

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 8 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462025

研究課題名(和文)改良型テロメスキャンを用いた大腸がん血中循環癌細胞の単離・機能解析と臨床応用

研究課題名(英文) Isolation and functional analysis of blood circulating tumor cells in colorectal cancer using modified TelomeScan system for clinical application

研究代表者

落合 匠 (Ochiai, Takumi)

順天堂大学・医学部・客員准教授

研究者番号：10626815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で開発されたテロメスキャンは、癌で高発現しているテロメラーゼを指標として癌を捕捉する手法である。報告者らはこのテロメスキャン法に着目し大腸癌における精度の高いCTC測定法の構築を目標として研究を進めてきた。大腸がん患者採血中のCTCをテロメスキャンを用いて解析した、術前化学療法後のCTC数の低下が認められるなどの結果を得た。テロメスキャン法により大腸癌のCTCを高い精度で検出することが可能であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：TelomeScan system, developed in Japan, is a method to detect circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood by the activity of telomerase which shows high expression in cancer cells. The authors aimed to improve diagnosis of colorectal cancer by CTC detection through application of the TelomeScan system. Density of CTC in blood drawn from each colorectal cancer patients before and after neoadjuvant chemotherapy (NAC). Using this system, more CTCs were detected than with other conventional methods we tested. Density of CTC was seemed to reduced after NACs. It was suggested that CTCs in colorectal cancer should be sensitively detected with the TelomeScan system.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌 血中循環癌細胞 テロメラーゼ 予後予測因子 治療効果判定

1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、がん死亡要因3位(女性1位、男性3位)で増加傾向にある。検診等での検出率が依然低いことも、死亡率が低下しない事の一つとされていることから、採血等でより容易に高確率で発見する腫瘍マーカーの開発が急務となっている。

がん細胞は血液の流れに乗って肝臓などの臓器に生着して転移を起こす。この血中に浮遊する細胞を血中循環癌細胞(Circulating Tumor Cell; CTC)と呼ぶ。CTCを捕捉するシステム(CellSearch System; CSS)が米国のveridex社によって開発され、乳がん転移に関する臨床試験が実施された。その結果末梢血液7.5mlあたりEpithelial cell adhesion molecule (EpCAM)陽性のCTCが5つ以上検出される転移性乳がん患者は予後が悪いことが報告されている(Cristofanilli M et al., N Engl J Med. 2004)。

CTCの捕捉には、抗原抗体反応、誘電泳動力、サイズ分画、細胞形態識別を利用した手法の開発が行われているが、いずれも検出感度が低いことが課題である。このうちCTCを捕捉するためにEpCAM抗体を用いる方法はCSSを含めよく用いられている。しかしこの方法ではEpCAM陰性のCTCを見逃している可能性も指摘される(Konigsberg R et al., Acta Oncol. 2011)。またEpCAM抗体を別の抗体に置き換えるには巨額のコストが掛かったり、癌の種類によってCTCの捕捉率に大きな差があることなど課題が多い。

こうしたEpCAM抗体を用いる方法の弱点を克服するため、癌で高発現しているテロメラーゼを指標としたテロメスキャン法が開発された(Kojima et al., J Clin Invest. 2009)。テロメスキャン法は、ヒトアデノウイルス5型ゲノムE1領域にヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)プロモーターとIRESを組み込むことで、テロメラーゼ活性の高い細胞特異的にウイルス感染・増殖を示すウイルスを作製、さらにE3部位にGFPを組み込むことで、このウイルスに感染した細胞の検出が容易となった。がん細胞は初期段階からテロメラーゼ活性が高いことから、テロメスキャンによってGFPの蛍光発色によって検出が可能となる。このテロメスキャン法は、がんの早期検出、さらに癌細胞に対する分子標的ウイルス製剤への応用なども期待されている。

研究代表者・分担者らはこの新システムの将来性、応用性に着目し、CTCの捕捉にテロメスキャン法を採用し臨床検体を用いたCTCの検出、計数を行った。このテロメスキャン法の改良も試みており、がん細胞の捕捉率の向上を計ってきた。

従来、EpCAM陽性の血中細胞が“CTC”と定義され、CTCの捕捉にEpCAM抗体を用いたシステムが一般的に採用されてきた。しかし、がん細胞は原発巣より離脱して血中循環に移動するために上皮間葉移行(EMT)を起こして浸

潤能を亢進する必要がある。EMTを起こした多くのがん細胞は、CTCマーカーとして使われているEpCAMの発現を喪失している可能性が高く、より広範にCTCを検出可能な手法が求められている。テロメスキャン法は細胞表面抗原を認識する抗体ではなく、テロメラーゼを指標として高効率に癌を捕捉する手法のため、EMTを起こしたEpCAM陰性のCTCも捕捉可能である。本研究はこの利点に着目し、大腸癌のCTCによる早期診断遂行する上で非常に重要なポイントとなる。

転移性乳がんについては2004年に予後予測因子としてのCTCの有効性が示されているが、実際のがん患者より抽出されたCTCが転移形成する能力を持っているか否かは、未だ実験的に示されていない。また、遠隔転移巣のがん細胞とCTCが同じ形質を示すか否かも解明されていない。本研究ではEpCAMに依存せずCTCを検出・分離することから、EMTを起こしたCTCの細胞特性の解析、CTCと転移の関係解明に繋がる意義も大きい。

2. 研究の目的

本研究の目的は本邦で開発されたテロメスキャン法を用いた大腸がんでの血中循環癌細胞(CTC)捕捉システムの臨床応用である。

細胞表面の抗原を認識する抗体を用いたCTC検出法では、検出できるCTCの特性が限られる。とくにEpCAM抗体による検出法では、EMTを起こしEpCAMの発現レベルの低いCTCが検出できない可能性が高い。一方、本邦で開発されたテロメスキャンは、癌で高発現しているテロメラーゼを指標として癌を捕捉する手法であることから、これまで検出しにくかったCTC、たとえば間葉性細胞の性質の高いCTCの検出も可能と考えられる。

本研究ではテロメスキャンシステムを用いて大腸癌採血検体からCTCの高効率かつ正確な検出が可能であることを立証し、テロメスキャン法の特徴を活かした大腸癌の臨床診断システムを構築することを目指した。

3. 研究の方法

テロメラーゼ活性の高い細胞に特異的にウイルス感染・増殖を示すテロメスキャンを用い、精度の高い大腸がんCTC検出システムの構築を目指した。

順天堂大学で大腸癌の治療を受けた患者から採取した末梢血液検体を用いて研究を行った。同一患者について術前化学療法(NAC)前・NAC後の採血検体中のCTCを計数した。同時に既存の腫瘍マーカーを測定した。さらに病理組織像などの臨床情報との関連性についての評価を行った。

血液検体は赤血球の溶血・除去後にテロメスキャンを添加しウイルス感染させた。またCD45, EpCAM, Vimentinに対する抗体を用いた免疫染色も合わせて行った。

テロメスキャンにより発色した細胞(GFP陽性)のうちCD45(-)である細胞をCTCとした。なお抗EpCAM, 抗Vimentin免疫染色による結果を細胞1個ごとに検出, 確認した。

一方, テロメスキャンによって蛍光発光しなかったGFP陰性の細胞についても細胞ごとにCD45, EpCAM, Vimentin抗体による免疫染色の結果を計測した。

4. 研究成果

本研究ではテロメスキャンを用い, 癌で高発現しているテロメラーゼを指標とした大腸がん血中循環癌細胞(CTC)の測定を行った。大腸がん患者より採取した血液を用い, 治療前後のCTCの変化を追跡した。その結果テロメスキャン法での大腸癌CTC検出によって, 大腸癌診断・治療効果判定が可能であることが示唆された

改良型テロメスキャンによるCTC検出: まずGFP発光によってテロメラーゼ陽性(=GFP(+))かつCD45(-)の細胞をCTCとして検出した。このGFP(+)のCTC数(/7.5mL)はFOLFOXなど抗がん剤による術前化学療法(NAC)後にはNAC前に比して減少した。このCTC検出数の変動はNACによる治療効果を反映した結果と考えられる。

なおこの方法で検出したCTCの殆どすべてにおいてVimentin(+)が認められた。一方EpCAM(+)であった殆ど無かった。GFP(+)かつ, EpCAM(+)のCTCは殆ど存在しなかったことは注目に値する。

EpCAMによるCTC検出: テロメラーゼ陰性(=GFP(-))であった細胞のうち, CD45(-)かつEpCAM陽性の細胞をCTCとして検出した。このEpCAM陽性のCTC数は, NAC前採血に比してNAC後採血で微増したようにも見受けられた。なおこのEpCAM(+)のCTCの大半は, Vimentin抗体染色で陰性を呈した。

以上のように, この2つの定義によるCTCの性質は対照的であった。テロメスキャンで検出されたCTCでは, EpCAM高発現は殆ど認められず, 逆にVimentinが高発現であった。即ちテロメスキャンによって検出されたCTCはEpCAMを喪失し, また間葉系細胞の性質が強い細胞であるものと考えられ, EMTを起こした流動性の高い癌細胞はこれに含まれているものと推測された。一方, 従来のEpCAM高発現を指標として検出したCTCのほぼすべてはテロメスキャンで陰性であった細胞中に含まれていた。このEpCAM(+)のCTCではVimentin(+)である比率が低かったことから, 間葉性細胞の性質をあわせ持つ細胞は少ないものと考えられた。

なお, 本研究における検体ごとに検出されたCTC平均値の最大, また全検体からの検出CTCの合計数は, EpCAMによる数値よりも, 改良型テロメスキャン法による数値のほうが大

きかった。このことからテロメスキャン法は, 大腸癌CTCを感度よく検出することが可能であり, 大腸癌診断, 転移予測を行う上でより効果的な方法ではないかと考えられた。

本研究により, 改良型テロメスキャン法によって大腸癌において精度の高いCTC測定が可能であることが明らかになり, また治療効果の評価, 転移予測を行う上でよい指標になる可能性が示唆された。

なおテロメスキャンによる検出CTCとEpCAM陽性による検出CTCがほとんど重複しなかったことから, 両者を合わせて評価することで, より多くの情報が得られる可能性も考えられた。

テロメスキャン法の適用は日本独自の知的財産の活用という意義をもつ。さらに, 今回結果から, テロメスキャン法によるCTC検出法は大腸がんの早期発見の促進, 診断の簡便化, 信頼性向上の観点から有意義であると考えられた。

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23件)

- 1) Ueda H, Akiyama Y, Shimada S, Mogushi K, Serizawa M, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S: Tumor suppressor functions of DAXX through histone H3.3/H3K9me3 pathway in pancreatic NETs. *Endocr Relat Cancer*. 25(6):619-631, 2018.
- 2) Okazawa Y, Mizukoshi K, Koyama Y, Okubo S, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Habu S, Hino O, Sakamoto K, Orimo A: High-sensitivity detection of micrometastases generated by GFP lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor. *J. Vis. Exp.* (136), e57374, 2018.
- 3) Ro H, Munakata S, Ueyama T, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Tomiki Y, Sakamoto K: Pharmacological targeting of neutrophil serine proteases prevents lethality in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*. 8(1): 551, 2018.
- 4) Watanabe J, Togo S, Sumiyoshi I, Namba Y, Suina K, Mizuno T, Kadoya K, Motomura H, Iwai M, Nagaoka T, Sasaki S, Hayashi T, Uekusa T, Abe K, Urata Y, Sakurai F, Mizuguchi H, Kato S, Takahashi K: Clinical features of

- squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review. *Oncotarget*. 9(35): 24000-24013, 2018.
- 5) Honma Y, Togo S, Shimizu K, Tulafu M, Hayashi T, Uekusa T, Tominaga S, Kido K, Fujimoto Y, Nanba Y, Takamochi K, Oh S, Suzuki K, Takahashi K: Expression of thymidylate synthase predicts clinical outcomes of S-1-based chemotherapy in squamous cell lung cancer. *Oncol Lett*. 14(3):3319-3326. 2017.
 - 6) Koike J, Funahashi K, Yoshimatsu K, Yokomizo H, Kan H, Yamada T, Ishida H, Ishibashi K, Saida Y, Enomoto T, Katsumata K, Hisada M, Hasegawa H, Koda K, Ochiai T, Sakamoto K, Shiokawa H, Ogawa S, Itabashi M, Kameoka S: Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levofolinate for T3 or T4 stage II/III rectal cancer: the FACT trial. *Chemother Pharmacol*. 79(3): 519-525. 2017.
 - 7) Namba Y, Togo S, Tulafu M, Kadoya K., Yoneda- Nagahama K, Taka H, Kaga N, Takahashi, K: Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir Res*.18(1): 46. 2017.
 - 8) Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S: ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol*. 66(5): 942-951. 2017.
 - 9) Ochiai T, Nishimura K, Watanabe T, Kitajima M, Nakatani A, Nagayasu K, Naito S, Sato T, Kishine K, Abe Y, Hara C, Yamada S, Mashiko S, Nagaoka I: Impact of the individualization of the first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer based on collagen gel droplet- embedded drug sensitivity test. *Oncol Lett*. 14(5):6045-6052, 2017.
 - 10) Ohata Y, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Nakao K, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arie S, Tanabe M, Tanaka S. Acquired Resistance with Epigenetic Alterations Under Long-Term Antiangiogenic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Mol Cancer Ther*.16(6): 1155-1165, 2017.
 - 11) Okamoto S, Komura M, Terao Y, Kurisaki-Arakawa A, Hayashi T, Saito T, Togo S, Shiokawa A, Mitani K, Kobayashi E, Kumasaka T, Takahashi K, Seyama K. Pneumothorax caused by cystic and nodular lung metastases from a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Respir Med Case Rep*. 22:77-82, 2017.
 - 12) Onodera K, Sugiura H, Yamada M, Koarai A, Fujino N, Yanagisawa S, Tanaka R, Numakura T, Togo S, Sato K, Kyogoku Y, Hashimoto Y, Okazaki T, Tamada T, Kobayashi S, Yanai M, Miura M, Hoshikawa Y, Okada Y, Suzuki S, Ichinose M. Decrease in an anti-ageing factor, growth differentiation factor 11, in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 72(10):893-904, 2017.
 - 13) Sakamoto K, Tsukamoto R, Kawano S, Kawai M, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y: Minimally invasive surgery for colorectal cancer. *Juntendo Medical Journal*, 63(5): 384-392, 2017.
 - 14) Sugimoto K, Sakamoto K, Ichikawa R, Kure K, Honjo K, Ro H, Takahashi R, Kawano, Niwa K, Ishiyama S, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Ishibiki Y, Tomiki Y. Propensity score analysis in the comparison of long-term outcomes for locally advanced colon cancer. *Juntendo Medical Journal* 63(4): 264-272, 2017.
 - 15) Togo S, Katagiri N, Namba Y, Tulafu M, Nagahama K, Kadoya K, Takamochi K, Oh S, Suzuki K, Sakurai F, Mizuguchi H, Urata Y, Takahashi K: Sensitive detection of viable circulating tumor cells using a novel conditionally telomerase-selective replicating adenovirus in non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget* 8(21): 34884-34895, 2017.
 - 16) Hoshika Y, Takahashi F, Togo S, Hashimoto M, Nara T, Kobayashi T, Nurwidya F, Kataoka H, Kurihara M, Kobayashi E, Ebana H, Kikkawa M, Ando K, Nishino K, Hino O, Takahashi K, Seyama K. Haploinsufficiency of the folliculin gene leads to impaired functions of lung fibroblasts in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Physiol*

Rep. 4(21): pii: e13025, 2016.

- 17) Kawai M, Komiyama H, Hosoya M, Okubo H, Fujii T, Yokoyama N, Sato C, Ueyama T, Okuzawa A, Goto M, Kojima Y, Takahashi M, Sugimoto K, Ishiyama S, Munakata S, Ogura D, Niwa SI, Tomiki Y, Ochiai T, Sakamoto K Impact of chromosome 17q deletion in the primary lesion of colorectal cancer on liver metastasis. *Oncol Lett.* 12(6):4773-4778. 2016.
- 18) Munakata S, Tashiro Y, Nishida C, Sato A, Komiyama H, Shimazu H, Dhahri D, Salama Y, Eiamboonsert S, Takeda K, Yagita H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Sakamoto K, Heissig B, Hattori K. Inhibition of plasmin protects against colitis in mice by suppressing matrix metalloproteinase 9-mediated cytokine release from myeloid cells. *Gastroenterology.* 148(3): 565-578, 2015.
- 19) Sakamoto K, Okazawa Y, Takahashi R, Sugimoto K, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y: Laparoscopic intersphincteric resection using needlescopic instruments. *Journal of Minimal Access Surgery*, 10: 1425-1428, 2014.
- 20) Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, Goto M, Kojima Y, Komiyama H, Takahashi M, Ishiyama S, Niwa K, Okubo H: Efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy according to prognostic factor in patients with stage III colon cancer. *Journal of Cancer Therapy* 5: 806-816, 2014.
- 21) Takahashi M, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Komiyama H, Yaginuma Y, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y, Sakamoto K: An effective 5-fluorouracil, lefolinate, and oxaliplatin therapy for recurrent breast cancer: a case report. *J Med Case Rep*, 8: 1-6, 2014
- 22) 伊藤 慎吾, 市川 亮介, 呉 一眞, 本庄 薫平, 青木 順 岡澤 裕 水越幸輔 盧 尚志, 河合雅也, 髙原一裕, 大久保はるな, 石山 隼 杉本起一, 小見山博光, 高橋 玄, 柳沼行宏, 小島 豊, 五藤倫敏, 富木裕一, 坂本一博: 盲腸癌術後リンパ節転移に対して XELOX+ Bevacizumab 療法後 CR を得られた 1 例. 癌と化学療法, 41: 1425-1428, 2014.
- 23) 十合 晋作, 高橋 和久: 肺癌バイオマーカー: 循環腫瘍細胞の現状とテロメスキャン F35 法を用いた高感度検出法 .呼吸器

内科 26(6): 462-468, 2014 .

[学会発表](計 11 件)

- 1) 安部 雄, 柵山 尚紀, 藤原 憲太郎, 原 千紘, 佐藤 剛, 根岸 健二, 永易 希一, 中谷 晃典, 北島 政幸, 渡部 智雄, 落合 匠, 西村 和彦, 長岡 功: 大腸癌化学療法における 5FU の血中濃度測定の有用性に関する検討 . 第 118 回日本外科学会定期学術集会 , 2018 年 4 月 6 日.
- 2) 土谷祐樹, 呉 一眞, 細谷理樹, 深谷 緑, 植山孝恵, 河野眞吾, 杉本起一, 小見山博光, 高橋 玄, 小島 豊, 富木裕一, 大永 崇, 坂本一博: ポリマー製マイクロ流体チップを用いた大腸癌患者における CTC の測定方法 と現状. 第 2 回 Liquid Biopsy 研究会, 東京, 2018 年 1 月 20 日
- 3) Tsukamoto R, Komiyama H, Hosoya M, Kure K, Okazawa Y, Mizukoshi K, Fukaya M, Sugimoto K, Kamiyama H, Tomiki Y, Sakamoto K: Identification of a novel diagnostic marker for colon cancer through comprehensive microRNA analysis. 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜 2017 年 9 月 29 日.
- 4) Fukaya M, Komiyama H, Sugimoto K, Kamiyama H, Sakamoto K: Production of monoclonal antibodies against amino acid transporter SLC7A1 to develop novel therapy for colorectal cancer. 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜 2017 年 9 月 28 日.
- 5) Kawano S, Amemiya K, Tsuchiya Y, Hagiwara T, Matsuzawa H, Makino Y, Motegi S, Tsukamoto R, Ichikawa R, Kure K, Honjo K, Ro H, Ito S, Okazawa Y, Takahashi R, Mizukoshi K, Kawai M, Munakata S, Niwa K, Ishiyama S, Sugimoto K, Kamiyama H, Komiyama H, Takahashi M, Kojima Y, Goto M, Okuzawa A, Tomiki Y, Kojima M, Ochiai A, Sakamoto K: Semaphorin 3C has a possibility of a new prognostic marker in colorectal cancer. 110th AACR, Washington DC, April 3, 2017.
- 6) Fukaya M, Komiyama H, Tsukamoto R, Mizukoshi T, Okazawa Y, Sakamoto K: SLC7A1: a cationic amino acid transporter as a potential target for colorectal cancer therapy. 第 75 回日本癌学会学術総会 横浜 2016 年 10 月 7 日
- 7) Sugimoto K, Ito T, Orita H, Kushida Sakurada M, Maekawa H, Komiyama H, Takahashi M, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K: Genome wide DNA

methylation analysis in remnant gastric cancer. 第75回日本癌学会学術総会, 横浜 2016年10月6日

8) 吳 一眞, 細谷 理樹, 小見山 博光, 冨木 裕一, 落合 匠, 大永 崇, 坂本 一博: The detection of colorectal CTC by the use of polymeric microfluidic devices. 第53回日本癌治療学会学術集会, 名古屋, 2015年10月8日

9) 水越 幸輔, 岡澤 裕, 門脇 奈穂美, 小見山 博光, 小島 豊, 五藤 倫敏, 垣生 園子, 樋野 興夫, 折茂 彰, 坂本 一博: Metastatic seeding of patient-derived colon cancer cells maintaining epithelial or mesenchymal trait. 第70回日本消化器外科学会総会, 浜松, 2015年7月17日

10) Sugimoto K, Humbert A, Lu Z, Chen C, Rodgers K, Lee B, Griffin C, Sato K, Orita H, Ito T, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K, Brock M: CHFR Hypermethylation is an independent prognostic marker of poor prognosis in gastric cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Pennsylvania, USA, April 18-22, 2015

11) 河合 雅也, 小見山 博光, 吳 一眞, 本庄 薫平, 盧 尚志, 岡澤 裕, 高橋 里奈, 水越幸輔, 高原一裕, 宗像 慎也, 丹羽 浩一郎, 石山 隼, 杉本 起一, 神山 博彦, 高橋 玄, 柳沼 行宏, 小島 豊, 五藤 倫敏, 冨木 裕一, 坂本 一博: Comparative Genomic Hybridization (CGH) を用いた大腸がんの肝転移と予後因子の検討. 第56回日本消化器病学会大会. 2014年10月23日-26日

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 細胞の検出方法

発明者: 土合 晋作, 高橋 和久, 浦田 泰生

大内 正明, 志田 友樹

権利者: 学校法人順天堂, オンコリスバイオファーマ株式会社

種類: 再公表特許(A1)

番号: 特願 2016-519419

国際公開番号 W02015/174539

出願年月日

国際出願日 平成 27 年 5 月 12 日

国内外の別: 国際出願.

〔その他〕

ホームページ:

順天堂大学大学院 下部消化管外科学

(消化器外科学講座)

<https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labokabusyokakan/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

落合 匠 (OCHIAI, Takumi)

順天堂大学 医学部 前任准教授

研究者番号: 10626815

(2) 研究分担者

小見山 博光 (KOMIYAMA, Hiromitsu)

順天堂大学 医学部 講師

研究者番号: 30348982

十合 晋作 (TOGO, Shinsaku)

順天堂大学 医学部 准教授

研究者番号: 80365634