 107
2. 論文標題 Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1843-1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13098.	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 Denda T, Kanda M, Morita Y, Kim HM, Kashiwada T, Matsuda C, Fujieda S, Nakata K, Murotani K, Oba K, Sakamoto J, Mishima H.	4. 巻 78
2. 論文標題 Pharmacokinetic dose adjustment of 5-FU in modified FOLFOX7 plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in Japanese patients: a-JUST phase II clinical trial.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1253-1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384047.2016.1178426.	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 Sunakawa Y, Ichikawa W, Tsuji A, Denda T, Segawa Y, Negoro Y, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Tanioka H, Takagane A, Tani S, Yamaguchi T, Watanabe T, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T.	4. 巻 S1533-0028
2. 論文標題 Prognostic Impact of Primary Tumor Location on Clinical Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab Plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy: A Subgroup Analysis of the JACCRO CC-05/06 Trials.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Colorectal Cancer.	6. 最初と最後の頁 30204-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2016.09.010	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北川善康, 傳田忠道, 山口武人
2. 発表標題 PIポリアミドを用いた高感度ctDNA検出技術の開発と臨床応用の検討
3. 学会等名 消化器病学会・消化器内視鏡学会・消化器外科学会・消化器がん検診学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川善康, 奥村和弘, 鈴木拓人, 渡部隆義, 早田浩明, 傳田忠道, 永瀬浩喜, 山口武人
2. 発表標題 血中微量二本鎖核酸分子を標的とした PI ポリアミドを用いたがん遺伝子変異同定法の開発と臨床応用の検討
3. 学会等名 日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川善康, 奥村和弘, 鈴木拓人, 渡部隆義, 早田浩明, 傳田忠道, 永瀬浩喜, 山口武人
2. 発表標題 血中微量二本鎖核酸分子を標的とした PI ポリアミドを用いたがん遺伝子変異同定法の開発と臨床応用の検討
3. 学会等名 第26回日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 砂川 優, 辻 晃仁, 傳田忠道, 嶋田 顕, 東風 貢, 中村 将人, 小高 雅人, 畝川 芳彦, 谷岡 洋亮, 根来 裕二, 山口 達郎, 竹内 正弘, 藤井 雅志, 市川 度, 中島 聰總
2. 発表標題 RAS野生型大腸癌における原発部位とcetuximab併用療法の予後との相関: JACCRO CC-05/06
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 谷岡 洋亮, 辻 晃仁, 東風 貢, 高橋 孝夫, 傳田忠道, 小川 雅彰, 渡邊 貴紀, 金 浩敏, 嶋田 顕:
2. 発表標題 Cetuximab併用療法耐性大腸癌に対するS-1/CPT-11/bevacizumabの第 相試験
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 傳田忠道, 室圭, 板橋道朗, 大橋靖雄, 杉原健一
2. 発表標題 切除不能な大腸癌症例におけるセツキシマブを含む一次治療の観察研究 (CORAL)
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	奥村 和弘 (OKUMURA Kazuhiro) (80584680)	千葉県がんセンター(研究所)・がんゲノムセンター 実験 動物研究部・研究員 (82504)	

6. 研究組織（つづき）

	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	渡部 隆義 (WTANABE Takayoshi) (60526060)	千葉県がんセンター（研究所）・がん研究開発グループ・研究員 (82504)	
研究 分担者	永瀬 浩喜 (NAGASE Hiroki) (90322073)	千葉県がんセンター（研究所）・がん遺伝創薬研究室・研究所長 (82504)	
研究 協力者	北川 善康 (KITAGAWA Yoshiyasu) (10838577)	千葉県がんセンター（研究所）・内視鏡科・医長 (82504)	
研究 協力者	早田 浩明 (SOUDA Hiroaki) (90261940)	千葉県がんセンター（研究所）・消化器外科・主任医長 (82504)	
研究 協力者	山口 武人 (YAMAGUCHI Taketo) (00241969)	千葉県がんセンター（研究所）・消化器内科・病院長 (82504)	