

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 25 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462070

研究課題名(和文)大腸癌血清エクソソーム由来microRNAの癌バイオマーカーとしての意義

研究課題名(英文)Clinical significance of plasma exosomal microRNA as biomarker in colorectal cancer patients

研究代表者

橋口 陽二郎 (Hashiguchi, Yojiro)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60251253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌の新たなバイオマーカーとして血漿エクソソーム由来のmicroRNAに注目し、早期癌診断、再発予測診断、治療効果診断のmicroRNAパネルを作製し、有用性を検討した。早期癌診断パネルは、健康人でいずれのmicroRNAも陰性を示したのに対し、早期大腸癌はいずれかのmicroRNAが陽性を示した。再発予測診断パネルの有用性を、大腸癌530例で検討した結果、選択したmicroRNAは、再発高危険群および予後予測のバイオマーカーとして重要であることが判明した。化学療法剤と分子標的薬投与症例で、治療効果モニタリングパネルの有用性を検討したところ RECISTの結果を反映しており有用性が確認された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigate the usefulness of plasma exosome microRNA panel as a new predictive biomarker for early diagnosis of recurrence, prognosis and the assessment of therapeutic effect in 530 colorectal cancer (CRC) patients. In healthy individuals, all microRNA in this panel showed negative. In early stage CTC patients, some microRNA showed positive. We examined the usefulness of this panel for prediction of prognosis. It was demonstrated that the microRNA panel was an important factor in the selection of recurrent high-risk patients and poor prognosis patients. We studied the value of this panel in monitoring of therapeutic effects of patients treated with chemotherapeutic agents and molecular targeting drugs. The results of the microRNA panel were associated with RECIST, which showed low levels in PR/CR cases and high levels in PD cases. These results demonstrate the usefulness of the microRNA panel in both prediction of prognosis and the monitoring of treatment effect.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌 バイオマーカー 血漿 microRNA エクソソーム 早期癌予測 再発予測 治療効果予測

1. 研究開始当初の背景

miRNA は 20 数塩基の非翻訳小分子 RNA であり、相補性配列を介して標的遺伝子の翻訳抑制や分解制御を行うことで、発生・分化・代謝などの広範囲の生命現象において、重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。近年、大腸癌を含む様々な癌において miRNA の欠失や増幅といった発現異常が検出され、癌の発生や悪性化にも強く影響することが報告されている。我々はこれまで、胃癌症例における miR-125a-3p の down-regulation と臨床病理因子との関連性を報告してきた (Hashiguchi Y. et al. Int J Onol 2012)。さらに大腸癌組織の miRNA 発現解析をおこない、oncogenic miRNA である miR-21 と miR-155 が、大腸癌の再発および予後予測因子として有用であることを明らかにし、その標的遺伝子である PDCD4 mRNA および TP53mRNA 発現との関連性を報告してきた (Shibuya H. Iinuma H. et al. Oncology 2010, Horiuchi A, Iinuma H et al. Oncol Reports 2012)。

一方、癌の早期診断、転移・再発予測および治療効果予測は、癌の予後改善さらに適切な個別化治療のために重要であるが、臨床応用可能なバイオマーカーは未だ明らかでない。近年、有用な癌バイオマーカーとして、体液中のエクソソーム由来分泌型 miRNA が注目されている。miRNA は体液中（血液、尿、糞便、唾液など）において、エクソソームとよばれる分泌顆粒に包含され安定なため、非侵襲性のバイオマーカーとして注目されている。癌患者で発現変動が認められる分泌型 miRNA として、非小胞性肺癌では血清中の miR-223, miR-25, miR-17-3q, miR-21, miR-155 の増加が報告されている (Chen X et al. Cell Res 2008)。膵管腺癌では血清中の miR-21, miR-210, miR-155, miR-196a の増加 (Wang J et al. Cancer Prev Res, 2009)、前立腺癌では miR-141 の増加 (Mitchell PS, 2008)、卵巣癌では miR-141, miR-200 の発現増加が報告されている (Taylor DD et al. Gynecol Oncol, 2008)。大腸癌においては、Ahmed FE らが糞便中の miRNA 発現プロファイルの詳細に検討し、miR-203, miR-20a, miR-326, miR-2 の増加および miR-320, miR-126, miR-143, miR-145 の減少を報告している (Cancer Genomics Proteomics 2009)。しかし、大腸癌の血液サンプル（血清、血漿）のエクソソーム由来分泌型 miRNA の発現プロファイルの詳細に検討し、その臨床的意義を明らかに

した報告はこれまでにほとんどない。miRNA はエクソソームの中で安定した状態で保たれていることから、高感度なマーカーとして期待される。

2. 研究の目的

癌の早期診断および再発予測は、患者の予後を改善するうえで重要である。しかし、これらの診断に有益な癌バイオマーカーはいまだ明らかでない。近年、様々な癌のバイオマーカーとして、エクソソーム由来分泌型 microRNA (miRNA) が注目を集めている。今回は、大腸癌に対する新たな癌バイオマーカーとして、血漿中の分泌型 miRNA に注目し、癌早期診断、転移・再発予測診断、治療効果予測診断への有用性を、大腸癌 530 例を対象に検討する。さらに、血清（血漿）エクソソーム中の miRNA のプロファイリングや次世代シーケンシングによる non-coding 領域の詳細な解析をおこない、発癌、転移再発、癌幹細胞への情報伝達における分泌型 miRNA の役割について検討を行う。

3. 研究の方法

大腸癌症例における、血漿エクソソーム由来 miRNA のバイオマーカーとしての有用性を、早期癌診断 miRNA パネル、転移・再発予測診断 miRNA パネル、治療効果モニタリング miRNA パネルを用いて検討する。

(1) 大腸早期癌に関連した miRNA のスクリーニング:

大腸早期癌症例と健常人の血漿から超遠心 (100,000g, 70 分) によりエクソソームを分離する。

Total RNA を抽出後、miRNA-PCR アレイを用いてその発現プロファイルを明らかにする。健常人との比較から早期癌で発現上昇または低下する特色のある miRNA を選択し、早期癌検出のバイオマーカーとする。

(2) 大腸転移および再発に関連した miRNA のスクリーニング:

大腸癌 Dukes' B・Dukes' C 症例の血漿から超遠心によりエクソソームを分離する。

Total RNA を抽出後、miRNA-PCR アレイを用いてその発現プロファイルを作成する。

以下の症例の比較により、リンパ節転移マーカー、遠隔転移マーカーおよびハイリスク症例マーカーを明らかにする。

A. リンパ節転移マーカーの選択

- (Dukes' B vs. Dukes' C)
- B. 遠隔転移マーカーの選択
(Dukes' B/C 遠隔転移無し vs. Dukes' B/C 遠隔転移有り)
- C. Dukes' B ハイリスク症例マーカーの選択
(補助化学療法の適応)(Dukes' B 遠隔転移無し vs. Dukes' B 遠隔転移有り)
- D. Dukes' C ハイリスク症例マーカーの選択
(強力な補助化学療法の適応)
(Dukes' C 遠隔転移無し vs. Dukes' C 遠隔転移有り)

(3) 臨床例での検討

大腸癌 530 例を対象に、早期癌診断 miRNA パネル、転移・再発予測診断 miRNA パネルの有用性を検討する。

training set として、大腸癌 280 症例の血漿からエクソソームを分離し、これらの診断パネルの miRNA の発現を、Taqman-PCR で測定する。

validation set として、大腸癌 250 症例を対象の血漿からエクソソームを分離し、これらの診断パネルの miRNA の発現を、Taqman-PCR で測定する。

病理因子、転移再発、予後など臨床データとの比較解析により、その有用性を検討する。

(4) 治療効果モニタリングに有用な miRNA マーカーのスクリーニング:

進行・再発大腸癌で、化学療法 (FOLFOX, FOLFIRI)、分子標的薬併用化学療法を施行した症例 50 例の、治療前、治療後 4 週、8-12 週に採血し、血漿から超遠心によりエクソソームを分離する。TotalRNA を抽出後、miRNA-PCR アレイを用いて、治療効果の認められた症例とそうでない症例で差のある miRNA を選択する。

治療効果モニタリング miRNA パネルを作製し、進行・再発大腸癌症例を対象に、化学療法および分子標的薬併用化学療法における治療効果のバイオマーカーとしての有用性を、Taqman-PCR で検討する。

(5) 次世代シーケンスにより、miRNA の non-coding 領域を含めた総合的解析をおこない、その特徴を明らかにする。

4. 研究成果

今回我々は、大腸癌の新たなバイオマーカーとして、血漿エクソソーム由来 miRNA に注目し、癌の早期診断、転移、再発予測診断、治療効果予測診断への有用性を検討した。

(1) microRNA 早期診断パネルの検討: 大腸早期癌症例と健常人との比較から、早期癌で発現上昇または低下する特色のある microRNA

5 種類を選択し、早期診断パネルを作成した。健常人と大腸早期癌を比較検討したところ、健常人はいずれの microRNA 値も陰性を示したのに対し、早期癌は全例いずれかの microRNA が陽性を示した。

(2) microRNA 転移、再発予測診断パネルの検討: Dukes' stage B 症例の遠隔転移をきたした症例と遠隔転移をおこさなかった症例の発現プロファイルを microRNA アレイで比較検討し、遠隔転移に関与した microRNA を抽出した。さらに、Dukes' stage B と Dukes' stage C 症例との比較から、リンパ節転移を予測するマーカーの検討を行った。これらの選択された microRNA を含めて、再発予測診断パネルを作製した。

大腸癌 training set 280 例を Dukes' stage 別に検討したところ、miR-21 と miR-X は Dukes' stage B, stage C, stage D において、miR-155 と miR-Y, miR-Z は Dukes' stage C, stage D において、Kaplan-Meier による生存曲線および Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析において有意な差を認めた。これらの結果から、miR-21 と miR-X は、補助化学療法が必要な再発高危険群選択のバイオマーカーとして重要であることが、また miR-21, miR-155, miR-Y, miR-Z は強力な化学療法が必要な大腸癌症例の選択に有用であることが明らかとなった。

大腸癌 validation set 250 症例を対象に、miRNA の転移・再発予測診断としての有用性をさらに検証した。その結果 training set と同様に miR-21 と miR-X は、補助化学療法が必要な再発高危険群選択のバイオマーカーとして、また miR-21, miR-155 と miR-Y, miR-Z は特に強力な化学療法が必要な大腸癌症例の選択に有用であることが再確認された。

(3) microRNA 治療効果判定パネルの検討:

化学療法剤 (FOLFOX, FOLFIRI) や分子標的薬 (セツキシマブ、ペバシツマブ、パニツムマブ) を投与した症例のうち、RECIST で PR/CR を示した症例と PD 症例の発現プロファイルを microRNA アレイで比較検討し、治療効果を反映する microRNA 5 種類を選出し、モニタリングパネルを作成した。

化学療法剤や分子標的薬を投与した 50 症例を対象に、microRNA パネルの有用性を検討した。その結果、PR/CR など治療効果を認めた症例で microRNA 値は低下を認め、PD 症例で高値を示し、RECIST の結果を反映していることが確認された。

(4) エクソソーム由来 microRNA による転

移能獲得の検討：大腸癌細胞株に、in vitro で miR-21、miR-155、miR-X、miR-Y、miR-Z をトランスフェクションしたところ、親細胞株に比べて腫瘍細胞の浸潤能が有意に上昇した。さらに、これらの microRNA を高発現した大腸癌細胞株を NOD マウスに移植したところ、肺の転移数が有意に上昇し、転移能の上昇が明らかになった。

(5) 次世代シーケンスによるエクソソーム microRNA の検討：また、エクソソーム包含 microRNA と血漿非エクソソーム microRNA の次世代シーケンスによる詳細な解析をおこなった。その結果、エクソソームに含まれている microRNA は、よりインタクトな配列を示すことが証明された。このように、これらの microRNA の大腸癌予後予測パネルとしての有用性が明らかになるとともに、血漿エクソソーム由来 microRNA を使用する重要性が確認された。

<引用文献>

Hashiguchi Y. et al. Int J Onol 2012 May;40(5):1477-82.

Shibuya H. Iinuma H. et al. Oncology 2010. 79(3):313-20.

Horiuchi A, Iinuma H et al. Oncol Reports 2012,27 (5):1384-92.

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 37 件)

1. 肛門管悪性腫瘍の臨床的特徴と治療方針, 松田 圭二, 八木 貴博, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 堀内 敦, 島田 竜, 中村 圭介, 端山 軍, 岡本 耕一, 土屋 剛史, 田村 純子, 飯沼 久恵, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 胃と腸 51(3):295-308, 2016 (査読無:以下無)
2. 糞便検査における検体採取. 松田 圭二, 岡本 耕一, 土屋 剛史, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 臨床検査 60(3):306-314, 2016 (無)
3. 多発筋炎に対するステロイド治療中にサイトメガロウイルス腸炎による大腸穿孔を来した 1 例. 端山 軍, 福島 慶久, 島田 竜, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 笹島 ゆう子, 松田 圭二, 福島 亮治, 橋口 陽二郎. 日本消化器外科学会雑誌 49(1):43-48, 2016 (査読有:以下有)
4. Validation and Modification of the Japanese Classification System for Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multi-institutional Study. Shinto E, Takahashi K, Yamaguchi T, Hashiguchi Y, Kotake K, Itabashi M, Yasuno M, Kanemitsu Y, Nishimura G, Akagi Y, Sato T, Kato T, Matsumoto H, Hase K, Sugihara K, Study Group for Liver Metastasis projected by

the Japanese Society for Cancer of the C,Rectum. Ann Surg Oncol 22:3888-95, 2015 (有)

5. Laparoscopic-Assisted Surgery for Malignant Fibrous Histiocytoma Originating from the Descending Colon: A Case Report and Literature Review. Matsuda K, Yagi T, Tsukamoto M, Fukushima Y, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Nakamura K, Tsuchiya T, Hayama T, Tamura J, Iinuma H, Fujii S, Nozawa K, Tokairin T, Sasajima Y, Kondo F, Hashiguchi Y. International Journal of Cancer and Clinical Research 2:1-6, 2015 (有)
6. A multicenter phase II study of preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus oxaliplatin for locally advanced rectal cancer (SHOGUN trial). Matsusaka S, Ishihara S, Kondo K, Horie H, Uehara K, Oguchi M, Murofushi K, Ueno M, Mizunuma N, Shimbo T, Kato D, Okuda J, Hashiguchi Y, Nakazawa M, Sunami E, Kawai K, Yamashita H, Okada T, Ishikawa Y, Nakajima T, Watanabe T. Radiother Oncol 116:209-13, 2015 (有)
7. In rectal cancer, the type of desmoplastic response after preoperative chemoradiotherapy is associated with prognosis. Ueno H, Shinto E, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Kajiwaraya Y, Sueyama T, Yamamoto J, Hase K. Virchows Arch 466:655-63, 2015 (有)
8. Patient factors predisposing to complications following laparoscopic surgery for colorectal cancers. Ishihara S, Matsuda K, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Kanazawa T, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Hashiguchi Y, Watanabe T. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 25:168-72, 2015 (有)
9. Clinical significance of microRNA-21 as a biomarker in each Dukes' stage of colorectal cancer. Fukushima Y, Iinuma H, Tsukamoto M, Matsuda K, Hashiguchi Y. Oncol Rep 33:573-82, 2015 (有)
10. A phase I dose escalation study of oxaliplatin plus oral S-1 and pelvic radiation in patients with locally advanced rectal cancer (SHOGUN trial). Ishihara S, Matsusaka S, Kondo K, Horie H, Uehara K, Oguchi M, Murofushi K, Ueno M, Mizunuma N, Shinbo T, Kato D, Okuda J, Hashiguchi Y, Nakazawa M, Sunami E, Kawai K, Yamashita H, Okada T, Ishikawa Y, Nakajima T, Watanabe T. Radiat Oncol 10:24, 2015 (有)
11. 大腸癌 外科治療における生検材料の活用. 橋口 陽二郎, 松田 圭二, 上野 秀樹, 神藤 英二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一, 土屋 剛史, 端山 軍, 中村 圭介, 島田 竜, 赤羽根 拓弥, 福島 慶久, 塚本 充雄, 長谷 和生. 臨床外科 70:297-303, 2015 (無)
12. 大腸癌取り扱い規約(第 8 版)と TNM 分類(第 7 版)の比較. 橋口 陽二郎, 上野 秀樹, 長谷 和生, 藤井 正一, 松田 圭二. 日本臨床 73:239-243, 2015 (無)
13. 大腸癌 最新の検査と治療. 橋口 陽二郎, 松田 圭二, 山崎 哲史, 野澤 慶次郎, 藤井 正一. 日本大腸検査学会雑誌 32:9-16,

- 2015 (有)
14. 創傷治癒 b) 創傷治癒の臨床. 橋口 陽二郎, 松田 圭二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一. 外科 77(12):1435-1439, 2015 (無)
 15. 大腸SM(T1)癌に対する外科手術の中・長期成績. 松田 圭二, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 島田 竜, 堀内 敦, 中村 圭介, 土屋 剛史, 端山 軍, 田村 純子, 飯沼 久恵, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 胃と腸 50(4):426-436, 2015 (無)
 16. ドレーンのいらぬ大腸手術後のアセスメントのポイント. 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 松田 圭二, 橋口 陽二郎. 消化器外科 NURSING 20(8):714-717, 2015 (無)
 17. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. Matsumura T, Iinuma H, Mori M, et al. Br J Cancer. 2015 Jul 14;113(2):275-81. doi: 10.1038/bjc.2015.201. Epub 2015 Jun 9. (有)
 18. A case of invasive Langerhans cell histiocytosis localizing only in the lung and diagnosed as pneumothorax in an adolescent female. Dejima H, Iinuma H, Kawamura M. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Mar 1;8(3):3354-7. eCollection 2015. (有)
 19. Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. Iinuma H, Fukushima R, Inaba T et al. J Transl Med. 2014; 12(1):84-96 doi: 10.1186/1479-5876-12-84 (有)
 20. Allelic Imbalance at an 8q24 Oncogenic SNP is Involved in Activating MYC in Human Colorectal Cancer. Sugimachi K, Niida A, Iinuma H et al. Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21 Suppl 4:S515-21. doi: 10.1245/s10434-013-3468-6. Epub 2014 Jan 6. (有)
 21. Prognostic impact of primary tumor resection and lymph node dissection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a propensity score analysis in a multicenter retrospective study. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Matsuda K, Miyata H, Yoneyama S, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Hashiguchi Y, Sugihara K, Watanabe T. Ann Surg Oncol 21:2949-55, 2014 (有)
 22. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo S E, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. J Gastroenterol 49:1314-23, 2014 (有)
 23. CD8+ and FOXP3+ tumor-infiltrating T cells before and after chemoradiotherapy for rectal cancer. Shinto E, Hase K, Hashiguchi Y, Sekizawa A, Ueno H, Shikina A, Kajiwara Y, Kobayashi H, Ishiguro M, Yamamoto J. Ann Surg Oncol 21 Suppl 3:S414-21, 2014 (有)
 24. Potential causes of stage migration and their prognostic implications in colon cancer: a nationwide survey of specialist institutions in Japan. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Yamamoto J, Nakamura T, Sugihara K. Japanese journal of clinical oncology 44:547-555, 2014 (有)
 25. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis. Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K, Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the C, Rectum. J Gastroenterol 49:646-54, 2014 (有)
 26. Safety and factors contributing to the difficulty of laparoscopic surgery for rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Ishihara S, Watanabe T, Fukushima Y, Akahane T, Horiuchi A, Shimada R, Nakamura K, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Matsuda K, Hashiguchi Y. Tech Coloproctol 18:247-55, 2014 (有)
 27. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients. Fujii S, Ishibe A, Ota M, Yamagishi S, Watanabe K, Watanabe J, Kanazawa A, Ichikawa Y, Oba M, Morita S, Hashiguchi Y, Kunisaki C, Endo I. Surg Endosc 28:466-76, 2014 (有)
 28. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, Masaki T, Shimada Y, Kinugasa Y, Mori Y, Kishimoto M, Kameoka S, Sato Y, Matsuda K, Nakadoi K, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Am J Surg Pathol 38:197-204, 2014 (有)
 29. Differential clinical benefits of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer according to CD133 expression status. Shikina A, Shinto E, Hashiguchi Y, Ueno H, Naito Y, Okamoto K, Kubo T, Fukazawa S, Yamamoto J, Hase K. Jpn J Clin Oncol 44:42-8, 2014 (有)
 30. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, Kato K, Maekawa K, Nakamura T, Yamamoto J, Hase K. American journal of surgery 207:70-77, 2014 (有)
 31. 【高齢者消化管疾患の現状と対策】高齢者大腸癌の臨床病理学的特徴. 松田 圭二, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 堀内 敦, 島田 竜, 中村 圭介, 土屋 剛史, 端山 軍, 山田 英樹, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 消化器内科 58(1):39-46, 2014 (無)
 32. 小腸・大腸 DLBCL の診断と治療. 松田 圭二, 塚本 充雄, 池田 豊, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 島田 竜, 堀内 敦, 中村 圭介, 土屋 剛史, 端山 軍, 山田 英樹, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 胃と腸

49(5):745-755, 2014 (無)

33. 小腸 GIST. 土屋 剛史, 橋口 陽二郎, 松田 圭二, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 中村 圭介, 端山 軍, 藤井 正一, 野澤 慶次郎. 臨床外科 69(9):1098-1103, 2014 (無)
34. 虫垂病変の臨床 虫垂癌の臨床的特徴と治療方針. 松田 圭二, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 堀内 敦, 島田 竜, 中村 圭介, 土屋 剛史, 端山 軍, 山田 英樹, 田村 純子, 飯沼 久恵, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 胃と腸 49(4):509-519, 2014 (無)
35. Lack of preoperative enteral nutrition reduces gut-associated lymphoid cell numbers in colon cancer patients: a possible mechanism underlying increased postoperative infectious complications during parenteral nutrition. Okamoto K, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Ueno H, Shinto E, Moriya T, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K. Ann Surg 258:1059-64, 2013 (有)
36. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwarra Y, Nakanishi K, Kato K, Maekawa K, Miyai K, Nakamura T, Yamamoto J, Hase K. Am J Clin Pathol 139:434-41, 2013 (有)
37. 【小腸の悪性腫瘍】小腸悪性腫瘍の診断と治療 GIST. 松田 圭二, 塚本 充雄, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 島田 竜, 堀内 敦, 中村 圭介, 端山 軍, 山田 英樹, 石原 聡一郎, 野澤 慶次郎, 橋口 陽二郎. 胃と腸 48(10):1446-1460, 2013 (無)

〔学会発表〕(計 161 件)

1. 大腸癌における microRNA 生合成に関与した核酸分解酵素の発現とその臨床的意義. 塚本 充雄, 飯沼 久恵, 赤羽根 拓弥, 田村 純子, 福島 慶久, 島田 竜, 中村 圭介, 土屋 剛史, 藤井 正一, 野澤 慶次郎. 第 28 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2015 年 12 月 3 日川越東武ホテル (埼玉県川越市)
2. 大腸癌の各病期における血漿エクソソーム microRNA-21 の臨床的意義. 飯沼 久恵, 田村 純子, 塚本 充雄, 福島 慶久, 中村 圭介, 島田 竜, 土屋 剛史, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 松田 圭二, 橋口 陽二郎. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 10 日 名古屋コンgresセンター (愛知県名古屋市)
3. 大腸癌ステージ別の Dicer1 mRNA および Drosha mRNA 発現の臨床的意義. 赤羽根 拓弥, 飯沼 久恵, 塚本 充雄, 福島 慶久, 島田 竜, 土屋 剛史, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 松田 圭二, 橋口 陽二郎. 第 70 回日本消化器外科学会総会 2015 年 7 月 16 日 アクティシティ浜松 (静岡県浜松市)
4. 大腸癌組織およびエクソソーム由来血漿 microRNA の発現解析による予後予測因子の検討. 橋口 陽二郎, 飯沼 久恵, 福島 慶久, 赤羽根 拓弥, 塚本 充雄, 中村 圭介, 土屋 剛史, 藤井 正一, 野澤 慶次郎, 松田 圭二. 第 70 回日本消化器外科学会総会 2015 年 7 月 15 日 ホテルクラウンパレス (静岡県浜松市)

5. 大腸癌症例における血漿エクソソーム microRNA-21 の再発、予後予測および治療効果予測マーカーとしての有用性. 塚本 充雄, 飯沼 久恵, 田村 純子, 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. 第 36 回癌免疫外科研究会 2015 年 5 月 15 日 奄美観光ホテル (鹿児島県奄美市)
 6. 大腸癌血漿エクソソームおよび癌組織における microRNA-21 の発現と臨床的意義. 飯沼 久恵, 田村 純子, 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. 第 115 回日本外科学会定期学術集会 2015 年 4 月 16 日 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
 7. 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. 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. 第 27 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2014 年 12 月 4 日 ナレッジキャピタルコングレスコンベンションセンター (愛知県名古屋市)
- (以下省略)

〔図書〕(計 6 件)

1. 大腸腺腫・大腸がんの治療戦略. 橋口 陽二郎, 松田 圭二, 藤井 正一. 大腸腺腫・大腸がん 92-99, 2015
2. 海外のガイドラインとの相違点. 橋口 陽二郎, 藤井 正一, 松田 圭二. ガイドラインサポートハンドブック大腸癌 2014 年度版 34-37, 2015
3. 回盲部切除術. 橋口 陽二郎, 藤井 正一. Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点 172-175, 2014
4. 結腸右半切除術. 藤井 正一, 橋口 陽二郎. Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点 178-182, 2014
5. 直腸-肛門に好発する腫瘍性疾患. 松田 圭二, 橋口 陽二郎. 専門医のための消化器病学 第 2 版 314-318, 2013 (以下省略)

〔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 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋口 陽二郎 (HASHIGUCHI, YOJIRO)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 60251253

(2) 研究分担者

飯沼 久恵 (IINUMA, HISAE)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号: 30147102