

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390323

研究課題名(和文)メチル化DNAをバイオマーカーに用いた非侵襲的がん総合検診パラダイムの構築

研究課題名(英文)Establishment of non-invasive cancer screening paradigm

研究代表者

永坂 岳司(Nagasaka, Takeshi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：30452569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、微量の便・喀痰検体を用い、8領域CpGsのメチル化異常を極めて簡便に検出する方法を開発。また、様々な条件に適したカットオフ値の設定を可能とし、肺癌・大腸癌だけでなく、その他の消化器癌を検出可能にした。本技術は、消化器癌だけでなくその他癌種全般に対する新しい、かつ、効果的な検診体系を構築する可能性を持つ。

また、本研究は、様々ながん種のバイオマーカーの探索を行い、非常に重要な知見の蓄積、新しいシーズの発見を行った。これら知見は、今後の癌診断パラダイムのみでなく、治療体系にも影響を与えるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a new extremely simple procedure of detecting methylated DNA in the 8 CpGs regions in human DNA recovered from very small quantity of feces and sputum. Moreover, the procedure easily modifies the cut-off value suitable for various conditions for screening not only people with lung and colorectal cancer but also other gastrointestinal cancers.

Our technology could provide a possibility of building an effective medical screening strategy. Additionally, we searched for biomarkers of various cancer leading to accumulation of very important knowledge and discover new seeds, affected not only cancer diagnostic paradigm but also cancer treatment system.

研究分野：外科系臨床医学

科研費の分科・細目：消化器外科学

キーワード：がん検診 メチル化DNA

## 1. 研究開始当初の背景

わが国では、男性の場合2人に1人が、女性の場合3人に1人が一生のうちにがんと診断され、男性では4人に1人が、女性では6人に1人が、がんで死亡する時代を迎えている。どのようにしたら、がん死亡数を減少せしめることができるのであろうか？ ひとつはがんにならないこと(予防医学)の実践であり、もうひとつは、効果的なスクリーニングによる早期発見の実践である。我々は、バイオマーカーとして有用なDNAメチル化領域群の発見と簡便かつ精度の高い検出技術の開発を行ってきた。そして、実際に開発したマーカー群と検出技術を用い、便検体を解析することによって、大腸がん患者だけでなく、胃がん患者も便から選別可能であることを世界で初めて示した(Nagasaka T et al. J Natl Cancer Inst 2009)。現在までに、便保存液の開発・精製方法の改良を行い、便中ヒトメチル化DNA検出に必要な便検体量は便潜血反応と同量にて行えるようにしている。

## 2. 研究の目的

我々は本技術のさらなる高精度化に取り組み、検出手技を複雑にすることなくマーカー数を倍増させることに成功した。この新技術を用いて、便から膵がん・胆道がんの検出を試み、良好な結果を蓄積しつつある。また、喀痰に応用することにより、肺がん患者から得られた喀痰から腫瘍特異的メチル化DNAを高感度に検出している。

本研究は、上記スクリーニング技術を用いて複数医療施設による大規模な試験を行い、

(1) 便中ヒトDNAメチル化検出技術を利用した非侵襲的消化器がん簡易検出法の実用化を図る。そのために、さらなるバイオマーカーの最適化及び臨床検体の収集、解析を行い、临床上にて検診可能なレベルにシステムを構築することにより、新しい形の「がん検診パラダイム」の提示を試みる。

また、本技術を喀痰に応用することによって、

(2) 非侵襲的肺がん簡易検出法の開発をも行い、消化器がんと同様に、実臨床において検診可能なレベルにシステムを構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

以下に、本研究を実現するための研究計画・設定を記載する。

- P1: 手術予定患者/検(健)診参加者からの定期的な検体収集(便・喀痰・摘出標本を含む)
- P2: 現マーカーセットを用いた多医療施設による消化器がんスクリーニング試験の実地と解析
- P3: 肺がん組織と喀痰検体を用いての非侵襲的肺がん検出用バイオマーカーの最適化
- P4: 喀痰を用いた肺がんスクリーニング

試験の実地と解析

- P5: 組織特異的メチル化領域の同定
- P6: 消化器がんスクリーニング試験検体の組織特異的メチル化領域マーカーセットを用いた再解析
- P7: 簡易便/喀痰遺伝子検査によるがんスクリーニングのためのカットオフ値の最適化
- P8: 新規がん検診パラダイムに向けての検診システムの構築

## 4. 研究成果

### 1) 喀痰を用いた肺がんスクリーニング技術の確立とその精確性の検討結果

【検体採取】

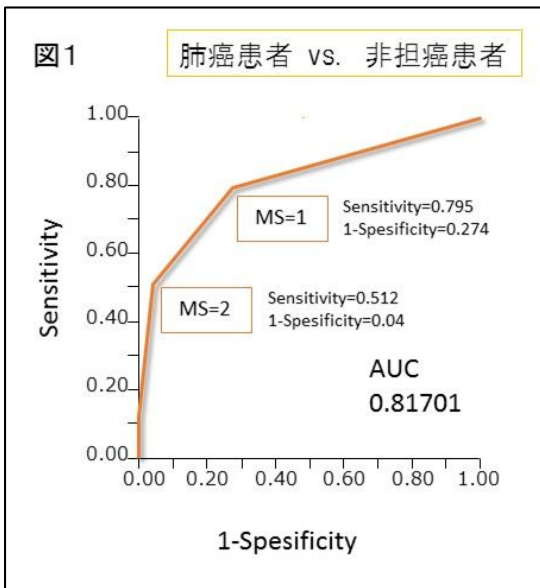
肺癌疑いにて手術予定患者の術前に採取された喀痰及び切除を施行された場合の切除標本組織の収集を2011年1月から2013年3月まで行い、合計127例の術後病理診断より肺癌及び転移性肺癌と確定診断された患者からの術前喀痰(担癌群)、5例の術後病理診断より良性腫瘍と診断された患者の術前喀痰(良性群)と術後病理診断より良性結節と診断された患者、岡山大学消化器外科にて大腸癌手術後定期的にCTを施行し肺に異常を認めないコントロール群及び肺CTを施行し肺に異常を認めない健常人(コントロール群)を非担癌群と分類し68例の喀痰を採取した。

採取された喀痰を我々の開発したBisulfite処理によって、喀痰から直接Bisulfite DNAを獲得し、4遺伝子8領域のPCR増幅の有無(Recovery Score)、メチル化DNAの有無(Methylation Score)をそれぞれスコア化し解析した。尚、解析においては、Small cell ca 3例、Large cell ca 2例、Carcinoid tumor 2例、Leiomyosarcoma 1例、Malignant lymphoma 1例、Spindle cell ca 1例、不明1例をOthers(その他)と分類した。

次に、良性腫瘍を検査陰性群としてコントロール群に割り当てて、本非侵襲的肺がん簡易検出法の検出力の検討を行った。

Methylation Score(MS)であるが、MSに関しては、進行癌担癌患者からの喀痰の中央値は2、非担癌群者から得られた喀痰の中央値は0と明らかな差を認め、平均においても、進行癌担癌患者からの喀痰は非担癌群者から得られた喀痰よりも統計的有意差を持ってMSが高い傾向を認めた。

続いて、ROC曲線による解析結果を図に示す。図1はMSによる担癌患者スクリーニングするためのROC曲線を示す。MSを用いた解析結果ではAUC=0.81701と担癌患者検出能力は良好であり、MS $\geq$ 1を検査陽性とした場合の感度は79.5%、偽陽性は27.4%となる。MS $\geq$ 2を検査陽性とした場合、担癌患者に対する感度は51.2%と低下するが、偽陽性は4%となる。



本技術による喀痰を用いた非侵襲的肺がんスクリーニング方法は極めて高感度かつ低偽陽性率を示している。また、カットオフ値を状況に応じ変更できるため、その有用性は極めて高く、実臨床への応用が期待できるレベルであると考えられる。

## 2) 簡易便遺伝子検査による消化器がんスクリーニングのためのカットオフ値の最適化

我々は大腸癌だけでなく様々ながん種において高頻度にメチル化が認められる遺伝子領域をバイオマーカーに選定し、そのメチル化 DNA (メチル化 CpG) を便中から簡便に検出する技術の開発を行ってきた。

その技術を用い、メチル化 CpG を便から検出することによって、大腸癌だけでなく胃癌もスクリーニング可能であることを報告した (Nagasaka T et al, JNCI 2009)。

本研究では、

便潜血反応 (FOBT) と同等量の便検体にて解析可能にする。

4 遺伝子 8 領域メチル化マーカーを multiplex で 1 度の PCR で増幅可能にする。という 2 つの課題の解決を行うことから開始した。

に関しては保存液を改良することにより FOBT と同じ便検体収集器具を用い、FOBT 解析をした残りの便溶解液にて解析を可能とした。

また、便は日々の食物や体調により、その性状が変化することは経験の通りである。

したがって、FOBT に習い、我々の簡易便遺伝子検査による消化器がんスクリーニング法も 2 日間の便検体の解析を行い、その 2 日の結果を加味したカットオフ値の最適化を行った。

本試験参加者 512 例 (2012 年 12 月までの収集) の便検体を 2 日間収集 [2014 年 4 月までに 928 例に参加者は増加]

上部・下部消化器内視鏡所見およびカルテ所見の得られている 170 例 (2012 年 12

月までの収集) を対象に、各消化器腫瘍に対する感度、特異度の検討

2 日分の便検体のメチル化 CpG 解析を行っているため、Recovery Score, Methylation Score は 2 日分の総和で評価を行った (Recovery Score, Methylation Score [range = 0 - 16])

## a) 各消化器腫瘍に対する感度、特異度の検討

### 大腸癌・大腸腺腫 vs. 健常人 (図 2)

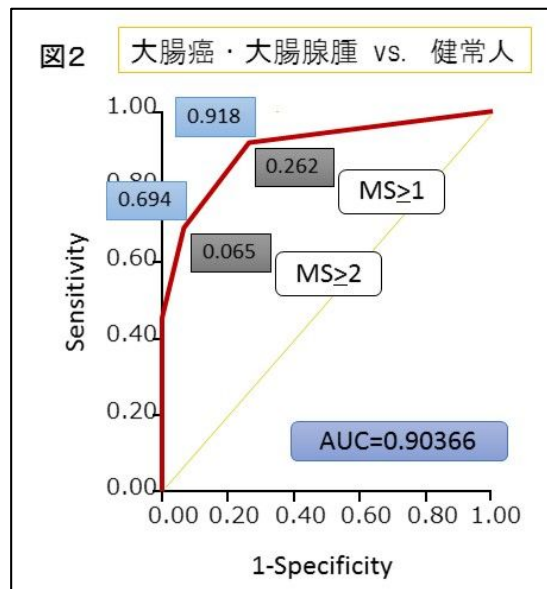


図 2 は、大腸癌・大腸腺腫 と 健常人に対する MS を用いた ROC 曲線を示す。

MS 1 を検査陽性とするとき、大腸癌・大腸腺腫に対する感度は、各々、92%と高感度を示したが、健常人に対する特異度は 74%とやや低い傾向を認めた。

次に、MS 2 を検査陽性とするとき、大腸癌・大腸腺腫に対する感度は、69%となるが、健常人に対する特異度は 93%を呈した。

### 上部消化器癌 vs. 健常人 (図 3)

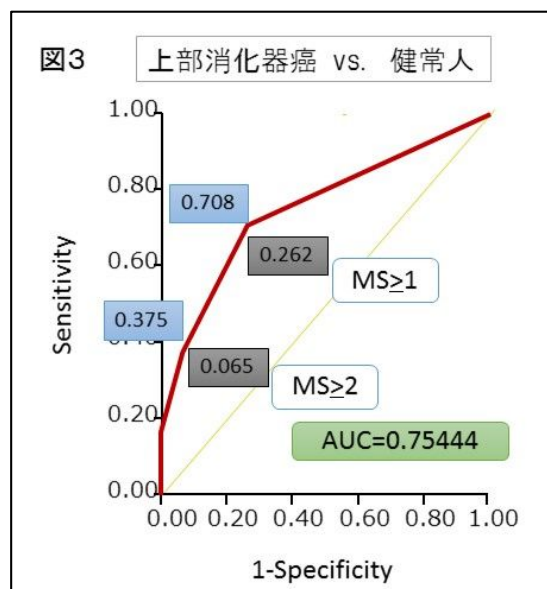


図3は、上部消化器癌と健常人に対するMSを用いたROC曲線を示す。

MS 1を検査陽性とする、上部消化器癌に対する感度は、71%と高感度を示したが、健常人に対する特異度は74%とやや低い傾向を認めた。

次に、MS 2を検査陽性とする、上部消化器癌に対する感度は、38%となるが、健常人に対する特異度は93%を呈した。

### 3) 新規がん検診パラダイムに向けての検診システムの構築に向けて

今回、我々は、その検出技術をFOBTと同等量の便検体を用い、8つのプロモーターCpGsのメチル化異常を極めて簡便に検出する方法を開発した。また、FOBTと同じように数日間の便検体の解析を行うことにより、様々な条件に適したカットオフ値の設定が可能である。大腸癌・大腸腺腫に対する感度は90-70%、特異度は74%-94%を自由に設定可能とする。上部消化器癌に対する感度も40%-70%、特異度は74%-94%を自由に設定可能とする。最適化はまだ完全ではないが、我々が開発した**簡易便遺伝子検査によるスクリーニング技術**は、大腸癌だけでなく、その他の消化器癌も、また、最初に示したように、喀痰を検出することによって肺癌をも極めて簡便に検出可能である。肺癌に対しては、MS<sub>≥1</sub>を検査陽性とした場合の感度は79.5%、偽陽性は27.4%となる。MS<sub>≥2</sub>を検査陽性とした場合、担癌患者に対する感度は51.2%と低下するが、偽陽性は4%となる。本技術は、消化器癌だけでなくその他癌種全般に対する新しい、かつ、効果的な検診体系を構築する可能性を持つ。

また、本研究においては、様々ながん種のバイオマーカーの探索を行い、後方視的ではあるが、非常に重要な知見の蓄積、新しいシーズの発見があった。これら知見は、今後の癌診断パラダイムのみでなく、治療体系にも影響を与えるものと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

1. Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013, 105 (12): 849-59

2. Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition

(EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013, 62 (9): 1315-26

3. Nishida N, Kudo M, Nishimura T, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Yokomichi N, Nagasaka T, Goel A. Unique association between global DNA hypomethylation and chromosomal alterations in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013, 8 (9): e72312

4. Umeda Y, Nagasaka T, Mori Y, Sadamori H, Sun DS, Shinoura S, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Yagi T, Fujiwara T. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013, 20 (2): 223-233

5. 稲田 涼, 永坂岳司, 母里淑子, 榎田祐三, 森川達也, 久保田暢人, 竹原裕子, 河合毅, 宇野 太, 八木孝仁, 藤原俊義. 遺伝子情報を用いた多臓器転移大腸癌の検討および治療戦略の構築. *癌の臨床* 2013, 59 (6): 637-642

6. 永坂岳司, 藤原俊義. 便中メチル化 CpG 検出による大腸がんスクリーニング. *大腸癌 FRONTIER.* 2012, 5, 50-57

7. Nishida N, Kudo M, Nagasaka T, Ikai I, Goel A: Characteristic patterns of altered DNA methylation predict emergence of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012, 56(3): 994-1003.

8. Nagasaka T, Mori Y, Umeda Y, Fujiwara T: [Biomarker for colorectal cancer]. *Nihon Rinsho* 2012, 70(5):802-808.

9. Bao XH, Takaoka M, Hao HF, Wang ZG, Fukazawa T, Yamatsuji T, Sakurama K, Sun DS, Nagasaka T, Fujiwara T et al: Esophageal cancer exhibits resistance to a novel IGF-1R inhibitor NVP-AEW541 with maintained RAS-MAPK activity. *Anticancer Res* 2012, 32(7): 2827-2834

10. Takeda M, Nagasaka T, Dong-Sheng S, Nishie H, Oka T, Yamada E, Mori Y, Shigeyasu K, Morikawa T, Mizobuchi S, Fujiwara T et al: Expansion of CpG methylation in the SFRP2 promoter region during colorectal tumorigenesis. *Acta Med Okayama* 2011, 65(3):169-177.

[学会発表](計41件)

1. 膵がんをターゲットにした非侵襲的スクリーニング技術の開発 / Power of non-invasive screening tool for pancreatic cancer - Does it leads to curative surgery? 谷口信将, 永坂岳司, 藤原俊義, 第111回日本外科学会定期学術集会シンポジウム, 2011/5/26-28 (紙上開催)

2. 進行・再発大腸癌に対する個別化治療戦略の構築 術前遺伝子検査のススメ /

Impact of preoperative genetic classification for advanced colorectal cancer treatment, 母里淑子, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 111 回日本外科学会定期学術集会 サージカルフォーラム, 2011/5/26-28 (紙上開催)

3. 大腸癌肝転移における治療戦略-遺伝子情報を基盤とした治療戦略構築の可能性, 榎田祐三, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 66 回日本消化器外科学会総会パネルディスカッション, 2011/7/13, 名古屋

4. 当院における StageII/III 大腸がんの根治切除の解析, 永坂岳司, 第 66 回大腸肛門病学会学術集会, 2011/11/25, 東京

5. 異時性及び同時性大腸がん肝転移治療における遺伝子情報の使い方-KRAS 変異を中心に, 永坂岳司, 第 76 回大腸癌研究会, 2012/1/20, 宇都宮

6. BRAF 変異大腸癌 -根治切除後の分子生物学的/臨床的特徴, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 49 回日本癌治療学会学術集会 2011/10/27, 名古屋

7. 大腸癌肝転移 -遺伝子変異情報は肝切除の Predictive marker となり得るか-, 榎田祐三, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011/10/27, 名古屋

8. 大腸癌の再発を予測するバイオマーカーの検討 - StageII/III 根治切除症例の検討から, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 45 回制癌剤適応研究会, 2012/3/2, 東京

9. Development of non-invasive screening by decal DNA methylation analysis to detect gastrointestinal neoplasia, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, 2012 World cancer congress, 2012/8/28, Montreal, Canada.

10. 便中メチル化 CpG 検出による消化器癌スクリーニング, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012/10/11, 神戸

11. Genetic/Epigenetic 変異を基盤とした大腸癌個別化治療の構築と臨床応用, 永坂岳司, 第 67 回大腸肛門病学会学術集会, 2012/11/16, 福岡市

11. 遺伝子変異情報を基盤とした大腸癌個別化治療 -治療前分類の重要性, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 2012/4/14, 千葉市

12. 便中メチル化検出による消化器癌スクリーニング, 永坂岳司, 第 7 回日本エピジェネティクス研究会, 2013/5/31, 奈良市

13. 便中メチル化 CpG 検出による消化器癌診断, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 51 回日本癌治療学会学術集会シンポジウム, 2013/10/24, 京都市

14. 遺伝子解析を用いた StageIV 大腸癌に対する術前化学療法の見直しと確立, 稲田涼, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 38 回日本外科系連合学会学術集会パネル

ディスカッション, 2013/6/7, 東京

15. 遺伝子情報を用いた多臓器転移大腸癌の検討および治療戦略の構築, 稲田涼, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会パネルディスカッション, 2013/4/12, 福岡市

16. 遺伝子変異情報を基盤とした大腸癌肝転移の治療戦略, 母里淑子, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/12, 福岡市

17. サイトケラチン 19 発現は肝細胞癌の上皮間葉移行と肝外転移を予測する, 横道直佑, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11, 福岡市

18. 時性多発大腸癌の somatic mutation spectrum に対する検証, 森川達也, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11, 福岡市

19. メチル化プロファイリングを用いた Intraductal papillary mucinous neoplasm(IPMN), 吉田一博, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会ワークショップ, 2013/4/13, 福岡市

20. 遺伝子変異解析による IPMN 悪性度診断の新展開, 吉田一博, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 68 回日本消化器外科学会総会ワークショップ, 2013/7/17, 宮崎市

21. 大腸癌根治切除後の予後因子としての MGMT プロモーターメチル化, 母里淑子, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17, 宮崎市

22. 伝子情報を用いた Stage IV 大腸癌の検討および治療戦略, 稲田涼, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 68 回日本消化器外科学会総会パネルディスカッション, 2013/7/18, 宮崎市

23. 遺伝子変異情報を基盤とした大腸癌肝転移の治療戦略, 榎田祐三, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 68 回日本消化器外科学会総会シンポジウム, 2013/7/18, 宮崎市

24. サイトケラチン 19 は肝細胞癌の肝外転移や術後再発を予測する, 横道直佑, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/19, 宮崎市

25. MGMT Methylation As a Novel Biomarker for the Identification of Stage III Colorectal Cancers At High-Risk of Disease Recurrence Following Curative Surgery, Yoshiko Mori, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, Digestive Disease Week 2013, 2013/05/18, Orlando, USA

26. Accumulation of Epigenetic Alteration Could Predict Malignant Formation in Intraductal Papillary

Mucinous Neoplasm(IPMN), Kazuhiro Yoshida, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, Digestive Disease Week 2013,2013/05/19, Orlando, USA

27. Genetic and Epigenetic Alterations in the Netrin-1 Receptors, UNC5c and DCC, Constitutes a Previously Unrecognized Pathway in Gastric Cancer Progression, Nobuhito Kubota, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, Digestive Disease Week 2013,2013/05/19, Orlando, USA

28. Fecal DNA Methylation Assay for the Identification of a Multiple Gastrointestinal Cancers Including Pancreatic Cancer, Tatsuya Morikawa, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, Digestive Disease Week 2013,2013/05/19, Orlando, USA

29. Cytokeratin 19 Staining Is a Novel, Predictive Biomarker for Extra-Hepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma, Naosuke Yokomichi, Takeshi Nagasaka, Toshiyoshi Fujiwara, Digestive Disease Week 2013,2013/05/19, Orlando, USA

30. 大腸癌予後因子としての MGMT プロモーターメチル化, 母里淑子, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/4, 横浜市

31. メチル化プロファイリングによる IPMN の悪性度予測, 吉田一博, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/5, 横浜市

32. サイトケラチン 19 は肝細胞癌の新規予後予測マーカーである, 横道直佑, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/5, 横浜市

33. 蛍光標識による血中遊離癌細胞の Liquid Biopsy 技術のバイオマーカー解析への応用, 重安邦俊, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 2013/10/26, 京都市

34. Netrin-1 receptor である UNC5C と DCC の胃がん進行における遺伝子学的変化, 久保田暢人, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/3, 横浜市

35. 同時性多発大腸癌の somatic mutation spectrum に対する検証, 森川達也, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/3, 横浜市

36. 遺伝子情報によるバイオマーカーを用いた進行・再発大腸癌の検討および治療戦略の確立, 稲田 涼, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 2013/10/26, 京都市

37. 遺伝子情報によるバイオマーカーを用いた Stage IV 大腸癌の治療戦略の構築, 稲田 涼, 永坂岳司, 貞森裕, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 75 回日本臨床外科学会総会, 2013/11/21, 名古屋市

38. 遺伝子情報によるバイオマーカーを用

いた切除不能進行大腸癌の検討および治療戦略の構築, 稲田 涼, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2013/8/30, 仙台市

39. MGMT メチル化は大腸癌 StageIII 治療切除後再発を予測するバイオマーカーである, 永坂岳司, 藤原俊義, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2013/8/30, 仙台市

40. 同時性/異時性多発大腸癌における遺伝子変異の特徴, 永坂岳司, 藤原俊義, 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013/11/23, 仙台市

41. TREATMENT STRATEGY FOR COLORECTAL LIVER METASTASIS BASED ON GENETIC PROFILES, Yuzo Umeda, Takeshi Nagasaka, Hiroshi Sadamori, Takahito Yagi, Toshiyoshi Fujiwara, 21st United European Gastroenterology Week, 2013/10/16, Berlin

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称:(仮)膵癌の非侵襲的検出方法

発明者:永坂岳司

権利者:吉田一博, 藤原俊義

種類:

番号:

出願年月日:2014 年度予定

国内外の別:国内

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/hiwari.pdf>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永坂岳司(大学病院・助教)

研究者番号:30452569

(2)研究分担者

藤原俊義(医歯(薬)学総合研究科・教授)

研究者番号:00304303

(3)研究分担者

八木孝仁(大学病院・教授)

研究者番号:00304353

(4)研究分担者

貞森 裕(医歯(薬)学総合研究科・准教授)

研究者番号:30362974