

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03508

研究課題名(和文) DNA高メチル化型大腸癌の発症病態の解明と診断・治療法開発に関する研究

研究課題名(英文) Research on pathogenesis of DNA-highly methylated type colorectal cancer and the development of diagnosis and treatment methods

研究代表者

石岡 千加史 (ISHIOKA, Chikashi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60241577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：切除不能進行・再発大腸癌(mCRC)の治療モデルの提案を目的とした。抗生物質がオキサリプラチン(Ox)を含む治療の効果を改善することからマイクロバイオームが治療効果に関連することが示唆された。遺伝子発現プロファイルaCRCSはmCRCにおけるOxまたはイリノテカン・ベースの治療感受性の予測に有用であった。miR-193a-3pはBRAF変異大腸がん細胞においてMAPK関連経路の活性化抑制によりBRAFおよびMEK阻害薬の効果を増強することを明らかにした。セツキシマブ・シグネチャー(CMS)の231遺伝子のうち57遺伝子の発現は、プロモーター領域のDNAメチル化により調節されていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、難治がんの克服に向けた研究である点にある。本研究により、切除不能進行・再発大腸癌(mCRC)の発がん機構の解明、治療感受性予測、治療感受性増強に必要な主に分子基盤に関する基礎的知見が複数得られ、mCRCの治療選択のための分子診断やBRAF変異がんなど、希少分画の新たな治療モデルの提案につながった。この研究成果により、将来、体外診断薬や治療薬の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to determine the cancer-causing molecular mechanism of DNA high methylated colorectal cancer (HMCC) and to search for a treatment model. We found that the addition of antibiotics improved the effect of the OX-based chemotherapy in mCRC, suggesting that a microbiome may be associated with the mechanisms. The gene expression profile aCRCS was useful in the selection of the treatment of oxaliplatin-based or irinotecan-based chemotherapy in mCRC. In the BRAF mutated colorectal cancer cells, expression of miR-193a-3p potentiated the effect of the BRAF and the MEK inhibitors by suppressing phosphorylation of multiple proteins of the MAPK-related pathway(s). The expression of 57 genes of the 231 genes in the cetuximab gene expression signature (CMS) was regulated by a DNA methylation state of the promoter region. The result suggested that the effect of the anti-EGFR antibody therapy was predictable by a specific gene expression regulated by the DNA methylation.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：大腸癌 高DNAメチル化型大腸癌 BRAF変異型大腸癌 抗EGFR抗体薬 薬剤感受性 薬剤耐性 miR-193a-3p

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は世界的に患者が多く、罹患率、死亡率はともに増加傾向にある。切除不能進行再発大腸癌(以下、進行大腸癌)に対する薬物療法は投与方法改良や分子標的治療薬等の新薬開発により生存期間は徐々に延長してきた(最新の臨床第 Ⅲ 相試験では全生存期間の中央値 30~36 か月)。しかし、一部を除くと効果や副作用の点で十分な成績が得られていない。進行大腸癌の分子免疫病理学的病態を解明し、効果予測バイオマーカーと新規治療標的分子の探索と薬剤開発により治療抵抗群に対する新しい個別化治療法の開発が必要である。申請者はこれまで進行大腸癌の臨床試験の登録症例の網羅的分子解析を通じてバイオマーカーと新規抗がん剤の創薬シーズに関する探索研究を行ってきた。最近、腫瘍組織由来 DNA の網羅的メチル化解析により、ゲノムワイドな DNA 高メチル化状態(従来の CpG island methylator phenotype = CIMP を包括し、さらにより広い DNA 高メチル化状態)を特徴づける 1 群(我々は DNA 高メチル化型大腸癌 highly methylated colorectal cancer = HMCC と呼ぶ)が存在し、この HMCC は DNA 低メチル化型大腸癌(LMCC: low methylated colorectal cancer)に対して、予後不良であること、抗 EGFR 抗体薬に治療抵抗性であること、化学療法薬オキザリプラチンに低感受性であること、近位大腸癌(右半結腸)に相対的に高頻度であり、多変量解析で腫瘍発生部位(近位/遠位)や CMS 分類と比較して抗 EGFR 抗体薬の独立した治療耐性予測因子であること、遺伝子発現プロファイルによりその中の特定サブクラス(井上サブタイプ B2)が腫瘍組織内の免疫担当細胞が豊富(免疫学的に Hot)であること、を明らかにしてきたがその分子機構は不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、DNA 高メチル化型大腸癌(HMCC)の発がん分子機構を明らかにし、この予後不良で治療抵抗性の進行大腸癌を克服するための方策(治療標的やバイオマーカー)を探索し、治療モデルを提案することである。

3. 研究の方法

(概要)平成 31 年度から令和 3 年度の 3 年間に、DNA 高メチル化型大腸癌の発がんおよび治療抵抗性の分子機構を解明し、抗がん薬の新規のバイオマーカーや治療標的を探索するため、
研究 1. 網羅的分子解析データの統合解析によるシグナル伝達異常や腫瘍の免疫学的微小環境や腸管環境(microbiome)を含めた発がん治療抵抗性の分子機構の探索
研究 2. 大腸癌組織の網羅的分子解析データの追加収集とその統合解析による新規バイオマーカーと治療標的の探索
研究 3. 大腸癌細胞株を用いた DNA 高メチル化型大腸癌の薬剤抵抗性克服の治療モデル探索
の 3 つの研究を実施する

4. 研究成果

(各研究項目の成果・進捗)

研究 1. 大腸癌組織の網羅的分子解析データの追加収集(200 症例)と統合解析による腫瘍免疫微小環境や腸管環境を含む発がんおよび治療抵抗性の分子機構探索:文科省 P-DIRECT 研究で集めた患者 97 人由来大腸癌組織の全エキソーム、網羅的メチローム、網羅的遺伝子発現および網羅的 miRNA 解析データ(既収集)と治療歴のある新規患者 200 人の大腸癌組織の大腸癌関連遺伝子パネル、網羅的メチローム、網羅的遺伝子発現の追加解析を行った。現在、研究 2 のための分子解析データを整理し統合解析中である。この大腸癌組織の網羅的分子解析データの統合解析による腫瘍免疫微小環境や腸管環境を含む発がんおよび治療抵抗性の分子機構探索は、網羅的メチロームおよび網羅的遺伝子発現解析データと治療歴のある新規患者の大腸癌組織の大腸癌関連遺伝子パネル、網羅的なメチロームおよび遺伝子発現解析により、研究 2 と 3 の成果に繋がった。

研究 2. 大腸癌組織の網羅的分子解析データの統合解析によるバイオマーカーと治療標的の探索:研究 1 で得られた大腸癌組織の網羅的分子解析データの統合解析により、大腸がん発生母地の正常粘膜では高メチル化大腸がんと低メチル化大腸癌間で DNA メチル化状態に差はなく、大腸がん過程においてメチル化状態の差異が生じることが明らかとなった。また、網羅的なメチロームおよび遺伝子発現解析により、DNA メチル化状態によって発現量が調節されている遺伝子群を発見した。更にこれらの遺伝子群の発現量は抗 EGFR 抗体薬の治療効果と関連することが明らかとなった。さらに、得られた大腸癌組織の網羅的なメチロームおよび遺伝子発現解析により、抗 EGFR 抗体薬の治療効果と関連する遺伝子発現プロファイル・セツキシマブ遺伝子発現シグネチャー(cetuximab signature; CMS)を規定する 231 遺伝子のうち 57 遺伝子の発現が主にプロモーター領域の DNA メチル化状態によって発現量が調節されている遺伝子群を発見した。DNA メチル化による特定遺伝子の発現変化により抗 EGFR 抗体薬の治療効果が規定されていることを明らかにした。

研究 3. 大腸癌培養細胞株を用いた新規治療標的と耐性克服法の探索研究:大腸癌細胞株を用いて、DNA 高メチル化型大腸癌細胞がオキザリプラチンおよび抗 EGFR 抗体薬に対して治療耐性になる分子機構を検索した。その際、miR-193a-3p 発現が MAPK 関連経路の複数のタンパク質のリン酸化を抑制することを明らかにした。その中に新たな抑制標的分子として FOXO3A と ATF2 を

同定した。また、BRAF 変異大腸がん細胞においては miR-193a-3p 発現が MAPK 関連経路活性化を抑制することにより BRAF および MEK 阻害薬の効果を増強することを明らかにした。

(論文化に至った具体的な研究成果)

(1) 抗生物質による切除不能進行・再発大腸癌のオキサリプラチン・ベースの治療効果の改善 (Imai H et. al. *J Oncol* 2020;1701326.)

要旨:(背景)オキサリプラチン(OX)とイリノテカン(IRI)は、切除不能進行・再発大腸癌(mCRC)患者を代表的な治療する標準治療薬である。抗生物質は、生体外の大腸癌細胞系の IRI でなく OX の細胞毒性を改善する。この研究は、抗生物質が進行した mCRC 患者における IRI ベースの治療でなく OX ベースの治療効能を改善するかどうかを調べた。(方法)OX または IRI ベースの治療を受けた 220 例の進行した mCRC 患者の診療記録を後ろ向きに解析・検討した。OX と IRI 群は、抗生物質投与歴のある群(グループ1)と投与歴のない群(グループ2)のサブグループに分け治療成績を解析した。(結果)OX ベース治療群においては、グループ1と2の疾患制御率(DCR)はそれぞれ92.5%と64.2%、奏効率は(RR)は58.2%と30.2%、無増悪生存期間中央値(mPFS)の中央値は10.5ヵ月(95%信頼区間(CI):7.5-12.2)と7.0ヵ月(95%CI:5.1-9.1)と7.0ヵ月(95%CI:13.1-24.9)であった。IRI ベース治療群においては、グループ1と2の疾患制御率(DCR)はそれぞれ75.6%と69.1%、奏効率は(RR)は17.8%と20.0%、無増悪生存期間中央値(mPFS)の中央値は8.2ヵ月(95%信頼区間(CI):6.2-12.7)と7.9ヵ月(95%CI:5.9-10.6)、全生存期間中央値(mOS)は23.8ヵ月(95%CI:17.0-26.0)と17.4ヵ月(95%CI:13.1-24.9)であった(左: *J Oncol* 2020:1701326.)

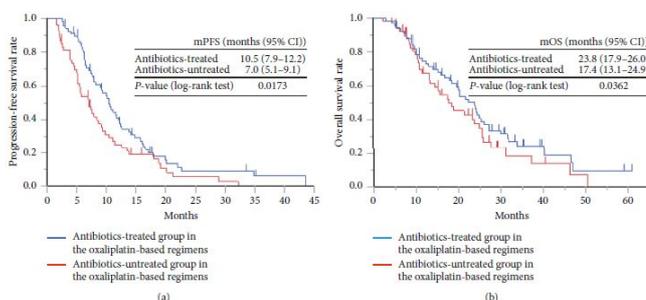


FIGURE 1: Kaplan-Meier curve of the (a) PFS and (b) OS of antibiotic-treated group (group 1) and antibiotic-untreated group (group 2) in oxaliplatin-based therapy. PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

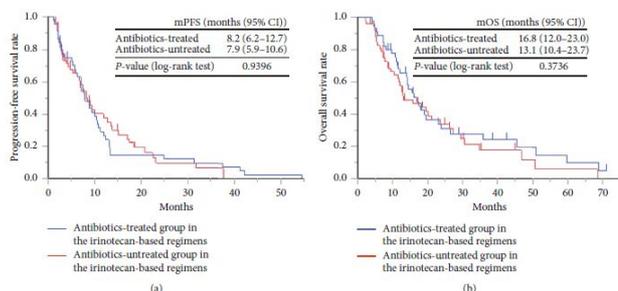


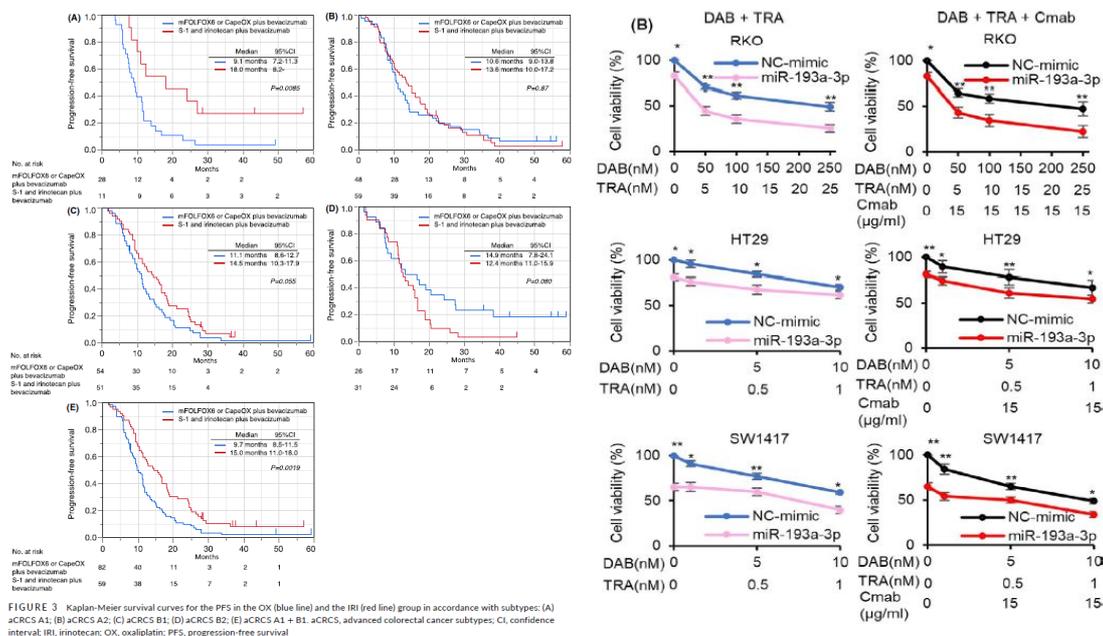
FIGURE 2: Kaplan-Meier curve of the (a) PFS and (b) OS of the antibiotic-treated group (group 1) and antibiotic-untreated group (group 2) in irinotecan-based therapy. PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

(結論) mCRC の OX ベースの治療効果を改善するために、抗生物質を加えることが潜在的治療オプションとなる可能性がある。

(2) 遺伝子発現プロファイル aCRCs による切除不能進行・再発大腸癌におけるオキサリプラチン・ベースおよびイリノテカン・ベースの治療感受性の予測 (Takashi S et al. *Cancer Sci* 112:1567-1578. 2021.)

要旨:(背景)オキサリプラチン(OX)とイリノテカン(IRI)が、切除不能進行・再発大腸癌(mCRC)の1次治療のキードラッグであるが、患者毎にこれら2薬剤のどちらを優先すべきかバイオマーカーは確立していない。(目的)切除不能進行・再発大腸癌の1次治療でS-1+IRI+ペバシズマブ療法と標準的OXベース化学療法+ペバシズマブを比較したTRICOLORE試験のTR研究として、切除不能進行・再発大腸癌の遺伝子発現プロファイルによるサブタイプ(aCRCs)がOXまたはIRIベースの治療選択のためのバイオマーカーとなりうるか解析した。(方法)TRICOLORE試験で登録された487例の患者のうち335例(68.8%)の患者からFFPE原発巣標本を集めて、CRC関連の遺伝子(RAS, BRAF)変異解析、網羅的遺伝子発現解析、ゲノムワイドのDNAメチル化解析、免疫組織化学染色(PENほか)を行った。(結果)IRI群の無増悪生存期間(PFS)は、PTEN陽性で、BRAF野生型(WT)とaCRCs A1サブタイプでOX群より有意に良好であった。分子因子の間で、aCRCsはOXとIRI群のPFSを伴うだけだった。IRI群のPFSは、aCRCs A1+B1でOX群と有意に良好で会った(HR=0.58; 95%CI=0.41-0.82; P=0.0023)。対照的に、OX群はaCRCs B2でIRI群とより良好なPFSであったが、これは統計的に有意でなかった(HR=1.66; 95%CI=0.94-2.96; P=0.083)。mCRCのうち約18.5%(aCRCs B2)はOXがより有効であったが、mCRCの約半数(46.8%、aCRCs A1+B1)はIRIがより有効であった(次頁左図)。(結論)aCRCsはOXベ-

スおよび IRI ベースの治療法の効果予測因子として有用である可能性がある。



Cancer Sci 112:1567-1578, 2021. Figure 3

Cancer Sci 112:3856-3870, 2021 Figure 5B

(3) *BRAF* 変異大腸癌における miR-193a-3p による *BRAF*/*MEK* 阻害薬の効果増強(Hiraide S et al. Cancer Sci 112:3856-3870, 2021.)

要旨 (背景) *BRAF* 変異大腸癌 (CRC) 患者は、*BRAF*、*MEK* と *EGFR* 阻害薬併用療法による最近の治療の進歩にもかかわらず、予後不良である。(目的) *BRAF* 阻害薬 dabrafenib (DAB) と *MEK* 阻害薬 trametinib (TRA) の効果を改善するマイクロ RNA (miRNA) を特定するために、(方法) *BRAF* 変異大腸癌細胞株で 240 種類の miRNA から 5 つの候補 miRNA を特定した。(結果) 大腸癌細胞株での miR-193a-3p (5 つのスクリーニングした miRNA の 1 つ) の過剰発現は、アポトーシスを誘発により細胞増殖を阻害した (上右図)。逆相タンパク質アレイ解析により、miR-193a-3p がタンパク質リン酸化の変化が MAPK 経路を含むいくつかの発がん関連経路に生じていることが明らかになった。さらに、*BRAF* 変異大腸癌細胞株での miR-193a-3p の過剰発現は MAPK 経路の再活性化を阻害することと Mcl1 阻害を誘導することにより、DAB と TRA の効果を強化した。siRNA または Mcl1 阻害薬による Mcl1 の抑制は、DAB、TRA と抗 *EGFR* 抗体セツキシマブの細胞増殖抑制効果を増強し、*BRAF* 阻害薬 (*MEK* 阻害薬) のような MAPK 関連の経路阻害薬に対する大腸癌細胞株の感受性に影響を及ぼした。(結論) 総じて、我々の研究は、miR-193a-3p が複数のタンパク質を調整することにより腫瘍サプレッサーとして発癌に関与する可能性を示すとともに、*BRAF*、*MEK* と *EGFR* 阻害薬併用療法に miR-193a-3p を追加するかまたは Mcl-1 のような miR-193a-3p を介する経路のタンパク質を調節することが *BRAF* 変異大腸癌に対する新しい治療戦略になる可能性がある。

(4)MethylLight 変法を用いた DAN メチル化解析による切除不能進行・再発大腸癌にたいする抗 *EGFR* 抗体薬による治療効果予測(Ouchi K et al. Cancer Sci 113: 1057-1068, 2022.)

要旨 (背景) これまで DNA メチル化ステータスは、抗 *EGFR* 抗体薬の治療効果と関連することを明らかにしてきた。(目的) 臨床応用のためには DNA メチル化ステータスを簡単に診断できる方法を開発する必要がある。(方法) 抗 *EGFR* 治療を受けた切除不能進行・再発大腸癌 (mCRC) 186 例を対象に研究開発を行った。このうち開発コホート (n = 30) で腫瘍ゲノム DNA の 16 か所の CpG 部位のメチル化状態により高メチル化大腸癌 (HMCC) または低メチル化大腸癌 (LMCC) とし、これを正確に分類できる簡便な方法として MethylLight 法を改変した。この方法の性能を検証するため、残りの症例 (検証コホート、n = 156) を用いて HMCC と LMCC 群を分類して抗 *EGFR* 抗体薬の治療効果予測性を評価した。(結果) その結果、オキサリプラチン・ベースとイリノテカン・ベースの化学療法 (n = 101) に不応または不耐の *RAS* 野生型 mCRC において、HMCC は LMCC よりも有意に抗 *EGFR* 治療の奏効率が低く (4.2%対 33.3%; P = 0.004)、無増悪生存期間が短く (中央値: 2.5 対 6.6 カ月、P < 0.001、危険率 [HR] = 0.22) そして、全生存期間も短い (中央値: 5.6 対 15.5 カ月、P < 0.001、HR = 0.23) ことを確認した (次頁図)。MethylLight 変法による

DNAメチル化ステータスは独立した効果予測因子であり、従来から抗EGFR治療の効果予測因子とされている原発部位より正確なバイオマーカーであることが検証された。(結論)MethylLight変法による新しいDNAメチル化測定方法は勘弁で有用な診断法であった。

(5)異常なDNAメチル化による遺伝子発現抑制は、抗EGFR抗体治療への反応と相関する

(Otsuki Y et al. Cancer Sci. 2022 Apr 11. doi: 10.1111/cas.15367.)

要旨(背景)既報の遺伝子発現プロファイル・セツキシマブ遺伝子発現シグネチャー(CMS)と大腸癌(CRC)のDNAメチル化状態は、セツキシマブを含む抗EGFR抗体薬の治療効果を予測することができる。DNAメチル化は遺伝子発現を調整するメカニズムの1つであるので、DNAメチル化CMSに含まれる複数の遺伝子(CMS遺伝子)の発現に重要な役割を果たす可能性がある。(目的)CMS遺伝子の発現に及ぼすDNAメチル化の影響を明らかにする。(方法)3つのCRCの腫瘍組織(TT)コホートにおけるゲノムワイドのDNAメチル化状態と遺伝子発現に関するデータを解析した。また、3つの正常大腸粘膜(NCM)/腫瘍組織(TT)のペアをもつ3つのコホート(NCM-TT)についても解析した。(結果)231のCMS遺伝子のうち、57遺伝子は複数のコホートでプロモーター領域のCpG部位のDNAメチル化と遺伝子発現レベル間の逆の相関を示した。この57遺伝子と関連したプロモーターCpG部位の約3分の2は、この相関を示した。この57遺伝子の全てのプロモーター領域で、NCMのDNAメチル化レベルは対応するTTのDNAメチル化レベルと差がなかった。このことから、57遺伝子の発現変化は、発がん過程で生じた異常なDNAメチル化に起因するものと考えられた。さらに、抗EGFR抗体薬に対する無増悪生存期間(PFS)は、CMSよりもDNAメチル化に状態の方がPFSと最も関係していることが示された。(結論)我々は異常なDNAメチル化が発がん過程で、CMS遺伝子の発現を調整していることが明らかになった。この結果、DNAメチル化が抗EGFR抗体薬に対する感受性の重要な決定要素の1つであることが示唆された。

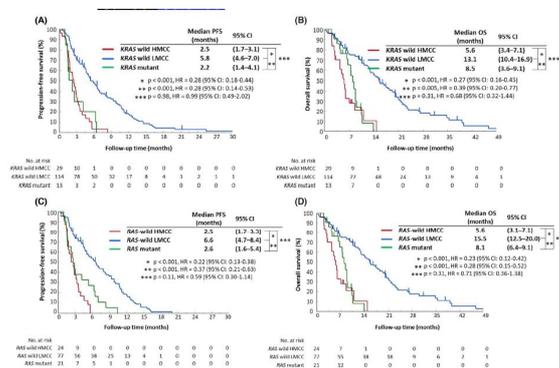


FIGURE 2 Kaplan-Meier curves for progression-free survival and overall survival after anti-EGFR treatment according to DNA methylation and KRAS/RAS status. A, and B, Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) after anti-EGFR treatment according to the KRAS wild-type HMCC group (red line, n = 29), KRAS wild-type LMCC group (blue line, n = 114), and KRAS mutant group (green line, n = 13). C, and D, The PFS and OS after anti-EGFR treatment in the RAS wild-type HMCC group (red line, n = 24), RAS wild-type LMCC group (blue line, n = 77), and RAS mutant group (green line, n = 21). The survival curves were generated by using the Kaplan-Meier method, and the differences were assessed by the log-rank test. CI, confidence interval; HMCC, highly methylated colorectal cancer; LMCC, low-methylated colorectal cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

Uchi K et al. Cancer Sci 113: 1057-1068, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahashi S, Sakamoto Y, Denda T, Takashima A, Komatsu Y, Nakamura M, Ohori H, Yamaguchi T, Kobayashi Y, Baba H, Kotake M, Amagai K, Kondo H, Shimada K, Sato A, Yuki S, Okita A, Ouchi K, Komine K, Watanabe M, Morita S, Ishioka C.	4. 巻 112
2. 論文標題 Advanced colorectal cancer subtypes (aCRCs) help select oxaliplatin-based or irinotecan-based therapy for colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1567-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14841	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 Imai Hiroo, Saijo Ken, Komine Keigo, Yoshida Yuya, Sasaki Keiju, Suzuki Asako, Ouchi Kota, Takahashi Masahiro, Takahashi Shin, Shiota Hidekazu, Takahashi Masanobu, Ishioka Chikashi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/1701326	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 Hiraide Sakura, Takahashi Masanobu, Yoshida Yuya, Yamada Hideharu, Komine Keigo, Ishioka Chikashi	4. 巻 112
2. 論文標題 Tumor suppressor miR 193a 3p enhances efficacy of BRAF/MEK inhibitors in BRAF mutated colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3856~3870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15075	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 Ouchi Kota, Takahashi Shin, Okita Akira, Sakamoto Yasuhiro, Muto Osamu, Amagai Kenji, Okada Takaho, Ohori Hisatsugu, Shinozaki Eiji, Ishioka Chikashi	4. 巻 113
2. 論文標題 A modified MethyLight assay predicts the clinical outcomes of anti epidermal growth factor receptor treatment in metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1057~1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15252	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 Otsuki Yasufumi, Ouchi Kota, Takahashi Shin, Sasaki Keiju, Sakamoto Yasuhiro, Okita Akira, Ishioka Chikashi	4. 巻 114
2. 論文標題 Altered gene expression due to aberrant DNA methylation correlates with responsiveness to anti-EGFR antibody treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15367	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6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 大内康太, 高橋信, 沖田啓, 大槻泰史, 石岡千加史
2. 発表標題 高メチル化大腸がんが抗EGFR抗体薬抵抗性となる分子生物学的メカニズムの探索
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大内康太, 高橋信, 沖田啓, 坂本康寛, 武藤理, 天貝賢二, 岡田恭穂, 大堀久詔, 篠崎英司, 蒲生真紀夫, 石岡千加史
2. 発表標題 Development of novel in vitro diagnostics to predict the efficacy of anti-EGFR treatment based on DNA methylation status.
3. 学会等名 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ouchi K, Takahashi S, Ishioka C
2. 発表標題 Development of an in vitro diagnostic test to predict the clinical outcome of anti-EGFR treatment based on DNA methylation status.
3. 学会等名 7th US-Japan Workshop on Biomarkers for Cancer Early Detection. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki S, Gamoh M, Denda T, Takashima A, Takahashi S, Nakamura M, Ohori H, Yamaguchi T, Kobayashi Y, Baba H, Kotake M, Amagi K, Kondo H, Shimada K, Sato A, Ishioka C, Komine K, Ouchi K, Morita S, Komatu Y
2. 発表標題 Analysis of consensus molecular subtypes (CMS) classification in the TRICOLORE trial: A randomized phase 3 trial of S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer .
3. 学会等名 ASCO 2020 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishioka C
2. 発表標題 The Advanced Research Center for Innovations in Next-Generation Medicine(INGEM) and personalised medicine .
3. 学会等名 UK-Japan Symposium on Data-Driven Health: Data strategies to predict risk, prevent and manage disease in individuals and populations. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiraide S, Takahashi M, Yoshida Y, Komine K, Ishioka C .
2. 発表標題 The functional roles of miRNA-193a-3p in colorectal cancer .
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.co.idac.tohoku.ac.jp/class/contents-research.html

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	高橋 雅信 (TAKAHASHI Masanobu) (00447161)	東北大学・加齢医学研究所・准教授 (11301)	
研究分担者	高橋 信 (TAKAHASHI Shin) (20431570)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	大内 康太 (OUCHI Kota) (50781291)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

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