

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：35303

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18464

研究課題名(和文)膵癌を中心とした消化器癌に対する革新的先制医療の構築

研究課題名(英文)Construction of innovative preemptive medicine for gastrointestinal cancer especially including pancreatic cancer

研究代表者

永坂 岳司(NAGASAKA, TAKESHI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30452569

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文):先進国高齢化社会では、悪性腫瘍の罹患は、自立して社会生活を営むことができる状態でも、突然の生の終焉を宣告され、精神的・肉体的・経済的に大きな負荷となる。しかし、消化器癌は進行する前に発見できれば十分根治が見込める。本研究では、メチル化異常が癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であることを示し、便中メチル化DNA検出により、膵癌を含め消化器癌全般をスクリーニング可能であることを示した。担癌高リスク者に対し、極めて低侵襲である便中メチル化DNA検出を継続的に行うことにより、検査所見でも異常のない発症前期に消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防を可能にする革新的先制医療の礎を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、メチル化異常が癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であることが示唆され、適切なバイオマーカー選択により、大腸癌、IPMN、食道癌、胃癌、膵癌、十二指腸癌、胆管癌といった悪性腫瘍群と非担癌群を選別することが可能であることが示された。これら結果から、担癌高リスク者に対し、極めて低侵襲である便中メチル化DNA検出を継続的に行うことにより、検査所見でも異常のない発症前期に膵癌・消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防(Chemoprevention)を可能にする革新的な先制医療(Preemptive Medicine)の構築が可能となると確信している。

研究成果の概要(英文):In the aging society of developed countries, the morbidity of malignant tumors suddenly destroys the "healthy life expectancy". This means, even in a state where one can live independently in a social life, the end of life will come along with the burden close to despair mentally, physically and economically. However, if gastrointestinal cancer can be detected at early phase, could being fully cured. In this study, we showed that abnormal methylation is a universal alteration regardless of the type of cancer and possible to screen gastrointestinal cancer in general, including pancreatic cancer, by detecting fecal DNA methylation. For high-risk people with malignancy, continuously detecting fecal DNA methylation could predict in the early stage of onset without any abnormalities in other laboratory findings with extremely minimally invasive, thus lading the foundation for innovative preemptive medicine that enables.

研究分野：超高齢社会研究

キーワード：腫瘍検査学 検査・診断システム 生体情報・計測 健康情報

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢社会における人生の終焉に「(一個人として自立して社会生活を営むことができる)健康寿命」と「(生が尽きる)生命寿命」の一致を目指すことは、個人的だけでなく社会的な well-being の実現に繋がる。一般的には、終わりの見えない延命治療など、「健康寿命」が「生命寿命」よりも明らかに短縮された状態が問題視される(「健康寿命」<<「生命寿命」)。その一方で、天災や不慮の事故等、「健康寿命」が十分存在する状態で「生命寿命」が絶たれる状況も多々存在している(「健康寿命」>>「生命寿命」)。先進国の高齢化社会では、悪性腫瘍の罹患は、どちらかといえば、後者の「健康寿命」>>「生命寿命」となることが多い。すなわち、自立して社会生活を営むことが十分できる状態でも、生の終焉を迎えることになり、精神的にも肉体的にも経済的にも絶望に近い負荷を背負うことになる。特に切除不能進行固形癌は高額な化学療法等の延命治療が主体となり、各個人の、そして周囲の well-being は著しく阻害される。

(2) その一方で、消化器癌は進行する前に発見できれば十分根治が見込めるという希望もある。早期癌は粘膜に限局し、血管やリンパ管を介して転移する可能性は極めて低い。そのような早期癌の特徴を鑑み、研究代表者は以前から、消化器癌の早期発見には便中の腫瘍由来メチル化 DNA を検出することが最適であると信じ鋭意研究を進めてきた。消化器癌の中でも、膵癌は年齢が上がるにつれ発生率が増加する全癌種の中で最も予後不良な癌種である。超高齢化社会となった日本でも、その罹患率は男女問わず増加傾向を示している。このため、本疾患に対する早期発見ストラテジーの開発が切望されている。また、膵癌を含めた消化器癌は根治切除後の補助化学療法により術後再発率が減少することが示されている。この事実は、画像上で診断可能となる前の微小癌状態ならば、例えば、フッ化ピリミジン系薬剤の投与で少なくとも 10~20% 程度の膵癌・消化器癌は治癒せしめる可能性があることを示唆する。従い、もし微小癌の存在を便中メチル化 DNA 検出にて確実に証明することが可能となれば、そのメチル化 DNA 検出を指標に、臨床症状がなく通常行われる検査所見でも異常のない発症前期に膵癌・消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防 (Chemoprevention) を可能にする革新的な先制医療 (Preemptive Medicine) の構築が可能となる。

2. 研究の目的

(1) 我々は長年、高精度非侵襲的癌検出のバイオマーカーとして、癌に特異的に認められる変化の一つである DNA (CpG のシトシン) のメチル化に注目し、このメチル化 DNA を便から簡易に検出する技術の開発を行ない、それらを検出することによって、大腸癌だけでなく胃癌も検出可能であることを世界で初めて示してきた [High-sensitive Assay for Bisulfite DNA (Hi-SA)]。この検出技術は、multi-plex PCR を組み合わせることにより、複数遺伝子の promoter 領域の増幅のメチル化の有無を一括に行うことが可能である。

(2) 本研究では、これら検出技術を用い、消化器癌患者の便検体、非担癌患者の便検体の解析を行い、それら便検体提供者のフォローアップを含めた臨床データとの照合を行い、便中メチル化 DNA 検出による膵癌スクリーニングの可能性、しいては、検査所見でも異常のない発症前期に膵癌・消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防 (Chemoprevention) を可能にする革新的な先制医療 (Preemptive Medicine) への可能性を探る。

3. 研究の方法

(1) 便検体

2009 年 9 月から 2017 年 6 月までに、岡山大学病院消化器外科を受診された患者の中で、本研究に同意を得られた 1,414 名に、次回受診予定日の前の 2 日間にて便検体の採取。便検体保存に関して、以下に示す 2 つの保存液による採取を行った。

クイック チェイサー® 便潜血 (承認番号: 20600AMZ01306000 [体外診断用医薬品]、ミズホメディー株式会社、以下、A 保存液とする)

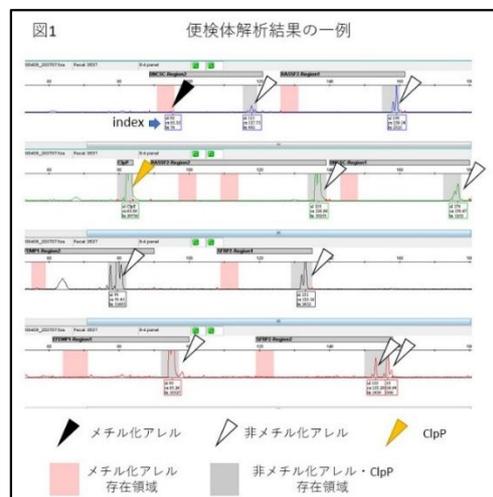
便中 DNA 保存のために研究代表者が作成した保存液をクイック チェイサー容器に入れ替えたもの (以下、B 保存液とする)

(2) 便中 DNA の一括バイサルファイト処理

便中 DNA の一括バイサルファイト処理は、便溶解液を 95 度 10 分間にて incubate し、十分攪拌した後に、5000rpm 5 分間の遠心分離を行い、上澄み液を採取。その上澄み液 193 μ l を用い、バイサルファイト溶液にて incubate し、Zymo-Spin IC Column (Zymo Research, Orange, CA) を用い、バイサルファイト DNA の抽出を行った (Nagasaka T et al, JNCI, 2009)。

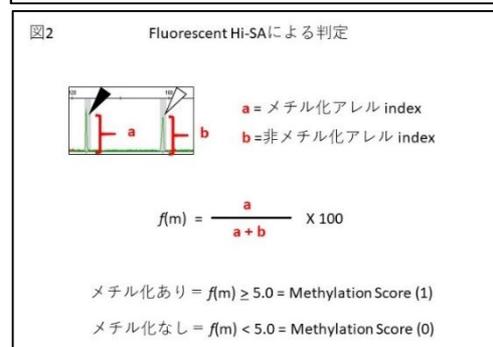
(3) Multiplex bisulfite PCR

腫瘍特異的メチル化を示す 4 遺伝子のプロモーター領域を各々2カ所に対し、Hi-SAにてメチル化の有無の検出を行った。便中におけるヒト細胞由来のDNA量は微量であり、増幅(Recovery)できないことも想定される。合計8領域全てがRecovery不可能であった場合、その原因が便自体のクオリティーによるものなのかPCR自体の不備によるものかを判定できない。このため、大腸菌に特異的な配列を有するCIP遺伝子領域のRecoveryも同時に行い、便検体のクオリティーを確認した。本研究では、腫瘍特異的メチル化を示す4遺伝子のプロモーター領域を各々2カ所、すなわち、合計8個のPCR領域全て、かつ、CIPのRecoveryが認められなかった検体は、再度PCRを行い、それでも、その8領域全て、かつ、CIPのRecoveryが認められなかった検体においては不適格検体と判断し、解析対象から除外した。図1に適格検体と判断される便検体解析結果の一例を示す。



(4) Fluorescent Hi-SAによる判定

適格検体と判断された便検体から得られたHi-SAによる解析結果は、1領域各々に対し増幅が認められた場合をRecovery Score=1と定義し(この場合、メチル化の有無は問わない)、増幅が認められなかった場合をRecovery Score = 0と定義する。1検体におけるRecovery Scoreは8領域の合計により表現される。従い、1検体のRecovery Scoreの値は1~8となる。また、メチル化の有無については、メチル化アレルの頻度 $f(m)$ が5%以上認められた場合をメチル化ありと判定し、この場合、Methylation Score=1と定義した。また、メチル化アレルの頻度が5%より小さい場合はメチル化なしと判定し、Methylation Score=0と定義する(図2)。1検体におけるMethylation ScoreもRecovery Scoreと同様に、8領域における合計1~8で表される。



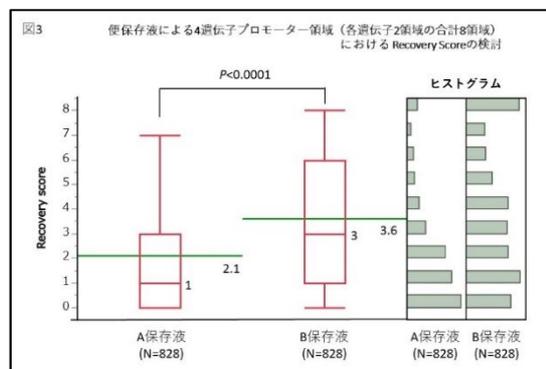
便保存液の性能確認においては、1検体ごとのRecovery Scoreにて比較検討を行った。消化器癌担癌患者に対するスクリーニング技術としての解析は、2日間における便検体から得られたRecovery Scoreの総和(Two-day Sum of Recovery Score)およびMethylation Scoreの総和(Two-day Sum of Methylation Score)で行った。このため、1症例のTwo-day Sum of Recovery ScoreおよびTwo-day Sum of Methylation Scoreは共に0~16(2検体[2日間]の解析結果の総和)の範囲で表現される。

4. 研究成果

(1) 便保存液の性能確認

はじめに、A保存液・B保存液における便中DNA品質の差異の確認を行った。

解析対象は、A保存液・B保存液に同じ便サンプルの採取を2日間行った207例の便検体を対象とした。各保存液に対し、バイサルファイト処理を2度行い、その各々から得られたバイサルファイトDNAを鋳型に、8領域+CIPのMultiplex bisulfite PCRを行い、8領域とCIP各々に対し、目的領域の増幅が認められた場合のscoreを1、認められなかった場合のscoreを0と定義し、8領域+CIP Recovery Score>1を得た検体を適格検体、8領域+CIP Recovery Score=0を得た検体を不適格検体と定義した。A・B保存液からのMultiplex bisulfite PCR総数は各々828例であり、不適格検体と判断された検体数は、A保存液が52検体(6.3%)であるのに対し、B保存液は16検体(1.9%)と、統計的有意差を持って、B保存液が便中DNAの品質を維持するのに有効であることが示された($P<0.0001$)。



担癌患者かどうかを判定する4遺伝子のプロモーター領域各々2カ所の合計8領域におけるRecovery Scoreの(平均値, 中央値, 95%信頼区間)はA保存液(2.1, 1.1, 1.9-2.3) B保存液(3.6, 3.3, 3.4-3.8)であり、有意にB保存液のほうがRecovery Scoreは高かった($P<0.0001$, 図3)。本検討により、便潜血反応検査のための便溶解液よりも、便中DNA保存のために研究代表者らが作成した保存液のほうが、便中DNAの品質を維持し、ヒト由来DNAだけでなく、細菌由来のDNAに対するPCR Recoveryを改善することが示された。従い、今後の解析はすべてB保存液を用いた解析結果を用いることにした。

(2) 便検体症例の臨床像

STROBE diagram を図 4 に示す。合計 1,414 例の便検体収集症例のうち、2 日間の便検体の採取不備、B 保存液での採取不備、臨床データの不備・未収集にて本研究の解析対象から除外されたのは 520 例であり、残りの 894 例が解析対象となった。この 894 例のうち、非担癌と診断された症例（非担癌群）は 356 例（39.8%）、担癌を確認された症例（担癌群）は 538 例（60.2%）であった。次いで、担癌群をその腫瘍の局在により、以下の 3 群に分類した。上部消化管群（上部消化管[食道・胃・十二指腸]に腫瘍を認めた症例）は 176 例（32.7%）、肝胆膵群（肝胆膵に腫瘍を認めた症例）が 123 例（22.9%）、下部消化管群（下部消化管[小腸・結腸・直腸]に腫瘍を認めた症例）が 239 例（44.4%）であった（表 1）。担癌群を構成する各癌種を表 2 に記す。表 2 に示すように、本研究におけるコホートは消化器におけるほぼすべての癌種を網羅しているものと自負している。なお、adenoma であるが、polyposis を呈する症例または直径 5mm 以上の adenomatous polyp を有する症例は担癌群に分類し、5mm よりも小さい adenomatous polyp、hyperplastic polyp を有する症例は非担癌群に分類している。

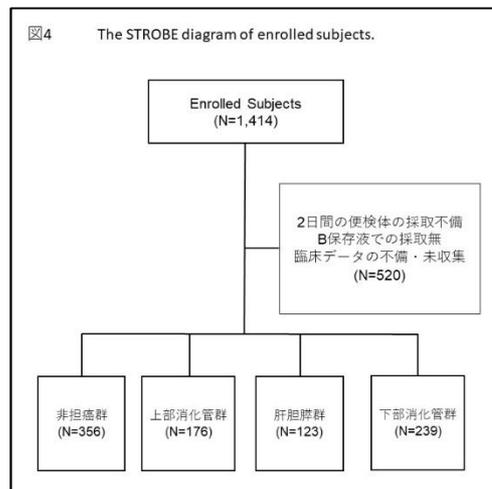


表 1

	非担癌群 (N=356)	担癌群 (N=538)		
		上部消化管群 (N=176)	肝胆膵群 (N=123)	下部消化管群 (N=239)
年齢, years (95%CI)				
平均年齢	56.2 (54.5-57.8)	68.2 (66.8-69.6)	68.5 (67.0-70.1)	64.0 (62.6-65.5)
性別, N (%)				
女性	205 (57.6)	49 (27.8)	45 (36.3)	97 (40.6)
男性	151 (42.4)	127 (72.2)	78 (63.7)	142 (59.4)

GIST= Gastrointestinal Stromal Tumor, IPMN= Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, HCC= Hepatocellular Carcinoma, NET= Neuroendocrine Tumor

表 2

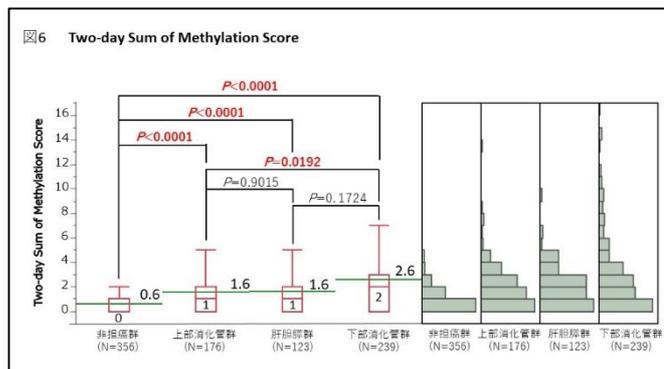
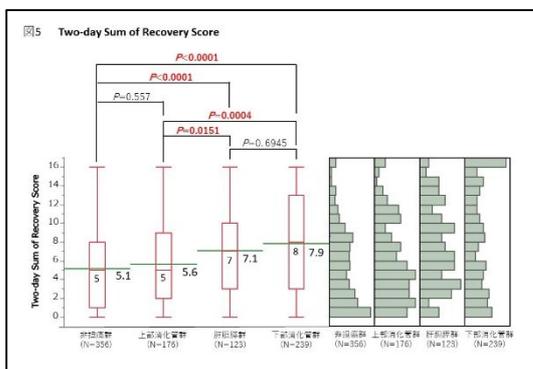
担癌群 (N=539)		
上部消化管群 (N=176)	肝胆膵群 (N=124)	下部消化管群 (N=239)
食道癌: 71 (40.3%)	膵癌: 42 (34.1%)	大腸腺腫: 55 (23.0%)
胃癌: 92 (52.3%)	IPMN: 20 (16.3%)	大腸癌: 180 (75.3%)
十二指腸癌: 7 (4.0%)	HCC: 31 (25.2%)	直腸カルチノイド: 2 (0.8%)
胃GIST: 4 (2.3%)	肝転移: 10 (8.1%)	直腸NET: 1 (0.4%)
胃polyposis: 2 (1.2%)	胆管癌: 12 (9.8%)	直腸GIST: 1 (0.4%)
	胆嚢癌: 7 (5.7%)	
	肝線維腫: 1 (0.8%)	

(3) Two-day Sum of Recovery Score/Methylation Score

図 5、6 に各群における Two-day Sum of Recovery Score/Methylation Score の平均値、中央値、箱ひげ図、ヒストグラムを提示する。

非担癌群、上部消化管群、肝胆膵群、下部消化管群における Two-day Sum of Recovery Score の中央値、平均値、95%信頼区間は各々、(5, 5.1, 4.7-5.6)、(5, 5.6, 5.0-6.3)、(7, 7.1, 6.3-7.9)、(8, 7.9, 7.2-8.6) であった。平均値における統計的有意差を認めなかったのは、非担癌群と上部消化管群、肝胆膵群と下部消化管群であり、非担癌群に対しては、肝胆膵群と下部消化管群が有意差をもって差を認めた。

非担癌群、上部消化管群、肝胆膵群、下部消化管群における Two-day Sum of Methylation Score の中央値、平均値、95%信頼区間は各々、(0, 0.6, 0.5-0.7)、(1, 1.6, 1.3-1.8)、(1, 1.6, 1.3-1.9)、(2, 2.6, 2.2-3.0) であった。平均値における統計的有意差を認めなかったのは、上部消化管群と肝胆膵群、肝胆膵群と下部消化管群であり、非担癌群に対しては、上部消化管群、肝胆膵群、下部消化管群の全ての担癌群が有意差をもって差を認めた。



(4) 担癌症例に対するスクリーニング能力

次に、本検出技術が消化器癌の存在予測を可能とするスクリーニングツールとなりえるかどうかを、Two-day Sum of Recovery Score および Two-day Sum of Methylation Score を用い、ROC 曲線を作成し検討を行った（図 7）。

Two-day Sum of Recovery Score を用いた ROC 曲線では、AUC (Area Under the Curve) は上部消化管群で 0.6052、肝胆膵群で 0.6296、下部消化管群で 0.6151 であった。Two-day Sum of Methylation Score を用いた ROC 曲線では、AUC は上部消化管群で 0.7084、肝胆膵群で 0.6687、

下部消化管群で 0.6598 であり、どの群においても Two-day Sum of Methylation Score を用いた ROC 曲線の AUC が、Two-day Sum of Recovery Score を用いた ROC 曲線の AUC よりも良好であった。次に、Two-day Sum of Recovery Score と Two-day Sum of Methylation Score を用いた多重ロジスティック回帰にて ROC 曲線を作成したところ、AUC は、Two-day Sum of Methylation Score を用いた ROC 曲線の AUC よりもやや改善を示した。

想定外にも AUC は上部消化管群にて最も高い値を示していることから、癌種によるバイアスを考え、癌種を極力細分化し、Two-day Sum of Recovery Score および Two-day Sum of Methylation Score を用い、ROC 曲線を作成し、再度、検討を行った(図 8)。また、細分化した癌種ごとの Two-day Sum of Recovery Score および Two-day Sum of Methylation Score の中央値、平均値、95%信頼区間、AUC を表 3 に示す。

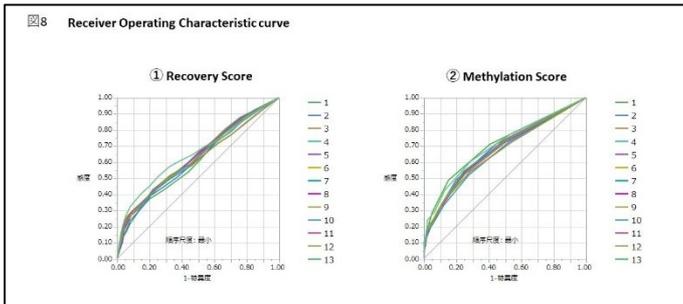
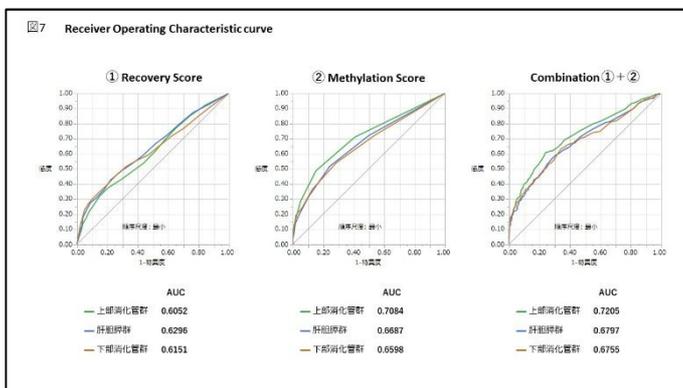


表 3 . 各癌腫における Two-day Sum of Recovery Score/Two-day Sum of Methylation Score/AUC

ID	癌種	N	Two-day Sum of Recovery Score					Two-day Sum of Methylation Score				
			Median	Mean	Lower 95%CI	Upper 95%CI	AUC	Median	Mean	Lower 95%CI	Upper 95%CI	AUC
1	食道癌	71	4	4.3	4.6	6.6	0.6052	1	1.5	1.2	1.9	0.7084
2	胃癌	92	5	4.4	4.6	6.4	0.6116	1	2.0	1.1	2.0	0.6841
3	胃その他	6	6	3.1	3.3	9.7	0.6328	1	0.5	0.8	1.9	0.677
4	十二指腸癌	7	7	3.4	4.3	10.5	0.6322	2	1.1	1.3	3.3	0.6752
5	HCC	31	7	4.1	5.3	8.3	0.6296	1	1.3	0.6	1.6	0.6687
6	肝臓癌	12	8	4.6	3.3	9.4	0.6261	1	1.8	0.6	3.1	0.6798
7	胆管癌	12	5	3.7	3.3	8.0	0.627	2	1.8	0.9	3.1	0.6787
8	胆嚢癌	7	6	4.2	3.5	11.3	0.6301	2	1.1	0.5	2.6	0.6744
9	IPMN	20	9	4.2	6.7	10.7	0.6285	2	2.0	1.7	3.6	0.673
10	膵癌	42	6	4.5	5.6	8.5	0.6167	1	1.2	1.0	1.8	0.6563
11	大腸その他	4	10	6.6	-1.0	20.0	0.6151	1	1.7	-1.0	4.5	0.6598
12	大腸腺腫	55	5	4.5	4.3	6.7	0.6125	1	1.9	0.8	1.8	0.6594
13	大腸癌	180	9	5.5	7.7	9.3	0.6516	2	3.3	2.5	3.5	0.7015

特筆すべきことは、Two-day Sum of Methylation Score により、難治性かつ早期発見の難しい膵癌、十二指腸癌、胆管癌を有する患者と非担癌群との間に有意な差を示したことである。

特に図 8 に示したように、Two-day Sum of Methylation Score により描出される ROC 曲線は癌種に関係なく、同じシェイプを呈している。このことは、メチル化異常が癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であることを示唆する。ここでは、バイオマーカーに対する詳細な解析は提示しないが、一例として、IPMN を取り上げる。本研究結果に示されているように、IPMN を有する患者の便検体は、大腸癌を有する患者の便検体とほぼ同等の Two-day Sum of Recovery Score や Two-day Sum of Methylation Score を有する。これは、IPMN 自体の特徴で説明可能である。IPMN は膵管の中に乳頭状に増殖する腫瘍であり、豊富な粘液を分泌する。この豊富な粘液および膵管から異常増殖する細胞が膵液内に流入することにより、便中に腫瘍由来 DNA を豊富に放出させると推測される。本研究では IPMN に高頻度に認める *EEMP1* プロモーターをバイオマーカーの 1 つにしている (Yoshida K et al, J Cancer Res Clin Oncol, 2016)。この *EEMP1* メチル化を検出することにより、大腸癌を有する患者の便検体とほぼ同等の Two-day Sum of Recovery Score や Two-day Sum of Methylation Score を示したと推察される。

本研究は、臨床データが未整備の症例を 200 例以上有している。また、Luminex xMAP システムによる 76CpG サイトのメチル化データの最適化を終了していないため、ここでは提示を行わない。鋭意研究を行い、早期に世に報告を行う予定である。

本研究結果により、メチル化異常が癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であることが示唆され、適切なバイオマーカー選択により、大腸癌、IPMN、食道癌、胃癌、膵癌、十二指腸癌、胆管癌といった悪性腫瘍群と非担癌群を選別することが可能であることが示された。これら結果から、担癌高リスク者に対し、極めて低侵襲である便中メチル化 DNA 検出を継続的に行うことにより、検査所見でも異常のない発症前期に膵癌・消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防 (Chemoprevention) を可能にする革新的な先制医療 (Preemptive Medicine) の構築が可能となると確信している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kubota Nobuhito, Taniguchi Fumitaka, Nyuya Akihiro, Umeda Yuzo, Mori Yoshiko, Fujiwara Toshiyoshi, Tanioka Hiroaki, Tsuruta Atsushi, Yamaguchi Yoshiyuki, Nagasaka Takeshi	4. 巻 19 (4)
2. 論文標題 Upregulation of microRNA?31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2685-2694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11365	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 永坂岳司	4. 巻 23 (5)
2. 論文標題 特集 FIT陰性癌の特徴 話題提供 FIT vs. 便中DNA検査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 INTESTINE	6. 最初と最後の頁 462-465
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 無
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 Yokomichi Naosuke, Nishida Naoshi, Umeda Yuzo, Taniguchi Fumitaka, Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Mori Yoshiko, Nyuya Akihiro, Tanaka Takehiro, Yamada Takeshi, Yagi Takahito, Fujiwara Toshiyoshi, Yamaguchi Yoshiyuki, Goel Ajay, Kudo Masatoshi, Nagasaka Takeshi	4. 巻 none
2. 論文標題 Heterogeneity of Epigenetic and Epithelial Mesenchymal Transition Marks in Hepatocellular Carcinoma with Keratin 19 Proficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490806	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 Yoshioka Takahiro, Shien Kazuhiko, Namba Kei, Torigoe Hidejiro, Sato Hiroki, Tomida Shuta, Yamamoto Hiromasa, Asano Hiroaki, Soh Junichi, Tsukuda Kazunori, Nagasaka Takeshi, Fujiwara Toshiyoshi, Toyooka Shinichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Antitumor activity of pan-HER inhibitors in HER2-positive gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1166~1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13546	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 Weng Wenhao, Liu Na, Toiyama Yuji, Kusunoki Masato, Nagasaka Takeshi, Fujiwara Toshiyoshi, Wei Qing, Qin Huanlong, Lin Haifan, Ma Yanlei, Goel Ajay	4. 巻 17
2. 論文標題 Novel evidence for a PIWI-interacting RNA (piRNA) as an oncogenic mediator of disease progression, and a potential prognostic biomarker in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-018-0767-3	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 該当する

1. 著者名 Takehara Yuko, Nagasaka Takeshi, Nyuya Akihiro, Haruma Tomoko, Haraga Junko, Mori Yoshiko, Nakamura Keiichiro, Fujiwara Toshiyoshi, Boland C. Richard, Goel Ajay	4. 巻 16
2. 論文標題 Accuracy of four mononucleotide-repeat markers for the identification of DNA mismatch-repair deficiency in solid tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-017-1376-4	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 Nagasaka, T. Yamaguchi, Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 [Analysis of Fecal Cancer-Specific DNA to Detect Colorectal Neoplasia]	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 906-910
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 無
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 Morikawa Tatsuya, Inada Ryo, Nagasaka Takeshi, Mori Yoshiko, Kishimoto Hiroyuki, Kawai Takashi, Umeda Yuzo, Mishima Hideyuki, Goel Ajay, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 none
2. 論文標題 BRAF V600E mutation is a predictive indicator of upfront chemotherapy for stage??IV colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7553	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 Mori Yoshiko, Nyuya Akihiro, Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Kawai Takashi, Taniguchi Fumitaka, Kimura Keisuke, Inada Ryo, Nishizaki Masahiko, Haraga Junko, Nakamura Keiichiro, Umeda Yuzo, Kishimoto Hiroyuki, Fujiwara Toshiyoshi, Katata Yosuke, Yamaguchi Yoshiyuki, Nagasaka Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24735	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 谷岡洋亮, 木村圭佑, 入谷光洋, 堅田洋佑, 山口佳之, 永坂岳司
2. 発表標題 Genetic Stable胃癌における病理分子生物学的特徴の検討
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 谷口文崇, 戸嶋俊明, 安井和也, 母里淑子, 榎田祐三, 岸本浩行, 河合毅, 山口佳之
2. 発表標題 抗EGFR抗体によるRAS野生型大腸癌獲得変異に対する検討
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 戸嶋俊明, 安井和也, 稲田涼, 母里淑子, 重安邦俊, 榎田祐三, 岸本浩行, 山口佳之
2. 発表標題 血中遊離メチル化 DNA をバイオマーカーに用いた Liquid Biopsy による大腸癌診断の可能性
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 鶴田淳, 渡邊裕策, 峯田修明, 母里淑子, 重安邦俊, 榎田祐三, 岸本浩行, 上野富雄, 山口佳之
2. 発表標題 Genetic 変異情報と Epigenetic 変異情報の融合による新機軸大腸癌 Precision Medicine
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T Nagasaka, H Tanioka, A Nyuya, Y Katata, M Okawaki, M Yamamura, T Kawai, K Yasui, T Toshima, Y Mori, Y Umeda, A Tsuruta, T Ueno, Y Yamaguchi
2. 発表標題 Poor prognosis of hypermutant colorectal cancer with KRAS mutations: A retrospective analysis of 1,052 Japanese colorectal cancer patients without treatment of immuno-checkpoint inhibitors
3. 学会等名 World Congress on Gastrointestinal Cancer 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂 岳司
2. 発表標題 非侵襲的がん診断システムの開発
3. 学会等名 9th バイオメディカルインターフェイス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂 岳司, 母里 淑子, 入谷 光洋, 原賀 順子, 重安 邦俊, 山村 真弘, 堅田 洋佑, 谷岡 洋亮, 升野 光雄, 山口 佳之
2. 発表標題 POLE変異大腸癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂 岳司、母里 淑、鶴田淳、谷岡洋亮、堅田洋佑、重安 邦俊、岸本浩行、矢野修也、戸嶋俊明、岡脇誠、山村真弘、谷口文崇、榎田祐三、河合毅、河合知則、上野富雄、山口佳之
2. 発表標題 Lynch 症候群を含むHypermutant 大腸癌における臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第73回 日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堅田洋佑、永坂岳司1、入谷光洋、田中健大、河合毅、母里淑子、岡脇誠、山村真弘、谷岡洋亮、山口佳之
2. 発表標題 P O L E 体細胞変異大腸癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第29回消化器癌発生学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Nagasaka, Akihiro Nyuya, Fumitaka Taniguchi, Hiroaki Tanioka, Yosuke Katata, Yoshiko Mori, Takashi Kawai, Makoto Okawaki, Masahiro Yamamura, Yuzo Umeda, Atsushi Turuta, Tomio Ueno, Yoshiyuki Yamaguchi
2. 発表標題 Distinct Clinico-pathological Features of Hypermutant Colorectal Cancers with POLE Pathogenic Mutations, Lynch Syndrome, or Sporadic MSI over 1,000 colorectal cancer patients' cohort in Japan.
3. 学会等名 ESMO 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Toshima, Akihiro Nyuya, Yuzo Umeda, Kazuya Yasui, Kazuhiro Yoshida, Toshiyoshi Fujiwara, Ajay Goel, Takeshi Nagasaka
2. 発表標題 Liquid Biopsy has a potential to predict the colorectal cancer patients with destiny for recurrence after curative surgery
3. 学会等名 ESMO Asia 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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	山口 佳之 (YAMAGUCHI YOSHIYUKI) (10230377)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	
研究分担者	榎田 祐三 (UMEDA YUZO) (10573735)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	堅田 洋佑 (KATATA YOSUKE) (20716881)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	
研究分担者	母里 淑子 (MORI YOSHIKO) (70708081)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	

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