

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08799

研究課題名（和文）大腸癌に対するFOLFOXIRI療法における副作用診断チップの開発

研究課題名（英文）Development of an in vitro diagnosis of adverse effects of FOLFOXIRI therapy for colorectal cancer

研究代表者

鈴木 伸明（Suzuki, Nobuaki）

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：50526910

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）：現在、大腸癌に対するFOLFOXIRI療法における遺伝子多型を用いた副作用予測因子の報告はない。本研究の目的は大腸癌におけるFOLFOXIRI療法の個別化医療実現のために、個々のがん患者における抗がん剤副作用及び効果予測を可能とするバイオマーカーと体外診断用医薬品を開発し、最も有用で副作用のない治療を提供することを目的とした。

本研究によって、R3HCC1における遺伝子多型（c.919G>A、rs2272761）は、大腸癌FOLFIRIにおける副作用好中球減少と相関を示し、大腸癌FOLFOXIRIおよび膵癌modified FOLFIRINOXにおいても好中球減少との相関が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FOLFIRINOXを含むイリノテカン併用化学療法における副作用関連バイオマーカーとしてR3HCC1遺伝子における遺伝子多型が同定された。本バイオマーカーを事前に測定することは、より安全に化学療法を行う個別化医療へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated gene polymorphisms in the whole exome to identify useful biomarkers for irinotecan toxicity other than UGT1A1. An SNP in R3H domain and coiled-coil containing 1 (R3HCC1; c.919G>A, rs2272761) showed a significant association with neutropenia (>grade 3) after FOLFIRI chemotherapy. Patients receiving irinotecan including triplet chemotherapy, FOLFOXIRI for mCRC or modified FOLFIRINOX for pancreatic cancer, also showed significant linear trends between R3HCC1 polymorphism and neutropenia. In conclusion, an SNP in the R3HCC1 gene may be a useful biomarker for the toxicity of irinotecan-containing chemotherapy for mCRC and pancreatic cancer.

研究分野：消化器外科

キーワード：癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のヒトゲノム解読や医学研究の進歩によって、個人間のゲノム塩基配列の違い（遺伝子多型）や、遺伝子多型のヒト遺伝子機能への影響が明らかとなり、画一的な治療から患者一人ひとりにあった治療、いわゆる個別化医療へのシフトが強く望まれている。既に行われている個別化医療の例として、遺伝子多型 UGT1A1*6 または*28 を有する患者においてイリノテカンを使用する場合、イリノテカンの代謝が阻害され副作用のリスクが高まるため、UGT1A1 遺伝子多型による減量投与が推奨されている。しかし、UGT1A1*6 や*28 を持たない患者でもイリノテカンによる重篤な副作用が認められている。

本邦における大腸癌の罹患数は「全国がん登録罹患数・率報告」によると、2017 年の罹患数は結腸癌と直腸癌を合わせて 153,193 人と 1 位、2018 年の死亡数は 50,658 人で肺癌について 2 位と増加傾向にある。切除不能大腸癌に対しては化学療法としてイリノテカンやオキサリプラチンなどを含めた殺細胞性抗癌剤、また抗 VEGF 抗体薬や抗 EGFR 抗体薬などの分子標的薬が使用されて来たが、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシルの 3 剤を併用した FOLFOXIRI 療法（ベバシズマブ (BEV) と併用）が登場した。海外の TRIBE 試験（試験群 FOLFOXIRI + BEV、対照群 FOLFIRI + BEV）において全生存期間が 29.8 ヶ月対 25.8 ヶ月 ($p=0.03$) と FOLFOXIRI 療法の切除不能大腸癌に対する有用性が報告されている。しかしながら、FOLFOXIRI 療法においては Grade3/4 の好中球減少が高頻度（国内の QUATTRO 試験で 72.5%、投与量を modified した JACCRO CC-11 試験においても 54%）であることが問題となっており、治療の均てん化に至っていない現状がある。

2. 研究の目的

現在、大腸癌に対する FOLFOXIRI 療法における遺伝子多型を用いた副作用予測因子の報告はない。本研究の目的は大腸癌における FOLFOXIRI 療法の個別化医療 (precision medicine) 実現のために、個々のがん患者における抗がん剤副作用及び効果予測を可能とするバイオマーカーと体外診断用医薬品を新規に開発し、最も有用で副作用のない治療を提供することである。

3. 研究の方法

我々は、UGT1A 以外のイリノテカン毒性の有用なバイオマーカーとなる遺伝子多型を同定するために、全エクソン解析を行った。FOLFIRI、FOLFOX、または FOLFOXIRI による治療を行った転移性大腸癌 (mCRC) 患者 178 人と modified FOLFIRINOX またはゲムシタピン + nab-パクリタキセルによる治療を行った膵癌患者 87 人を対象に、ゲノムワイドスクリーニングは全エクソン解析 (WES) を用いて行い、バリデーション解析は加水分解プローブを用いた qPCR による PCR ジェノタイピングを行った。副作用としてグレード 3 以上の好中球減少の発生頻度と遺伝子多型頻度との相関をコクラン-アーミテージの傾向検定により評価した。

4. 研究成果

スクリーニング段階では、15 症例について WES 解析を行った。全症例の標的領域の平均カバー率は $70\times$ を超え、97% が少なくとも $10\times$ をカバーしていた。WES 解析から得られたバリエーション (SNP と InDels の両方) の数は、各患者で約 20 万か所であった。WES とバリエーションフィルタリングの結果、イリノテカン毒性感受性に関連する候補として、アミノ酸置換など機能的影響が推定される 110 のバリエーションが同定された。さらに、110 のバリエーションを、症例群と対照群間のバリエーション対立遺伝子の頻度に基づく Standardized difference によってランク付けし、上位 10 バリエーションをさらなる解析のために選択した。選択されたバリエーションはすべて SNP であった。同一遺伝子内の連鎖する SNP を除いた 7 つの SNP (APCDD1L (c.186A>G, rs1980576) R3HCC1 (c.919G>A, rs2272761) OR5112 (c.400A>G, rs12577167) MKKS (c.1549C>T, rs1547) EDEM3 (c.2507 T>G, rs9425343) CSMD2 (c.1733A>G, rs474474) GATA2 (c.490G>A, rs2335052)) を以後の解析対象として選択した。

スクリーニングされた SNP の検証のために、FOLFIRI 療法を受けた 91 例において、それぞれの SNP とイリノテカン毒性との関係を統計的に解析した。7 つの SNPs のうち、R3HCC1 (c.919G>A) のみが検証サンプルにおいてイリノテカン関連毒性と有意な線形関係を示した ($P = 0.047$) (表 1)。同じコホートにおいて、UGT1A の 6 つの SNPs のうち、UGT1A7 (c.387T>G) UGT1A7 (c.-57T>G, c.622T>C と連鎖) UGT1A9*1b (c.-118T9>T10) がイリノテカン関連毒性と有意な直線的傾向を示した。

表1 Relationship between candidate SNPs and toxicity in validation samples

Genotype	Toxicity [†]			P value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
<i>APCDD1L</i> (rs1980576)					
A/A	10	24	(29.4)	0.182	A/A vs A/G, G/G
A/G	19	28	(40.4)		1.75 (P = 0.267)
G/G	5	5	(50.0)		
<i>R3HCC1</i> (rs2272761)					
G/G	0	4	(0.0)	0.047	G/G, G/A vs A/A
G/A	10	23	(30.3)		2.16 (P = 0.123)
A/A	24	30	(44.4)		
<i>OR5112</i> (rs12577167)					
A/A	20	32	(38.5)	0.762	A/A vs A/G, G/G
A/G	11	19	(36.7)		0.90 (P = 0.830)
G/G	3	6	(33.3)		
<i>MKKS</i> (rs1547)					
C/C	14	27	(34.1)	0.307	C/C, C/T vs T/T
C/T	14	25	(35.9)		2.23 (P = 0.319)
T/T	6	5	(54.5)		
<i>EDEM3</i> (rs9425343)					
T/T	9	9	(50.0)	0.141	T/T vs T/G, G/G
T/G	19	32	(37.3)		0.52 (P = 0.278)
G/G	6	16	(27.3)		
<i>CSMD2</i> (rs474474)					
A/A	16	27	(37.2)	0.316	A/A, A/G vs G/G
A/G	13	29	(31.0)		9.66 (P = 0.026)
G/G	5	1	(83.3)		
<i>GATA2</i> (rs2335052)					
G/G	16	21	(43.2)	0.527	G/G vs G/A, A/A
G/A	14	30	(31.8)		0.66 (P = 0.382)
A/A	4	6	(40.0)		

* Using the Cochran-Armitage trend test. ** Using the Fisher's exact test. [†]Toxicity: Yes, neutropenia greater than grade 3 during the entire course of therapy; No, neutropenia grade 0-2 during the entire course.

さらに、FOLFIRI 療法を受けた全患者 106 人のデータを用いて、単変量解析と多変量解析を行った。二項ロジスティック回帰分析では、選択した SNP (上記の R3HCC1 および UGT1A) 年齢、および性別を因子として用いた (表 2)。単変量解析では、R3HCC1 (c.919A, OR = 2.67, 95%CI ; 1.16-6.11, P = 0.018) UGT1A7 (c.-57G, OR = 2.57, 95%CI ; 1.16-5.69, P = 0.019) 年齢 (65 歳以上, OR = 2.69, 95%CI ; 1.21-5.97, P = 0.013) が高いオッズ比 (OR > 2.5) を示した。多変量解析では、R3HCC1 (c.877A, OR = 3.02, 95%CI ; 1.24-7.35, P = 0.012) UGT1A7 (c.-57G, OR = 2.78, 95%CI ; 1.18-6.53, P = 0.017) 年齢 (65 歳以上, OR = 3.09, 95%CI ; 1.31-7.29, P = 0.008) がイリノテカン毒性に対する感受性の独立した危険因子として示された。

表 2 Univariate and multivariate analyses results

Factors (test group)	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<i>R3HCC1</i> (A/A)	2.67	1.16-6.11	0.018	3.02	1.24-7.35	0.012
<i>UGT1A1*6</i> (-/*6)	1.81	0.79-4.16	0.161			
<i>UGT1A1*28</i> (-/-)	1.36	0.46-4.00	0.577			
<i>UGT1A1*60</i> (-/*60 and *60/*60)	1.26	0.58-2.75	0.554			
<i>UGT1A7</i> (387T/G and G/G)	1.93	0.84-4.43	0.118			
<i>UGT1A7</i> (-57T/G and G/G)	2.57	1.16-5.69	0.019	2.78	1.18-6.53	0.017
<i>UGT1A9*1b</i> (*1b/*1b, -/*1b)	2.01	0.84-4.80	0.111			
Age (≥65)	2.69	1.21-5.97	0.013	3.09	1.31-7.29	0.008
Sex (Female)	1.29	0.59-2.83	0.528			

Patients treated with FOLFIRI therapy ($n = 106$) were subjected to analyses. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

大腸癌に対して FOLFOXIRI 治療を受けた患者 23 人を対象に、*R3HCC1* の SNP と毒性との関連を検討した。FOLFIRI の症例と同様に有意な直線傾向が認められ ($P = 0.017$)、OR は 8.75 (c.919; G/G および G/A vs A/A, $P = 0.036$; 表 3) であった。興味深いことに、*R3HCC1* の SNP は、膀胱患者における 3 剤併用化学療法としての修正 FOLFIRINOX の毒性と有意に関連していた ($n = 40$, $P = 0.046$)。

表 3 Associations between the *R3HCC1* SNP and the toxicity in patients with irinotecan-containing triplet chemotherapy

<i>R3HCC1</i> (rs2272761)	Toxicity [†]			P value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
FOLFOXIRI					
G/G	0	2	(0.0)	0.017	G/G, G/A vs A/A
G/A	2	5	(28.5)		
A/A	10	4	(71.4)		
mFOLFIRINOX					
G/G	1	2	(33.3)	0.046	G/G, G/A vs A/A
G/A	4	9	(30.8)		
A/A	16	8	(66.7)		

* Using the Cochran-Armitage trend test. ** Using the Fisher's exact test. [†]Toxicity: Yes, neutropenia greater than grade 3 during the entire course of therapy; No, neutropenia grade 0-2 during the entire course.

また、*R3HCC1* の SNP とイリノテカンを含まない化学療法での副作用 (好中球減少) 発生頻度

との関連も検討した。R3HCC1 の SNP と、大腸癌または膵癌に対してそれぞれ FOLFOX 療法 (n = 66) またはゲムシタピン + ナブパクリタキセル療法 (n = 47) を受けている患者との間に有意な関連は認められなかった (表 4)。

表 4 Associations between the *R3HCC1* SNP and toxicity in patients with irinotecan-free regimens

<i>R3HCC1</i> (rs2272761)	Toxicity [†]			<i>P</i> value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
FOLFOX					
G/G	0	4	(0.0)	0.597	G/G, G/A vs A/A 1.08 (<i>P</i> = 1.000)
G/A	7	23	(23.3)		
A/A	7	25	(21.9)		
GEM + nab-PTX					
G/G	1	1	(50.0)	0.383	G/G, G/A vs A/A 1.83 (<i>P</i> = 0.380)
G/A	7	10	(41.2)		
A/A	16	12	(57.1)		

* Using the Cochran-Armitage trend test. ** Using the Fisher's exact test. GEM, gemcitabine; nab-PTX, nab-paclitaxel. [†]Toxicity: Yes, neutropenia greater than grade 3 during the entire course of therapy; No, neutropenia grade 0-2 during the entire course.

結論として、R3HCC1 遺伝子多型 (c.919G>A, rs2272761) は、大腸癌および膵癌患者におけるイリノテカン含有化学療法に伴う重篤な好中球減少症の有用な予測バイオマーカーである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Furuya Kei, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Nakagami Yuki, Xu Ming, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Tomochika Shinobu, Maeda Noriko, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Hazama Shoichi, Ioka Tatsuya, Hoshii Yoshinobu, Ueno Tomio, Nagano Hiroaki	4. 巻 24
2. 論文標題 High serum proteinase-3 levels predict poor progression-free survival and lower efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-024-11924-4	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 -

1. 著者名 KONDO JUNYA, YOSHINO SHIGEFUMI, IIDA MICHIHISA, TAKEDA SHIGERU, NAKASHIMA CHIYO, WATANABE YUSAKU, NISHIYAMA MITSUO, TOKUMITSU YUKIO, SHINDO YOSHITARO, NISHIMURA TAKU, SUZUKI NOBUAKI, HOSHII YOSHINOBU, ITOH HIROSHI, NAGANO HIROAKI	4. 巻 44
2. 論文標題 Effects of Extended Fixation on Advanced Gastric Cancer HER2 Status Assessment Using IHC and FISH	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 621 ~ 630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.16851	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 Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Nakajima Masao, Kimura Yuta, Matsui Hiroto, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Nagano Hiroaki	4. 巻 17
2. 論文標題 Laparoscopic spleen preserving distal pancreatectomy: A novel technique with splenic artery resection and splenic vein preservation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 e13261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ases.13261	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 Suzuki Nobuaki, Shindo Yoshitaro, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Current status of vaccine immunotherapy for gastrointestinal cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgery Today	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/s00595-023-02773-y	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 SHINDO YOSHITARO, TOKUMITSU YUKIO, MATSUI HIROTO, NAKAJIMA MASAO, KIMURA YUTA, IIDA MICHIHISA, SUZUKI NOBUAKI, TAKEDA SHIGERU, IOKA TATSUYA, NAGANO HIROAKI	4. 巻 37
2. 論文標題 Efficacy of Staging Laparoscopy in Patients With Pancreatic Cancer: A Single Center Prospective Cohort Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2704 ~ 2709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13380	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 Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Yamada Daisaku, Ogihara Hiroyuki, Tokumitsu Yukio, Nakajima Masao, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Nakagami Yuki, Kobayashi Shogo, Eguchi Hidetoshi, Ioka Tatsuya, Hamamoto Yoshihiko, Nagano Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 A novel prediction model of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy using only preoperative markers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-023-02213-1	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 Yamamoto Tsunenori, Tsunedomi Ryouichi, Nakajima Masao, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Xu Ming, Nakagami Yuki, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Hazama Shoichi, Tanabe Tsuyoshi, Ioka Tatsuya, Hoshii Yoshinobu, Kiyota Akifumi, et al	4. 巻 30
2. 論文標題 IL-6 Levels Correlate with Prognosis and Immunosuppressive Stromal Cells in Patients with Colorectal Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5267 ~ 5277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-023-13527-y	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 Nakajima Masao, Hazama Shoichi, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Matsukuma Satoshi, Nakagami Yuki, Tamada Koji, Udaka Keiko, Sakamoto Michiie, Saito Akira, Kouki Yasunari, Uematsu Toshinari, Xu Ming, Iida Michihisa, Tsunedomi Ryouichi, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, et al	4. 巻 53
2. 論文標題 Phase I study of a novel therapeutic vaccine as perioperative treatment for patients with surgically resectable hepatocellular carcinoma: The YCP02 trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 649 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13900	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 XU MING、TSUNEDOMI RYOUICHI、KIYOTANI KAZUMA、TOMOCHIKA SHINOBU、FURUYA KEI、NAKAJIMA MASAO、MATSUI HIROTO、TOKUMITSU YUKIO、SHINDO YOSHITARO、YOSHIDA SHIN、IIDA MICHIHISA、SUZUKI NOBUAKI、TAKEDA SHIGERU、IOKA TATSUYA、HAZAMA SHOICHI、NAGANO HIROAKI	4. 巻 43
2. 論文標題 Anti-VEGF and Anti-EGFR Antibody Therapy on T-Cell Infiltration and TCR Variation in Metastatic Colorectal Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 613 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16197	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 Mlecnik Bernhard、Suzuki Nobuaki、et al	4. 巻 15
2. 論文標題 Multicenter International Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Relapse and Survival in Early-Stage Colon Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 418 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15020418	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 CHIDIMATSU HIKARI、TSUNEDOMI RYOUICHI、NAKAGAMI YUKI、XU MING、NAKAJIMA MASAO、NAKASHIMA-NAKASUGA CHIYO、TOMOCHIKA SHINOBU、YOSHIDA SHIN、SUZUKI NOBUAKI、WATANABE YUSAKU、MATSUI HIROTO、SHINDO YOSHITARO、TOKUMITSU YUKIO、IIDA MICHIHISA、TAKEDA SHIGERU、IOKA TATSUYA、UENO TOMIO、TANABE TSUYOSHI、HOSHII YOSHINOBU、et al	4. 巻 43
2. 論文標題 Serum CCL7 Is a Novel Prognostic Biomarker of Metastatic Colorectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 105 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16139	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 Iida Michihisa、Takeda Shigeru、Nakashima Chiyo、Nishiyama Mitsuo、Watanabe Yusaku、Suzuki Nobuaki、Yoshino Shigefumi、Nakagami Yuki、Tanabe Tsuyoshi、Nagano Hiroaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Risk factors for non gastric cancer related death after gastrectomy in elderly patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 753 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12588	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 Kanesada Kou, Tsunedomi Ryouichi, Hazama Shoichi, Ogiyama Hiroyuki, Hamamoto Yoshihiko, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Nagano Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between a single nucleotide polymorphism in the R3HCC1 gene and irinotecan toxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4294 ~ 4305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5299	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 Nakagami Yuki, Hazama Shoichi, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Matsukuma Satoshi, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Tsunedomi Ryouichi, Takeda Shigeru, Fujita Tomonobu, Kawakami Yutaka, Ogiyama Hiroyuki, Hamamoto Yoshihiko, Ioka Tatsuya, et al	4. 巻 22
2. 論文標題 CD4 and FOXP3 as predictive markers for the recurrence of T3/T4a stage II colorectal cancer: applying a novel discrete Bayes decision rule	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-10181-7	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 -

1. 著者名 Mlecnik Bernhard, Suzuki Nobuaki, et al	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical Performance of the Consensus Immunoscore in Colon Cancer in the Asian Population from the Multicenter International SITC Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4346 ~ 4346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14184346	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 Kimura Yuta, Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Matsukuma Satoshi, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 29
2. 論文標題 Immune Evasion of Hepatoma Cancer Stem-Like Cells from Natural Killer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7423 ~ 7433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12220-w	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 Yamaoka Yuko, Sasai Mai, Suehiro Yutaka, Hashimoto Shinichi, Goto Atsushi, Yamamoto Naoki, Suzuki Nobuaki, Higaki Shingo, Fujii Ikuei, Suzuki Chieko, Matsumoto Toshihiko, Hoshida Tomomi, Koga Michiko, Tsutsumi Takeya, Lim Lay A, Matsubara Yasuo, Tomochika Shinobu, Yoshida Shin, Hazama Shoichi, et al	4. 巻 59
2. 論文標題 Comparison of two primer-probe sets of Fusobacterium nucleatum using droplet digital polymerase chain reaction for the detection of colorectal neoplasia from faecal samples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00045632221115559	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 Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Kimura Yuta, Nishiyama Mitsuo, Fujiwara Nobuyuki, Matsukuma Satoshi, Kanekiyo Shinsuke, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of RAB3B plays important roles in chemoresistance and metastatic potential of hepatoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-09370-1	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 Tomochika Shinobu, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Fujii Toshiyuki, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Laparoscopic Sutureless Rectopexy Using a Fixation Device for Complete Rectal Prolapse	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques	6. 最初と最後の頁 608 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLE.0000000000000960	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 Elbadawy Mohamed, Hayashi Kimika, Ayame Hiromi, Ishihara Yusuke, Abugomaa Amira, Shibutani Makoto, Hayashi Shim-Mo, Hazama Shoichi, Takenouchi Hiroko, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Suzuki Nobuaki, Nagano Hiroaki, Shinohara Yuta, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Usui Tatsuya, Sasaki Kazuaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112043 ~ 112043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112043	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 Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Matsukuma Satoshi, Matsui Hiroto, Nakajima Masao, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Hoshii Yoshinobu, Nagano Hiroaki	4. 巻 406
2. 論文標題 Hepatic artery resection and reconstruction using the right gastroepiploic artery during pancreaticoduodenectomy in advanced pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 2075 ~ 2080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-021-02120-0	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Tsunedomi Ryouichi, Kanesada Gen, Yamamoto Tsunenori, Kimura Yuta, Nakajima Masao, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Watanabe Yusaku, Tomochika Sinobu, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Sigeru, Ioka Tatsuya, Nagano Hiroaki
2. 発表標題 ASSOCIATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND NEUTROPENIA CAUSED BY TRIPLET CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER
3. 学会等名 UEG Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兼定航, 恒富亮一, 裕彰一, 荻原宏是, 浜本義彦, 新藤芳太郎, 松井洋人, 徳光幸生, 吉田晋, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 イリノテカン毒性と関連するR3HCC1遺伝子における一塩基多型
3. 学会等名 第129回山口大学医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 恒富亮一, 兼定航, 新藤芳太郎, 松井洋人, 徳光幸生, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 R3HCC1遺伝子における一塩基多型とイリノテカン毒性との関連
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 友近忍, 鈴木伸明, 吉田晋, 松井洋人, 松隈聡, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 飯田通久, 武田茂, 井岡達也, 碓彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 局所進行直腸癌に対する術前化学療法としての FOLFOXIRI 療法の検討
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兼定 航, 鈴木伸明, 吉田 晋, 友近 忍, 松井洋人, 松隈 聡, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 飯田通久, 武田 茂, 井岡達也, 碓 彰一, 上野富雄, 永野浩昭
2. 発表標題 当科の局所 進行直腸癌に対する術前化学療法としての FOLFOXIRI の経験
3. 学会等名 第 83 回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒富亮一, 新藤芳太郎, 兼定 航, 徳光幸生, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田 茂, 井岡達也, 碓 彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 膀胱 FOLFIRINOX 療法における副作用関連遺伝子多型の探索
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 フルオロウラルシル、イリノテカン、及びオキサリプラチンの併用療法による膀胱がん治療における副作用発生リスク又は治療効果の予測マーカー	発明者 恒富亮一、永野浩昭	権利者 国立大学法人山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-136479	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	恒富 亮一 (Tsunedomi Ryouichi) (10420514)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	友近 忍 (Tomochika Shinobu) (30403679)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	
研究分担者	碓 彰一 (Hazama Shoichi) (50253159)	山口大学・医学部・教授(連携講座) (15501)	削除：2022年3月31日
研究分担者	渡邊 裕策 (Watanabe Yusaku) (80799437)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

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