

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08652

研究課題名(和文) IL-6/STAT3シグナルを介するCDX2の胃癌発生への関与の解明

研究課題名(英文) Preoperative serum IL-6 concentration associated with CDX2 expression in gastric cancer

研究代表者

齋藤 元伸(saito, motonobu)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：90611749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：CDX2は胃粘膜の腸上皮化生を引き起こし胃癌の炎症発癌に強く関与することが知られている。本研究では、我々自身の以前の研究成果を基に、IL-6/STAT3経路によるCDX2発現抑制に着目した。胃癌切除検体におけるCDX2発現と手術前の患者血清におけるIL-6濃度を比較検討したところ、CDX2発現はIL-6濃度と負の相関を示すことが明らかとなり、ピロリ菌感染時とは異なるメカニズムがCDX2の発現に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の癌死の内訳として未だ胃癌の割合は高く、その発生機序を調べることは予防や治療に繋がることから重要な研究の位置を占める。ヘリコバクター・ピロリ菌が胃癌発生に関与することは多くの報告によって明らかとなり、そのピロリ菌によって発現が調整されるCDX2の胃癌発生に関わる機序を本研究では調べた。その結果、ピロリ菌とCDX2と炎症のメディエーターであるIL-6/STAT3シグナルとの相互関係が明らかとなり、胃癌発生の複雑なメカニズムが多少なりとも紐解かれた。

研究成果の概要(英文)：Caudal-type homeobox 2 (CDX2) is a homeobox protein involved in intestinal differentiation, both in normal and aberrant locations. Through this function, CDX2 is associated with inflammation and has a pivotal role in inflammation-related gastric carcinogenesis. In the present study, based on our previous findings, we further explored the inflammation-related carcinogenesis in patients with gastric cancer. Subsequently, to confirm CDX2 suppression due to the IL-6/STAT3 pathway, we investigated the interaction between preoperative serum IL-6 concentration and CDX2 expression in gastric cancer specimens. Consistent with aforementioned in vitro experiment, cases with negative CDX2 expression showed significantly higher IL-6 concentration than those with positive CDX2 expression. This result suggests that CDX2 expression may be suppressed by IL-6 thus contributing to gastric carcinogenesis.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃癌 CDX2 IL-6/STAT3シグナル

1. 研究開始当初の背景

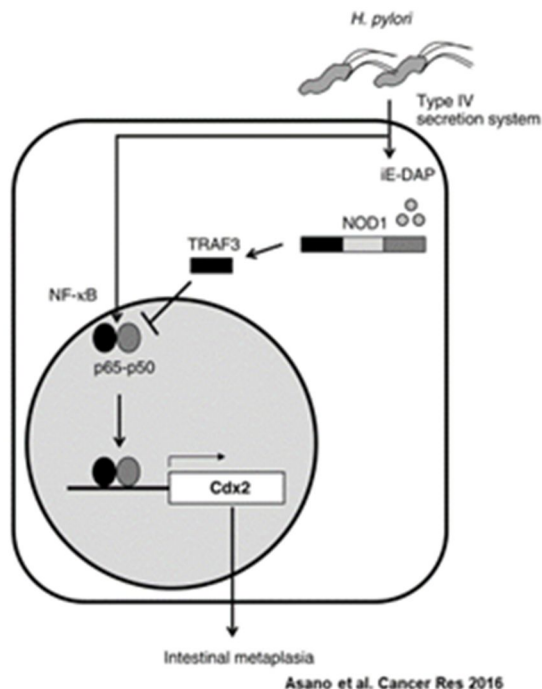
胃癌発生とピロリ菌：

本邦における胃癌はがん死因第 3 位を占める難治がんである。おもな原因としてピロリ菌の持続感染が挙げられ、慢性炎症を母体として胃癌が発生する。そのため、胃癌発生率の低下を目指すピロリ菌の除菌は、胃癌診療のガイドラインにも掲載され日常臨床で推奨されている。

ピロリ菌感染による胃癌発生と CDX2 発現：CDX2 はホメオボックス蛋白である転写因子で、胃癌の前癌病変である腸上皮化生を胃粘膜にひきおこす。この CDX2 の発現はピロリ菌の感染を介した NF- κ B により誘導されることが近年報告された(右図)。このことより CDX2 が炎症に関連した胃癌の発がんにおいて重要な働きをすることが分かった。

IL-6/STAT3 シグナルの活性化と CDX2 発現：

我々は胃癌細胞株を用いた実験で、CDX2 発現は IL-6/STAT3 シグナル活性化によって抑制されることを報告した (Saito, et al. Oncol Lett. 2017)。これは炎症にともなう胃癌の発生経路において、NF- κ B と IL-6/STAT3 シグナルという二つの異なる CDX2 の制御機構があることを示している。しかしながら、NF- κ B は IL-6/STAT3 シグナルの活性化も実は引き起こすことから炎症に起因する CDX2 を介した発癌は予想以上に複雑な系であり、いまだ検討の余地があると思われる。ピロリ菌感染による NF-



B による CDX2 高発現は胃癌発生初期と推察されるが、一方で IL-6/STAT3 シグナルによる CDX2 抑制は胃癌発生後におこっているのかいないのか、つまり、CDX2 の発現は胃癌の発生過程においてことなる発現をしているのかどうかは不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的：

胃癌の炎症発癌に關与する CDX2 発現の制御を実際の胃癌患者検体にて検討するのが第一の目的である。そのなかで、胃癌における CDX2 の発現と臨床病理学的因子との関連解析をおこなうため、治療や予後のバイオマーカーとしての有用性も検討する。さらに、炎症発癌の胃癌に対する IL-6 阻害剤の有用性も検討していく。

3. 研究の方法

胃癌患者における CDX2 とその発現調節因子の発現評価：

上述した知見を実際に胃癌となった患者検体で検証するため、胃癌手術の術前日に血清を採取し、ELISA (Enzyme Linked Immunosolvent Assay)法を用いて IL-6 (IL-6, Quantikine ELISA kit, D6050, R&D Systems) 濃度を測定する。CDX2 の発現は切除検体の免疫組織染色 (clone CDX2-88, Biogenex) にて評価する。

CDX2 とその発現調節因子、さらには臨床病理学的因子との関連解析：

上記で評価した CDX2 の発現と CDX2 の発現を調節する因子の発現の相関を検討する。ピロリ菌感染に起因する NF- κ B による CDX2 発現誘導の経路と IL-6/STAT3 シグナルの活性化による CDX2 の発現抑制の経路を念頭において解析をすすめる。検体採取と同時に臨床病理学的情報の収集、採血での測定因子 (CEA や CA19-9 といった腫瘍マーカー) についても情報を収集し、これらの因子と CDX2 の発現との相関も同時に検討する。

CDX2 のバイオマーカーとしての有用性の検討：

CDX2 発現は胃癌の癌特異的生存率と優位に相関することを報告しており、独立した胃癌症例群を用いて、その予後バイオマーカーとしての有用性を検証することも本研究の目的の一つとする。CDX2 は大腸癌ステージ II と III において化学療法の治療効果バイオマーカーとして有用との報告がある (NEJM, 2016)。そのため、本研究においても同様の方法で解析をおこない、

胃癌術後の予後予測バイオマーカーとしての有用性を検討する。

胃癌における IL-6 阻害剤の有用性の検討：

IL-6 は腫瘍内で血管新生に関与することから (BJC, 2014)、IL-6 を阻害することで抗腫瘍効果が得られるのではないかと期待されている。実際 IL-6 の阻害剤 (抗 IL-6 受容体抗体) は関節リウマチや大型血管炎といった疾患に対して実臨床で用いられており、治療効果をあげている。自身の細胞実験での結果を基に考えると、IL-6 の阻害剤を用いることで CDX2 の発現抑制が外れ、CDX2 が誘導されて胃粘膜に腸上皮化生を引き起こし、ひいては発癌につながるものが危惧される。そのため、胃癌細胞株を用いて IL-6 阻害による CDX2 の発現を検討し、胃癌における IL-6 阻害剤の有用性の検討を始める。以前の研究同様の細胞実験手技をもちいて検討を進める予定である。本研究課題においては、まずはここまでの検討とし、さらなる研究発展の礎になれるよう実験を重ねていく。

4. 研究成果

胃癌組織検体での CDX2 の発現検討：

まず、胃癌手術切除検体に対して CDX2 の免疫組織化学染色をおこなった。本研究では胃癌細胞の核における CDX2 タンパク質の染色結果を評価した (図 1)。胃癌切除検体 21 例中、CDX2 の発現は 8 例 (38.1%) で陽性であり、13 例 (61.9%) で陰性だった (表 1)。

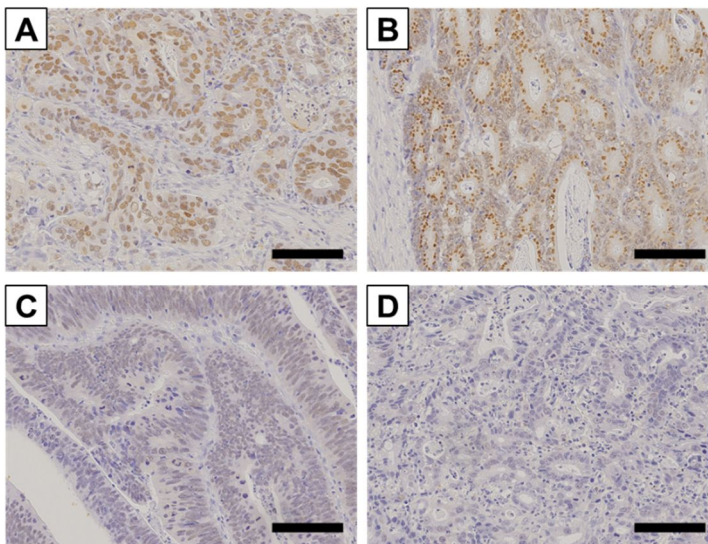


Fig. 1

血清 IL-6 濃度の検討：

次に、胃癌における CDX2 発現が IL-6/STAT3 経路によって制御されているか否かを確認するために、CDX2 の免疫染色を施行した 21 例の血清中の IL-6 濃度を評価し、CDX2 発現と比較した。手術前に収集された全血サンプルから血清を抽出し、ELISA 法を用いて血清 IL-6 濃度を測定した。IL-6 濃度は、年齢 (図 2A)、性別 (図 2B)、組織学的分化度 (図 2C)

Figure 1. Representative images of immunohistochemistry for CDX2 in gastric cancer. Positive (A and B) and negative (C and D) CDX2 staining. Scale bar is 100 μm.

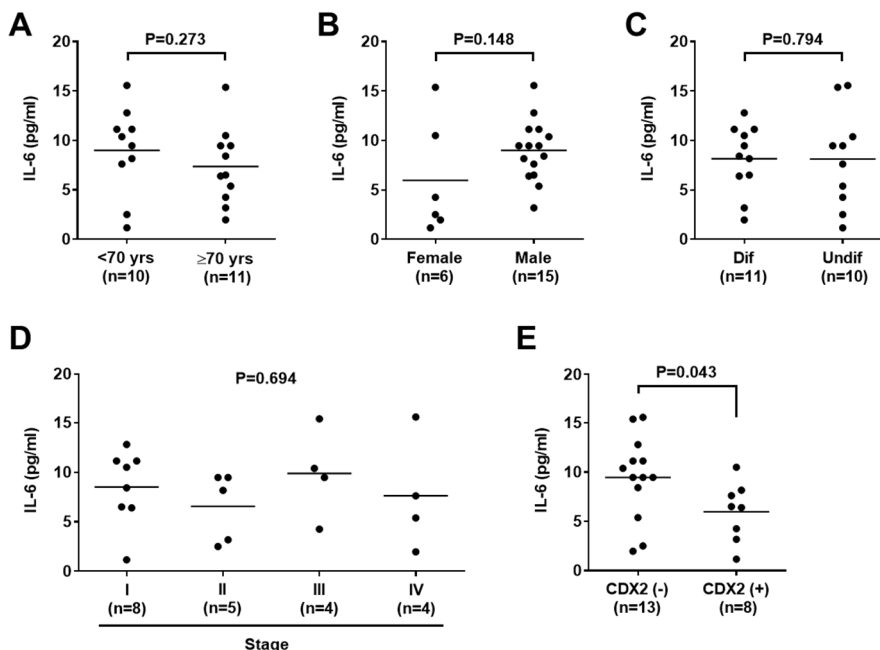


Fig. 2

Figure 2. Correlation between serum IL-6 concentration and clinicopathological factors and CDX2 expression in gastric cancer. (A-D) IL-6 expression differences were not observed between age (A), sex (B), histological differentiation (C) and stage (D). (E) IL-6 expression differences were observed between CDX2 negative (n=13) and positive (n=8) cases. Horizontal bars indicate the mean expression values. Mann-Whitney U test or ANOVA test.

および病期(図 2D)とは相関を示さなかったが、CDX2 発現が陰性の症例は、統計学的に有意に高い IL-6 濃度を示した (P = 0.043、マンホイットニー検定)(図 2E)。The Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトのデータから、ごく少数例の胃癌で CDX2 の失活型遺伝子変異(630 例中 5 例)と IL-6 の増幅(630 例中 13 例)が確認された(表 2)。これらの結果は、CDX2 と IL-6 発現は遺伝子変異に司る頻度が低く、CDX2 の発現は IL-6 / STAT3 経路によって抑制され、胃の発がんに寄与する可能性があることが示唆された。

IL-6 濃度と腫瘍マーカーおよび生存率との関連：最後に、術前血清 IL-6 濃度と、術前の腫瘍マーカー CEA および CA19-9、および患者の全生存率と比較した。術前の血清 CEA レベルは IL-6 濃度と相関せず、また、CDX2 発現の有無にかかわらず CEA レベルと IL-6 濃度の間に相関は認められなかった(図 3A および B)。同様に、術前の血清 CA19-9 レベルは IL-6 濃度と相関せず、また、CDX2 発現の有無にかかわらず CA19-9 レベルと IL-6 濃度の間に相関は認められなかった(図 3C および D)。さらに、IL-6 濃度と全生存期間と無再発生存期間は、いずれも相関は認められなかった(図 3E および F)。

本研究では、術前の血清 IL-6 濃度が切除された胃癌標本における CDX2 発現と関連している可能性があることを見出した。IL-6 阻害剤の有用性については実験計画を再構築する必要があり、今後の検討課題とする。TCGA 研究で定義された胃癌の 4 つの主要なゲノムサブタイプのうち、ゲノム的に安定したサブタイプ(GS)では、活性化された STAT3 が胃の腫瘍形成を促進することが報告されている。また、TCGA データから、CDX2 の失活型遺伝子変異と IL-6 のコピー数増幅が稀であることを確認した。このことは、胃癌におけるゲノム異常は IL-6/STAT3 経路を介した CDX2 抑制に影響を与え

Table 1. Characteristics of study populations of patients with gastric cancer

	Total (n=21)	CDX2 IHC expression		P-value
		Positive (n=8)	Negative (n=13)	
Age-year				0.466
Mean (range)	68.6 (38-86)	68.6 (38-86)	68.5 (48-81)	
Gender-no. (%)				0.631
Male	15	5 (63)	10 (77)	
Female	6	3 (37)	3 (23)	
Histological type-no. (%)				0.659
Differentiated	11	5 (63)	6 (46)	
Undifferentiated	10	3 (37)	7 (54)	
TNM Stage-no. (%)				0.229
I	8	4 (50)	4 (31)	
II	5	2 (25)	3 (23)	
III	4	1 (13)	3 (23)	
IV	4	1 (13)	3 (23)	
Depth of invasion-no. (%)				0.571
T1	8	4 (50)	4 (31)	
T2	2	0	2 (15)	
T3	3	2 (25)	1 (8)	
T4	8	2 (25)	6 (46)	
Lymphatic invasion-no. (%)				1
Present	16	6 (75)	10 (77)	
Absent	5	2 (25)	3 (23)	
Venous invasion-no. (%)				1
Present	15	6 (75)	9 (69)	
Absent	6	2 (25)	4 (31)	
LN metastasis-no. (%)				0.673
positive	12	4 (50)	8 (62)	
negative	9	4 (50)	5 (38)	
Distant metastasis-no. (%)				1
positive	4	1 (13)	3 (23)	
negative	17	7 (87)	10 (77)	

P value from Mann-Whitney U test or Fisher's exact test.

Table 2. Twenty seven gastric cancer cases with genetic alteration from TCGA study (n=630)

Case No.	Case ID	genetic alteration	
		CDX2	IL-6
1	TCGA-BR-8678	Deep deletion	no alteration
2	TCGA-CD-A487	Deep deletion	no alteration
3	TCGA-B7-A5T1	V306Cfs*2	Amplification
4	TCGA-BR-4368	V306Gfs*31	no alteration
5	TCGA-B7-5816	V306Gfs*31	no alteration
6	TCGA-BR-6452	P274H	no alteration
7	TCGA-CG-4437	Amplification	Amplification
8	TCGA-HF-7133	Amplification	no alteration
9	TCGA-HU-8249	Amplification	no alteration
10	TCGA-D7-A6F2	Amplification	no alteration
11	TCGA-VQ-A8P5	Amplification	no alteration
12	TCGA-VQ-A8E7	Amplification	no alteration
13	TCGA-VQ-A91Z	Amplification	no alteration
14	TCGA-VQ-AA6D	Amplification	no alteration
15	TCGA-CG-4436	Amplification	no alteration
16	TCGA-CG-5727	Amplification	no alteration
17	TCGA-BR-6458	no alteration	Amplification
18	TCGA-BR-7703	no alteration	Amplification
19	TCGA-FP-7829	no alteration	Amplification
20	TCGA-BR-8077	no alteration	Amplification
21	TCGA-D7-8575	no alteration	Amplification
22	TCGA-FP-8631	no alteration	Amplification
23	TCGA-CD-A486	no alteration	Amplification
24	TCGA-CD-A489	no alteration	Amplification
25	TCGA-FP-A4BF	no alteration	Amplification
26	TCGA-BR-A4Q1	no alteration	Amplification
27	TCGA-R5-A7O7	no alteration	Amplification

Fig. 3

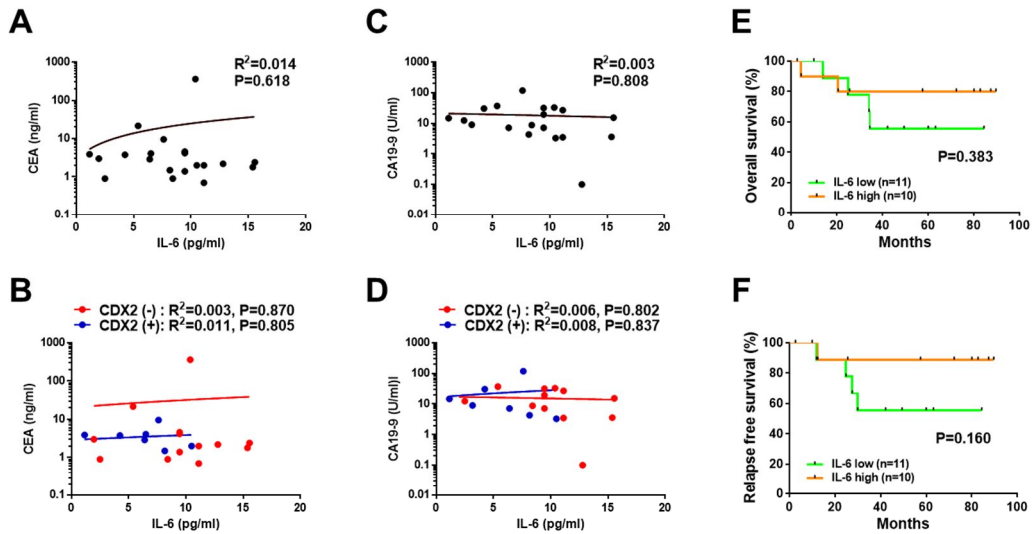


Figure 3. Correlation between serum IL-6 concentration and tumor markers and survival. (A-B) Correlation between serum IL-6 concentration and CEA in all cases (n=21) (A) and in CDX2 negative (n=13) and positive (n=8) cases (B). Linear regression analysis. (C-D) Correlation between serum IL-6 concentration and CA19-9 in all cases (n=21) (C) and in CDX2 negative (n=13) and positive (n=8) cases (D). Linear regression analysis. (E-F) Kaplan-Meier curves showing overall survival (E) and relapse free survival (F) of the patients with gastric cancer according to IL-6 concentration. Log-rank test.

ないことを示唆している。本研究では、炎症に伴う胃癌発生の機序を明らかにすることを試みた
 が、CDX2 と IL-6/STAT3 のシグナル伝達経路間の関連は非常に複雑でありさらなる *in vivo* およ
 び *in vitro* 研究が求められる。また、本研究は解析症例数が少なく、かつ、単一施設の研究で
 あるため、さらなる症例での検討が望まれる。

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 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Yamada Leo, Saito Motonobu, Thar Min Aung Kyi, Saito Katsuharu, Ashizawa Mai, Kase Koji, Nakajima Shotaro, Onozawa Hisashi, Okayama Hirokazu, Endo Hisahito, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 24
2. 論文標題 Selective sensitivity of EZH2 inhibitors based on synthetic lethality in ARID1A-deficient gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 60～71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-020-01094-0	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 Nakano Hiroshi, Saito Motonobu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Nakayama Yuko, Kase Koji, Yamada Leo, Kanke Yasuyuki, Hanayama Hiroyuki, Onozawa Hisashi, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Ohki Shinji, Goto Akiteru, Kono Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1982
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81667-w	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 Miyabe Ken, Saito Motonobu, Koyama Kei, Umakoshi Michinobu, Ito Yukinobu, Yoshida Makoto, Kudo-Asabe Yukitsugu, Saito Katsuharu, Nanjo Hiroshi, Maeda Daichi, Matsusaka Keisuke, Goto Akiteru, Kono Koji	4. 巻 21
2. 論文標題 Collision of Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric cancer, diagnosed by molecular analysis: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12876-021-01683-y	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 Kase Koji, Saito Motonobu, Nakajima Shotaro, Takayanagi Daisuke, Ohki Shinji, Shiraishi Kouya, Kohno Takashi, Kono Koji	4. 巻 42
2. 論文標題 ARID1A deficiency in EBV-positive gastric cancer is partially regulated by EBV-encoded miRNAs, but not by DNA promotor hypermethylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 21～30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgaa123	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 Saito Motonobu, Kohno Takashi, Kono Koji	4. 巻 101
2. 論文標題 Heterogeneity of ARID1A expression in gastric cancer may affect patient survival and therapeutic efficacy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 80~81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2020.04.009	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 Kanke Yasuyuki, Saito Motonobu, Abe Noriko, Saito Katsuharu, Goto Akiteru, Ohtake Tohru, Murakami Yoshinori, Kono Koji	4. 巻 17
2. 論文標題 Expression profile of CADM1 and CADM4 in triple negative breast cancer with primary systemic therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 921-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9727	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 Ashizawa Mai, Okayama Hirokazu, Ishigame Teruhide, Thar Min Aung Kyi, Saito Katsuharu, Ujiie Daisuke, Murakami Yuko, Kikuchi Tomohiro, Nakayama Yuko, Noda Masaru, Tada Takeshi, Endo Hisahito, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saito Motonobu, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 9
2. 論文標題 microRNA-148a-3p regulates immunosuppression in DNA mismatch repair-deficient colorectal cancer by targeting PD-L1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-0831	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 Asano Tomoyuki, Sato Shuzo, Furuya Makiko Yashiro, Takahashi Hiroshi, Shichishima-Nakamura Akiko, Ohkawara Hiroshi, Fujiwara Tatsuo, Gunji Naohiko, Hashimoto Choichiro, Momma Tomoyuki, Saito Motonobu, Nakano Hiroshi, Watanabe Guy, et al.	4. 巻 98
2. 論文標題 Intestinal Beh?et disease associated with myelodysplastic syndrome accompanying trisomy 8 successfully treated with abdominal surgery followed by hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e17979~e17979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000017979	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 Ujiie Daisuke, Okayama Hirokazu, Saito Katsuharu, Ashizawa Mai, Thar Min Aung Kyi, Endo Eisei, Kase Koji, Yamada Leo, Kikuchi Tomohiro, Hanayama Hiroyuki, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Endo Hisahito, Saito Motonobu, Mimura Kosaku, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 0
2. 論文標題 KRT17 as a prognostic biomarker for stage II colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz192	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 Sakamoto Wataru, Yamada Leo, Suzuki Osamu, Kikuchi Tomohiro, Okayama Hirokazu, Endo Hisahito, Fujita Shotaro, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Saze Zenichiro, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 3
2. 論文標題 Microanatomy of inferior mesenteric artery sheath in colorectal cancer surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Anus, Rectum and Colon	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23922/jarc.2019-016	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 Kikuchi Tomohiro, Mimura Kosaku, Okayama Hirokazu, Nakayama Yuko, Saito Katsuharu, Yamada Leo, Endo Eisei, Sakamoto Wataru, Fujita Shotaro, Endo Hisahito, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Saze Zenichiro, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 66
2. 論文標題 A subset of patients with MSS/MSI?low?colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up?regulated IFN?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 10-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10953	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 Fujiwara Yuko, Saito Motonobu, Robles Ana I., Nishida Momoyo, Takeshita Fumitaka, Watanabe Masatoshi, Ochiya Takahiro, Yokota Jun, Kohno Takashi, Harris Curtis C., Tsuchiya Naoto	4. 巻 33
2. 論文標題 A Nucleolar Stress?Specific p53?miR-101 Molecular Circuit Functions as an Intrinsic Tumor-Suppressor Network	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 33 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.06.031	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 Shimura Tatsuo, Shibata Masahiko, Gonda Kenji, Hayase Suguru, Sakamoto Wataru, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 64
2. 論文標題 Prognostic impact of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer with special reference to myeloid-derived suppressor cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 64 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2018-10	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 Noda Masaru, Okayama Hirokazu, Kofunato Yasuhide, Chida Shun, Saito Katsuharu, Tada Takeshi, Ashizawa Mai, Nakajima Takahiro, Aoto Keita, Kikuchi Tomohiro, Sakamoto Wataru, Endo Hisahito, Fujita Shotaro, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 13
2. 論文標題 Prognostic role of FUT8 expression in relation to p53 status in stage II and III colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 315 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200315	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 Thar Min Aung Kyi, Okayama Hirokazu, Saito Motonobu, Ashizawa Mai, Aoto Keita, Nakajima Takahiro, Saito Katsuharu, Hayase Suguru, Sakamoto Wataru, Tada Takeshi, Hanayama Hiroyuki, Saze Zenichirou, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Sato Yusuke, Motoyama Satoru, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 7
2. 論文標題 Epithelial-mesenchymal transition-converted tumor cells can induce T-cell apoptosis through upregulation of programmed death ligand 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3321 ~ 3330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1564	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 Nakajima Takahiro, Okayama Hirokazu, Ashizawa Mai, Noda Masaru, Aoto Keita, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Shibata Masahiko, Takenoshita Seiichi, Kono Koji	4. 巻 15
2. 論文標題 Augmentation of antibody-dependent cellular cytotoxicity with defucosylated monoclonal antibodies in patients with GI-tract cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2604 ~ 2610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7556	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田玲央、齋藤元伸、遠藤英成、加瀬晃志、菅家康之、渡辺洋平、花山寛之、小野澤寿志、岡山洋和、坂本渉、藤田正太郎、佐瀬善一郎、門馬智之、三村耕作、河野浩二
2. 発表標題 胃癌発生に関与するCDX2とIL-6/STAT3シグナルの検討
3. 学会等名 第31回消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------