

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：18K08712

研究課題名(和文)大腸癌における抗癌剤耐性に関する薬剤トランスポーターの役割の解明

研究課題名(英文)The expression and functional roles of solute carrier family 37 member 1 in colorectal cancer

研究代表者

門馬 智之(Momma, Tomoyuki)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20622335

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)：抗癌剤耐性に関するSLCファミリー37Aメンバー1(SLC37A1)は、大腸癌組織においてmRNAと蛋白共に有意に高発現していた。SLC37A1タンパクの高発現例は、静脈浸潤陽性および肝転移陽性例と優位に正の相関を示し、さらに、症例の予後不良性とも優位に相関していた。細胞実験系では、SLC37A1を大腸癌細胞でノックダウンしたところ、糖脂質代謝に関連するシアリルLewis AとシアリルLewis X が誘導されたことから、SLC37A1は糖脂質代謝を一部担うことで大腸癌の進展や転移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

再発・進行大腸癌に対しては治療ガイドラインに沿って抗癌剤治療をおこなうが、抗癌剤の治療はいずれ効果を失っていく。抗癌剤に対する耐性の機序として薬剤トランスポーターが関与することがわかっているものの、SLCトランスポーターについてはほとんどわかっていなかった。本研究では、SLC37A1が大腸癌で高発現していること、予後予測バイオマーカーとなりうること、さらに糖脂質代謝に関連することで抗癌剤耐性や大腸癌の進展に関与しうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：SLC family 37 member 1 (SLC37A1) expression was significantly increased in colon cancer tumorous tissues compared with that in non-tumorous tissues. The cases with upregulated expression of SLC37A1 by immunohistochemical staining were significantly associated with positive venous invasion and liver metastasis. Furthermore, upregulated SLC37A1 expression was associated with poor overall survival time in the present cohort. These results indicated that SLC37A1 is involved in the hematogenous metastasis of CRC. To investigate whether SLC37A1 is associated with hematogenous metastasis and glycolipid metabolism, SLC37A1 was knocked down in colon cancer cells. Sialyl Lewis A and sialyl Lewis X were upregulated in SLC37A1-knockdown cell. The present study is the first to propose a key role of SLC37A1 in CRC, and additional studies are warranted to reveal the functional role of SLC37A1 in CRC development.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌 SLCトランスポーター 抗癌剤耐性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌化学療法とその薬剤耐性：

本邦における大腸癌はがん死因第 2 位を占める難治がんである。診療ガイドラインでは根治的切除が行われたステージ 3、もしくは一部のステージ 2 の症例に対して、さらには、再発・転移をきたした例に対しては化学療法が必要となる。近年、FOLFOX や FORFIRI といったレジメンが標準治療となり、高い奏効率を示している。しかしながら、このような多剤併用化学療法であっても薬剤耐性は必発でありその後の治療に難渋する。

薬剤トランスポーターの抗癌剤耐性への関与：

薬剤耐性のメカニズムの一つに細胞膜に存在するトランスポーターの関与があり、主なものは ABC と SLC トランスポーターファミリーである。ABC ファミリーは ATP の加水分解エネルギーを利用した能動輸送をおこない、なかでも MDR1 遺伝子は、癌で高発現して、薬剤耐性に強く関与する。一方、ATP エネルギーを必要としない SLC ファミリーの癌における発現や働きはほとんどわかっていない。

SLC トランスポーターと癌転移：

SLC37A ファミリーのうち、SLC37A1 は糖脂質代謝を担い、癌の進展や転移に関連することが示唆されている (Curr Top Membr. 2014)。実際、糖鎖や脂質は癌の進展に関与していることが多くの癌において示されている。とくに、癌の再発や病勢を判断する腫瘍マーカーである CA19-9 などは、もともと癌細胞の表面に存在する糖鎖であり、実診療に用いられている。

2. 研究の目的

本研究の目的：

SLC37A1 の大腸癌切除検体における発現検討、バイオマーカーとしての役割の検討、糖脂質代謝での役割の検討を大腸癌細胞株にておこなう。

3. 研究の方法

SLC37A1 の大腸癌での発現とバイオマーカーとしての有用性の検討：

SLC37A1 の大腸癌における発現を mRNA とタンパク発現の両面から検討する。大腸癌切除検体から mRNA を抽出し、PCR 法にて発現を検討するとともに、免疫染色法を用いてタンパク発現を検討する。免疫染色した大規模な症例群では症例の臨床病理学的因子との相関、さらに、予後予測バイオマーカーとしての有用性を検討する。

SLC37A1 の糖脂質代謝での役割の解明：

大腸癌細胞株をもちいた実験系にて SLC37A1 を siRNA にてノックダウンする実験をおこない、SLC37A1 の発現低下に伴う糖脂質代謝関連因子であるシアリルルイス A と X の発現を検討する。シアリルルイス A はがん細胞表面に存在する糖鎖であり、血管内皮細胞に働き血行性転移に重要な役割を果たす。実臨床においては CA19-9 腫瘍マーカーとして用いられている。そのため、SLC37A1 が直接血行性転移をもたらす因子の発現を制御している可能性を調べることができる。さらに、同じ糖鎖グループに属するシアリルルイス X といった同じく血行性転移に関連する因子を同様の方法にて検討していく。

4. 研究成果

SLC37A1 発現と大腸癌患者の予後:

まず初めに、大腸癌における SLC37A ファミリー遺伝子 (SLC37A1、A2、A3、A4) 発現を調べた。大腸癌 10 例の腫瘍と非腫瘍部における SLC37A 遺伝子群の発現を qRT-PCR 法を用いて mRNA 発現を調べたところ、各 SLC37A 遺伝子群は非腫瘍組織と比べて腫瘍組織においてその発現が上昇していたが、特に SLC37A1 の発現増加が顕著であった(図 1A および表 1)。この結果を確認するために、大腸癌 231 例の腫瘍切除検体を用いて SLC37A1 の免疫染色をおこない、大腸癌における SLC37A1 タンパク質の発現を評価した(図 1B)。その結果、SLC37A1 の発現は 157 例 (68.0%) で陽性

であり、74 例 (32.0%) で陰性だった。次に、SLC37A1 発現レベルと臨床病理学的因子を比較したが、SLC37A1 の発現レベルは、年齢、性別、病期、腫瘍の位置、組織学、浸潤の深さ、リンパ管浸潤、またはリンパ節転移とは関連していなかった(表 2)。統計学的に優位な相関が得られたのは、SLC37A1 の陽性発現は静脈浸潤 ($P = 0.034$) および肝転移 ($P = 0.013$) の有無であった。最後に大腸癌患者の予後との相関を検討したところ、SLC37A1 の陽性発現は、全生存期間の不良性と有意に関連していた ($P = 0.019$, カプランマイヤーログランク検定)(図 1C)。しかしながら実際はわずかな有意差であり、多変量解析では他の臨床共変量を考慮すると有意差がほぼなくなり、SLC37A1 が大腸癌の有用な予後バイオマーカーとなるかどうかはさらなる検討が望まれる結果であった(表 3)。

Fig 1.

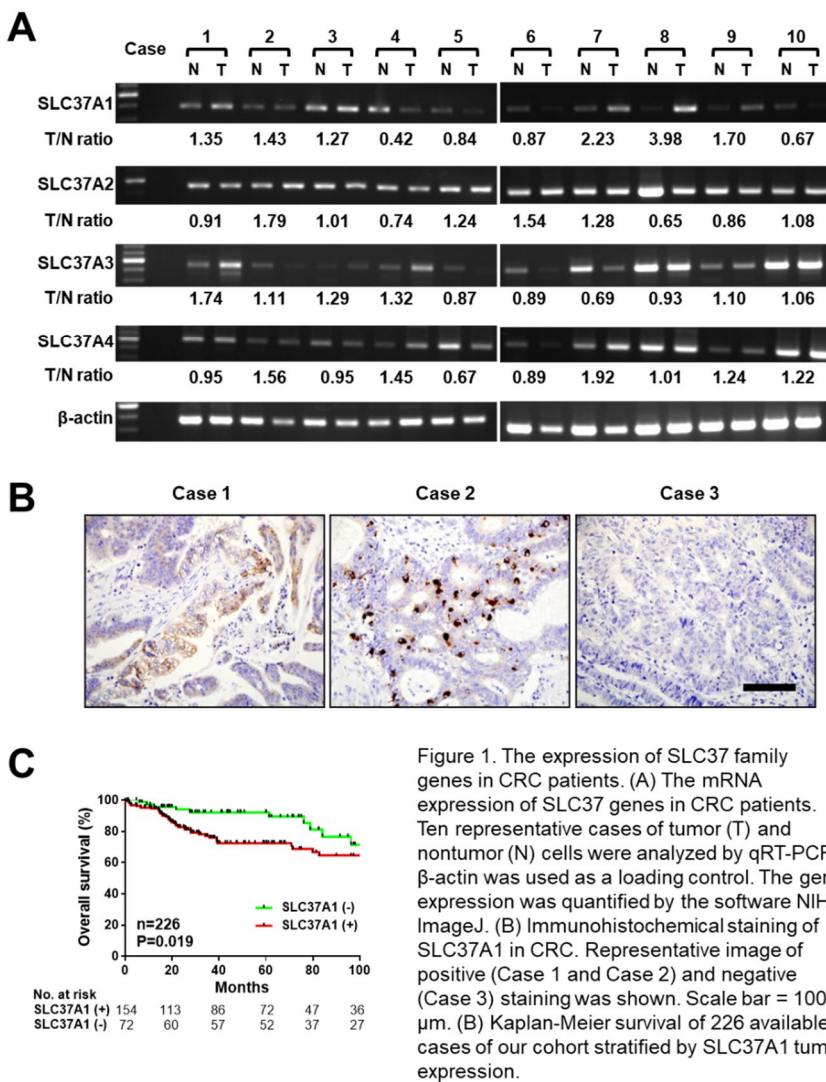


Figure 1. The expression of SLC37 family genes in CRC patients. (A) The mRNA expression of SLC37 genes in CRC patients. Ten representative cases of tumor (T) and nontumor (N) cells were analyzed by qRT-PCR. β-actin was used as a loading control. The gene expression was quantified by the software NIH ImageJ. (B) Immunohistochemical staining of SLC37A1 in CRC. Representative image of positive (Case 1 and Case 2) and negative (Case 3) staining was shown. Scale bar = 100 μm. (C) Kaplan-Meier survival of 226 available cases of our cohort stratified by SLC37A1 tumor expression.

Table 1. Tumor/Nontumor (T/N) ratio of SLC37A genes expressions

	Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Average
SLC37A1		1.35	1.43	1.27	0.42	0.84	0.84	2.23	3.98	1.70	0.67	1.48
SLC37A2		0.91	1.79	1.01	0.74	1.24	1.54	1.28	0.65	0.86	1.08	1.11
SLC37A3		1.74	1.11	1.29	1.32	0.87	0.89	0.69	0.93	1.10	1.06	1.10
SLC37A4		0.95	1.56	0.95	1.45	0.67	0.89	1.92	1.01	1.24	1.22	1.19

T/N ratio was calculated from the quantified data of tumor (tumor/β-actin) and non-tumor (non-tumor/β-actin).

SLC37A1 の糖脂質代謝での役割：
次に、SLC37A1 が糖脂質代謝において果たす役割を調べるために、シアリルルイス A および X に着目した。まず、各大腸癌細胞株 (SW620, Lovo, SW480, HCT116, SW48, HCT15, RKO, SW837, Colo201, Colo205, LS174T, および LS180) における SLC37A1 発現を評価して、細胞実験に用いる細胞を決定した (図 2A)。SLC37A1 発現が最も高かった LS180 細胞で siRNA オリゴヌクレオチドによって SLC37A1 をノックダウンし、SLC37A1 発現抑制を確認した (図 2B)。その SLC37A1 ノックダウン細胞においてはシアリルルイス A およびシアリルルイス X の発現が、対照細胞 (NC-siRNA) と比較して有意に減少することを見出した (図 2C)。(Kikuchi, Momma et al. Oncol Lett. 2018)

SLC37A1 は染色体 21q22.3 に位置しており、SLC37 ファミリー遺伝子群の 1 つである。SLC37A1 は成人の腎臓、骨髄、腸、脾臓、肝臓で豊富に発現しているが、その機能的役割は不明な点が多い。SLC37A1 は、グリセロール-3-リン酸 (G3P) トランスポーターと 30% の配列類似性を共有しているため、糖脂質代謝との関連が示唆されており、G3P トランスポーターである可能性も示唆されている。一方、SLC37A1 は G6P トランスポーターとしても機能しているようであり、トランスポーターとしての基本的な役割でさえまだ議論の余地があるのが現状である。さらに、SLC37A1 はリン脂質生成に関与しているという報告も近年なされ、SLC37A1 が細胞増殖を促進する可能性があることも示唆されている。

癌細胞は薬剤耐性を得るために SLC37A1 を高発現することが報告されている。SLC37A1 の発現は上皮成長因子受容体 (EGFR) / マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) / Fos 伝達経路

Table 2. Clinicopathological factors and SLC37A1 IHC expression

	Total (n=231)	SLC37A1 IHC		P-value
		Positive (n=157)	Negative (n=74)	
Age				0.54
≥60	162	108	54	
<60	69	49	20	
Gender				1
Male	136	92	44	
Female	95	65	30	
Stage				0.4
0	5	4	1	
I	36	23	13	
II	85	58	27	
III	67	42	25	
IV	38	30	8	
Tumor location				0.18
Right	78	58	20	
Left	133	99	54	
Histology				0.48
well	100	64	36	
med	102	74	31	
por	7	4	3	
muc	19	15	4	
Depth				0.86
T1	28	18	10	
T2	27	18	9	
T3	159	108	51	
T4	17	13	4	
Lymphatic invasion				0.73
Absent	47	31	16	
Present	184	126	58	
Venous invasion				0.034
Absent	46	25	21	
Present	185	132	53	
Lymph node metastasis				0.32
Negative	127	97	40	
Positive	94	60	34	
Liver metastasis				0.013
Negative	200	130	70	
Positive	31	27	4	

P-values were calculated using Fisher's exact test or a χ^2 test, where appropriate. Histology* was compared between tubular adenocarcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma.

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis of SLC37A1 expression levels and other clinical covariates

	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
SLC37A1 (Positive vs. Negative)	2.25 (1.04-5.59)	0.04	2.02 (0.91-5.14)	0.085
Age (≥65 vs. 65<)	1.18 (0.60-2.36)	0.63		
Sex (M vs. F)	0.89 (0.46-1.77)	0.74		
Location (Right vs. Left)	0.97 (0.44-1.98)	0.94		
Stage (II, III, IV vs. 0, I)	8.83 (1.91-157)	0.0018	6.6 × 10 ⁸ (1.07-37.0)	0.04
Histology (Others vs. Well)	3.53 (1.63-8.79)	0.0009	2.90 (1.33-7.26)	0.006
ly (Present vs. Absent)	3.25 (1.16-13.6)	0.02	1.11 (0.38-4.72)	0.87
v (Present vs. Absent)	5.16 (1.56-31.8)	0.004	2.21 (0.64-14.0)	0.24
n (Positive vs. Negative)	4.47 (2.24-9.51)	<0.0001	3.79 (1.81-8.53)	0.0003

*Final models included all variables that were moderately associated with survival (P<0.05) in the univariate analysis.

を介して上皮成長因子によって誘導されることが乳癌細胞株を用いた系で報告された。我々の免疫染色での検討結果では、SLC37A1 の発現は EGFR の発現と相関していなかったため、SLC37A1 は EGFR シグナルの下流の因子によって制御されている可能性がある。大腸癌においては KRAS 遺伝子変異といった下流の因子によって EGFR シグナルが活性化されているので、SLC37A1 の働きは KRAS 変異なども含めての検討を要すると思われる。一般的には、大腸癌症例の約 50% に KRAS 変異があり、抗 EGFR 抗体薬の治療効果が得られず、EGFR の上流阻害が KRAS 変異を伴う大腸癌症例では治療効果がないという理解に繋がっている。一方で、KRAS 変異は、肺癌における KRASG12C といった一部の変異に対してのみ直接的阻害剤の開発がなされているものの、大腸癌においてはこれまでのところ直接的阻害剤の開発には至っていない。したがって、EGFR/KRAS の下流にある治療標的候補を見つけることは KRAS 変異を有する大腸癌においては合理的と考えられる。

シアリルルイス A およびシアリルルイス X は接着分子 E-セレクチンのリガンドであり、血管内皮細胞で発現し、さまざまな癌の転移・再発、および予後との相関を示す。シアリルルイス A とシアリルルイス X の両方が、UDP-ガラクトーストランスポーターと低酸素症のアップレギュレーションによって有意に誘導される。これらの炭水化物抗原は、転移中の癌細胞の内皮への接着に与する。これらの点については本研究内では十分に調べることができなかったため、さらなる検討が望まれる。

Fig 2.

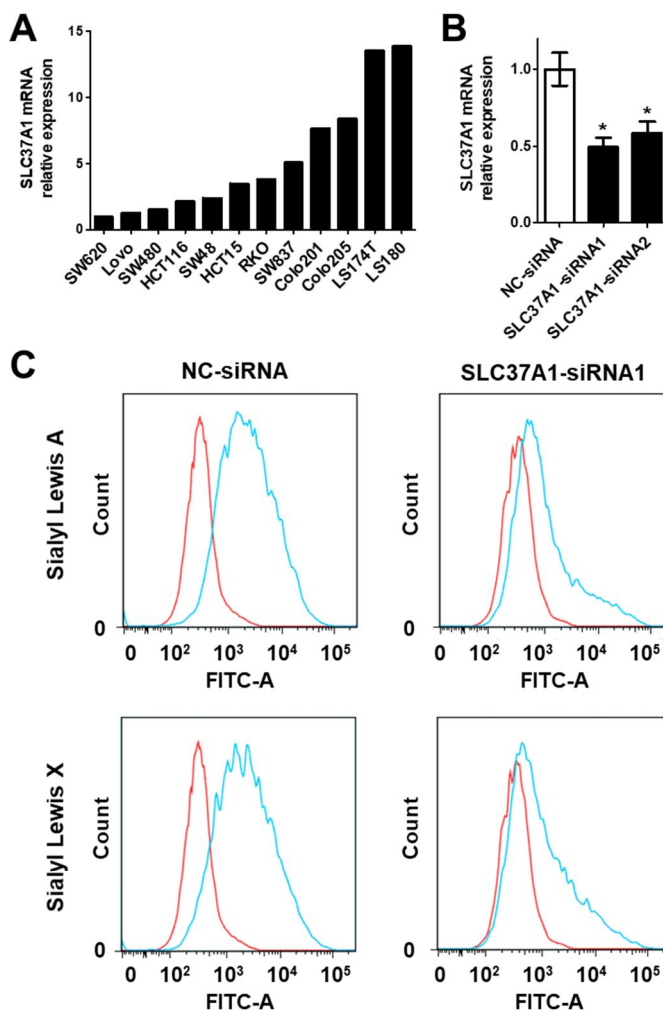


Figure 2. In vitro effects of SLC37A1 knockdown. (A) The expression of SLC37A1 in colon cancer cell lines. Relative SLC37A1 mRNA expression levels to SW620 (SW620 = 1) are shown (normalized to β -actin). (B) The expression of SLC37A1 in SLC37A1 knocked down LS180 cells (SLC37A1-siRNA1 and SLC37A1-siRNA2) and negative control cells (NC-siRNA). Data are mean \pm SD. * $P < 0.05$. (C) Flow cytometric analysis of sialyl Lewis A and sialyl Lewis X expressions in negative control cells (NC-siRNA, blue line in upper panels) and SLC37A1 knocked down LS180 cells (SLC37A1-siRNA1, blue line in lower panels). Red line represents staining control (both upper and lower panels).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sakamoto Wataru, Ohki Shinji, Kikuchi Tomohiro, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Endo Hisahito, Saito Motonobu, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Kono Koji	4. 巻 66
2. 論文標題 Higher modified Glasgow Prognostic Score and multiple stapler firings for rectal transection are risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2019-17	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 Matsumoto Takuro, Okayama Hirokazu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Nakano Hiroshi, Endo Eisei, Kase Koji, Ito Misato, Yamauchi Naoto, Yamada Leo, Kanke Yasuyuki, Onozawa Hisashi, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saito Motonobu, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 21
2. 論文標題 Tn Antigen Expression Defines an Immune Cold Subset of Mismatch-Repair Deficient Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9081 ~ 9081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239081	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 Endo Eisei, Okayama Hirokazu, Saito Katsuharu, Nakajima Shotaro, Yamada Leo, Ujiie Daisuke, Kase Koji, Fujita Shotaro, Endo Hisahito, Sakamoto Wataru, Saito Motonobu, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 18
2. 論文標題 A TGF β -Dependent Stromal Subset Underlies Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1402 ~ 1413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0308	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 17
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 1403-1413
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 Ashizawa Mai, Saito Motonobu, Min Aung Kyi Thar, Ujiie Daisuke, Saito Katsuharu, Sato Takahiro, Kikuchi Tomohiro, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Endo Hisahito, Sakamoto Wataru, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Goto Akiteru, Kono Koji	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic role of ARID1A negative expression in gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-43293-5	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 Momma Tomoyuki, Gonda Kenji, Akama Yoshinori, Endo Eisei, Ujiie Daisuke, Fujita Shotaro, Maejima Yuko, Horita Shoichiro, Shimomura Kenju, Saji Shigehira, Kono Koji, Yashima Rei, Watanabe Fumiaki, Sugano Kokichi, Nomizu Tadashi	4. 巻 20
2. 論文標題 MLH1 germline mutation associated with Lynch syndrome in a family followed for more than 45?years	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-019-0792-0	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, Temmoku Jumpei, Fujita Yuya, Matsuoka Naoki, Kobayashi Hiroko, Watanabe Hiroshi, 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.0000000000017979	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 0
2. 論文標題 A subset of patients with MSS/MSI-low colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN γ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	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) 10.3892/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 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 e0200315
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 Zenichiro, 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 Noda Masaru, Okayama Hirokazu, Tachibana Kazunoshin, Sakamoto Wataru, Saito Katsuharu, Thar Min Aung Kyi, Ashizawa Mai, Nakajima Takahiro, Aoto Keita, Momma Tomoyuki, Katakura Kyoko, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 24
2. 論文標題 Glycosyltransferase Gene Expression Identifies a Poor Prognostic Colorectal Cancer Subtype Associated with Mismatch Repair Deficiency and Incomplete Glycan Synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4468 ~ 4481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-17-3533	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, Momma Tomoyuki, Kono Koji	4. 巻 64
2. 論文標題 Targeted therapy according to next generation sequencing-based panel sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 9 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2018-02	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0件

〔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	齋藤 元伸 (Saito Motonobu) (90611749)	福島県立医科大学・医学部・講師 (21601)	

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