

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2021

課題番号：16K10520

研究課題名(和文) RaIAとNY-ESO-1を標的とした食道癌血清抗体モニタリングに関する研究

研究課題名(英文) The Monitoring Study on Esophageal Cancer by Serum Autoantibody Targeting RaIA and/or NY-ESO-1

研究代表者

島田 英昭 (SHIMADA, Hideaki)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：20292691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：RaIA・NY-ESO-1抗原から精製した標的ペプチドを用いた血清抗体検出ELISAキットを作成した。すでに実用化しているp53抗体検査系を併用して、食道癌症例における治療経過と血清SEREX抗体価の変化を解析した。3種類の自己抗体を併用した場合の陽性症例における臨床病理学的意義について解析した。3種の自己抗体は、ステージI/IIの段階から比較的陽性率が高い傾向を示し、お互いに重複することが少ないことから併用することで陽性率が大幅に上昇した。抗体陽性症例では予後不良の傾向があったが有意差はなかった。p53抗体検出系については、複数のペプチド抗原を用いたより特異度の高い新たな検出系を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

保険収載されている食道癌の血液腫瘍マーカー(CEA、SCC抗原、p53抗体)は、3種を併用しても進行癌の40%、早期癌の80%では3種すべてが陰性(triple negative)である。このため3種全てが陰性の症例では、治療効果判定や再発診断を頻繁な画像検査が必要となる。本研究では、自己抗体検査法として実用化されていない分子標的としてRaIAならびにNY-ESO-1を同時標的とした新たな検査システムを構築し、比較的早期の段階から陽性率が高い検査系を確立することができた。この検査系を実用化することで、今後食道癌の早期診断や再発の早期診断が可能となる可能性があり、社会的意義が大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：One of the most immunogenic epitopes was selected from the RaIA antigen and NY-ESO-1 antigen to develop ELISA kit for detecting serum antibody. We analyzed perioperative changes of serum autoantibody titers in esophageal cancer. We analyzed the clinical pathological significance of the autoantibodies, such as the positive rate, the risk of recurrence in positive and negative cases, and the effect on long-term survival. All three autoantibodies tend to have a relatively high positive rate even in the stage I / II stage. Since they rarely overlap with each other, the positive rate tends to increase significantly when used in combination. In relation to prognosis, antibody-positive cases tended to have a poorer prognosis, but the difference was not significant. Regarding the p53 antibody detection kit, we developed a new system using multiple peptide antigens to improve specificity. It was found that the specificity tended to be higher than that of the conventional system.

研究分野：消化器外科学

キーワード：SEREX RaIA NY-ESO-1 p53 食道癌 血清抗体 腫瘍マーカー

1. 研究開始当初の背景

- 食道癌の既存の血液腫瘍マーカーである CEA と SCC 抗原は癌細胞から分泌される微量物質を検出するため早期癌診断は理論的に困難であり、微少残存腫瘍診断や再発モニタリングでの有用性も低い。一方、我々が開発して 2007 年に保険収載された血清 p53 抗体検査は、抗原抗体反応を応用しているため微量癌細胞の p53 分子異常でも簡単に検出でき分子生物学的特徴も反映する血液バイオマーカーとして実臨床での有用性が明らかとなった(*Esophagus 2012*)。血清 p53 抗体検査(*Cancer 2003*)は、微量の癌抗原に対する抗体反応を利用した血液検査法であり、早期診断や早期の再発診断に有用であった。この検査法は p53 分子異常を反映し(*Surgery 2003*)、微少残存腫瘍を検出できるため食道癌術後モニタリングにも有用であった(*W J Surgery 2009*)。
- RalA は、ras 活性化に伴う発癌プロセスを抑制する一種の癌抑制遺伝子であり、p53 分子と同様に癌抗原であると同時に癌抑制遺伝子であるユニークな分子であるが食道扁平上皮癌に関する報告はない。また、NY-ESO-1 自己抗体に関する論文も我々の論文(*J Gastroenterology 2015*)を含めて 4 編に過ぎず p53 や RalA との関連性を解析した報告はない。
- 我々は血清 IgG 抗体を用いた癌特異抗原同定法である Serological identification of antigens by recombinant cDNA expression libraries(SEREX)法により種々の固形癌診断に有用な血清 SEREX 抗体を多数同定している(*Int J Cancer 2004, Int J Oncology 2005, Cancer Sci. 2006, Int J Oncology 2007, BMC Cancer 2009, Proteome Sci. 2011*)。既存の分泌型血液マーカーでは、陽性症例が互いに重複する傾向があるのに比較して、これらの血清抗体は陽性症例が互いに重複することが少ないため複数の標的抗原を併用することで陽性率を飛躍的に上昇させることができることを報告してきた(*Esophagus 2012, 2015*)。

2. 研究の目的

- 保険収載されている食道癌の血液腫瘍マーカー(CEA、SCC 抗原、p53 抗体)は、3 種を併用しても進行癌の 40%、早期癌の 80%では 3 種すべてが陰性(triple negative)である。このため 3 種全てが陰性の症例では、治療効果判定や再発診断を画像検査に依存するため頻繁な画像検査が必要である。
- そこで本研究では、自己抗体検査法として実用化されていない分子標的として RalA ならびに NY-ESO-1 を同時標的とした新たな検査システムを構築して、早期診断・再発診断・治療効果判定を容易にする手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

- RalA, NY-ESO-1 cDNA の塩基配列をアミノ酸配列に変換し、MHCpred ウェブサイト(<http://www.jenner.ac.uk/MHCpred/>)を用いてクラス II 抗原部位を検索し、その領域を含むペプチドを人工合成する。アミノ末端にビオチンを付加しておき、予めアビジンを固相化したプレートを用いて合成ペプチドを特異的に結合させ、洗浄後に血清抗体と反応させ、ペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 抗体を用いて血清抗体レベルを測定した。

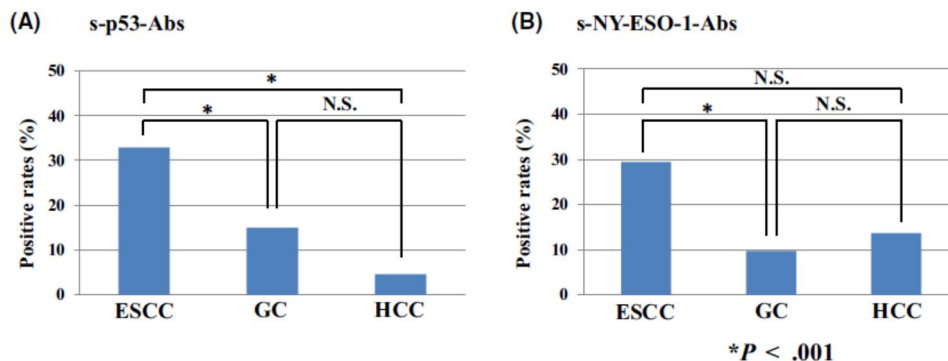
- 健常者血清に比べ患者血清の抗体レベルが有意に高いペプチドを選択する。解析する患者血清は東邦大学医学部倫理委員会承認の臨床研究として、東邦大学にて加療した治療前後の食道癌患者から文書により本人の了解を得て治療開始前にサンプリングした血液を解析に用いた。
- 血清RaIA, NY-ESO-1, p53抗体の存在の有無と深達度、リンパ節転移、遠隔臓器転移との相関関係を検討した。また、再発時期、予後との相関関係を検討した。

4. 研究成果

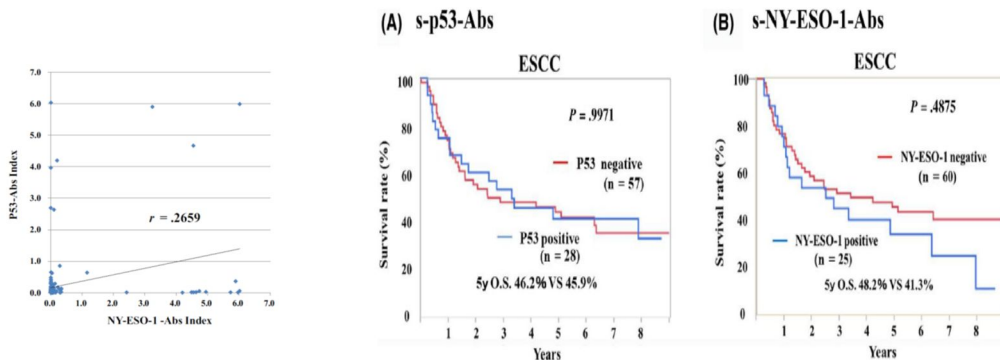
- 平成28年度は、RaIA, NY-ESO-1各抗原1種類を標的とした血清抗体検出用ELISAキットの性能試験を行い、パイロット研究として無作為抽出した保管検体100症例を用いた。免疫染色のために切除標本90症例から組織アレイを作成した。
- 平成29年度は、複数の抗原を標的とする測定系を開発し、RaIAならびにNYESO-1免疫染色の条件設定を行った。切除手術前後、化学療法前後の血清SEREX抗体価モニタリングの意義を検討した。
- 平成30年度ならびに令和元年（平成31年）度は、3種類の抗原を同時標的とした場合の相加効果を検討した。血清RaIA, NY-ESO-1, p53抗体価を独自開発した血清抗体検出ELISAキットにて検討した。
- 令和2年度は、引き続き症例数を増やしてステージ別陽性率、5年生存率、治療効果との関連性などを解析した。p53抗体検出系についても、特異度を改善する目的で複数のペプチド抗原を用いた検出系を新たに開発し、従来の抗体検出系と比較検討した。
- 令和3年度には、この検出系については、研究用試薬として実用化段階となっている。また、これらの研究成果はAnnals of Gastroenterological Surgeryに掲載された。この論文では、当初目的であった食道癌以外にも胃癌、肝臓癌における自己抗体検査の有用性についても検証した。具体的な研究データは以下の通りである。

● Ann Gastroenterol Surgery 2020

- 合計85例の食道扁平上皮癌患者において血清p53抗体および血清NY-ESO-1自己抗体と臨床病理学的意義・予後への影響を評価した。またがんゲノムアトラスに基づく遺伝子発現の予後への影響についても検討した。結果：血清p53抗体陽性率はESCCで32.9%であり、血清NY-ESO-1自己抗体陽性率は29.4%であった。この対象群においては、臨床病理学的因子あるいは予後への影響は明確ではなかった。

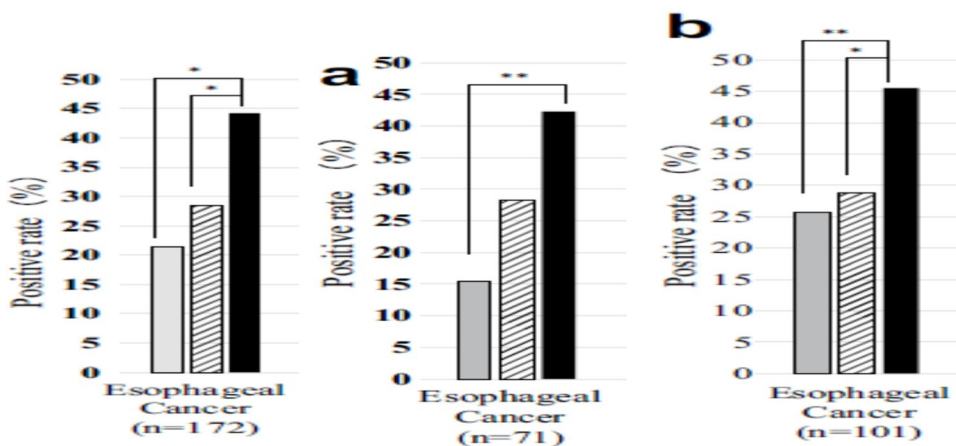


- 血清p53抗体と血清NY-ESO-1自己抗体の抗体価の相関関係は明確ではなかった。したがって、両者を併用することで陽性率が上昇すると思われた。
- 血清p53抗体と予後との関連性は乏しいと思われた。血清NY-ESO-1自己抗体については抗体陽性症例で予後不良の傾向を認めたが有意差はなかった。



- International journal of Clinical Oncology 2021
- 次に合計 172 例の食道癌症例においてp53抗体とRALA抗体を同時に測定した。両者は補完的であり、併用することで大幅に陽性率が上昇した。(a)Stage I/IIあるいは(b)stage III/IVの各群においてもほぼ同様の傾向であった。

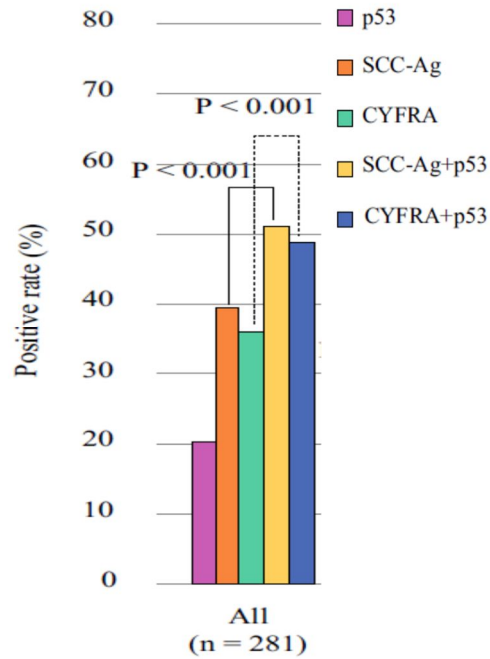
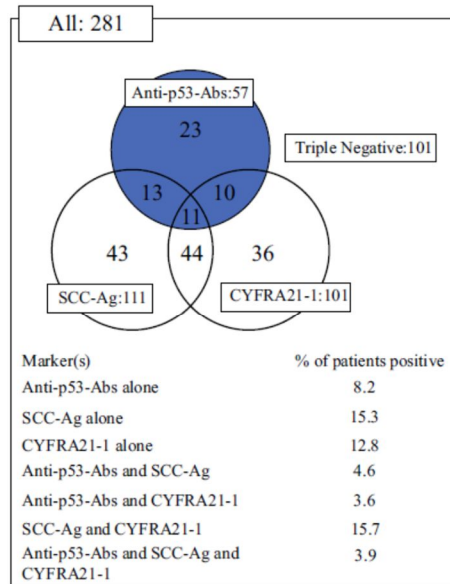
□ RalA
 ▨ p53
 ■ RalA + p53



- p53抗体とRALA抗体は、お互いにほぼ完全に独立しており、相関関係はなかった。逆に逆相関の関係性が示唆されており、両者を併用することのメリットが大きいことが明らかとなった。

- Annals of Surgical Oncology 2020
- p53抗体解析ELISAについて従来の方法では、p53分子の全長を標的抗原としているため、偽陽性率が高い傾向が課題であった。そこで、本研究の一環として、p53抗体が特異的に結合するペプチド配列のみを標的抗原とする新しい検査系を考案した。合計281例の食道癌症例について従来の検査系と新たに開発した検査系との相関関係を解析した。陽性率は20%であった。
- SCC抗原あるいはCYFRA21-1との併用による陽性率をみると三者はお互いに相補的であり、重複が少ないことから、併用することで大幅に陽性率が上昇することが分かった。特にp53抗体との併用が有用であり、p53+SCCあるいはp53+CYFRAによって、陽性

率は50%前後まで上昇することがわかった。



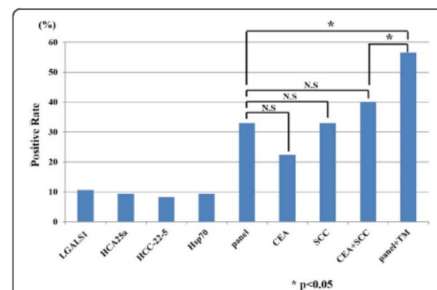
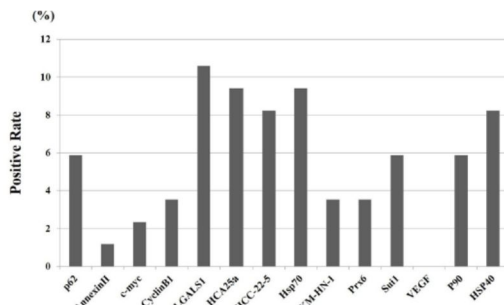
- 今回新たに開発した検査系において設定した基準値においては、感度は20.1%であり、特異度は98.2%と良好であった。

Assay results in esophageal cancer

	Patients (n = 288)	Controls (n = 342)	Total (n = 630)
Positive for anti-p53-Abs (n)	58	6	64
Negative for anti-p53-Abs (n)	230	336	566
Sensitivity [% (95% CI)]	20.1 (15.7–25.2)		
Specificity [% (95% CI)]	98.2 (96.2–99.4)		

● **BMC Cancer 2020**

- P53, RALA, NYESO-1以外の食道癌自己抗体についてもさらに解析を進めた。LGALS1, HCA25a, HCC-22-5, and HSP70の4種類では陽性率が10%以上であった。



- これら単独で10%以上の陽性率の抗体を複数組み合わせることで30%以上の陽性率となり、さらに既存のSCCあるいはCYFRA21-1と併用することで50%以上の陽性率となることが明らかとなった。

【本研究全体の結語】

- 当初計画に基づき食道癌におけるp53, RALA, NYESO-1抗体の同時解析を行うことで複数の自己抗体を併用する新しい検査系の可能性を立証することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Hoshino Isamu, Nabeya Yoshihiro, Takiguchi Nobuhiro, Gunji Hisashi, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Shiratori Fumiaki, Yajima Satoshi, Okada Rei, Shimada Hideaki	4. 巻 4
2. 論文標題 Prognostic impact of p53 and/or NY ESO 1 autoantibody induction in patients with gastroenterological cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 275 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12325	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 Okada Rei, Otsuka Yuichiro, Wakabayashi Taiga, Shinoda Masahiro, Aoki Takeshi, Murakami Masahiko, Arizumi Shunichi, Yamamoto Masakazu, Aramaki Osamu, Takayama Tadatoshi, Wakiyama Shigeki, Yanaga Katsuhiko, Amikura Katsumi, Kaneko Hironori, Shimada Hideaki	4. 巻 147
2. 論文標題 Six autoantibodies as potential serum biomarkers of hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2578 ~ 2586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33165	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 Hoshino Isamu, Nabeya Yoshihiro, Takiguchi Nobuhiro, Gunji Hisashi, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Kuwajima Akiko, Shiratori Fumiaki, Okada Rei, Shimada Hideaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Inducing Multiple Antibodies to Treat Squamous Cell Esophageal Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC cancer	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) 10.21203/rs.3.rs-18685/v1	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 Nanami Tatsuki, Hoshino Isamu, Ito Masaaki, Yajima Satoshi, Oshima Yoko, Suzuki Takashi, Shiratori Fumiaki, Nabeya Yoshihiro, Funahashi Kimihiko, Shimada Hideaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Prevalence of autoantibodies against Ras-like GTPases, RalA, in patients with gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	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) 10.3892/mco.2020.2098	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 Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Akihiko Okamura, Naoya Yoshida, Yusuke Taniyama, Kentaro Murakami, Yu Ohkura, Yasuaki Nakajima, Koichi Yagi, Takashi Fukuda, Ryo Ogawa, Isamu Hoshino, Chikara Kunisaki, Kosuke Narumiya, Yasuhiro Tsubosa, Kazuhiko Yamada, Hideaki Shimada	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical impact of preoperative serum p53 antibody titers in 1487 patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma: a multi-institutional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 65 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-020-00761-6	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 Sumazaki Makoto, Kaneko Kaichi, Ito Masaaki, Oshima Yoko, Saito Fumi, Ogata Hideaki, Shibuya Kazutoshi, Shimada Hideaki	4. 巻 21
2. 論文標題 A Case of Dermatomyositis Along with Esophageal Cancer and Screening of Serum Transcriptional Intermediary Factor 1 Gamma Antibodies in Various Cancer Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	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) 10.12659/AJCR.922004	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 Hoshino Isamu, Nabeya Yoshihiro, Takiguchi Nobuhiro, Gunji Hisashi, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Shiratori Fumiaki, Yajima Satoshi, Okada Rei, Shimada Hideaki	4. 巻 110
2. 論文標題 Prognostic impact of p53 and/or NY-ESO-1 autoantibody induction in patients with gastroenterological cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 2004-2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12325	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 Kobayashi Sohei, Hiwasa Takaki, Ishige Takayuki, Rahmutulla Bahityar, Kano Masayuki, Hoshino Tyuji, Minamoto Toshinari, Shimada Hideaki, Nomura Fumio, Matsubara Hisahiro, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 110
2. 論文標題 Anti FIR exon2, a splicing variant form of PUF 60, autoantibody is detected in the sera of esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2004-2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14024	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 Okada R, Hoshino I, Nabeya Y, Yokoi S, Kuwajima A, Tagawa M, Matsushita K, Otsuka Y, Shimada H	4. 巻 5
2. 論文標題 Diagnostic and prognostic impacts of six autoantibodies against multiple tumor-associated antigens with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toho Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 93-100
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 Shimada Hideaki	4. 巻 2
2. 論文標題 p53 molecular approach to diagnosis and treatment of esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 266 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12179	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 Suzuki Takashi, Yajima Satoshi, Ishioka Nobuki, Nanami Tatsuki, Oshima Yoko, Washizawa Naohiro, Funahashi Kimihiko, Otsuka Seiko, Nemoto Tetsuo, Shimada Hideaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Prognostic significance of high serum p53 antibody titers in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 294 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-018-0629-5	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 Chai Kuan, Ning Xuerao, Nguyen Thao Thi Thanh, Zhong Boya, Morinaga Takao, Li Zhihan, Shingyoji Masato, Tada Yuji, Tatsumi Koichiro, Shimada Hideaki, Hiroshima Kenzo, Yamaguchi Naoto, Tagawa Masatoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Heat shock protein 90 inhibitors augment endogenous wild-type p53 expression but down-regulate the adenovirally-induced expression by inhibiting a proteasome activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 26130 ~ 26143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25452	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 Kobayashi Sohei, Hiwasa Takaki, Arasawa Takahiro, Kagaya Akiko, Ishii Sayaka, Shimada Hideaki, Ito Masaaki, Suzuki Masae, Kano Masayuki, Rahmutulla Bahityar, Kitamura Kouichi, Sawabe Yuji, Shin Hideo, Takiguchi Masaki, Nomura Fumio, Matsubara Hisahiro, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of specific and common diagnostic antibody markers for gastrointestinal cancers by SEREX screening using testis cDNA phage library	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 18559 ~ 18569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24963	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 Kochi Ryosuke, Yajima Satoshi, Nanami Tatsuki, Suzuki Takashi, Oshima Yoko, Tokura Natsuki, Takatsuka Jun, Funahashi Kimihiko, Tochigi Naobumi, Shimada Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Five-year postsurgical monitoring of serum p53 antibody for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 278 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-018-0839-3	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 Okada Rei, Shimada Hideaki, Otsuka Yuichiro, Tsuchiya Masaru, Ishii Jun, Katagiri Toshio, Maeda Tetsuya, Kubota Yoshihisa, Nemoto Tetsuo, Kaneko Hironori	4. 巻 47
2. 論文標題 Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 1492 ~ 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1540-8	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 Hontani Koji, Tsuchikawa Takahiro, Hiwasa Takaki, Nakamura Toru, Ueno Takashi, Kushibiki Toshihiro, Takahashi Mizuna, Inoko Kazuho, Takano Hironobu, Takeuchi Satoshi, Dosaka-Akita Hiroto, Kuwatani Masaki, Sakamoto Naoya, Hatanaka Yutaka, Mitsuhashi Tomoko, Shimada Hideaki, Shichinohe Toshiaki, Hirano Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of novel serum autoantibodies against EID3 in non-functional pancreatic neuroendocrine tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 106206 ~ 106221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22175	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 Okada Rei, Shimada Hideaki, Tagawa Masatoshi, Matsushita Kazuyuki, Otsuka Yuichiro, Kuwajima Akiko, Kaneko Hironori	4. 巻 3
2. 論文標題 Profiling of serum autoantibodies in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toho J Med	6. 最初と最後の頁 84 ~ 92
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 Suzuki Takayuki, Funahashi Kimihiko, Ushigome Mitsunori, Koike Junichi, Nemoto Tetsuo, Shimada Hideaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Diagnostic and Prognostic Impact of Serum p53 Antibody Titration in Colorectal Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toho J Med	6. 最初と最後の頁 107 ~ 115
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 Kubota Yorichika, Ogata Hideaki, Otsuka Seiko, Kuwajima Akiko, Saito Fumi, Shimada Hideaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Presence of Autoantibodies against Ras-like GTPases in Serum in Stage I/II Breast Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toho J Med	6. 最初と最後の頁 125 ~ 130
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 Suzuki T, Shimada H, Nanami T, Oshima Y, Yajima S, Washizawa N, Kaneko H	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic significance of hyperfibrinogenemia in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-016-1087-5.	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 Ak G, Tada Y, Shimada H, Metintas S, Ito M, Hiroshima K, Tagawa M, Metintas M	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Midkine is a potential novel marker for malignant mesothelioma with different prognostic and diagnostic values from mesothelin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC cancer	6. 最初と最後の頁 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-017-3209-5.	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 該当する

1. 著者名 Hoshino I, Nagata M, Takiguchi N, Nabeya Y, Ikeda A, Yokoi S, Kuwajima A, Tagawa M, Matsushita K, Yajima S†, Shimada H	4. 巻 108(3)
2. 論文標題 Panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 308-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13158.	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 Suzuki T, Shimada H, Ushigome M, Koike J, Funahashi K, Nemoto T, Kaneko H	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 Three-year monitoring of serum p53 antibody during chemotherapy and surgery for stage IV rectal cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 55-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-016-0633-z	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 Nanami T, Shimada H*, Yajima S, Oshima Y, Matsushita K, Nomura F, Nagata M, Tagawa M, Otsuka S, Kuwajima A, Kaneko H	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 Clinical significance of serum autoantibodies against Ras-like GTPases, Ra1A, in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 167-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-015-0510-8	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26件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 島田英昭
2. 発表標題 食道癌におけるNYESO-1 抗体とp53 抗体の予後因子としての意義.
3. 学会等名 第185回日本胸部外科学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井 悠, 鈴木 隆, 酒井隆光, 大嶋陽幸, 谷島 聡, 島田英昭
2. 発表標題 食道扁平上皮癌手術症例における術前術後血清p53抗体の推移と予後の解析.
3. 学会等名 第74回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 隆, 谷島 聡, 岡村明彦, 吉田直矢, 谷山裕亮, 村上 健太郎, 大倉 遊, 中島康晃, 八木浩一, 島田英昭 (日本食道学会多施設研究グループ p53抗体研究)
2. 発表標題 NAC(FP)施行食道癌切除例における血清p53抗体の予後因子としての意義.
3. 学会等名 第74回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤正朗, 谷島 聡, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 名波竜規, 白鳥史明, 船橋公彦, 島田英昭
2. 発表標題 食道癌における血清PD-L1 高値は予後不良因子か?.
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石岡伸規, 鈴木 隆, 谷島 聡, 渡邊雅之, 吉田直矢, 谷山裕亮, 村上健太郎, 大倉 遊, 中島康晃, 八木浩一, 福田 俊, 小川 了, 星野 敢, 國崎主税, 成宮孝祐, 新原正大, 相馬大介, 島田英昭
2. 発表標題 食道癌における治療前血清CYFRA の予後因子としての意義 : p53 抗体多施設共同研究サブグループ解析から.
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 隆, 谷島 聡, 渡邊雅之, 吉田直矢, 谷山裕亮, 村上健太郎, 大倉 遊, 中島康晃, 八木浩一, 福田 俊, 小川 了, 星野 敢, 國崎主税, 成宮孝祐, 新原正大, 相馬大介, 島田英昭(日本食道学会推進研究 : p53 抗体多施設研究グループ)
2. 発表標題 食道癌における治療前血清p53 抗体の予後因子としての意義 . p53 抗体多施設共同研究 .
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 敢, 鍋谷圭宏, 滝口伸浩, 郡司 久, 池田 篤, 早田浩明, 外岡 亨, 島田英昭
2. 発表標題 胃癌における血清NY-ESO-1抗体の予後予測因子としての有用性.
3. 学会等名 第17回日本消化器外科学会大会 (JDDW2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白鳥史明, 伊藤正朗, 谷島 聡, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 名波竜規, 船橋公彦, 島田英昭
2. 発表標題 食道扁平上皮癌における血清ミドカインの検討.
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada H, Nanami T, Yajima S, Oshima Y, Ito M, Suzuki T, Funahashi K, Nabeya Y, Tagawa M, Matsushita K, Hoshino I
2. 発表標題 Presence of serum autoantibodies against Ras-like GTPases, Ra1A, in patients with gastric cancer.
3. 学会等名 13th International Gastric Cancer Congress(IGCC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada H
2. 発表標題 Auto-Antibodies against Tumor Antigens Are Useful Biomarkers in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
3. 学会等名 16th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus(ISDE2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石岡伸規, 鈴木 隆, 谷島 聡, 大島陽幸, 名波竜規, 大塚由一郎, 船橋公彦, 島田英昭
2. 発表標題 食道癌扁平上皮癌における血清SCC 抗原値の基準値と予後との関係について.
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田英昭
2. 発表標題 血清SEREX 抗体を利用した消化器癌診断の工夫.
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田英昭
2. 発表標題 p53・NY-ESO-1に対する自己抗体は食道扁平上皮癌における有用なバイオマーカーである。
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石岡伸規, 伊藤正朗, 白鳥史明, 吉田公彦, 大嶋陽幸, 鈴木 隆, 谷島 聡, 島田英昭, 船橋公彦
2. 発表標題 食道癌患者における血清SIRT3と予後の関連性の検討。
3. 学会等名 第16回日本消化器外科学会大会(JDDW2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishioaka Nobuki, Suzuki Takashi, Nanami Tatsuki, Oshima Yoko, Yajima Satoshi, Funahashi Kimihiko, Kaneko Hironori, Shimada Hideaki
2. 発表標題 Prognostic significance of serum p53 autoantibodies in the patients with pT1N0 esophageal carcinoma.
3. 学会等名 IASGO-CME Advanced Post-Graduate Course in Yokohama 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okada Rei, Shimada Hideaki, Tagawa Masatoshi, Otsuka Yuichiro, Kaneko Hironori
2. 発表標題 A panel of serum autoantibodies in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 IASGO-CME Advanced Post-Graduate Course in Yokohama 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白鳥史明, 島田英昭, 谷島 聡, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 名波竜規, 伊藤正朗, 金子弘真
2. 発表標題 新たに開発したELISA による血清midkine 値測定の食道扁平上皮癌における意義.
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田英昭
2. 発表標題 血清自己抗体による癌診断 ~ p53抗体と新しい自己抗体マーカーについて ~ .
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimada H, Yajima S, Suzuki Takashi, Oshima Y, Nanami T, Shiratori F, Kaneko H
2. 発表標題 Useful serum biomarkers in pretreatment staging of esophageal cancer.
3. 学会等名 The 15th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus(ISDE 2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yajima S, Shimada H, Suzuki Takashi, Nanami T, Oshima Y, Ito M, Nemoto T, Kaneko H
2. 発表標題 Serum p53-antibody positive esophageal Squamous cell carcinoma had a low sensitivity to chemotherapy.
3. 学会等名 The 15th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus(ISDE 2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yajima S, Shimada H, Suzuki Takashi, Nanami T, Oshima Y, Ito M, Nemoto T, Kaneko H
2. 発表標題 Is Tissue Microarray Appropriate to Evaluate NY-ESO-1 Antigen Expression in Patients with Gastric Cancer? -Comparative Study with Serum NY-ESO-1 antibodies-
3. 学会等名 第40回国際外科学会世界総会(ICS Kyoto 2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 谷島 聡, 島田英昭, 伊藤正朗, 白鳥史明, 竹山照明, 鈴木隆, 名波竜規, 大嶋陽幸, 鷺澤尚宏, 根本哲生, 金子弘真
2. 発表標題 胃癌における血清NY-ESO-1 抗体と組織アレイを用いた臨床病理学的検討.
3. 学会等名 第116回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 名波竜規, 島田英昭, 白鳥史明, 松本 悠, 三浦康之, 竹山照明, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 谷島 聡, 鷺澤尚宏, 根本哲生, 金子弘真
2. 発表標題 食道癌・胃癌における新規自己抗体である血清Ra1A 抗体の解析.
3. 学会等名 第116回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 谷島 聡, 鈴木 隆, 白鳥 史明, 酒井 隆光, 名波 竜規, 大嶋 陽幸, 鷺澤 尚宏, 根本 哲生, 島田 英昭, 金子 弘真
2. 発表標題 食道癌術前化学療法症例において血清p53抗体は治療抵抗性と関連するか?
3. 学会等名 第71回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 谷島 聡, 島田英昭, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 名波竜規, 鈴木孝之, 牛込充則, 小池淳一, 船橋公彦, 金子弘真
2. 発表標題 消化管癌における血清p53抗体の有用性と今後の展望.
3. 学会等名 第14回日本消化器外科学会大会 (JDDW2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高地良介, 島田英昭, 酒井隆光, 松本 悠, 長嶋康雄, 名波竜規, 鈴木 隆, 大嶋陽幸, 谷島 聡, 栃木直文, 渋谷和俊, 鷺澤尚宏, 金子弘真
2. 発表標題 血清抗p53抗体が陰性化した食道癌切除例の5年経過.
3. 学会等名 第78回日本臨床外科学会総会
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	日和佐 隆樹 (HIWASA Takaki) (30260251)	千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授 (12501)	
研究分担者	松下 一之 (MATSUSHITA Kazuyuki) (90344994)	千葉大学・医学部附属病院・准教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------