

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462074

研究課題名(和文) CD133・COX2・CD8による術前化学放射線療法の効果予測因子としての意義

研究課題名(英文) Predictive Markers of the Effect of Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients

研究代表者

神藤 英二 (Shinto, Eiji)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・病院・講師)

研究者番号：30626619

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)：CD133/COX-2/TILの直腸癌術前放射線化学療法における治療効果予測因子としての意義を、前向き試験により示すことに成功した。今後、これらを満たした症例にのみ化学放射線療法を実施することでオーダーメイド医療を目指す。また、後向き検討により予後の改善効果予測因子として癌幹細胞マーカーが抽出できた。今後前向き検討による症例の予後が明らかとなり次第、前向きの症例群でも同様のデータが得られるか検討する。山中4因子の癌治療への応用は未だなされていない。今後この方面でも活用の足がかりになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Preoperative chemoradiotherapy (CRT) can cause tumor regression, which has been associated with increased postoperative local control. However, CRT results in some toxicities and complications, thus the prediction of tumor response is essential for tailoring treatments to individual patients. We obtained pretreatment biopsy specimens and investigated if the grade of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes, expression of CD133, COX-2 or cancer stem cell markers can be used as predictive markers, prospectively and retrospectively. Finally, our retrospective study revealed the predictive values of 3 indicators (CD8/CD133/COX-2) in histological tumor regression after preoperative CRT, and we succeeded in the validation study through a prospective study. Additionally, we disclosed that cancer stem cell marker expressions were associated with poor prognosis after CRT.

研究分野：消化器外科

キーワード：直腸癌 術前化学放射線療法

1. 研究開始当初の背景

局所再発は直腸癌の主たる再発形式であるとともに、局所再発を原因とした疼痛や潰瘍はQOLを著しく低下させ、その制御は直腸癌治療における大きな課題と考えられている。下部直腸癌に対する術前化学放射線療法(CRT)は、局所再発の抑制効果が証明され、現在欧米では標準治療となっているが、日本では「有効性と安全性を示すエビデンスが乏しい。適性に計画された臨床試験として実施することが望ましい」とされている。また、縫合不全、肛門機能障害などのCRTによる合併症も報告され、効果予測に基づいた対象症例の選別が重要との認識で一致している。近年になり治療前の内視鏡生検組織を用いた治療効果予測についての検討が散見され、アポトーシス関連タンパク、血管新生因子、腫瘍増殖因子などが有効な予測因子として報告されている。しかしながら、いまだコンセンサスが得られている状況とは言えない。当科においても2001年から2007年の間、術前CRT(対向2門4Gy×5日全骨盤照射+UFT400mg×7日。照射後3-4W目に手術)を実施し、retrospectiveな検討ではあるが、局所再発率の低下が認められた(図)。さらに内視鏡生検組織を用いた検討から治療前のCD133及びCOX-2の発現がCRTの効果と相関することを証明した(Shinto E et al. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 1098-106)。CD133は大腸癌幹細胞マーカーとされ、基礎的実験からCD133発現細胞の放射線抵抗性が示されており、またCOX-2は血管新生と関連し、腫瘍細胞への血流を増加させるため治療抵抗性につながると考えられた。また、術前CRTの局所効果には、CRTの抗腫瘍効果とともに腫瘍免疫が関与している可能性がある。腫瘍側の性格からこの局所効果を予測する検討は数多くなされているが、宿主側の重要な因子である腫瘍免疫の役割についてはほとんど検討がなされていない。腫瘍免疫により相乗効果が期待できる可能性もあれば、CRTが腫瘍免疫を抑制し抗腫瘍効果が減弱する可能性も考えられる。これまでにわれわれは、制御性Tリンパ球に発現するFOXP3と細胞障害性Tリンパ球に発現するCD8に注目し、治療前のリンパ球腫瘍内密度の意義について治療効果予測の観点から検討し癌治療学会や日本消化器外科学会において報告を行った。癌間質内におけるリンパ球(STL)と癌巣内に浸潤するリンパ球(TIL)に分け検討した結果、CD8陽性TILと治療効果の間に強い相関が認められた(組織学的治療効果判定 GradeIb以上: 40%(TIL軽度) vs 58%(中等度) vs 73%(高度) vs 100%(多数), P=0.005)。

2. 研究の目的

直腸癌術前化学放射線療法の効果に関与する因子として、幹細胞マーカー(CD133)の発現・血管新生因子(COX-2)の発現・宿主側の

腫瘍免疫(CD8陽性リンパ球の腫瘍巣内浸潤程度)が重要と考えられ、3年間で術前化学放射線療法施行症例を蓄積し、3因子の治療効果予測因子としての重要性について前向き研究を行う。また、化学放射線療法症例に未実施症例を検討に含め、どのような因子が術前化学放射線療法により予後改善の期待できる症例を選別する能力を有するか明らかにする。

3. 研究の方法

COX-2/CD133/TILの治療効果予測因子としての意義(前向き試験)と長期成績を基にしたCRTの予後改善効果の解析および有効症例の選別(後向き試験)を平行して行う。後向き試験では、2001-07年に短期CRT施行(4Gy×5日+UFT400mg×7日)後切除を行った腹膜翻転部以下に下縁を有する進行直腸癌102例、および1998-07年にCRTを実施せず手術を行ったpT3以深の61例(非照射例)を対象とする。CRT例についてはCRT前、CRT未実施例については術前の内視鏡下生検組織に対しCOX-2、CD133、TILの他、幹細胞マーカー、浸潤マーカー、血管新生因子、上皮間葉転換のマーカーなど、幅広く免疫染色を施行。CRTを施行することで予後改善効果が認められる症例の特徴について検討する。前向き試験では、治療前内視鏡下生検組織内におけるCD133/COX-2/TILの評価を実施し、CRT終了後切除を行った後に治療効果を評価、治療前に評価した因子が効果予測因子となりうるかを検討する。

4. 研究成果

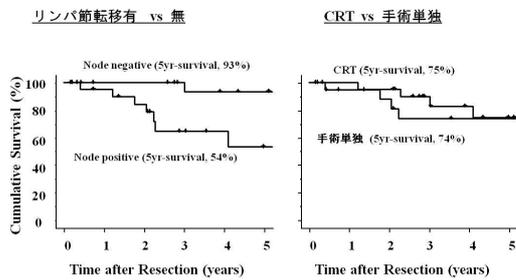
癌幹細胞マーカー発現程度別CRT局所制御効果の比較

【方法】治療前(照射例はCRT前、非照射例は術前)生検組織に対し、癌幹細胞マーカー(CD133、SOX2、Oct4、c-myc)の免疫染色を施行、2種類以上が陽性となる高発現(H)群と、1種類以下の低発現(L)群とに分類、局所制御について比較した。

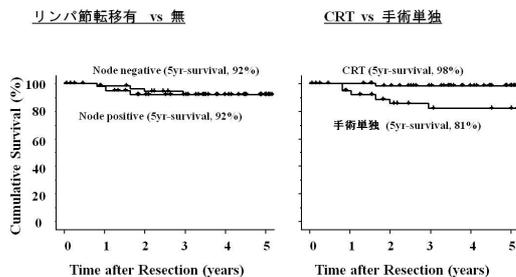
【結果】

1)全症例を対象とした検討: 性別・年齢・最大径・静脈侵襲・リンパ管侵襲は局所制御と相関せず。局所制御は、照射例が非照射例に比べ(5年局所無再発生存率: 92%vs79%, P=0.021)、リンパ節転移陰性例は陽性例に比べ(92%vs80%, P=0.047)良好であった。多変量解析からCRTの有無のみ(HR: 3.3, P=0.029)独立性が示された。

2)H群の検討: リンパ節転移陰性例は陽性例に比べ(93%vs54%, P=0.008)、66歳未満は以上に比べ(85%vs56%, P=0.035)局所制御は良好であったが、CRTの有無(75%vs74%)は局所制御に影響せず。多変量解析からリンパ節転移の有無のみ(HR: 10.2, P=0.030)独立性が示された。



3] L 群の検討：照射例は非照射例に比べ (98%vs81%, P=0.007) 局所制御は良好であったが、リンパ節転移の有無 (92%vs92%) は局所制御に影響せず。



【結論】 治療前生検組織において癌幹細胞マーカーが発現する症例では CRT の局所制御効果は不十分であり、このマーカーは CRT 適応決定の上で有力な指標になると考えられた。

側方転移陽性症例における CRT の局所制御効果予測

【対象】 側方郭清を伴う切除を行った側方転移陽性進行直腸 Rb 癌 42 例 (CurA, 1991-07) . 内訳は短期 CRT 施行後切除した 11 例 (照射例) と CRT 未実施の 31 例 (非照射例) .

【結果】

1] H 群の検討：照射 (n=4) 非照射 (n=16) の間の局所制御に差を認めなかった (33%vs69%, P=0.7) .

2] L 群の検討：照射例 (n=7) および非照射例 (n=15) の 5 年局所無再発生存率は 100% および 48% であり、照射例で 局所再発は皆無であった .

【結論】 癌幹細胞マーカー陰性症例では側方転移陽性でも CRT に側方郭清を加えることで良好な局所制御が得られた .

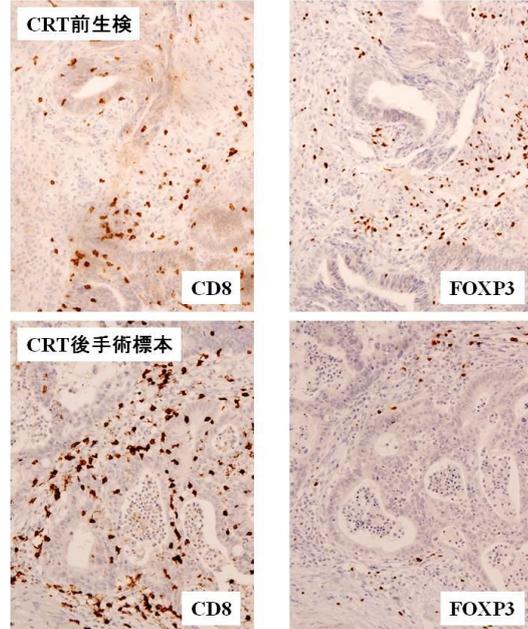
CRT 前後の腫瘍免疫の評価と治療効果の予測

腫瘍周辺の腫瘍免疫の状況が CRT によりどのように変化し、腫瘍免疫の有する臨床的意義もそれに伴いどう変化するか、CD8 および FOXP3 に注目し検討を行った .

【方法】 CRT 前の内視鏡下生検組織および CRT 後の切除検体に対し CD8 および FOXP3 免疫染色を施行 . 癌間質内に浸潤する CD8 および FOXP3 陽性リンパ球 (STL) 数を計測、高度と軽度に分類した . CRT 前生検組織中の癌胞巢内に浸潤する CD8 および FOXP3 陽性リンパ球

(IEL) を計測した . CRT 後の組織学的効果判定 Grade3/4 を奏効とした .

【結果】 1] CRT による STL の変動：CRT 前後の比較から、FOXP3 (STL) 数に変動は認めないが (CRT 前 107.7 個 vs 後 108.1 個)、CD8 (STL) 数は CRT 後に 2 倍以上の上昇した (91.4 個 vs 230.2 個, P<0.0001) .



2] CRT 前腫瘍免疫による組織学的効果予測：

CRT 前の CD8 (STL) / FOXP3 (STL) 比、CD8 (IEL) 数、CD8 (IEL) / FOXP3 (IEL) 比が高値の群で奏効率が高率であった (各々 47% vs 23%, P=0.015; 61% vs 26%, P=0.002; 48% vs 22%, P=0.009) . 一方、CD8 (STL) 数、FOXP3 (STL) 数、FOXP3 (IEL) 数は相関を示さなかった .

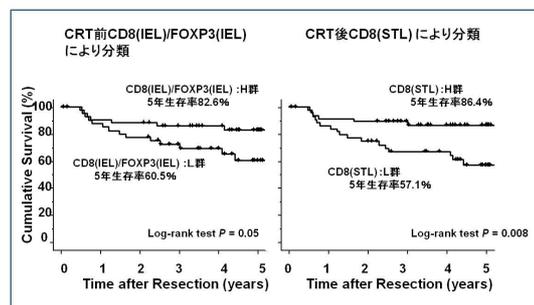
3] CRT 前腫瘍免疫による再発予測：

CD8 (IEL) / FOXP3 (IEL) 比が高値の群で再発率が低率であった (5yr-無再発生存率 (RFS) : 82.6% vs 60.5%, P=0.05) .

4] CRT 後 STL と組織学的効果：CRT 後に CD8 (STL) 数および FOXP3 (STL) 数が高値の群で奏効率が高率であった (各々 46% vs 24%, P=0.018; 49% vs 20%, P=0.002) .

5] CRT 後 STL による予後予測：CD8 (STL) 数が高値の群で RFS が良好であった (5yr-RFS : 86.4% vs 57.1%, P=0.008) .

無再発生存率曲線



STL：癌間質内に浸潤するリンパ球
IEL：癌胞巢内に浸潤するリンパ球

【結語】 CRT 前の腫瘍免疫は CRT の局所効果

と関連するだけでなく、CD8(IEL)/FOXP3(IEL)比は術後再発率と相関し、治療前内視鏡生検によりCRT有効症例選別に利用できる可能性が示唆された。CRTにより腫瘍免疫が賦活化する症例では治療効果が良好で、予後改善効果も期待できる可能性がある。

内視鏡下生検組織を利用した直腸癌術前CRTの治療効果予測 長期照射例の前向き検討

血管新生・癌幹細胞マーカー・腫瘍免疫の点から効果予測法を考案、前向き検討からその検証を行った。

【対象】長期CRT施行(1.8Gy×25日+IRIS)後切除を行った治療前cT3以深の進行直腸癌36例

【方法】CRT前生検組織に対しCOX-2、CD133、CD8免疫染色を施行。COX-2、CD133は癌細胞における染色割合、CD8は癌巣内に浸潤するリンパ球(TIL)の400倍1視野内の数を計測。カットオフ値はCOX-2: 25%、CD133: 20%、TIL: 6個とし2群に分類。

【結果】3因子中2因子以上の症例ではGradell以上(67%vs29%, P=0.023)の症例が高率。個別にはTIL(+)例は(-)例に比べ高率(77%vs26%, P=0.005)。COX-2(+)例では(-)例に比べ(37%vs60%, P=0.27)低率(38%vs48%, P=0.0002)であった。

【結論】前向き検討の結果、CRT前のCOX-2(-)、CD133(-)、TIL(+)が治療効果予測因子となることが示され、今後効果の期待できる症例の選別に利用できる可能性が高いと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

1: Ogawa S, Hida J, Ike H, Kinugasa T, Ota M, Shinto E, Itabashi M, Kameoka S, Sugihara K. Selection of Lymph Node-Positive Cases Based on Perirectal and Lateral Pelvic Lymph Nodes Using Magnetic Resonance Imaging: Study of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Ann Surg Oncol*. 2016 Apr;23(4):1187-94. doi: 10.1245/s10434-015-5021-2.

2: Ueno H, Shinto E, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, Hase K. In rectal cancer, the type of desmoplastic response after preoperative chemoradiotherapy is associated with prognosis. *Virchows Arch*. 2015 Jun;466(6):655-63. doi: 10.1007/s00428-015-1756-1.

3: Fukazawa S, Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Shikina A, Kajiwara Y, Yamamoto J, Hase K. Laminin 3 expression as a prognostic

factor and a predictive marker of chemoresistance in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Jun;45(6):533-40. doi: 10.1093/jjco/hyv037.

4: 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 Colon and Rectum (JSCCR). Validation and Modification of the Japanese Classification System for Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multi-institutional Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3888-95. doi: 10.1245/s10434-015-4470-y.

5: Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, Hase K. Histologic categorization of desmoplastic reaction: its relevance to the colorectal cancer microenvironment and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1504-12. doi: 10.1245/s10434-014-4149-9.

6: Ueno H, Shinto E, Kajiwara Y, Fukazawa S, Shimazaki H, Yamamoto J, Hase K. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Nov 25;111(11):2082-90. doi: 10.1038/bjc.2014.509.

7: Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Shimazaki H, Yamamoto J, Hase K. Prognostic value of the number and size of venous invasions in pT3 colorectal cancer: a prospective observational study. *World J Surg*. 2014 Dec;38(12):3257-64. doi: 10.1007/s00268-014-2734-5.

8: Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K. Impact of the perioperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on the long-term survival following an elective resection of colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Sep;29(9):1091-9. doi: 10.1007/s00384-014-1964-1.

9: Shinto E, Hase K, Hashiguchi Y, Sekizawa A, Ueno H, Shikina A, Kajiwara Y, Kobayashi H, Ishiguro M, Yamamoto J. CD8+ and FOXP3+ tumor-infiltrating T cells before and after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21 Suppl 3:S414-21. doi: 10.1245/s10434-014-3584-y.

10: 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. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathological review of the value

of quantifying poorly differentiated clusters. Am J Surg Pathol. 2014 Feb;38(2):197-204. doi: 10.1097/PAS.000000000000113.

11: Shikina A, Shinto E, Hashiguchi Y, Ueno H, Naito Y, Okamoto K, Kubo T, Fukazawa S, Yamamoto J, Hase K. Differential clinical benefits of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer according to CD133 expression status. Jpn J Clin Oncol. 2014 Jan;44(1):42-8. doi: 10.1093/jjco/hyt168.

12: Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, Kato K, Maekawa K, Nakamura T, Yamamoto J, Hase K. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. Am J Surg. 2014 Jan;207(1):70-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.009.

13: Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. J Gastroenterol. 2014 Sep;49(9):1314-23. doi: 10.1007/s00535-013-0881-3.

14: Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, Maekawa K, Katsurada Y, Nakamura T, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2012 Feb;36(2):193-201. doi: 10.1097/PAS.0b013e318235edee.

15: Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, Kato K, Maekawa K, Miyai K, Nakamura T, Yamamoto J, Hase K. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. Am J Clin Pathol. 2013 Apr;139(4):434-41. doi: 10.1309/AJCPWHUEFTGBWKE4.

16: 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
臓器別 癌診療における生検の役割 大腸癌外科治療における生検材料の活用
臨床外科 70 巻 3 号 Page297-303(2015.03)

17: 神藤 英二, 長谷 和生, 橋口 陽二郎, 内藤 善久, 上野 秀樹
術前化学放射線療法により直腸癌側方郭清は省略しうるか
外科 75 巻 13 号 Page1471-1475(2013.12)

18: 神藤 英二, 上野 秀樹, 内藤 善久, 岡本 耕一, 識名 敦, 久保 徹, 深澤 智美,

渡邊 智記, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 関澤 明德, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
術前化学放射線療法前の内視鏡下生検組織を利用した組織学的治療効果予測および側方郭清症例選別への応用
日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 6 号
Page443(2013.06)

〔学会発表〕(計 15 件)

1: 田代 恵太, 神藤 英二, 上野 秀樹, 梶原 由規, 久保 徹, 深澤 智美, 山寺 勝人, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌術前化学放射線療法前および療法後の白血球数と治療効果
第 70 回日本消化器外科学会総会
2015 年 7 月

2: 神藤 英二, 上野 秀樹, 梶原 由規, 久保 徹, 深澤 智美, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮人, 永田 健, 山本 裕之, 関澤 明德, 平塚 美由起, 青笹 季文, 島崎 英幸, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
cT3N1 下部直腸癌に対する治療戦略 リンパ節径により術前 cT3N1 と診断された下部直腸癌症例に対する術前化学放射線療法の意義
第 70 回日本大腸肛門病学会学術集会
2015 年 11 月

3: 神藤 英二, 識名 敦, 上野 秀樹, 梶原 由規, 久保 徹, 深澤 智美, 末山 貴浩, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮宏, 関澤 明德, 市川 度, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
内視鏡下生検組織を利用した直腸癌術前化学放射線療法の治療効果予測-短期照射例の結果を基にした長期照射例の前向き検討-
第 115 回日本外科学会定期学術集会
2015 年 4 月

4: 神藤 英二, 田代 恵太, 上野 秀樹, 識名 敦, 久保 徹, 深澤 智美, 末山 貴浩, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
局所進行直腸癌に対する治療戦略 直腸癌に対する術前化学放射線療法における腫瘍免疫賦活化の意義および血中リンパ球数との相関
第 69 回日本消化器外科学会総会
2014 年 7 月

5: 神藤 英二, 上野 秀樹, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 関澤 明德, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌に対する術前化学放射線療法の局所制御効果予測 側方陽性症例に着目して
第 80 回大腸癌研究会
2014 年 1 月

6: 神藤 英二, 上野 秀樹, 梶原 由規, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌の術前化学放射線療法前 p53.p27 発現レベルと組織学的治療効果および局所再発との相関(会議録)

第 76 回日本臨床外科学会
2014 年 11 月
7: 神藤 英二, 上野 秀樹, 内藤 善久, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 山本 順司, 橋口 陽二郎, 長谷 和生
直腸癌術前化学放射線療法前後の腫瘍免疫の評価と治療効果の予測
第 68 回日本消化器外科学会総会
2013 年 7 月
8: 神藤 英二, 上野 秀樹, 内藤 善久, 岡本 耕一, 識名 敦, 久保 徹, 深澤 智美, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
術前化学放射線療法(CRT)後の側方転移陽性症例の特徴および側方郭清の有用性
第 11 回日本消化器外科学会大会
2013 年 10 月
9: 田代 恵太, 神藤 英二, 上野 秀樹, 守屋 智之, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮宏, 関澤 明德, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌術前化学放射線療法前後の白血球数を用いた治療効果及び再発の予測
第 114 回日本外科学会
2014 年 4 月
10: 神藤 英二, 上野 秀樹, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮宏, 関澤 明德, 神津 慶多, 田代 恵太, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌に対する治療戦略 直腸癌に対する術前化学放射線療法および側方郭清の局所制御効果および局所再発症例の特徴
第 114 回日本外科学会
2014 年 4 月
11: 神藤 英二, 上野 秀樹, 内藤 善久, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 関澤 明德, 市川 度, 林 克己, 津田 均, 松原 修, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌に対する術前化学放射線療法の局所制御効果 癌幹細胞マーカー発現程度別解析
第 51 回日本癌治療学会
2013 年 10 月
12: 神藤 英二, 上野 秀樹, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 関澤 明德, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
下部進行直腸癌の治療戦略 直腸癌の術前化学放射線療法前の内視鏡下生検組織の活用組織学的効果予測と局所制御効果予測
第 75 回日本臨床外科学会
2013 年 11 月
13: 神藤 英二, 上野 秀樹, 内藤 善久, 識名 敦, 岡本 耕一, 久保 徹, 深澤 智美, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 関澤 明德, 青笹 季文, 橋口 陽二郎, 山本 順司, 長谷 和生
直腸癌に対する集学的治療戦略 直腸癌の術

前化学放射線療法前の内視鏡下生検組織における癌幹細胞マーカー発現の意義
第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会
2013 年 11 月
14: Eiji Shinto, Hideki Ueno, Yoshiki Kajiwara, Atsushi Shikina, Satomi Fukazawa, Yojiro Hashiguchi, Junji Yamamoto, Kazuo Hase
CD133, cyclooxygenase-2 expressions and CD8+ tumor-infiltrating T cells in rectal cancer before preoperative chemoradiotherapy
第 10 回 European Society of Coloproctology (ESCP) 2015 年 9 月 Dublin
15: Eiji Shinto, Atsushi shikina, Satomi Fukazawa, Hideki Ueno, Yoshiki Kajiwara, Hitoshi Tsuda, Junji Yamamoto, Kazuo Hase
Differential Clinical Benefits of 5-Fluorouracil-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Stage III Colorectal Cancer According to Tumor Budding Status
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) 2015 年 6 月 Boston

〔図書〕(計 1 件)

1: 神藤 英二 長谷 和生「直腸癌に対する術前化学放射線療法の局所制御効果予測」大腸疾患 NOW2015《大腸癌取扱い規約》第 8 版の改訂のポイント / 大腸の神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor ; NET)【ISBN】978-4-88875-275-6
P163-168, 2015 年 1 月、日本メディカルセンター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神藤 英二 (SHINTO, Eiji)
防衛医科大学校・病院・講師
研究者番号: 30626619

(2) 研究分担者

長谷 和生 (HASE, Kazuo)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・教授
研究者番号: 50511268
上野 秀樹 (UENO, Hideki)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授
研究者番号: 90597535
林 克己 (HAYASHI, Katsumi)
防衛医科大学校・病院・講師
研究者番号: 10532517
加地 辰美 (KAJI, Tatsumi)
防衛医科大学校・病院・教授
研究者番号: 50148110