

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461958

研究課題名(和文) Exosomal CEACAM1をターゲットとした大腸癌新規腫瘍マーカーの開発

研究課題名(英文) Serum exosomal CEACAM1 as a novel tumor marker for colorectal cancer

研究代表者

横山 省三 (Yokoyama, Shozo)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：90398462

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)：血液中エクソソームに存在するCEACAM1、CEA、CEACAM6による新規大腸癌腫瘍マーカー探索のためELISAによる測定法を確立した。サンプル濃度を5倍にし、1%BSAでの溶解により血清exosomal CEAの測定がELISAで可能となった。凍結血清の融解温度により血清exosomal CEAの遠隔転移存在診断率が変化することが判明した。血清exosomal CEACAM1とexosomal CEACAM6について検討したところ、遠隔転移を有するStage IVで高値となった。血清中exosomeのCEA familyは遠隔転移診断に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for serum exosomal CEACAM1, CEA and CEACAM6 is not common. We established a method to measure serum exosomal CEACAM1, CEA and CEACAM6. In this study, we optimized a method of measuring serum exosomal molecules by ELISA and volume-excluding polymers for exosome isolation. The sample concentration and a solvent for ELISA were important to measure serum exosomal CEACAM1, CEA, and CEACAM6. The thawing temperature of frozen serum before extraction modulates the value of serum exosomal CEA. The samples thawed at 25 °C exhibited a better AUC value, sensitivity, and specificity as well as more correct classification than serum CEA. Serum exosomal CEACAM1 and CEACAM6 are also elevated in patients with distant metastasis. An appropriate concentration of the exosome sample, the solvent for the exosomes, and the thawing temperature of frozen serum before extraction enable accurate measurement of serum exosomal CEA family.

研究分野：医歯薬学

キーワード：exosome CEACAM1 CEA 大腸癌

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに、われわれは大腸癌の浸潤および分化誘導に関係する分子として、CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1)に着目しその浸潤転移への関与および分化誘導能およびがん幹細胞特性の誘導について検討してきた。CEACAM1は上皮細胞や血球系細胞、血管内皮細胞に発現するI型膜貫通型糖蛋白でありImmunoglobulin super familyおよびCEA familyに属する接着分子である。3個または4個の細胞外ドメインとlong isoform (CEACAM1-L)またはshort isoform (CEACAM1-S)の細胞内ドメインを有する。浸潤に関する報告は、悪性黒色腫ではbeta3 integrinと共に浸潤を促進すること、甲状腺癌では、細胞外基質への接着が亢進し、浸潤能を高めることが報告されている。一方、CEACAM1の腺管形成に関する報告として、乳腺上皮細胞株MCF10Fのlumen formationにCEACAM1が関与すること(Huang J et al: *J Cell Sci* 1999)、乳癌細胞株MCF7にCEACAM1-4Sを遺伝子導入すると、lumen formationを形成し、腺管腔はapoptosisによって形成されること(Kirshner J et al: *PNAS* 2003.)、乳癌(MCF7)培養細胞にCEACAM1の強制発現させた乳癌細胞株MCF7が、humanized fat padマウスモデル(*in vivo*)で上皮細胞の極性を誘導しlumen formation(分化型腺管組織)を形成する(Yokoyama S et al: *Oncogene* 2007)ことを報告してきた。大腸癌において、これまでにわれわれは、CEACAM1が進行大腸癌において浸潤先進部で再発現すること、CEACAM1の発現により浸潤・遊走能が促進されることを明らかにした(Ieda J, Yokoyama S et al: *Int J Cancer* 2011)。さらに、大腸癌発育先進部間質にCEACAM1が強く染色される腺管のprototypeである中空を伴う球体(3次元培養やマウスモデルで観察検討されている間葉上皮転換)を発見し、CEACAM1の発現はlumen formationを誘導すること、その形成が大腸癌の転移や予後に相関することを明らかにした(Tamura K, Yokoyama S et al: *BMJ open* 2011)。さらに、肝転移巣においてCEACAM1の発現が増加し、CEACAM1-Sの強発現によりCD44の発現、ALDH活性が増強し、幹細胞様特性が誘導されることを確認した(投稿中)。また、肝細胞癌ではCEACAM1-Lの強発現によりbeta2 spectrinとのinteractionによりsmad3の核内移行が促進され、浸潤が増強することを確認した。これまでCEACAM1が大腸癌の悪性度と相関することを報告してきたが、CEACAM1は培養液中や血清中には細胞外ドメインのみが分泌されるため、full sequenceのCEACAM1は血清中では同定できなかった。近年、血清中の40~100 nmのリン脂質二重膜を有する膜小胞 exosome が診断のツールとして

注目されている。Exosome内のCEACAM1はfull sequenceで存在していると推察され、細胞とのfunctionが維持されていると考えられる。血清中のexosomal CEACAM1およびCEA familyに属するCEACAM5 (CEA)、CEACAM6についてこれまで検討はなされていない。

## 2. 研究の目的

われわれは大腸癌におけるCEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1)の検討から大腸癌の浸潤・転移にCEACAM1細胞内ドメイン isoform balanceが重要であり、大腸癌の転移、予後と相関することを明らかにした。癌細胞が培養液や血清中に分泌するのは、CEACAM1の切断された細胞外ドメインであるため、細胞内ドメインを含むfull sequenceで血液中に存在するCEACAM1をとらえることは困難であった。近年、血清中の40~100 nmのリン脂質膜を有する膜小胞 exosome が診断の新しいツールとして注目されている。exosomeは癌細胞のリン脂質二重膜から構成されることから、癌細胞が分泌するexosomeに膜貫通型分子であるCEACAM1の細胞内ドメインが含まれた形で血中を循環していることが推測される。本研究では、癌細胞が分泌するexosomeのリン脂質二重膜上のCEACAM1およびCEA family (CEACAM5, CEACAM6)による新規大腸癌腫瘍マーカーを開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

症例は和歌山県立医科大学第2外科にて手術を施行した大腸癌患者を対象とした。手術中に全血7mlを採取し、血清分離試験管に入れ1000g, 10分, 4にて遠心し血清を分離した。分離した血清を250µlづつeppendorf tubeにわけ20にて測定まで凍結保存した。凍結した血清を4, 25 または36で30分間で融解した。Exosomeの抽出は製造メーカーによる取扱説明書にそって行った。63µlのExoQuick™ Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA)を融解した250µlの血清に添加し、室温で30分間インキュベートした後1500g, 30分, 4で遠心し、上清を吸引除去しexosome pelletを得た。exosome pelletの再溶解はMilliQ水または1% bovine serum albumin (BSA)に溶解し、CEA (human) ELISA kit (abnova, Taipei city, Taiwan)、Human CEACAM-1 DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN)、Human CEACAM-6 DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN)をそれぞれの測定に使用した。また、exosomeの定量にEXOCET Exosome Quantitation Kit (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA)を使用した。濃度と溶解液による血清 exosomal CEA の測定値変化

手術を施行した大腸癌患者 8 例を対象とした。凍結した血清は 25 で 30 分間で融解した。63  $\mu$ l の *ExoQuick*<sup>TM</sup> Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を溶解した 250  $\mu$ l の血清に添加し、室温で 30 分間インキュベートした後、1500g, 30 分, 4 で遠心し上清を吸引除去し、exosome pellet を得た。同一患者からの exosome pellet の再溶解は 250  $\mu$ l (1x) or 50  $\mu$ l (5x) の MilliQ 水または 250  $\mu$ l (1x) or 50  $\mu$ l (5x) 1%BSA に溶解し、exosomal CEA を CEA (human) ELISA kit (abnova, Taipei city, Taiwan) にて測定した。

#### 凍結血清検体の融解温度による血清 exosomal CEA の測定値変化

手術を施行した大腸癌患者 8 例を対象とした。同一患者から採取した凍結血清を 4 , 25 または 36 で 30 分間で融解した。63  $\mu$ l の *ExoQuick*<sup>TM</sup> Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を融解した 250  $\mu$ l の血清に添加し、室温で 30 分間インキュベートした後、1500g, 30 分, 4 で遠心し、上清を吸引除去し、exosome pellet を得た。exosome の定量に EXOCET Exosome Quantitation Kit (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を使用した。exosomal CEA の測定において exosome pellet の再溶解は 50  $\mu$ l の 1%BSA に溶解し、また CEA (human) ELISA kit (abnova, Taipei city, Taiwan) にて exosomal CEA を測定した。

#### 凍結血清検体の融解温度による血清

##### exosomal CEA の遠隔転移存在診断率の変化

手術を施行した大腸癌患者 32 例を対象とした。同一患者から採取した凍結血清を 4 , 25 または 36 で 30 分間で融解した。63  $\mu$ l の *ExoQuick*<sup>TM</sup> Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を溶解した 250  $\mu$ l の血清に添加し、室温で 30 分間インキュベートした後、1500g, 30 分, 4 で遠心し、上清を吸引除去し、exosome pellet を得た。exosomal CEA の測定において exosome pellet の再溶解は 50  $\mu$ l の 1%BSA に溶解し、また CEA (human) ELISA kit (abnova, Taipei city, Taiwan) にて exosomal CEA を測定した。

#### 凍結血清検体の融解温度 25 による血清 exosomal CEA と血清 CEA の遠隔転移存在診断率の比較 Validation study

手術を施行した大腸癌患者 100 例 (68 例を追加) を対象とした。凍結血清を 25 で融解した。63  $\mu$ l の *ExoQuick*<sup>TM</sup> Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を溶解した 250  $\mu$ l の血清に添加し、室温で 30 分間インキュベートした後、1500g, 30 分, 4 で遠心し、上清を吸引除去し、exosome pellet を得た。exosomal CEA の測定において exosome pellet の再溶解は 50  $\mu$ l の 1%BSA に溶解し、また CEA (human) ELISA kit (abnova, Taipei

city, Taiwan) にて exosomal CEA を測定し、血清 CEA 値と比較検討した。

#### exosomal CEACAMs (CEACAM1 と CEACAM6) の遠隔転移診断の可能性

和歌山県立医科大学第 2 外科にて手術を施行した大腸癌患者 16 例を対象とした。凍結した血清を 25 で 30 分間で融解した。63  $\mu$ l の *ExoQuick*<sup>TM</sup> Exosome Precipitation Solution (System Bioscience, Palo Alto, CA, USA) を融解した 250  $\mu$ l の血清に添加し、室温で 30 分間インキュベートした後、1500g, 30 分, 4 で遠心し、上清を吸引除去し、exosome pellet を得た。exosome pellet の再溶解は 100  $\mu$ l の 1% bovine serum albumin (BSA) に溶解し、Human CEACAM-1 DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN)、Human CEACAM-6 DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN) をそれぞれの測定に使用した。

#### 統計

血清 exosomal CEA の Accuracy は *area under the ROC curve* で検討し、*ROC curve* から適切な *cut point* を選択し Sensitivity, specificity および correctly classified を示した。統計処理には STATA software program ver. 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) を使用した。

## **4 . 研究成果**

### 1. 濃度と溶解液による血清 exosomal CEA の測定値変化

exosome pellet の再溶解を 250  $\mu$ l (1x) or 50  $\mu$ l (5x) の MilliQ 水または 250  $\mu$ l (1x) or 50  $\mu$ l (5x) 1% bovine serum albumin (BSA) に溶解した 4 通りについて比較検討したところ、250  $\mu$ l (1x) MilliQ 水では 8 例とも exosomal CEA は測定できなかった。濃度を 5 倍にした 50  $\mu$ l (5x) MilliQ 水での溶解でも exosomal CEA は測定できなかった。250  $\mu$ l (1x) 1%BSA では 1 例のみ exosomal CEA を測定可能であった。濃度を 5 倍にした 50  $\mu$ l (5x) 1%BSA での溶解で exosomal CEA は 5 例において測定可能となった。

### 2. 凍結血清検体の融解温度による exosome 回収量と血清 exosomal CEA の測定値変化

同一患者から採取した凍結血清を 4 , 25 または 36 で 30 分間で融解し exosome 回収量を比較したところ、融解温度による一定の傾向は認めなかった。exosomal CEA の融解温度による比較において一定の傾向は認めなかったが、融解温度によって測定値が変化することが示された。

### 3. 凍結血清検体の融解温度による血清 exosomal CEA の遠隔転移存在診断率の変化

同一患者から採取した凍結血清を 4 , 25 または 36 で 30 分間で融解した測定値を、大腸癌患者の遠隔転移の有無を比較検討したところ、それぞれの *area under the ROC curve* は 4 で 0.7276, 25 で 0.8654 または 36 で 0.8077 であった。血清 CEA 値と比較したところ、血清 CEA の *area under the ROC*

curve は 0.7692 であり、25 による融解で得た exosomal CEA 値は他の融解温度による exosomal CEA 値や血清 CEA 値と比べ優れている可能性が示唆された。また、適切な cut point を選択し Sensitivity, specificity および correctly classified を比較したところ 25 による融解で得た exosomal CEA 値は、cut point を 2.29 とした場合、Sensitivity は 83.33%, specificity は 96.15% および correctly classified は 93.75% と高い診断精度となる可能性が示唆された。

#### 4.凍結血清検体の融解温度 25 による血清 exosomal CEA と血清 CEA の遠隔転移存在診断率の比較 Validation study

凍結血清を 25 で融解し測定した exosomal CEA と血清 CEA 値を症例 100 例で比較検討したところ、exosomal CEA の area under the ROC curve は 0.8793 であり、cut point を 2.29 とした場合、Sensitivity は 76.92%, specificity は 95.40% および correctly classified は 93.00% であり、血清 CEA と比べ高い診断精度となる可能性が示唆された。

#### 5.exosomal CEACAMs (CEACAM1 と CEACAM6) の遠隔転移診断の可能性

手術を施行した大腸癌患者 16 例を対象とした。exosomal CEACAM1 および exosomal CEACAM6 は遠隔転移を有する Stage4 で高値となった。血清中 exosome の CEA family による癌診断、特に遠隔転移存在診断に有用である可能性が示唆された。

### 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. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Ieda J, Watanabe T, Tamura K, Mitani Y, Iwamoto H, Takei Y, Mizumoto Y, Tsumura A, Deguchi M, Yamaue H. Horizontal rectal transection using an endolinear stapler for laparoscopic low anterior resection. *Tech Coloproctol.* 2017 Apr;21(4):311-313. 査読有

2. Yokoyama S, Matsuda K, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Iwamoto H, Hotta T, Takifuji K, Yamaue H. Perineural Invasion Is Associated with Poor Survival after Preoperative Chemoradiation Therapy for Advanced Lower Rectal Cancer. *Dig Surg.* 2017 Jan 19. doi: 10.1159/000453591. [Epub ahead of print] 査読有

3. Matsuda K, Takifuji K, Hotta T, Yokoyama S, Ieda J, Iwamoto H, Tsumura A, Kitadani J, Yamaue H. Laparoscopic abdominoperineal resection with lateral lymph node dissection for anorectal melanoma: A case report. *Asian J Endosc*

*Surg.* 2016 Feb;9(1):65-7. 査読有

4. Yokoyama S, Ieda J, Yamamoto N, Yamaguchi S, Mitani Y, Takeuchi A, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Watanabe T, Shively JE, Yamaue H. P4H9-detected molecule expression on spindle-shaped fibroblasts indicates malignant phenotype of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015 Nov 17;113(10):1454-9. 査読有

5. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Oku Y, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Mizumoto Y, Yamaue H. Randomized clinical trial of defaecatory function after anterior resection for rectal cancer with high versus low ligation of the inferior mesenteric artery. *Br J Surg.* 2015 Apr;102(5):501-8. 査読有

6. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Takifuji K, Hotta T, Yokoyama S, Matsuda K, Iwahashi M, Yamaue H. Laparoscopic combined resection of synchronous gastric and colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Feb;25(1):43-6. 査読有

7. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Iwamoto H, Mizumoto Y, Yamaue H. Clinical characteristics of anastomotic leakage after an anterior resection for rectal cancer by assessing of the international classification on anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Feb;400(2):207-12. 査読有

8. Yamamoto N, Yokoyama S, Ieda J, Mitani Y, Yamaguchi S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Watanabe T, Shively JE, Yamaue H. CEACAM1 and hollow spheroid formation modulate the chemosensitivity of colorectal cancer to 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Feb;75(2):421-30. 査読有

9. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Oku Y, Nasu T, Tamura K, Ieda J, Yamamoto N, Iwamoto H, Yamaue H. The impact of a pelvic pillow on learning how to perform laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Jun;24(3):259-63. 査読有

10. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Oku Y, Nasu T, Ieda J, Yamamoto N, Iwamoto H, Takei Y, Mizumoto Y, Yamaue H. Impact of the post/preoperative serum

CEA ratio on the survival of patients with rectal cancer. Surg Today. 2014 Nov;44(11):2106-15. 査読有

〔学会発表〕(計 18 件)

1.横山省三、竹内昭博、山口俊介、三谷泰之、堀田 司、松田健司、渡邊高士、岩本博光、山上裕機: 大腸癌間質線維芽細胞の 2 integrin 抗体 P4H9 が認識する分子の発現と大腸癌悪性度. 第 75 回日本癌学会 2016.10.6 横浜

2.横山省三、竹内昭博、山口俊介、山本直之、三谷泰之、家田淳司、渡邊高士、松田健司、堀田 司、山上裕機: 新たな浸潤形式としての大腸癌浸潤先進部 Hollow spheroid. 第 27 回日本消化器癌発生学会 2016.9.15 鹿児島

3.横山省三、家田淳司、竹内昭博、三谷泰之、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、岩本博光、出口真彰、山上裕機: 2 integrin 抗体 P4H9 が認識する分子の大腸癌間質線維芽細胞における発現の意義 P4H9-detected molecule on fibroblasts indicates malignant phenotype of color:第 21 回日本外科病理学会 2016.9.2 大宮

4.Shozo Yokoyama, Akihiro Takeuchi, Junji Ieda, Naoyuki Yamamoto, Yasuyuki Mitani, Tsukasa Hotta, Kenji Matsuda, Takashi Watanabe, Hiromitsu Iwamoto, John E. Shively and Hiroki Yamaue. P4H9 detecting molecule in respnse to CEACAM1 in colorectal cancer. 26th Annual International CEA Symposium 2016.8.15 Cork, Ireland

5.横山省三、家田淳司、竹内昭博、三谷泰之、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、岩本博光、出口真彰、山上裕機: 2 integrin 抗体 P4H9 が認識する分子の大腸癌間質線維芽細胞における発現の意義. 第 25 回日本がん転移学会 2016.7.21 米子

6.Shozo Yokoyama, Naoyuki Yamamoto, Junji Ieda, Yasuyuki Mitani, Akihiro Takeuchi, Hiromitsu Iwamoto, Katsunari Takifuji, Tsukasa Hotta, Kenji Matsuda, Takashi Watanabe, and Hiroki Yamaue. Cancer cell cluster with Hollow spheroid formation modulates chemosensitivity of colorectal cancer cells -Three-Dimension culture for evaluation of chemosensitivity-. 2016 ASCO Annual meeting 2016.6.3 Chicago, USA

7.横山省三、山本直之、山口俊介、家田淳司、三谷泰之、竹内昭博、渡邊高士、松田健司、堀田 司、瀧藤克也、山上裕機: CEACAM1 細胞内ドメイン isoform balance と大腸癌の抗癌剤感受性と腫瘍形成能. 第 116 回日本外科

学会 2016.4.15 大阪

8.Shozo Yokoyama, Junji Ieda, Naoyuki Yamamoto, Yasuyuki Mitani, Katsunari Takifuji, Tsukasa Hotta, Kenji Matsuda, Takashi Watanabe, Hiromitsu Iwamoto, Masaaki Degichi, and Hiroki Yamaue. Expression of P4H9 detecting molecule on spindle shaped fibroblasts indicates malignant phenotype of colorectal cancer. 2016 GI Cancer Symposium 2016.1.23 San Francisco, USA

9.横山省三、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、渡邊高士、三谷泰之、家田淳司、岩本博光、出口真彰、山上裕機: CEACAM1 細胞内ドメイン isoform balance と Hollow spheroid formaton による大腸癌細胞の 5FU に対する感受性変化. 第 74 回日本癌学会 2015.10.9 名古屋

10.Shozo Yokoyama, Naoyuki Yamamoto, Akihiro Takeuchi, Junji Ieda, Yasuyuki Mitani, Katsunari Takifuji, Tsukasa Hotta, Kenji Matsuda, Takashi Watanabe, John E. Shively and Hiroki Yamaue. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 and hollow spheroid formation modulate chemosensitivity to 5-fluorouracil of colorectal cancer. 26th Annual International CEA Symposium 2015.8.17 Washington, USA

11.横山省三、山本直之、山口俊介、家田淳司、三谷泰之、竹内昭博、渡邊高士、松田健司、堀田 司、瀧藤克也、山上裕機: 大腸癌の抗癌剤感受性と腫瘍形成能における CEACAM1 の役割. 第 24 回日本がん転移学会 2015.7.23 大阪

12.横山省三、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、家田淳司、津村亜矢子、尾島敏康、上野昌樹、中森幹人、山上裕機: 進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の大腸内視鏡による効果予測. 第 70 回日本消化器外科学会 2015.7.16 浜松

13.横山省三、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、渡邊高士、三谷泰之、家田淳司、津村亜矢子、山上裕機: 下部直腸癌術前化学放射線療法における大腸内視鏡検査による効果判定. 第 19 回日本外科病理学科 2014.11.14 那覇

14.横山省三、瀧藤克也、堀田 司、松田健司、家田淳司、岡田健一、尾島敏康、上野昌樹、中森幹人、山上裕機: 手術可能進行直腸癌に対する Capecitabine を用いた術前化学放射線療法. 第 69 回日本消化器外科学会 2014.7.17 郡山

15. 横山省三、桐山茂久、上野昌樹、速水晋也、山口俊介、家田淳司、山本直之、谷真至、山上裕機: CEACAM1 cytoplasmic domain isoform 変化による肝細胞癌浸潤能の増強. 第 26 回日本肝胆膵外科学会 2014.6.12 和歌山

16. 横山省三、山本直之、家田淳司、三谷泰之、山口俊介、瀧藤克也、堀田司、松田健司、渡邊高士、山上裕機: 大腸癌浸潤先進部間質における間葉上皮転換. 第 35 回癌免疫外科研究会 2014.5.23 大阪

17. 横山省三、瀧藤克也、堀田司、松田健司、渡邊高士、三谷泰之、家田淳司、水本有紀、山上裕機: 大腸内視鏡検査による下部直腸癌術前化学放射線療法の効果判定. 第 87 回日本消化器内視鏡学会 2014.5.15 福岡

18. 横山省三、桐山茂久、上野昌樹、速水晋也、山口俊介、家田淳司、水本有紀、山上裕機: 肝細胞癌浸潤における CEACAM1 cytoplasmic domain isoform バランスの意義. 第 114 回日本外科学会 2014.4.5 京都

〔その他〕

ホームページ等

和歌山県立医科大学第 2 外科のホームページ (<http://www.wakayama-med.ac.jp/med/2nd-surgery/>)にて発表論文を公表している。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

横山 省三 (YOKOYAMA, SHOZO)  
和歌山県立医科大学 医学部 講師  
研究者番号：90398462

### (2) 研究分担者

堀田 司 (HOTTA, TSUKASA)  
和歌山県立医科大学 医学部 准教授  
研究者番号：50244744

瀧藤 克也 (TAKIFUJI, KATSUNARI)  
和歌山県立医科大学 医学部 准教授  
研究者番号：00254540

松田 健司 (MATSUDA, KENJI)  
和歌山県立医科大学 医学部 講師  
研究者番号：30398458

山上 裕機 (YAMAUE, HIROKI)  
和歌山県立医科大学 医学部 教授  
研究者番号：20191190