

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32202
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2017～2020
 課題番号：17K10650
 研究課題名(和文) 血中遊離DNAのモニタリングによる疾患プロファイルの構築と個別化治療戦略

研究課題名(英文) Disease profiling and precision medicine by the monitoring of circulating cell free DNA

研究代表者
 宮倉 安幸 (msg, jr)
 自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50306122

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)：(1) デジタルPCRによるリキッドバイオプシー：膵がん患者の血漿検体を収集し、デジタルPCRを用いて血中モニタリングを行い、KRAS循環腫瘍DNAの検出の臨床的意義を検討しました。膵がん患者においては、術後再発の有無にかかわらず予後を反映し、化学療法の治療効果と相関することが明らかとなりました(PLOS ONE 2019)。さらに循環腫瘍DNA(ctDNA) 遺伝子パネルを用いて標的分子を197遺伝子に広げました。

(2) オンチップソーティングシステムを用いてCTCを抽出し、全ゲノム増幅を行い、次世代シーケンサーで解析を行うプラットフォームの構築を進めています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移や治療の過程でKRAS statusを捉える事で、治療のコンビネーションや薬剤の再利用など新たな選択肢が飛躍的に広がります。さらに標的分子を増やすことにより、個人の疾患プロファイルの構築が可能となります。血中モニタリングを行う事でリアルタイムに個人の疾患プロファイルの変化を捉え、治療や予防に応用する新たな個別化医療のアプローチです。個人のゲノムプロファイルを特定し、その標的分子を簡便かつ低侵襲な方法で経時的に追跡する一連の手法は、発癌リスクの特定のみならず、炎症性疾患や成人病といった複雑な要因からなる様々な疾患にも応用が可能です。

研究成果の概要(英文)：(1) The blood-based technology platform tracking circulating tumor DNA (ctDNA), liquid biopsy; We have elucidated the clinical significance of KRAS-mutated ctDNA for pancreatic cancer with respect to its prognostic and predictive potential. Detection of KRAS ctDNA was the only independent prognostic factor regardless of tumor resection. No detection or disappearance of KRAS ctDNA within 6 months of treatment was significantly correlated with therapeutic responses to first-line chemotherapy. Changes in KRAS status provided critical information for the prediction of therapeutic responses (PLOS ONE 2019).

(2) We applied new developed cell sorter system, Onchip sort, to explore genomic profiling of CTC. Genomic profiles derived from tumor tissues and cfDNA and CTC in blood of patients are collected for the use of comprehensive analysis based on the clinical information to verify the advantage of CTC-based monitoring of genomic profiles.

研究分野：消化器外科

キーワード：デジタル PCR 血中モニタリング KRAS 大腸癌 膵癌 EGFR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ゲノムプロファイルの変化

腫瘍の分子生物学的特徴(ゲノムプロファイル)はその進展・転移、治療の過程で変化します。病期の進行に伴い細胞膜表面の受容体が活性化したり、転移先や治療の過程で原発巣とは異なる遺伝子変異が認められます。腫瘍は様々なクローンで構成され、時にそのバランスが変化します。そして治療効果に関わる標的分子を有するクローン構成に変化が起ると治療効果に大きな影響を与えます。

(2) 治療標的分子 *KRAS* 遺伝子の変化

KRAS 遺伝子は、大腸癌の分子標的治療薬(抗 EGFR 抗体)の標的分子で、*KRAS* 野生型が抗 EGFR 抗体の治療対象となります。*KRAS* 遺伝子の変異は腫瘍形成初期に生じ、その後は変化しないと考えられていました。そのため変異検索は化学療法前に一回のみ行われます。ところが自験例を含む最近の報告で、*KRAS* status は治療や転移の過程で異なる事が示されました(図 1,2,5)。抗 EGFR 抗体の感受性は *KRAS* 遺伝子の変異の有無に依存するため、ゲノムプロファイルのモニタリングを行い、*KRAS* status に応じた治療戦略の構築が必要となります。しかし、頻繁な生検や転移巣の検体採取が必要で、煩雑性や過大侵襲といった課題が残り実用的ではありませんでした。

(3) Liquid biopsy による血中モニタリング

その問題を解決したのが血中に遊離した希少な腫瘍細胞や循環遊離核酸を検出する技術「Liquid biopsy」です。生検困難な部位のゲノムプロファイルを血液サンプルで評価できるようになり、利便性が向上し、侵襲が大幅に低下しました。我々は循環遊離核酸として *KRAS* 遺伝子の変異に注目し血中モニタリングを行っています。これまで切除不能膀胱癌あるいは大腸癌のために化学療法を行った患者 60 例の血漿 300 検体を収集し、デジタル PCR を用いて *KRAS* 血中モニタリングを行いました。組織検索では約 40%が変異型で残り 60%が野生型でした。組織変異型の半数以上に血中に変異クローンを認め、その多くは薬剤不応で、治療反応性は不良でした。一方、組織野生型は、治療早期には変異クローンを認めませんでした。治療経過中に 4 例で血中変異クローンを認めました。変異クローンの検出時期に一致して画像判定で薬剤不応と診断されています。血中で変異クローンを認めない症例の多くは薬剤の効果があり、治療反応性は良好でした。治療経過中に血中変異クローンが出現した症例の中で、その後の治療によって再度血中変異クローンが消失した症例が認められました。この症例には抗 EGFR 抗体の再投与が行われ、良好な成績が得られています。また、組織野生型であるのに、治療初期から血中に変異クローンが出現しています。この症例は、肝転移を併発しており、肝転移を切除した際に *KRAS* 変異型であることが明らかとなり、原発巣と転移巣の *KRAS* status の解離が証明されました。

2. 研究の目的

KRAS 血中モニタリングにより薬剤耐性のみならず感受性回復の指標としての意義を検証し、薬剤の再導入の可能性を探ります。さらに原発巣と転移巣の *KRAS* status の解離に注目し、*KRAS* status に基づく新たな治療介入方法(転移巣は切除し原発巣は化学療法など)を検討します。さらに標的分子を広げることで、個人の疾患プロファイルを構築します。その変化をリアルタイムに捉え、医療アプローチとしての臨床応用を目指します。

3. 研究の方法

切除不能膀胱癌および大腸癌を対象として症例を集積します。循環遊離核酸の検出には「デジタル

PCR」を用います。「デジタル PCR」は液滴という疎水溶液で区画化し、微小区画内で遺伝子増幅を行う事で増幅高率を向上させています。さらに増幅産物の結果判定をデジタル化することにより高感度の検出能を実現します。血中KRAS 遺伝子検出の予備実験では0.01%の検出感度(10000 コピー中に存在する1 コピーの変異を検出できる感度)で標的遺伝子を検出できました。すでに切除不能膵癌あるいは大腸癌のために化学療法を行った患者60例の血漿300検体を収集し、デジタルPCRを用いてKRAS 血中モニタリングを行った実績があります。

(1) 薬剤選択の指標

血中モニタリングでゲノムプロファイルの変化を捉えます。血中にKRAS 変異クローンが検出された場合、組織で野生型であっても抗EGFR 抗体の効果は期待できない可能性があります。組織野生型に対する薬剤選択の指標として血中KRAS 変異クローンの臨床的意義を検討します。

(2) 薬剤効果の指標

組織KRAS 野生型

血中KRAS 変異クローンの検出と薬剤耐性の相関を検討します。これまでの我々の検討では、画像的に不応と診断される前にKRAS 変異クローンが血中で検出されており、より鋭敏な指標となる事が期待されます。

組織KRAS 変異型

KRAS 変異クローンの検出を癌の存在診断として利用できないか、また治療効果との相関を検討します。

(3) 薬剤再導入の指標(大腸癌症例)

抗EGFR 抗体で不応となった症例でも、一旦別の薬剤(抗VEGF 抗体)で治療した後に後治療で抗EGFR 抗体を再導入すると、その有効性が回復する事が報告されています。とくにKRAS 血中変異クローンが消失した場合には抗EGFR 抗体の再導入効果が高く、血中モニタリングにより適格症例を絞り込むことでその有効性を検証します。大腸癌のKRAS status は、原発巣と転移巣で10%の解離が認められ、抗EGFR 抗体の感受性に違いが生じています。血中モニタリングにより、転移巣がKRAS 変異型で原発巣がKRAS 野生型と診断された場合、転移巣に外科的介入を行った後に原発巣に対し化学療法を導入するといった新たな治療戦略が考えられます。血中モニタリングによる新たな治療戦略の確立を目指します。

4. 研究成果

(1) デジタルPCR によるリキッドバイオプシー; 膵がん患者の血漿検体を収集し、デジタルPCRを用いて血中モニタリングを行い、KRAS 循環腫瘍DNA の検出の臨床的意義を検討しました。膵がん患者においては、術後再発の有無にかかわらず予後を反映し、化学療法の治療効果と相関することが明らかとなりました(PLOS ONE 2019)。さらに循環腫瘍DNA (ctDNA) 遺伝子パネルを用いて標的分子を197 遺伝子に広げました。

(2) 液滴ソーティングによる塩基配列解析と簡易解析システムのアプリケーション化; オンチップソーティングシステムを用いてCTC を抽出し、全ゲノム増幅を行い、次世代シーケンサーで解析を行うプラットフォームの構築を進めています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Takenami Tsutomu, Tsujinaka Shingo, Takahashi Jun, Tamaki Sawako, Maemoto Ryo, Fukuda Rintaro, Ishikawa Hideki, Kakizawa Nao, Hasegawa Fumi, Kikugawa Rina, Miyakura Yasuyuki, Suzuki Koichi, Tanaka Akira, Rikiyama Toshiaki | 4. 巻 2019 |
| 2. 論文標題 Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine plus Oxaliplatin in the Treatment of Locally Advanced Sigmoid Colon Cancer Invading the Urinary Bladder: A Report of Three Cases | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Case Reports in Surgery | 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) 10.1155/2019/8129358 | 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 Taro Fukui, Koichi Suzuki, Sawako Tamaki, Iku Abe, Yuhei Endo, Hideki Ishikawa, Nao Kakizawa, Fumiaki Watanabe, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Toshiaki Rikiyama | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Temporary loss of consciousness during cetuximab treatment of a patient with metastatic colon cancer: a case report. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Surgical case reports | 6. 最初と最後の頁 145 ~ 145 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-019-0707-5 | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Nao Kakizawa, Koichi Suzuki, Iku Abe, Yuhei Endo, Sawako Tamaki, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Kosuke Ichida, Masaaki Saito, Kazusige Futsuhara, Fumio Konishi, Toshiaki Rikiyama | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 High relative levels of satellite alpha transcripts predict increased risk of bilateral breast cancer and multiple primary cancer in patients with breast cancer and lacking BRCA-related clinical features. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oncology reports | 6. 最初と最後の頁 857 ~ 865 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7182 | 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 Maemoto Ryo, Miyakura Yasuyuki, Tamaki Sawako, Takahashi Jun, Takayama Noriya, Fukuda Rintaro, Ishikawa Hideki, Tsujinaka Shingo, Lefor Alan K, Rikiyama Toshiaki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Intra abdominal desmoid tumor after laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: A case report | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery | 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) 10.1111/ases.12742 | 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 Jun, Miyakura Yasuyuki, Maemoto Ryo, Takayama Noriya, Fukuda Rintaro, Tamaki Sawako, Ishikawa Hideki, Tsujinaka Shingo, Lefor Alan K., Rikiyama Toshiki | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Idiopathic mesenteric phleboscrosis treated with laparoscopic subtotal colectomy: A case report | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery | 6. 最初と最後の頁 223 ~ 226 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12727 | 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 Machida Erika, Miyakura Yasuyuki, Takahashi Jun, Tamaki Sawako, Ishikawa Hideki, Hasegawa Fumi, Kikugawa Rina, Tsujinaka Shingo, Lefor Alan Kawarai, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Bevacizumab is associated with delayed anastomotic leak after low anterior resection with preoperative radiotherapy for rectal cancer: a case report | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Surgical 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) 10.1186/s40792-019-0573-1 | 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 Yuji Takayama, Koichi Suzuki, Yuta Muto, Kosuke Ichida, Taro Fukui, Nao Kakizawa, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS status in patients with metastatic colorectal | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 24398 ~ 24413 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25309 | 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 Alonso Sergio, Suzuki Koichi, Yamamoto Fumiichiro, Perucho Manuel | 4. 巻 1766 |
| 2. 論文標題 Methylation-Sensitive Amplification Length Polymorphism (MS-AFLP) Microarrays for Epigenetic Analysis of Human Genomes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Methods in molecular biology | 6. 最初と最後の頁 137 ~ 156 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7768-0_8 | 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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Ishikawa Hideki, Muto Yuta, Kato Takaharu, Saito Masaaki, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Ohmori Tsukasa, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Overexpression of satellite alpha transcripts leads to chromosomal instability via segregation errors at specific chromosomes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Oncology | 6. 最初と最後の頁 1685 ~ 1693 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4321 | 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 Yuji Takayama, Koichi Suzuki, Yuta Muto, Kosuke Ichida, Taro Fukui, Nao Kakizawa, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS status in patients with metastatic colorectal | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 24398 ~ 24413 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25309 | 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 Alonso Sergio, Suzuki Koichi, Yamamoto Fumiichiro, Perucho Manuel | 4. 巻 1766 |
| 2. 論文標題 Methylation-Sensitive Amplification Length Polymorphism (MS-AFLP) Microarrays for Epigenetic Analysis of Human Genomes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Methods in molecular biology | 6. 最初と最後の頁 137 ~ 156 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7768-0_8 | 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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Watanabe Fumiaki, Ishikawa Hideki, Muto Yuta, Kato Takaharu, Saito Masaaki, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Ohmori Tsukasa, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Overexpression of satellite alpha transcripts leads to chromosomal instability via segregation errors at specific chromosomes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Oncology | 6. 最初と最後の頁 1685 ~ 1693 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4321 | 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 Kakizawa Nao, Noda Hiroshi, Watanabe Fumiaki, Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 A High Abdominal Aortic Calcification Score on CT is a Risk Factor for Postoperative Pancreatic Fistula in Elderly Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 1129 ~ 1137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-017-4240-z | 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 Kaneda Yuji, Noda Hiroshi, Endo Yuhei, Kakizawa Nao, Ichida Kosuke, Watanabe Fumiaki, Kato Takaharu, Miyakura Yasuyuki, Suzuki Koichi, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 En bloc pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy for locally advanced right-sided colon cancer | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology | 6. 最初と最後の頁 372 ~ 372 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v9.i9.372 | 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 Ichida Kosuke, Suzuki Koichi, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Muto Yuta, Kato Takaharu, Hasegawa Fumi, Watanabe Fumiaki, Kaneda Yuji, Kikugawa Rina, Saito Masaaki, Tsujinaka Shingo, Futsuhara Kazushige, Miyakura Yasuyuki, Noda Hiroshi, Kiyozaki Hirokazu, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Significance of the Difference in the Size of Liver Tumors in the Management of Patients with Colorectal Liver Metastases | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Molecular and Genetic Medicine | 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) 10.4172/1747-0862.1000254 | 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 Koichi, Muto Yuta, Ichida Kosuke, Fukui Taro, Takayama Yuji, Kakizawa Nao, Kato Takaharu, Hasegawa Fumi, Watanabe Fumiaki, Kaneda Yuji, Kikukawa Rina, Saito Masaaki, Tsujinaka Shingo, Futsuhara Kazushige, Takata Osamu, Noda Hiroshi, Miyakura Yasuyuki, Kiyozaki Hirokazu, Konishi Fumio, Rikiyama Toshiki | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Morphological response contributes to patient selection for rescue liver resection in chemotherapy patients with initially un-resectable colorectal liver metastasis | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Letters | 6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1499 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6338 | 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38件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nao Kakizawa, Koichi Suzuki, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Rina Kikugawa, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Toshiki Rikiyama |
| 2. 発表標題 Significance of monitoring plasma vascular endothelial growth factor signals during treatment of colorectal cancer patients. |
| 3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumiaki Watanabe, Koichi Suzuki, Yuhei Endo, Hideki Ishikawa, Nao Kakizawa, Hiroshi Noda, Toshiki Rikiyama |
| 2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRAS in tissue and plasma of pancreatic cancer patients. |
| 3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 兼光梨奈、笠原尚哉、相澤栄俊、遠藤裕平、加藤高晴、野田弘志、鈴木浩一、山田茂樹、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 上行結腸癌術後異時性孤発性胃壁転移の1例 |
| 3. 学会等名 日本消化器病学会関東支部第54回例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 野田弘志、渡部文昭、加藤高晴、笠原尚哉、遠藤裕平、相澤栄俊、辻仲真康、宮倉安幸、鈴木浩一、力山敏樹： |
| 2. 発表標題 多臓器浸潤局所進行右側結腸癌に対する右半結腸切除+臍頭十二指腸切除の適応と治療成績の検討 |
| 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 福井太郎、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、笠原尚哉、加藤高晴、齊藤正昭、辻仲眞康、宮倉安幸、清_浩一、鈴木浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵頭十二指腸切除術における乳糜_の発生状況と周術期危険因子の解析 |
| 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 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASクローンモニタリングの有用性 |
| 3. 学会等名 第36回日本胆膵病態・生理研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齊藤正昭、鈴木浩一、市田晃佑、阿部 郁、遠藤裕平、田巻佐和子、石川英樹、柿澤奈緒、渡部文昭、蓬原一茂、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 反復配列におけるエピジェネティック異常をバイオマーカーとしたfield defectの評価 |
| 3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木浩一、石川英樹、柿澤奈緒、渡部文昭、阿部 郁、遠藤裕平、田巻佐和子、齊藤正昭、辻仲眞康、蓬原一茂、宮倉安幸、野田弘志、清_浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 ctDNA Gene Panelによる標的分子の同定とDigital PCRによる血液モニタリング |
| 3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASクローンモニタリングの有用性 |
| 3. 学会等名 第28回日本癌病態治療研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵癌におけるKRAS変異のheterogeneityの検討 |
| 3. 学会等名 第50回膵臓学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 長谷川美美、宮倉安幸、辻仲眞康、菊川利奈、石川英樹、田巻佐和子、鈴木浩一、清_浩一、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 当院における下部進行直腸癌に対する術前治療の変遷と治療成績の比較 |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋 洵、辻仲眞康、田巻佐和子、竹浪 努、福田臨太郎、長谷川美美、菊川利奈、鈴木浩一、宮倉安幸、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 直腸癌術後の一時的回腸ストーマ造設状態における補助化学療法の忍容性に関する検討 |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 武藤雄太、齊藤正昭、町田枝里華、前本 遼、石岡大輔、鈴木浩一、清_浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 当院における胃癌に対するニボルマブの使用経験 |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笠原尚哉、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、加藤高晴、鈴木浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 通常型膵管癌切除後長期生存例の検討 |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福井太郎、野田弘志、相澤栄俊、遠藤裕平、渡部文昭、笠原尚哉、加藤高晴、宮倉安幸、鈴木浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 胆管悪性腫瘍に対する肝切除術後に膵頭十二指腸切除術を行った2症例 |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、相澤栄俊、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、野田弘志、力山敏樹:膵癌患者における血中KRASモニタリングの有用性 |
| 2. 発表標題 膵癌患者における血中KRASモニタリングの有用性 |
| 3. 学会等名 第17回日本消化器外科学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木浩一 |
| 2. 発表標題 リキッドバイオプシーによるがん診療のパラダイムシフト～大腸癌の後方ライン治療の有効性 |
| 3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Watanabe F, Suzuki K, Ishikawa H, Endo Y, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Kasahara N, Kato T, Noda H, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRSA in tissue and serum of pancreatic cancer patients |
| 3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takayama Y, Suzuki K, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Kikukawa R, Hasegawa F, Tsujinaka S, Miyakura Y, Konishi F, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 Dynamics and characteristics of KRAS mutated circulating tumor DNA in patients with metastatic colorectal cancer during various treatments |
| 3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Suzuki K, Takayama Y, Kakizawa N, Ichida K, Fukui T, Watanabe F, Ishikawa H, Saito M, Miyakura Y, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 Liquid biopsy leads to a paradigm shift in colorectal cancer treatments |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木浩一 |
| 2. 発表標題 リキッドバイオプシーによる大腸癌診療のパラダイムシフト |
| 3. 学会等名 Saitama CRC Seminar (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、遠藤裕平、笠原尚哉、加藤高晴、齊藤正昭、辻仲眞康、宮倉安幸、野田弘志、清崎浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵癌に対する組織と血中のKRASモニタリングの有用性 |
| 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 渡部文昭、鈴木浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵癌に対する術前治療に組織と血中のKRASモニタリングは有用か |
| 3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Watanabe F |
| 2. 発表標題 Clinical significance of monitoring KRAS in tissue and plasma of pancreatic cancer patients |
| 3. 学会等名 第17回自治医科大学シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kakizawa N, Suzuki K, Ishikawa H, Watanabe F, Kikugawa R, Tsujinaka S, Miyakura Y, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 Significance of monitoring vascular endothelial growth factor signals in blood during treatment of colorectal cancer patients |
| 3. 学会等名 第17回自治医科大学シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 柿澤奈緒、鈴木浩一、石川英樹、渡部文昭、辻仲真康、宮倉安幸、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 Significance of monitoring VEGF signals in blood during treatment of colorectal cancer patient |
| 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 鈴木浩一 |
| 2. 発表標題 リキッドバイオプシーによるがん診療のパラダイムシフト |
| 3. 学会等名 第27回日本がん転移学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齊藤正昭、清崎浩一、小櫃 保、伊瀬谷和輝、石岡大輔、辻仲真康、宮倉安幸、鈴木浩一、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 DNA脱メチル化異常をバイオマーカーとする胃切除範囲への臨床応用 |
| 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 Watanabe F, Suzuki K, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 The clinical significance of KRAS monitoring in tumor tissues and blood of patients with pancreatic tumor |
| 3. 学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takayama Y, Suzuki K, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Hasegawa F, Tsujinaka S, Miyakura Y, Noda H, Rikiyama T |
| 2. 発表標題 Appearance of KRAS mutated circulating tumor DNA during various treatments for metastatic colorectal cancer patients |
| 3. 学会等名 Exosomes and Liquid Biopsies ASIA (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木浩一、高山裕司、渡部文昭、市田晃佑、福井太郎、柿澤奈緒、齊藤正昭、辻仲真康、蓬原一茂、宮倉安幸、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 Liquid Biopsyによるがん診療のパラダイムシフト |
| 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 齊藤正昭、鈴木浩一、市田晃佑、高橋洵、石岡大輔、小櫃保、清崎浩一、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 セントロメア領域の脱メチル化は、染色体不安定性を誘導する |
| 3. 学会等名 第89回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 蓬原一茂、柿澤奈緒、鈴木浩一、齊藤正昭、市田晃佑、佐藤あい、吉沢あゆは、野口友里、尾本きよか、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 乳癌両側発生、多臓重複器発生に関わる染色体分配の異常とSatellite alpha transcripts |
| 3. 学会等名 第25回乳癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡部文昭、鈴木浩一、遠藤裕平、市田晃佑、福井太郎、柿澤奈緒、兼田裕司、野田弘志、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 膵腫瘍性病変における組織と血中のKrasモニタリングの臨床的意義 |
| 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 市田晃佑、鈴木浩一、福井太郎、高山裕司、柿澤奈緒、渡部文昭、石川英樹、齊藤正昭、武藤雄太、加藤高晴、蓬原一茂、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 乳癌においてSatellite alpha transcript過剰発現が惹起する染色体不安定性 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 市田晃佑、鈴木浩一、高山裕司、福井太郎、渡部文昭、柿澤奈緒、石川英樹、加藤高晴、齊藤正昭、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 Specific chromosomes were impaired by overexpression of Satellite alpha transcript in breast cancer patients |
| 3. 学会等名 第16回自治医科大学シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高山裕司、鈴木浩一、市田晃佑、福井太郎、渡部文昭、菊川利奈、長谷川芙美、辻仲真康、宮倉安幸、野田弘志、小西文雄、力山敏樹 |
| 2. 発表標題 治療中の転移性大腸癌患者におけるKRAS変異型血中遊離DNA出現パターンの同定 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高山裕司 |
| 2. 発表標題 Appearance and characteristic of KRAS mutated circulating tumor DNA in patients with metastatic colorectal cancer during various treatments |
| 3. 学会等名 第16回自治医科大学シンポジウム |
| 4. 発表年 2017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 | 鈴木 浩一 (Suzuki Koichi) (70332369) | 自治医科大学・医学部・准教授 (32202) | |
| 研究分担者 | 力山 敏樹 (Hikiyama Toshiki) (80343060) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|