

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591984

研究課題名(和文)大腸癌の循環腫瘍細胞による分子標的薬治療効果予測診断と臨床応用

研究課題名(英文) Predictive diagnostics effect and clinical application of circulating cancer stem-like cells in colon cancer patients treated with molecular targeted therapy

研究代表者

飯沼 久恵 (IINUMA, HISAE)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：30147102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年我々は末梢血中循環腫瘍細胞(CTC)が癌幹細胞のマーカーを発現している(CTSC)ことを明らかにした。今回新たに同定したCTSCマーカーXを加えたmultiple marker(CEA, CK, CD133, CD44, X)を用い、CTSC/CTCの臨床的有用性を、大腸癌の病期別に検討した。その結果、血中CTSC/CTCは大腸癌の各病期における再発および予後予測因子として有用であることが明らかとなった。また、末梢血中CTSC/CTCは分子標的薬(ペバシズマブ・セツキシマブ)と化学療法剤(FOLFOX・FOLFIRI)の併用療法における、治療効果予測マーカーとしても有用であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Recently, we make clear that the some population of CTCs expressing the cancer stem cells marker, and named these cells as circulating tumor stem cell (CTSC). Here we aimed to clarify the clinical significance of CTSC and CTC (CTSC /CTC) in colorectal cancer patients. Multi-marker panel consist of CEA, epithelial markers (CK19, CK20), cancer stem cell marker (CD133, CD44) and new marker X were used for detection of CTSC/CTC. In this study, we demonstrated that CTSC/CTC level was a significant prognostic factor for OS and DFS in patients with Dukes stage B and C cancer. Next, we assessed the value of CTSC/CTC levels as biomarkers for clinical response in advanced CRC patients treated with molecular target reagent (bevacizumab, cetuximab) and chemotherapy (FOLFOX, FOLFIRI). We demonstrated that CTSC/CTC levels of PB have a predictive value for clinical response and survival in patients treated with these combination therapies.

研究分野：外科腫瘍学

キーワード：循環腫瘍細胞 癌幹細胞 大腸癌 転移診断 予後予測

1. 研究開始当初の背景

癌患者に負担の少ない liquid biopsy の先駆けとして、末梢血中循環腫瘍細胞 (Circulating tumor cell:CTC)が、従来の病理因子を凌駕する、新たな再発・予後予測マーカーとして期待されている。また近年我々は、この CTC が多分化能と自己複製能を持つ癌幹細胞のマーカーを発現していることを明らかにし、末梢血中循環癌幹細胞 Circulating tumor stem cell (CTSC) と名付けた ()。今回は、この CTSC と CTC (CTSC/CTC) の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

血液中の癌細胞は非常に微量であることから、CTC の検出には、感度と特異度がともに高い測定法が必要である。これまで、PCR 法に基づいた高感度な手法や、FDA で承認された CellSearch システムなど細胞に基づいた測定法が報告されている ()。しかし近年、癌細胞が血中に移行する際、上皮間葉転換 (EMT) をきたした癌細胞は細胞膜の EpCAM 抗原の発現が低下することが報告され ()。EpCAM 陽性細胞を癌細胞マーカーとする CellSearch システムの測定原理に大きな疑問が投げられた。一方近年、血液中の CTC に癌幹細胞のマーカーが高発現していることが明らかとなり ()、癌幹細胞と CTC との関連性が注目されている。しかし、悪性度の高いことが予測される CTSC に特異性の高いマーカーは未だ明らかでなく、そのマーカーの探索が必要とされている。さらに、癌の再発・転移の根幹にかかわると考えられる癌幹細胞の体内動態も明確でなく、ニッチや宿主細胞とのかかわりを含めた、癌幹細胞と転移に関する新たな概念が必要とされている。

2. 研究の目的

新たな CTSC マーカー X を加えた multi-marker chip を用いて CTSC/CTC を測定し、大腸癌の病期別に、再発および予後予測因子としての有用性を明らかにする。さらに、大腸癌症例に対する分子標的薬や化学療法の治療効果予測およびモニタリングマーカーとしての CTSC/CTC の有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 大腸癌 CTSC を規定する遺伝子の同定：
大腸癌肝転移患者の末梢血から CD133+CD44+細胞を分離する。クローニング後培養し、コロニーを形成した細胞を NOG マウスに移植し、強い造腫瘍性を持つ

クローンを選別した。この造腫瘍性をもつ CTSC 細胞の網羅的遺伝子解析を次世代シーケンサーを用いて行い、新規 CTSC 関連遺伝子を同定する。

(2) 大腸癌末梢血 CTSC/CTC の検討

大腸癌治療切除症例 530 例 (Dukes A 120 例, Dukes B 203 例, Dukes C 207 例) を対象とした。サンプルとして術前末梢血 10ml を採血し、PAXgene Blood RNA tube で保存した。Total RNA は PAXgene Blood RNA Kit を用いて抽出した。標的遺伝子は、CEA, CK19, CK20, CD133, CD44, X を用い、real time RT-PCR 法で測定した。内部標準遺伝子は GAPDH を用いた。cut off 値は、それぞれ training set の ROC 曲線により設定した。

(3) 分子標的薬の治療効果予測

分子標的薬 (Bevacizumab, Cetuximab) と化学療法剤 (mFOLFOX6, FOLFIRI) を併用した進行大腸癌 97 例を対象とした。薬剤投与前および投与後経時的に末梢血を採血し、血中の CTC を CTSC/CTC chip を用いて測定し、画像診断による RECIST の結果と比較検討した。

(4) 癌幹細胞の体内動態の検討：

マウス大腸癌肺転移株 MC38 細胞から CD133+CD44+細胞を分離し、GFP 遺伝子を導入する。その後マウスの皮下に移植し、原発巣・末梢血・転移部に渡る体内動態を画像解析装置等を用いて解析する。さらに、癌細胞のホーミング、Tumor Dormancy について、形態学的な検討を行い、その転移カスケードを検討する。

4. 研究成果

(1) CTSC/CTC 測定 chip の作製

次世代シーケンスなどによる解析結果から、CTSC に特異的に発現する遺伝子 X を同定した。従来の CTC マーカー (CEA, CK) および癌幹細胞マーカー (CD133, CD44) に、新たに同定したマーカー X を加えた multi-marker chip を作製した。

(2) 大腸癌末梢血 CTSC/CTC の検討

対象となる大腸癌の 530 例の平均年齢は 67 歳、性別は男性 224 人、女性 206 人であった。training set (220 例) と validation set (210 例) で臨床病理因子 (腫瘍径、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移、組織型、stage) を比較したところ、いずれの因子も両者で有意な差を認めなかった。大腸癌 training set を対象に検討したところ、血中 CTSC/CTC 陽性群は、陰性群に比較して、生存率が有意に低下した。次に stage 別に検討したところ、Dukes B および Dukes C 症例において、血中 CTSC/CTC 陽性群は、陰性群に比較して、生存率が有意に低下した。さらに多変量解析の結果から、血中 CTSC/CTC 値は、

独立した再発予測因子および予後因子であることが明らかとなった。次に validation set で同様な検討を行った。その結果、Dukes B および Dukes C 症例の血中 CTSC/CTC 陽性群は、陰性群と比較して、生存率が有意に低下し、多変量解析の結果からも独立した再発予測因子および予後因子であることが明らかとなった。

(3)CTSC/CTC の分子標的薬と化学療法の治療効果予測マーカーとしての有用性の検討:

Bevacizumab と mFOLFOX 6 投与群: 対象症例は進行大腸癌 50 例(平均年連 65 歳)で、全例に Bevacizumab と mFOLFOX 6 を併用投与した。RECIST による治療効果は CR2 例、PR11 例、SD18 例、PD19 例であった。治療前の血中 CTSC/CTC と治療効果との関連性を検討した結果、治療効果の見られた CR および PR 群(CR/PR)と SD 群の血中 CTSC/CTC 値は、PD 群より有意に低値を示した。次に血中 CTSC/CTC 高値群と低値群で、無増悪生存率(PFS)と全生存率(OS)を比較検討した。その結果、血中 CTSC/CTC 高値群は低値群と比較して、PFS および OS は有意に予後不良であった。

Cetuximab と FOLFOX, FOLFIRI 投与群 進行大腸癌症例 47 例を対象に、治療効果予測因子としての有用性を検証した。薬剤投与前と投与後各コースごとの末梢血を採血し、CTSC/CTC の値と RECIST による治療効果との関連性を検討した。その結果、CR/PR 症例は、PD 症例と比較して CTSC/CTC の測定値が上昇し、陽性例も有意に増加することが明らかとなった。

(4)癌幹細胞の体内動態:

マウスに GFP 遺伝子導入 MC38 由来癌幹細胞を皮下または脾臓に移植し、原発巣・末梢血・肝転移部に渡る体内動態を検討した。その結果、移植部位に形成された原発巣から末梢血中に入りこんだ癌細胞のうち、クラスターを形成して肝転移部へと移行したものは、シングルセルに比べて、転移巣の形成が増加した。さらに MC38/GFP 由来癌幹細胞は、末梢血から肝臓さらには骨髄にも分布していることが明らかになった。

(5)まとめと今後の展開

今回我々は、新規マーカーを含めた CTSC/CTC の multimer を用い、大腸癌の転移再発および予後予測診断マーカーとしての有用性を癌の病期別に検討し、とくに補助化学療法のハイリスク症例を選択する必要がある Dukes' stage B で有用な予後予測診断マーカーとなることを明らかにした。さらに、分子標的薬と化学療法の併用療法における治療効果予測マーカーとしての有用性も確認された。特に CTSC/CTC の値は、画像診断よりも早い時期に治療効果を予測できることが明らかとなった。CTSC/CTC を指標としたよ

り厳密な個別化治療が可能となれば、患者の副作用軽減および治療費削減につながり、その臨床的意義は深い。今後、CTSC とニッチ細胞を含む周囲微小環境や Tumor dormancy との関連性を検討する予定である。

<引用文献>

Iinuma H et al. JCO 2011
Cristofanilli M et al. N Eng J Med 2004,
Cohen et al. J Clin Oncol 2008
Mego et al. Int J Cancer 2011
Aktas B et al. Breast Cancer Res 2009

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 47 件)

1. Fukushima Y, Iinuma H, Tsukamoto M, Matsuda K, Hashiguchi Y Clinical significance of mmicroRNA-21 as a biomarker in each Dukes' stage of colorectal cancer. Oncol Rep. 2015 Feb;33(2):573-82. doi:10.3892/or.2014.3614. 査読有
2. Iinuma H, Fukushima R, Inaba T et al. Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. J Transl Med. 2014; 12(1):84-96 doi: 10.1186/1479-5876-12-84 査読有
3. Iinuma H et al. Allelic Imbalance at an 8q24 Oncogenic SNP is Involved in Activating MYC in Human Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21 Suppl 4:S515-21. doi: 10.1245/s10434-013-3468-6. 査読有
4. Iida Y, Kawai K, Watanabe T. Proximal shift of colorectal **cancer** along with aging. Clin Colorectal **Cancer**. 2014 Dec;13(4):213-8. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.005. 査読有
5. Ishihara S, Nishikawa T, Watanabe T. et al. Prognostic impact of tumor location in stage IV **colon cancer**: a propensity score analysis in a multicenter study. Int J Surg. 2014;12(9):925-30. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.07.270. 査読有
6. Sugimachi K, Yokobori T, Iinuma H, et al. Aberrant expression of plastin-3 via copy number gain induces the epithelial-mesenchymal transition in circulating colorectal cancer cells. Ann Surg Oncol. 2014 Oct;21(11):3680-90. doi: 10.1245/s10434-013-3366-y. Epub 2013 Nov 12. 査読有
7. Iwaya T, Fukagawa T, Iinuma H, et al. Contrasting expression patterns of histone mRNA and microRNA 760 in patients with gastric cancer. Clin Cancer Res. 2013 Dec1;19(23):6438-49. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3186. 査読有
8. Yokobori T, Iinuma H, Shimamura T, et al. Plastin3 Is a Novel Marker for Circulating Tumor Cells Undergoing the Epithelial-Mesenchymal Transition and Is Associated

- with Colorectal Cancer Prognosis. *Cancer Res.* 2013 Apr1;73(7):2059-2069. 査読有
9. Takatsuno Y, Mimori K, Inuma H, et al. The rs6983267 SNP Is Associated with MYC Transcription Efficiency Which Promotes Progression and Worsens Prognosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1395-402. doi:10.1245/s10434-012-2657-z. 査読有
 10. Inuma H, Tamura J, Omoto D et al. Accurate and rapid novel genetic diagnosis for detection of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2012 Aug 7;107(4): 724-31. doi: 10.1038/bjc.2012.300. 査読有
 11. Kono K, Inuma H, Akutsu Y, et al. Multicenter phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J Transl Med.* 2012 Jul 9;10:141. doi: 10.1186/1479-5876-10-141. 査読有
 12. Inuma H, Watanabe T. Development of minimal residual cancer cell research. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 113:177-184, 2012 査読有
 13. Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Yamada H, Hayama T, Inoue E, Tamura J, Inuma H, Akiyoshi T, Muto T. Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2256-64. doi:10.1200/JCO.2011.38.6490. 査読有
 14. Ishimaru S, Mimori K, Yamamoto K, Inoue H, Imoto S, Kawano S, Yamaguchi R, Sato T, Toh H, Inuma H, et al. Increased Risk for CRC in Diabetic Patients with the Nonrisk Allele of SNPs at 8q24. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep;19(9):2853-8. doi:10.1245/s10434-012-2278-6. 査読有
 15. Inoue T, Inuma H, Ogawa E, Inaba T, Fukushima R. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. *Oncol Rep.* 2012 Jun;27(6):1759-64. doi: 10.3892/or.2012.1709. 査読有
 16. Shimada R, Inuma H, Akahane T, Horiuchi A, Watanabe T. Prognostic significance of CTCs and CSCs of tumor drainage vein blood in Dukes' stage B and C colorectal cancer patients. *Oncol Rep.* 2012 Apr;27(4): 947-53. doi: 10.3892/or.2012.1649. 査読有
 17. Horiuchi A, Inuma H, Akahane T, Shimada R, Watanabe T. Prognostic significance of PDCD4 expression and association with microRNA-21 in each Dukes' stage of colorectal cancer patients. *Oncol Rep.* 2012 May;27(5): 1384-92. doi:10.3892/or.2012.1648. 査読有
 18. Shimada R, Inuma H, Watanabe T, Hashiguchi Y. Usefulness of CTCs in tumor drainage vein blood as a biomarker for prognosis in colorectal cancer patients with Dukes' stage B and C. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012 Nov;39 (12):1763-5. Japanese. 査読
 19. Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Matsuda K, Maeda K, Sugihara K. Tumor location is a prognostic factor in poorly differentiated adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, and signet-ring cell carcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Mar;27(3):371-9. doi:10.1007/s00384-011-1343-0. 査読有
 20. 飯沼久恵・渡邊聡明。微量癌細胞の展開、日本外科学会雑誌、査読無、113 巻 2012、177-184
 21. Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Watanabe T. Polyp surveillance after surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Aug;27(8):1087-93. 査読有 (以下省略)
- 〔学会発表〕(計 42 件)
1. 飯沼久恵、田村純子、福島亮治、沖永功太:胃癌の末梢血および脾臓細胞における M D S C 細胞の免疫抑制機構。第 2 回日本小児脾臓研究会(熊本) 2014 年 3 月 1 日
 2. 福島慶久、飯沼久恵、田村純子、赤羽根拓弥、堀内敦、中村圭介、山田英樹、端山軍、土屋剛史、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎:大腸癌ステージ別による microRNA-21 の予後予測バイオマーカーとしての有用性。第 114 回日本外科学会定期学術集会(京都) 2014 年 4 月 3-5 日
 3. 飯沼久恵、田村純子、福島慶久、赤羽根拓弥、堀内敦、中村圭介、土屋剛史、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、藤井正一、松田圭二、橋口陽二郎:大腸癌における遊離癌幹様細胞を指標とした腹膜再発遺伝子診断の有用性。第 114 回日本外科学会定期学術集会(京都) 2014 年 4 月 3-5 日
 4. 飯沼久恵、田村純子、小川越史、井上泰介、堀川昌宏、矢口義久、池田佳史、稲葉毅、中村祐輔、福島亮治:食道癌ペプチドワクチン療法における CTC のバイオマーカーとしての有用性。第 35 回癌免疫外科研究会(大阪) 2014 年 5 月 22-23 日
 5. 井上泰介、飯沼久恵、田村純子、小川越史、堀川昌宏、矢口義久、池田佳史、稲葉毅、福島亮治:胃癌症例における Dicer1 発現と臨床病理学的因子および予後との関連性。第 35 回癌免疫外科研究会(大阪) 2014 年 5 月 22-23 日
 6. 田村純子、飯沼久恵、福島慶久、赤羽根拓弥、中村圭介、土屋剛史、端山軍、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎:大腸癌血漿エクソソームにおける microRNA-21 の発現と臨床的意義。第 35 回癌免疫外科研究会(大阪) 2014 年 5 月 22-23 日

7. 福島慶久、飯沼久恵、田村純子、赤羽根拓弥、中村圭介、土屋剛史、端山軍、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎：大腸癌組織における microRNA-21 の発現と臨床的意義。第 35 回癌免疫外科研究会（大阪）2014 年 5 月 22-23 日
8. 飯沼久恵、田村純子、小川越史、堀川昌宏、矢口義久、稲葉毅、河野浩二、池田正、中村祐輔、福島亮治：食道癌ペプチドワクチン療法における CTC の分子生物学的特徴とバイオマーカーとしての有用性。第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25-27 日（横浜）
9. 杉町圭史、松村多恵、新田吉陽、井口友宏、江口英利。飯沼久恵、落合孝広、調憲、前原喜彦、三森功士：循環血液中のエクソソーム内マイクロRNA は消化器癌の有用なバイオマーカーとなる。第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25-27 日（横浜）
10. 橋口陽二郎、神藤英二、飯沼久恵、上野秀樹、長谷和生、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二：下部直腸癌の治療戦略 術前治療の意義とその効果予測。第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25-27 日（横浜）
11. 田村純子、飯沼久恵、福島慶久、赤羽根拓弥、中村圭介、土屋剛史、端山軍、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎：大腸癌患者における血漿エクソソーム由来 microRNA-21 のバイオマーカーとしての臨床的意義。第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25-27 日（横浜）
12. Linuma H, Tamura J, Inoue T, Ogawa E, Horikawa M, Ikeda Y, Inaba T, Okinaga K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y, Fukushima R: Phase I study of peptide vaccine following chemoradiation therapy against unresectable esophageal cancers patients. The 52nd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology August 28-30, 2014 (Yokohama)
13. 福島慶久、飯沼久恵、田村純子、塚本充雄、赤羽根拓弥、島田竜、中村圭介、土屋剛史、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎：大腸癌ステージ別における microRNA-21 の予後予測バイオマーカーとしての有用性。第 27 回日本バイオセラピー学会集会総会（大阪）2014 年 12 月 4-5 日
14. 田村純子、飯沼久恵、塚本充雄、福島慶久、赤羽根拓弥、中村圭介、島田竜、土屋剛史、野澤慶次郎、藤井正一、松田圭二、橋口陽二郎：大腸癌血漿エクソソーム由来 microRNA-21 検出の臨床的意義と予後予測診断の有用性の検討。第 27 回日本バイオセラピー学会集会総会（大阪）2014 年 12 月 4-5 日
15. 赤羽根拓弥、飯沼久恵、田村純子、塚本充雄、島田竜、中村圭介、藤井正一、野澤慶次郎、松田圭二、橋口陽二郎：大腸癌組織における Dicer1 mRNA および Drosha mRNA 発現の臨床的意義。第 27 回日本バイオセラピー学会集会総会（大阪）2014 年 12 月 4-5 日
16. 飯沼久恵、田村純子、稲葉毅、福島亮治、沖永功太。インフルエンザウイルス感染における脾摘の影響について。第 26 回日本小児脾臓研究会 2013 年 3 月 9 日大阪
17. 飯沼久恵、田村純子、福島慶久、赤羽根拓弥、島田竜、堀内敦、中村圭介、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、三森功士、渡邊聡明、森正樹、橋口陽二郎。大腸癌における血中循環癌細胞の検出と臨床的意義。第 113 回日本外科学会総会 2013 年 4 月 13 日（福岡）
18. 赤羽根拓弥、飯沼久恵、福島慶久、堀内敦、中村圭介、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明、橋口陽二郎。大腸癌における DICER1 mRNA の発現と臨床病理学的因子および予後との関連性。第 113 回日本外科学会総会 2013 年 4 月 11 日（福岡）
19. 福島慶久、飯沼久恵、堀内敦、赤羽根拓弥、中村圭介、島田竜、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明、橋口陽二郎。大腸癌における新規癌抑制遺伝子 PDCD4 mRNA 発現の意義と microRNA-21 との関連性。第 113 回日本外科学会総会 2013 年 4 月 11 日（福岡）
20. 赤羽根拓弥、飯沼久恵、田村純子、福島慶久、堀内敦、中村圭介、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌における DICER1 mRNA 発現の予後予測因子としての有用性。第 34 回癌免疫外科研究会 2013 年 5 月 17 日（岡山）
21. 田村純子、飯沼久恵、井上泰介、堀川昌宏、小川越史、小出泰平、池田佳史、稲葉毅、福島亮治。胃癌症例における microRNA-107 発現の臨床的意義。第 34 回癌免疫外科研究会 2013 年 5 月 17 日岡山
22. 飯沼久恵。「外科における免疫療法の臨床研究デザイン」座長。第 34 回癌免疫外科研究会 2013 年 5 月 17 日（岡山）
23. 飯沼久恵、三森功士、横堀武彦、田村純子、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明、橋口陽二郎、森正樹。大腸癌予後予測マーカーとしての血中循環癌細胞の新たな展開。第 72 回日本癌学会学術総会。2013 年 10 月 4 日（横浜）
24. 田村純子、飯沼久恵、井上泰介、小川越史、堀川昌宏、池田佳史、稲葉毅、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔、沖永功太、福島亮治。切除不能食道癌に対する放射線化学療法併用ペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験。第 72 回日本癌学会学術総会。2013 年 10 月 4 日（横浜）
25. 飯沼久恵、赤羽根拓弥、田村純子、福島慶久、堀内敦、中村圭介、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、藤井正一、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌における DICER1 mRNA 発現の予後予測因子としての有用性。第 51 回日本癌治療学会学術集会。2013 年 9 月 27 日（京都）（優秀演題賞受賞）
26. 飯沼久恵、田村純子、井上泰介、小川越史、堀川昌宏、池田佳史、稲葉毅、沖永功太、福島亮治。ヒト食道癌の癌幹細胞に対する multiple CTL クローンによる治療効果増強。第 26 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2013 年 12 月 6 日（盛岡）

27. 福島慶久、飯沼久恵、田村純子、赤羽根拓弥、堀内敦、中村圭介、土屋剛史、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、藤井正一、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌組織における新規癌抑制遺伝子 PDCD4 mRNA 発現の臨調帝意義と microRNA-21 との関連性。2013 年 12 月 6 日(盛岡)
28. 田村純子、飯沼久恵、井上泰介、矢口義久、堀川昌宏、池田佳史、稲葉毅、福島亮治。細胞診陰性胃癌症例における腹腔遊離癌幹様細胞遺伝子検出による腹膜再発予測診断の有用性。2013 年 12 月 6 日(盛岡)
29. 端山軍、飯沼久恵、田村純子、福島慶久、赤羽根拓弥、堀内敦、中村圭介、土屋剛史、山田英樹、野澤慶次郎、藤井正一、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌治療切除における腹腔洗浄液中遊離癌幹様細胞を指標とした腹膜再発予測の遺伝子診断。2013 年 12 月 6 日(盛岡)
30. 飯沼久恵、田村純子、渋谷肇、堀内敦、島田竜、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明。大腸癌における microRNA-21、microRNA-155 の臨床的意義と PDCD4 mRNA、TP53 INP1 mRNA との関連性。第 112 回日本外科学会総会 2012 年 4 月 14 日(千葉)
31. 井上泰介、飯沼久恵、田村純子、堀川昌宏、小出泰平、稲葉毅、池田佳史、福島亮治。胃癌における microRNA-107 の臨床的意義および DICER1 mRNA との関連性。第 112 回日本外科学会総会 2012 年 4 月 14 日(千葉)
32. 島田竜、飯沼久恵、田村純子、堀内敦、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明。大腸癌 Dukes stage B および C 症例における腫瘍環流血中遊離癌細胞のバイオマーカーとしての有用性。第 33 回癌免疫外科研究会 2012 年 5 月 17 日(横浜)
33. 田村純子、飯沼久恵、尾本大輔、大仲悟、三苫恵民、池田正。T R C R 法による早期乳癌患者における高精度センチネルリンパ節転移診断。第 33 回癌免疫外科研究会 2012 年 5 月 17 日(横浜)
34. 井上泰介、飯沼久恵、田村純子、小川越史、堀川昌宏、小出泰平、稲葉毅、福島亮治。胃癌原発部組織における microRNA-107 発現とその臨床的意義。第 33 回癌免疫外科研究会 2012 年 5 月 18 日(横浜)
35. 堀内敦、飯沼久恵、田村純子、島田竜、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、渡邊聡明。大腸癌 Dukes stage 別による、新規癌抑制遺伝子 PDCD4 の発現と再発および予後との関連性。第 33 回癌免疫外科研究会 2012 年 5 月 18 日(横浜)
36. Hisae Inuma. Clinical significance of circulating tumor cells detection in cancer patients. 5th World CTC Summit August 30th 2012, Singapore
37. Hisae Inuma, Hideki Yamada, Tamuro Hayama et al. Prognostic significance of PDCD4 mRNA and association with microRNA-21 in each Dukes stage of colorectal cancer patients. 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 20th 2012,

Sapporo

38. 飯沼久恵、田村純子、島田竜、堀川昌宏、中村圭介、堀内敦、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、稲葉毅、沖永功太、渡邊聡明、福島亮治、橋口陽二郎。消化器癌における Cnacer stem like cell を指標とした微量癌細胞検出の臨床的意義。第 50 回日本癌治療学会学術集会。2012 年 10 月 26 日(横浜) (JSCO 賞受賞)
39. 飯沼久恵、田村純子、小川越史、井上泰介、堀川昌宏、小出泰平、池田佳史、稲葉毅、沖永功太、福島亮治。ヒト食道癌 cancer stem-like cell に対する細胞障害性 T 細胞クローンの認識効果。第 25 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2012 年 12 月 13 日(倉敷)
40. 田村純子、飯沼久恵、尾本大輔、大仲悟、三苫恵民、池田正。乳癌センチネルリンパ節の定量的遺伝子診断の有用性。第 25 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2012 年 12 月 13 日(倉敷)
41. 赤羽根拓弥、飯沼久恵、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌における Dicer1 の発現と再発および予後との関連性。2012 年 2 月 13 日(倉敷)
42. 福島慶久、飯沼久恵、田村純子、島田竜、堀内敦、山田英樹、端山軍、野澤慶次郎、石原聡一郎、松田圭二、橋口陽二郎。大腸癌組織における microRNA-21 の発現と予後との関連性。2012 年 12 月 13 日(倉敷)

〔図書〕(計 2 件)

1. 飯沼久恵、他、飯田橋パピルス、分子細胞治療フロンティア 2014、46
2. 飯沼久恵、他、メディカルビュー社、2012、26

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯沼久恵 (IINUMA HISAE)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号: 30147102

(2) 研究分担者

渡邊 聡明 (WATANABE TOSHIAKI)

東京大学・医学部・教授

研究者番号: 80210920

山田 英樹 (YAMADA HIDEKI)

帝京大学・医学部・助手

研究者番号: 50525269

端山 軍 (HAYAMA TAMURO)

帝京大学・医学部・助手

研究者番号: 80533744