

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08798

研究課題名(和文) CAGE発現解析を用いた大腸がん肺転移予測マーカーの特定

研究課題名(英文) Identification of lung metastasis predictive marker for colorectal cancer with gene expression analysis using CAGE

研究代表者

柳沼 行宏 (Yaginuma, Yukihiro)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60338415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、採血診断による大腸がんの肺転移予測マーカーの開発を目的としている。大腸がん原発巣において転移の有無により発現動態が異なる遺伝子群を検出した。大腸癌転移症例、また特に肺転移で有意に発現上昇・発現低下を示す遺伝子群の中から、今後検討すべき候補遺伝子を絞り込んだ。次に採血検体の発現解析を行い、術前・術後・再発時採血での解析結果を比較した。その結果、手術前のがん患者採血検体で、術後再発時に上昇した遺伝子を複数特定した。この遺伝子を含めたがん特異的遺伝子について、局所再発や多臓器への転移との関係性など様々な角度から検討を加え、肺転移・再発マーカー候補として有望な遺伝子の選抜を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では採血検体、癌部、正常部から大腸癌の肺転移を予測する肺転移予測マーカーを取得する。本研究が新規開発する大腸癌肺転移予測マーカーは、現状では評価できない肺転移リスク、また検出できない初期の肺転移を、採血から診断可能にし、患者ごとの治療選択と予後改善を目指す。大腸癌患者の採血や術前内視鏡生検から容易に肺転移を予測、初期検出できるようになれば、手術や術前化学療法の適応にも大きな影響を及ぼすことが予想される。さらに既存のstage分類の再考、新たな分類の構築が可能となるなど、がん医療に革新をもたらす。

研究成果の概要(英文)：This study aims to develop a predictive marker for lung metastasis of colorectal cancer in blood samples. We found a set of genes that show differential expression between cases with and without metastases. We analyzed the gene expression in blood samples and compared the results in preoperative, postoperative, and recurrence blood samples drawn from each patient. Among the genes detected in the preoperative blood samples but not in the postoperative samples, we have already identified some genes with mutations that were elevated in samples with postoperative recurrence. Further investigation is needed to verify the usefulness of these candidates as recurrent and predictive marker for lung metastasis of the colorectal cancer.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌 肺転移 転移マーカー 腫瘍マーカー 採血 再発予測マーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん患者における転移の有無やその性状の把握は、予後評価や治療方法を検討する上で重要な情報となっている。大腸がんにおいて、転移はリンパ節のほか、肝、肺に見られるが、現在は原発巣のみならず、転移巣に対しても積極的治療が選択されることが多い。すなわち大腸がんの転移では早期発見、早期治療を行うことが患者の平均余命を向上させると考えられている。しかし転移を検出するための「転移マーカー」は存在しない。そのため一様に抗がん剤投与を施す、あるいは転移が可視的となってから治療が行われるのが現状である。このような事情から、転移を予測可能な、あるいは早期発見するために有効な「転移マーカー」の開発が、今後の大腸がん治療の進歩をもたらすものと考えられる。

転移の検出・診断、さらに転移予測が可能となる新規マーカーの創出には、大腸がんにおける転移特異的な遺伝子を探索することなどが有効と考えられる。代表者らはこれまでに、大腸がんと遺伝子・ゲノム異常の相関性を研究し、鋭敏な新規マーカー開発、分子標的治療の可能性を探り研究成果を上げてきた (Yaginuma Y, Unotoro J et al., 2006; Unotoro J, Yaginuma Y et al, 2006, Nagayashu K, Komiyama H, 2014; Kawai M, Komiyama H, et al, 2016 ほか)。

本研究に先立ち、我々の研究グループは CAGE 法 (Cap Analysis Of Gene Expression 法) を用いた大腸癌遺伝子の網羅的解析を行うこととした。CAGE 法は、遺伝子の転写開始点を網羅的に解析する新しい手法である (The ENCODE Project Consortium, Nature 489, 57-74. 2012)。CAGE 法の適用によって未注釈の新規遺伝子を含め、全ての遺伝子の転写開始点を検出することが可能である。代表者らはこの CAGE 法を適用し、大腸がんにおいて転移特異的に発現レベルの高い遺伝子を探索、抽出した肺転移特異的な遺伝子群から、採血診断による肺転移の早期検出、さらに肺転移の予測を可能にするマーカーの抽出を進めた。

2. 研究の目的

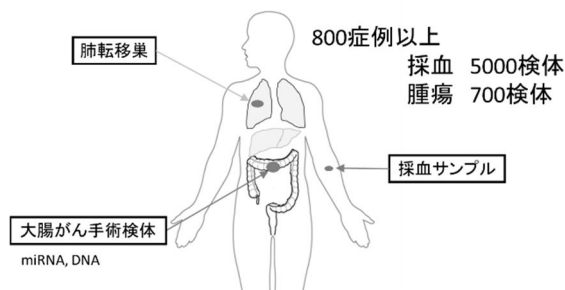
近年、大腸がんの抗がん剤治療は著しく進歩し、生存期間中央値は3年と約2倍に延長した。また大腸がんにおいては肺や肝臓への転移巣を手術で切除することでよい予後が期待できることが判明している。特に肺転移においては、転移巣切除後の5年生存率は47%、累積5年無再発生存率は34%であるのに対し、非切除例の5年生存率は3.9%と報告されている (大腸癌研究会プロジェクト研究)。大腸癌の肺転移、肝転移では可能な場合は転移巣の積極的な切除手術が選択されるが、現状では転移巣が切除可能なケースは20パーセント程度とされる [1]。治療が遅れる原因のひとつに、CT など画像診断による転移巣の早期発見が難しいことが挙げられる。現在困難である大腸がんの転移の早期診断、また転移予測が容易になれば、抗がん剤や外科手術療法を含む治療に大きな改善効果をもたらすと予想される。とくに侵襲性の少ない方法で、早期の発見・診断が可能になれば、寛解率、余命の向上に加え患者の QOL を重視した個別化医療の進展がもたらされると考えられる。

代表者らは、肺転移含む大腸がんの転移・再発の検出・予測マーカーを新規に開発することを目指すこととした。大腸がんの転移症例で特異的に発現亢進する遺伝子が存在すれば、転移マーカーとして極めて有望である。とりわけ肺転移予測マーカーとなる遺伝子は、肺転移の誘発に介在している可能性があり、その特定は肺転移メカニズムの解明、治療法開発の上でも重要と考えられる。

3. 研究の方法

本研究では大腸がん患者から得た転移症例と非転移症例の冷凍保存組織および採血検体を用いて実験・解析を行った (図1)。

1) 次世代シーケンサーを用いた転写開始点の発現解析: CAGE 法の適用により、大腸がん特異的に発現亢進がみられる遺伝子群を特定した、次に転移症例、非転移症例にお



手術検体: がん組織(原発・転移)/正常組織
採血: 術前/後、3~6ヶ月毎採取

ける遺伝子発現の差異を解析し、転移症例特異的な遺伝子群を抽出した。また各器官への転移症例における遺伝子発現の比較解析を行った。さらに大腸癌特異的に高発現する遺伝子群を検索し、肺転移巣と大腸原発巣共通の腫瘍特異的転写点、さらに肺転移巣特異的転写点を検出した(図2)。これらの転写点から肺転移特異的に転写されるRNA、また発現亢進している遺伝子を特定した。肺転移により発現に変動が見られる遺伝子群から、マーカー候補として有望な遺伝子を抽出した。

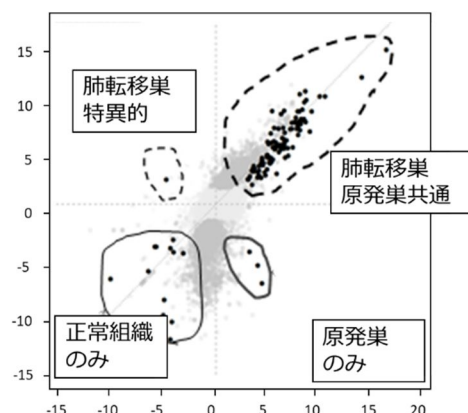


図2：大腸癌肺転位症例における原発巣と転移巣の TSS 発現。肺転移巣・原発巣に共通な TSS は 126 個検出された。縦軸：正常対する大腸癌原発巣の発現変動、横軸：正常粘膜に対する肺転移巣の発現変動(対数)。

2) 術後採血，術後の経時的採血検体の解析：血中 DNA を NGS 解析し，術後に比して術前の発現量が高い遺伝子群を選抜した。有望なマーカー候補として特定した遺伝子に着目し，術前 術後の比較により遺伝子を選抜する。こうして絞り込んだ候補から，転移症例特異的な発現を呈する新規マーカー，さらに肺転移症例特異的な新規マーカーを選抜・取得する。また大腸癌特異的に高い発現レベルを呈する miRNA を NGS 解析により抽出する。つぎに転移あり，なしの大腸癌患者，および非がん患者の採血検体中レベルを RT-qPCR 解析などから評価し，早期検出マーカー・転移検出マーカーとしての有効性を評価する。

3) 転移・再発と血中 DNA の関係の解析：大腸癌患者の採血検体中の DNA 配列を NGS およびデジタル PCR 法により解析し，ヒトゲノム多型ではなく癌由来，かつ技術的に追跡可能な体細胞変異を抽出する。患者の術前・術後の経時的採血検体中の候補遺伝子(変異配列)のレベルの変化を調べ，肺転移含む遠隔転移・再発などの臨床情報との関係を分析する。

4. 研究成果

1) 肺転移特異的な発現を示す遺伝子の抽出：代表者等は CAGE 法を適用し肺転移特異的に TSS の発現変動を呈する遺伝子群を抽出した。転移特異的に高発現する遺伝子群のうち特に亢進レベルが高いものを転移マーカー候補として特定した。また転移巣の mRNA 発現の解析を行った。原発巣と比較したとき，転移巣と原発巣で共通して亢進している遺伝子はほとんどが共通であった。しかし，原発巣のみ，あるいは転移巣のみで高レベルの発現亢進が認められる遺伝子も存在していた。以上の過程で着目した遺伝子について，高発現する頻度，発現レベルを検討，肺転移特異的に発現レベルの高い遺伝子の絞り込みを行った。なお我々が既に得ている大腸癌原発巣癌部に対する CAGE 解析の結果，手術時には転移なしと診断されたが，術後に再発した症例がみられた。

2) 腫瘍マーカー・転移マーカー候補として追跡する遺伝子群の特定： 1 の結果から絞り込んだ遺伝子に注目し，大腸癌患者検体を解析した。大腸癌特異的な発現動態を示す DNA を探索し，術後採血よりも術前採血でレベルが高い遺伝子を患者毎に抽出し，さらに転移あり・なしの症例での差異を確認した。また，患者組織で高発現の miRNA のうち術後採血でレベルが低下する分子を特定し，別症例での術前の高発現を確認した。この候補分子のパブリックデータの解析からステージ I~IV の患者血清中でのレベルを評価し，鋭敏な診断マーカーとしての有効性を報告した(Tsukamoto, Komiyama et al, 2021)。

3) 転移・再発と血中 DNA の関係：同一遺伝子上の配列変異であっても位置・配列は多様であった。このうち遺伝的変異(ヒト遺伝子多型)ではなく癌由来の変異(somatic mutation)と考えられる遺伝子のうち，複数症例で検出されかつ技術的に追跡可能な変異配列を暫定的なマーカー候補とした。続いて転移症例，とくに肺転移症例を含む症例の検体の分析を行い，候補遺伝子の量的変化と転移の関係の解析を進めている。候補遺伝子について各症例の追跡的な分析を行い，術後に血中レベルが低下した状態の後，再発前からの上昇を確認することで，再発マーカーとしての有効性の検証を試みている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Ichikawa R, Sugimoto K, Kure K, Honjo K, Takahashi R, Okazawa Y, Kawai M, Munakata S, Komiyama H, Sakamoto K et al..	4. 巻 67
2. 論文標題 Usefulness of an IL-6 Semi-Quantification Kit in Patients with Perforative Peritonitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.2021.67.JMJ20-0A09	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 Tsukamoto R, Hosoya M, Fukaya M, Yokoyama N, Kawano S, Sugimoto K, Takahashi M, Sakamoto K, Komiyama H,	4. 巻 67
2. 論文標題 Identification of microRNA 15b-3p as a diagnostic marker for early stage of colorectal cancer through comprehensive RNA analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 272-281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.JMJ20-0A12	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 Ichikawa R, Sugimoto K, Kure K, Honjo K, Takahashi R, Okazawa Y, Kawai M, Munakata S, Komiyama H, Sakamoto K et al..	4. 巻 67
2. 論文標題 Usefulness of an IL-6 Semi-Quantification Kit in Patients with Perforative Peritonitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Juntendo Med J	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14789/jmj.2021.67.JMJ20-0A09	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 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A	4. 巻 46
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32672.	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 Okita K, Hara Y, Okura H, Hayashi H, Sasaki Y, Masuko S, Kitadai E, Masuko K, Yoshimoto S, Komiyama H, Sakamoto K, Masuko T. et al	4. 巻 112
2. 論文標題 Antitumor effects of novel mAbs against cationic amino acid transporter 1 (CAT1) on human CRC with amplified CAT1 gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 563-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.1474	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 Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, Koyama Y, Sulidan K, Komiyama H, Saeki H, Ohtsuji N, Ito Y, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K and Orimo A.	4. 巻 146
2. 論文標題 Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2547-2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32672	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 Kure K, Hosoya M, Ueyama T, Fukaya M, Sugimoto K, Tomiki Y, Ohnaga T, Sakamoto K, Komiyama H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Using the polymeric circulating tumor cell chip to capture circulating tumor cells in blood samples of patients with colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2286-2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11335	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 Munakata S, Ueyama T, Ishihara H, Komiyama H, Tsukamoto R, Kawai M, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y,	4. 巻 52
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a prognostic factor in patients with incurable stage IV colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastrointest Cancer.	6. 最初と最後の頁 237-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12029-020-00392-1	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 Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, Sulidan K, Daigo Y, Hiraga T, Mogushi K, Wali N, Suzuki H, Itoh T, Miyagi Y, Yokose T, Shimizu S, Takano A, Terao Y, Saeki H, Ozawa M, Abe M, Takeda S, Okumura K, Habu S, Hino O, Takeda K, Hamada M, Orimo A.	4. 巻 2(e201900425)
2. 論文標題 Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900425	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 Horimoto Y, Terao T, Tsutsumi Y, Tanabe M, Mogushi K, Hlaing MT, Sasaki R, Saeki H, Okazaki M, Sonoue H, Arakawa A, Saito M.	4. 巻 43(9)
2. 論文標題 Estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ frequently overexpresses HER2 protein without gene amplification.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol	6. 最初と最後の頁 1221-1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001300	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 Ro H, Munakata S, Ueyama T, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Pharmacological targeting of neutrophil serine proteases prevents lethality in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastrointest Dig Syst	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2161-069X.1000551	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 Okazawa Y, Mizukoshi K, Koyama Y, Okubo S, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A.	4. 巻 136(e57374)
2. 論文標題 High-sensitivity detection of micrometastases generated by GFP lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vis Exp	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) 10.3791/57374	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 Mikasa M, Kanai K, Li Y, Yoshino H, Mogushi K, Hayashida A, Ikeda A, Kawajiri S, Okuma Y, Kashihara K, Sato T, Kondo H, Funayama M, Nishioka K, Hattori N.	4. 巻 125(6)
2. 論文標題 COQ2 variants in Parkinson's disease and multiple system atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 938-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-018-1885-1	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 Horimoto Y, Tanabe M, Kazuno S, Miura Y, Mogushi K, Sonoue H, Arakawa A, Kajino K, Kobayashi T, Saito M.	4. 巻 8(1):7563
2. 論文標題 Elucidation of inhibitory effects on metastatic sentinel lymph nodes of breast cancer during One-Step Nucleic Acid Amplification.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-018-25911-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 Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Itoh M, Akahoshi K, Matsumura S, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Suganami T, Yamaoka S, Ogawa Y, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 188(5)
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 1213-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.012	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 Hayashi T, Takamochi K, Yanai Y, Mitani K, Tomita H, Mogushi K, Suehara Y, Takahashi F, Suzuki K, Saito T, Yao T.	4. 巻 78
2. 論文標題 Non-small cell lung carcinoma with diffuse co-expression of thyroid transcription factor-1 and Np63/p40.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 177-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.01.023	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 Borna NN, Kishita Y, Kohda M, Lim SC, Shimura M, Wu Y, Mogushi K, Yatsuka Y, Harashima H, Okazaki Y. et al	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Mitochondrial ribosomal protein PTCD3 mutations cause oxidative phosphorylation defects with Leigh syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurogenetics	6. 最初と最後の頁 9-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-018-0561-9	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 Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanaka S., et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 457-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.12.058	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 Subat S, Mogushi K, Yasen M, Kohda T, Ishikawa Y, Tanaka H.	4. 巻 145(3)
2. 論文標題 Identification of genes and pathways, including the CXCL2 axis, altered by DNA methylation in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of cancer research and clinical oncology	6. 最初と最後の頁 675-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2824-0	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 該当する

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, Ichikawa W. et al	4. 巻 17(12)
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 Molecular Cancer Therapeutics	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	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 該当する

1. 著者名 Ueda H, Akiyama Y, Shimada S, Mogushi K, Serizawa M, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 619-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-17-0328	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 Suehara Y, Akaike K, Mukaiharu K, Kurisaki-Arakawa A, Kubota D, Okubo T, Mitomi H, Mitani K, Takahashi M, et al.	4. 巻 9(43)
2. 論文標題 KCTD12 is negatively regulated by Kit in gastrointestinal stromal tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 27016-27026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25469	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 H, Nishioka K, Li Y, Oji Y, Oyama G, Hatano T, Machida Y, Shimo Y, Hayashida A, Ikeda A, Mogushi K, Hattori N et al..	4. 巻 265(8)
2. 論文標題 GCH1 mutations in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1860-1870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-8930-8	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 Watanabe J, Togo S, Sumiyoshi I, Namba Y, Suina K, Mizuno T, Kadoya K, Motomura H, Iwai M, Nagaoka T, Sasaki S, Hayashi T, Uekusa T, Abe K, Urata Y, Sakurai F, Mizuguchi H, Kato S, Takahashi K.	4. 巻 9(35)
2. 論文標題 Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24000-24013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25257	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 Kageyama SI, Nihei K, Karasawa K, Sawada T, Koizumi F, Yamaguchi S, Kato S, Hojo H, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 9(34)
2. 論文標題 Correction: Radiotherapy increases plasma levels of tumoral cell-free DNA in non-small cell lung cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25378	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 Kato S, Imai H, Gamoh M, Takahata T, Ohori H, Yasuda K, Niitani T, Murakawa Y, Amagai K, Isobe H, Shindo Y, Kuroki M, Sakamoto Y, Shimodaira H, Yoshioka T, Ishioka C.	4. 巻 245(1)
2. 論文標題 Intermittent Withdrawal of Oxaliplatin for Alleviating Neurotoxicity during Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Japanese Patients with Inoperable or Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Multicenter Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 21-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.245.21	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 Kageyama SI, Nihei K, Karasawa K, Sawada T, Koizumi F, Yamaguchi S, Kato S, Hojo H, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 9(27)
2. 論文標題 Radiotherapy increases plasma levels of tumoral cell-free DNA in non-small cell lung cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 19368-19378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25053	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 野崎 由美, 山口 茂夫, 高木 辰哉, 加藤 俊介	4. 巻 46巻2号
2. 論文標題 四次治療のトラベクテジン投与にて長期の無増悪生存期間が得られている平滑筋肉腫再発の1症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 275-277
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 Grapotte M, Saraswat M, Bessire C, Menichelli C, Ramilowski JA, Severin J, Itoh M, FANTOM consortium et al.	4. 巻 12(1)3297
2. 論文標題 Discovery of widespread transcription initiation at microsatellites predictable by sequence-based deep neural network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communication	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) 10.1038/s41467-021-23143-7	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

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 塚本亮一・河口 恵・呉 一眞・岡澤 裕・高橋里奈・柳沼行宏・小島 豊・福永 哲 坂本一博
2. 発表標題 当院での鼠径ヘルニアに対するロボット支援下TAPP法の導入と展望
3. 学会等名 第20回日本ヘルニア学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本亮一, 小見山博光, 河野眞吾, 河合雅也, 高橋玄, 小島豊, 富木裕一, 坂本一博
2. 発表標題 網羅的解析を用いた新規結腸癌診断マーカーの探索.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水越幸輔, 岡澤 裕, 波江野 洋, 小山 侑, 大久保捷奇, Kaidiliavi Sulidan, 伊藤恭彦, 小見山博光, 杉本起一, 小島 豊, 五藤倫敏, 垣生園子, 樋野興夫, 折茂 彰, 坂本一博
2. 発表標題 患者大腸癌細胞集団の中間型上皮間葉移行を介した浸潤・転移機構.
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会, 横浜.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学下部消化管外科学（消化器外科学講座）
<https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kabusyoukakan/>

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	小見山 博光 (Komiya Hiromitsu) (30348982)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	茂櫛 薫 (Mogushi Kaolu) (60569292)	順天堂大学・大学院医学研究科・非常勤講師 (32620)	

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