

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09115

研究課題名(和文) AIとRadiogenomicsを応用した治療薬選択における癌不均一性の克服

研究課題名(英文) Overcoming cancer heterogeneity in drug selection through the application of AI and Radiogenomics.

研究代表者

星野 敢 (Hoshino, Isamu)

千葉県がんセンター(研究所)・消化器外科・主任医長

研究者番号：10400904

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)：肝転移を有する大腸癌(CRC)患者24名から得られた原発巣と肝転移巣からDNAを抽出し、次世代シーケンシングによってTMBの値を評価した。TMBが10/100 Mb以上である場合を高値とした。CTを用いた機械学習によるRadiogenomics解析と予測モデルの構築が行われた。7名(29.2%)において、原発巣と肝転移巣のTMB状態が異なることが示された。Radiogenomics解析は、TMBが高値か低値かを予測のために行われた。ROCでの最大値は、原発CRCでは0.732、肝転移を伴うCRCでは0.812だった。構築モデルの感度は0.857、特異度は0.600、正確性は0.682であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Radiogenomicsの手法を用いれば、生検困難な病巣の遺伝学的情報を類推し、更にはmultisamplingによる弊害(implantationや施行による副次的障害の発生)を回避することが可能となる。また、遺伝学的な検索は時間的・経済的に高コストであるが(遺伝子パネル検査：約60万円/1回、3から4週)であるが、この方法論が確立すれば日常の画像検査で分子生物学的手法を用いた遺伝学的検索の代替となり得る。今後はこのようなアプローチが癌の不均一性の克服、ひいては個別化医療の一助となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The study population included 24 CRC patients with liver metastases. DNA was extracted from primary and liver metastatic lesions obtained from the patients and TMB values were evaluated by next-generation sequencing. The TMB value was considered high when it equaled to or exceeded 10/100 Mb. Radiogenomic analysis of TMB was performed by machine learning using CT images and the construction of prediction models. In 7 out of 24 patients (29.2%), the TMB status differed between the primary and liver metastatic lesions. Radiogenomic analysis was performed to predict whether TMB status was high or low. The maximum values for the area under the receiver operating characteristic curve were 0.732 and 0.812 for primary CRC and CRC with liver metastasis, respectively. The sensitivity, specificity, and accuracy of the constructed models for TMB status discordance were 0.857, 0.600, and 0.682, respectively.

研究分野：腫瘍学

キーワード：Radiogenomics 人工知能 AI 癌不均一性 TMB 大腸癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌免疫療法は、古くから注目され蛋白多糖体、細菌製剤による免疫療法の開発に始まり、1900年代後半には CD8 陽性細胞や NK 細胞を用いた細胞療法の開発、その後、サイトカイン遺伝子による免疫遺伝子療法の開発が行われ臨床試験も盛んにおこなわれるに至った。しかしながらその有効性は極めて限定的であり、新たな break through が必要と考えられていた。

1992年、Honjoらにより PD-1 分子が発見され (EMBO J. 1992)、その生理機能の解明により、免疫抑制に関与することが明らかとなり、関連する分子として、PD-L1、PD-L2、CTLA-4 等が同定された。これらの分子を標的とした免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitors: ICI) は、2019年の時点では世界 60 か国以上において臨床的に使用され、第 4 の癌治療法として活用されている。またその一方で、PD-1 や PD-L1 に対する ICI には多くのバイオマーカーの候補が知られている。免疫染色を用いた PD-L1 発現の評価は複数の臨床試験にて有用性が示され、その 1%以上の発現が治療効果に相関することが明らかとなった (Nature. 2014, N Engl J Med. 2015, Lancet. 2016)。しかしながらその一方で PD-L1 発現とその効果には相関が無いとする報告も近年散見され一定の見解が得られていないのが現状である (Lancet Oncol. 2016, Lancet 2016)。また、TMB (Tumor Mutational Burden) は、NGS (次世代シーケンサー) などを用いて、腫瘍の変異度を測定する検査法であるが、TMB 高値例では、ICI の効果が高いことが報告されている (Science. 2015, New Engl. J. Med. 2017)。

しかし、関連する分子生物学的検討には時間と高い費用が必要であり、すべての患者がその利益を得ることはできない。

効果が不十分な原因として腫瘍の遺伝学的不均一性が挙げられる。

腫瘍の不均一性は個別化医療における主要な障壁と考えられている。癌の不均一性には 3 つのタイプが考えられる: (1) 腫瘍内の遺伝子の不均一性、(2) 原発巣と転移巣の遺伝子の不均一性、(3) 治療後の腫瘍の遺伝子変化である、

Radiogenomics は、コンピュータ断層撮影 (CT) や MRI などの一般的な画像検査から遺伝子変異や増幅などの変化を推定する医科学の新しい分野である。現代医療に使用される画像は質的なデータとされ、本質的にはデジタルデータである。したがって、対象となる腫瘍の画像を数値の行列とみなすことで、数学的な方法を用いて量的に評価することが可能である。得られた多くの具体的な数値は、さまざまな解析方法を用いて処理される。

これらによって算出された数値が画像特徴量と呼ばれ、さまざまな分析に使用することが可能である。従来の分子生物学的手法に基づいて、対象の腫瘍の遺伝子変異と発現レベルを定量化した後、画像から得られた数多くの特徴量の数値と定量化された遺伝的特徴を統合し、潜在的な予測情報や予後情報を決定することが可能である。

本研究では、放射遺伝子学の有用性を検証するために腫瘍の不均一性に焦点を当てた。腫瘍変異負荷 (TMB) は、癌細胞のゲノムに起こった遺伝子変異の量を示す値である。TMB が高い腫瘍では、固有の DNA 修復機構が異常である可能性があり、その結果として遺伝子変異が蓄積される。このような腫瘍では、免疫系に認識されるいくつかの抗原が生成される可能性があり、したがって免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果が高い可能性があることが報告されている。実際に、これまでの研究で、腫瘍の TMB 値がマイクロサテライト不安定性 (MSI) と正に相関することが報告されている。これらの腫瘍は大腸癌 (CRC) などのいくつかの癌において ICI の対象となると考えられている。

2. 研究の目的

今回は TMB について原発巣、転移巣での評価、加えてそれらの不均一性 (heterogeneity) の評価を行い AI を使用した画像解析からこれらの遺伝学的情報を分析するシステムを確立することを目的とした。対象は結腸直腸癌 (肝転移症例) とした。Radiogenomics の手法を用いれば、生検困難な病巣の遺伝学的情報を類推し、更には multisampling による弊害 (implantation、施行による副次的障害の発生) を回避することが可能となる。また、遺伝学的な検索は時間的・経済的に高コストであるが (遺伝子パネル検査 : 約 60 万円 / 1 回、3 から 4 週) であるが、この方法論が確立すれば日常の画像検査で分子生物学的手法を用いた遺伝学的検索の代替となり得る。今後はこのようなアプローチが癌の不均一性の克服、ひいては個別化医療の一助となる可能性がある。

3 . 研究の方法

(1) 患者

本研究では、2013 年 9 月から 2020 年 12 月までに千葉がんセンターで治療を受けた患者を対象とした。術後の臨床経過を追跡し、同時性または異時性の肝転移を有する患者が研究に含まれた。原発巣と転移巣の両方に対して根治的切除が行われた。24 人の患者が後ろ向きに検討された。すべての患者は大腸癌と転移が病理学的に確定されていた。すべての患者から書面による同意が得られ、研究は当施設の倫理委員会によって承認された (承認番号 : H29-006)。

(2) TMB アッセイ

原発巣または肝転移巣のサンプルを含むパラフィンまたは凍結組織ブロックの 4 つのセクション (厚さ 5-10 μm) から、QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN) を使用してゲノム DNA を抽出した。精製された DNA は、Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用して定量された。Oncomine™ Tumor Mutation Load Assay (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用して TMB を測定するために、409 の癌関連遺伝子のエクソン領域をカバーしていた。各サンプルについて、20 ng のゲノム DNA を使用して Ion AmpliSeq™ テクノロジーを用いたライブラリの作成が行われた。ライブラリからのゲノム DNA は、Ion Library Quantification kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用して定量され、最終濃度 8 pM に希釈され、Ion OneTouch ES (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用してエマルジョン PCR で増幅された。ターゲットエクソームシーケンシングは、Ion Proton sequencer (Thermo Fisher Scientific, Inc.) と Ion PI Chip v3 を使用して実施された。シーケンスリードは Torrent Suite v5.6 ソフトウェア (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用して人間の参照ゲノム (hg19) に対してアラインメントされ、生成された BAM ファイルは Ion Reporter™ v5.12 および v5.14 (Thermo Fisher Scientific, Inc.) に転送され、注釈および TMB 計算が行われた。TMB 値 (突然変異数 / Mb) の検出には、Oncomine™ Tumor Mutation Load - w3.0 および w3.1 - DNA - Single Sample ワークフロー (Thermo Fisher Scientific, Inc.) が使用された。人口データベース (UCSC 一般的なシングルヌクレオチド多型 (SNP)) を使用して生殖系の突然変異を除外した。アレル頻度が 10% 以上でカバレッジが 300 以上の非同義一塩基変異と短い挿入-削除変異 (InDels) の数を、パネルでカバーされるエクソン領域 (1.2 Mb) で除して、患者のゲノム 1 Mb あたりの体細胞変異の数を計算した。原発巣と肝転移巣の両方で、TMB が 10 mut/Mb 以上の場合を高い TMB 状態と定義した。

(3) CT acquisition

すべての CT スキャンは 128 ディテクタ列 CT システム (SOMATOM Definition Flash; Siemens, Erlangen, Germany) を使用して行われた。造影剤 (Iopamidol, Iopamiron 300; Bayer, Leverkusen, Germany; 100 mL) は上肢の浅在静脈にパワー注入器を使用して投与された (体重 \geq 55 kg の場合は 4.5 mL/s で 150 mL、体重 $<$ 55 kg の場合は 3.6 mL/s で 100 mL)。原発病変については、以下の

パラメータで CT コロノグラフィが行われた：管電圧 120 kVp、管電流 210 mAs、ピッチ 0.6、解像度 $0.68 \times 0.68 \times 5$ mm。注入開始後 35 秒後に仰臥位の画像が取得された。その後、注入開始後 300 秒後に腹臥位の画像が取得された。肝転移については非造影および造影画像が取得された。以下の撮像パラメータが適用された：管電圧 120 kVp、管電流 200 mAs、ピッチ 0.6、解像度 $0.68 \times 0.68 \times 5$ mm。造影剤の注入後、注入開始後 70 秒後に撮像スライスが撮影された。腎不全のため、2 人の患者には造影剤を注入することができなかった。22 例では CT コロノグラフィと肝転移のための造影 CT が分析され、24 例では非造影 CT が肝転移のために分析された。

(4) Tumor segmentation

放射線医および外科医（それぞれ 15 年と 7 年の臓器画像診断経験）が、合意のもとで原発巣および肝転移巣の関心領域を明確化した。原発巣には仰臥位と腹臥位の造影画像が使用され、肝転移には非造影および造影画像が使用された。各フェーズは個別にセグメンテーションされた。複数の肝転移病変がある患者では、TMB が評価された病変のみがセグメンテーションされた。

(5) Imaging feature extraction

画像特徴の抽出には、オープンソースの Python パッケージである PyRadiomics v2.2.0 (<http://www.radiomics.io/pyradiomics.html>) 16 を使用した。PyRadiomics は、形態学的、ヒストグラム、テクスチャ解析に基づいて、数学的な手法を用いて画像からさまざまな定量的な値を計算することが可能である。これらの定量的な値は、ヘテロジェネイティなどの腫瘍の画像特性を反映する。絶対的な再スケーリング法（-150 から 500 ハウンズフィールド単位）が適用された。ヒストグラムの作成には、ピン幅 20 ハウンズフィールド単位を使用し、画像のグレーレベルを離散化した。上限と下限の間のピクセル値は 64 レベルに再サンプリングされ、上限と下限の外側の値は切り捨てられた。形態学的、ヒストグラム、テクスチャ特徴は、元の画像から計算された。また、Laplacian of Gaussian フィルタリングされた画像および wavelet-transformed 画像からも同様の特徴が抽出された。最終的に、各 VOI から合計 1037 の特徴が抽出された。

(6) Statistical analysis

TMB 状態（陽性/陰性）といくつかの臨床および病理学的変数の差の有意性は、カイ二乗 (χ^2) 検定、Fisher's exact test 検定、または Mann-Whitney U 検定を用いて評価された。全生存期間（OS）は、手術から最終観察までの期間（日数）と定義された。2 つのグループは、結腸と肝臓の TMB 状態の不一致に基づいて定義された。結腸が高い TMB 状態であり、肝臓が低い TMB 状態であるか、または結腸が低い TMB 状態であり、肝臓が高い TMB 状態である場合、不一致は陽性とされた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて描かれ、群間の有意な差を評価するために対数ランク検定が使用された。p 値が 0.050 未満の場合、有意とみなされた。

(7) Machine learning

共線性を回避するため、高い相関関係（ピアソンの $r > 0.9$ ）を持つ特徴量は削除された。特徴量の選択は、モデルの予測力を安定させるために 2 つのステップで行われた。まず、各画像特徴量に対して Mann-Whitney U 検定が実施され、有意な差がある特徴量のみが残された。次に、ランダムフォレスト関数を使用して再帰的特徴削除による別の特徴量選択が行われた。最後に、早期および遅期のフェーズから得られた 1037 の特徴量が XGBoost に入力され、TMB の予測モデルの構築が行われた。特徴量選択とモデル構築のステップは、ネストされた交差検証を使用して行われた。内部の特徴量選択のための交差検証と、モデル構築のための外部の交差検証は、5 つのフォールドで行われた。

(8) Model evaluation

交差検証の平均出力値を用いて受信者操作特性曲線（ROC 曲線）解析が行われた。機械学習

モデルの生存予測を評価するために、Youden 指数の最大点からカットオフ値が定義された（つまり、感度 + 特異度 - 1）。機械学習による TMB 状態の結腸と肝臓の不一致予測能力は、ROC 解析で計算された閾値で評価された。

すべての統計解析と機械学習は、R バージョン 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用して行われた。

4 . 研究成果

(1) 患者背景

観察期間は 2013 年 1 月から 2021 年 7 月で、初回の原発腫瘍の手術からの中央値は 1063 日（247 日から 2485 日）だった。参加者の中央年齢は 64.8 歳（範囲：46 歳から 82 歳）で、男女比は 12 : 12 だった。原発腫瘍と肝転移のすべての症例において、根治的切除 (R0) が行われた。静脈浸潤は 1 例のみ陰性だった。リンパ節転移は 12 人の患者にみられた。Union for International Cancer Control (UICC) 第 8 版の分類によると、T3 が最大の T 因子であり、15 例で認められた。TNM 分類 (UICC 第 8 版) によると、同時性の肝転移により、StageIV が最も多く 12 例であった。右結腸の発症は 4 例 (16.7%) であり、左結腸または直腸の発症は 20 例 (83.3%) であった。

(2) TMB status in samples

TMB は 24 人の患者から得られた 48 のサンプル全てで評価された。TMB は、1 Mb 当たりの変異頻度が 10 以上の場合を高値とし、10 未満の場合を低値とした。原発巣では 24 人中 8 人の患者で TMB が高く、肝転移巣では 24 人中 5 人の患者で TMB が高いことが判明した。原発巣の平均 TMB は 10.93 であり、肝転移巣の平均 TMB は 8.14 でした。したがって、原発巣と転移巣の TMB 状態には有意な差は見られなかった ($p = 0.296$)。

(3) Heterogeneity of TMB between primary tumor and metastatic liver tumors

24 人の患者のうち、7 人の患者では原発巣と肝転移巣の TMB 状態が異なることが判明した。5 人の患者では、TMB は原発巣のみで高くなっていた。これらの場合、原発巣の平均 TMB 値は 23.41 であり、転移巣の平均 TMB 値は 5.42 でした。したがって、その比率は 4.93 であり、TMB 状態に有意な差があることを示した。一方、残りの 2 つの症例では、TMB は肝転移巣のみで高かった。これらの TMB 値の比率は 0.48 であり、転移巣の TMB 値が原発巣の半分であることを示した。7 つの腫瘍サンプルのうち、5 つは同時性であり、2 つは異時性腫瘍だった。原発巣と転移巣の TMB 状態の一致または不一致において、全生存率に有意な差があった ($p = 0.042$)。さらに、原発高/転移低と原発低/転移高の場合についても別々に予後曲線が描かれた。その結果、原発低/転移高群の予後は不良だった。一致および不一致の症例間で患者の詳細および病理学的特徴に差は認めなかった

(4) Discordance in the gene mutation rate among primary and metastatic lesions

OncoPrint™ Tumor Mutation Load Assay (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を使用して、原発病変および肝転移病変における突然変異頻度に基づいて変異を有する遺伝子のランキングが行われた。上位 20 の遺伝子のうち、12 が共通して存在することがわかった。ただし、共通の遺伝子でも、原発巣と肝転移巣の間で変異頻度に差があることが観察された。また、変異が個別に解析された場合、突然変異遺伝子の不一致がより明確になった。

(5) Predictivity of machine learning models

主な腫瘍の AUC 値は、造影の腹臥位画像で 0.701、仰臥位画像で 0.732 だった。肝転移の AUC 値は、非造影および造影 CT の画像特徴量でそれぞれ 0.784 および 0.812 であった。腹臥位画像での原発病変、および造影画像での肝転移に対する TMB 状態の不一致の感度、特異度、および正確度は、それぞれ 0.857、0.600、および 0.682 だった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hoshino Isamu, Yokota Hajime, Iwatate Yosuke, Mori Yasukuni, Kuwayama Naoki, Ishige Fumitaka, Itami Makiko, Uno Takashi, Nakamura Yuki, Tatsumi Yasutoshi, Shimozato Osamu, Nagase Hiroki	4. 巻 113
2. 論文標題 Prediction of the differences in tumor mutation burden between primary and metastatic lesions by radiogenomics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 229 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15173	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 Ishioka Nobuki, Suzuki Takashi, Yajima Satoshi, Murakami Kentaro, Ohkura Yu, Fukuda Takashi, Yagi Koichi, Okamura Akihiko, Hoshino Isamu, Kunisaki Chikara, Nakajima Yasuaki, Narumiya Kosuke, Ogawa Ryo, Shimada Hideaki	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Prognostic Impact of Pretreatment Serum CYFRA Status in 1047 Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Radical Resection: A Japan Esophageal Society Promotion Research	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.oa.21-00195	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 Iwatate Yosuke, Yokota Hajime, Hoshino Isamu, Ishige Fumitaka, Kuwayama Naoki, Itami Makiko, Mori Yasukuni, Chiba Satoshi, Arimitsu Hidehito, Yanagibashi Hiroo, Takayama Wataru, Uno Takashi, Lin Jason, Nakamura Yuki, Tatsumi Yasutoshi, Shimozato Osamu, Nagase Hiroki	4. 巻 60
2. 論文標題 Machine learning with imaging features to predict the expression of ITGAV, which is a poor prognostic factor derived from transcriptome analysis in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2022.5350	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 Kawayama Naoki, Hoshino Isamu, Gunji Hisashi, Tonooka Toru, Soda Hiroaki, Kurosaki Takeshi, Takiguchi Nobuhiro, Nabeya Yoshihiro, Takayama Wataru	4. 巻 8
2. 論文標題 A right pulmonary vein abnormality treated with 3D CT assistance in thoracoscopic surgery for esophageal cancer: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01396-8	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 Nanami Tatsuki, Hoshino Isamu, Shiratori Fumiaki, Yajima Satoshi, Oshima Yoko, Suzuki Takashi, Ito Masaaki, Hiwasa Takaki, Kuwajima Akiko, Shimada Hideaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Presence of serum RalA and serum p53 autoantibodies in 1833 patients with various types of cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 72 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02045-0	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 Mori Yasukuni, Yokota Hajime, Hoshino Isamu, Iwatate Yosuke, Wakamatsu Kohei, Uno Takashi, Suyari Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Deep learning-based gene selection in comprehensive gene analysis in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95969-6	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 Hoshino Isamu, Yokota Hajime	4. 巻 5
2. 論文標題 Radiogenomics of gastroenterological cancer: The dawn of personalized medicine with artificial intelligence based image analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 427 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12437	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 Hoshino Isamu, Nabeya Yoshihiro, Takiguchi Nobuhiro, Gunji Hisashi, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Kuwajima Akiko, Shiratori Fumiaki, Okada Rei, Shimada Hideaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Inducing multiple antibodies to treat squamous cell esophageal carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-020-07466-0	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 Hoshino Isamu, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Gunji Hisashi, Shiratori Fumiaki, Kuwayama Naoki, Nabeya Yoshihiro, Takeshita Nobuyoshi, Matsubara Hisahiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Usefulness of serum miR?1246/miR?106b ratio in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12213	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 Hoshino Isamu	4. 巻 -
2. 論文標題 The usefulness of microRNA in urine and saliva as a biomarker of gastroenterological cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	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) 10.1007/s10147-021-01911-1	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 星野 敢, 石毛 文隆, 岩立 陽佑, 郡司 久, 白鳥 史明, 田部 俊輔, 外岡 亨, 早田 浩明, 滝口 伸浩, 鍋谷 圭宏
2. 発表標題 食道扁平上皮癌患者における、体液中microRNAの有用性の検討 血液・尿・唾液の比較
3. 学会等名 日本食道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩立 陽祐, 星野 敢, 横田 元, 伊丹 真紀子, 石毛 文隆, 有光 秀仁, 柳橋 浩男, 千葉 聡, 高山 亘, 永瀬 浩喜
2. 発表標題 Radiogenomics解析を用いた膵癌におけるTranscriptomeおよび予後予測
3. 学会等名 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 敢, 石毛 文隆, 岩立 陽祐, 鍋谷 圭宏, 竹下 修由, 永瀬 浩喜, 松原 久裕
2. 発表標題 食道がんにおける、異なる体液中のmicroRNAを用いたバイオマーカーの探索
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 敢, 石毛 文隆, 岩立 陽祐, 郡司 久, 桑山 直樹, 江藤 亮太郎, 外岡 亨, 早田 浩明, 滝口 伸浩, 鍋谷 圭宏
2. 発表標題 研究マインドを持った外科医の育成 地方公立がんセンターの立場から
3. 学会等名 日本臨床外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石毛 文隆, 星野 敢, 岩立 陽祐, 柳橋 浩男, 有光 秀仁, 千葉 聡, 高山 亘
2. 発表標題 膵癌、食道癌における異なる体液サンプルを用いたcell-free microRNAの検討 尿は血液の代替となり得るか
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
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
研究 分担者	横田 元 (Yokota Hajime) (20649280)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	
研究 分担者	森 康久仁 (Mori Yasukuni) (40361414)	千葉大学・大学院工学研究院・助教 (12501)	

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