

(平成 23 年度研究報告書)

23-B-14 ゲノムおよびプロテオーム解析に基づく
大腸癌のテーラーメイド医療実用化に関する研究

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 消化管腫瘍科・大腸外科 赤須孝之

研究の分類・属性

外科系・その他

研究の概要

我々は、厚生省の補助でステージIII治癒切除大腸癌を対象としたuracil-tegafur術後補助化学療法 対 手術単独療法が無作為化比較試験 (NSASCC01) を行い、我国で初めてフッ化ピリミジン系抗癌剤 (FU) が大腸癌患者の生存期間を延長することを証明した。

最近、欧米において結腸癌腫瘍部DNAミスマッチ修復蛋白発現 (MMR) の欠損 (dMMR) が予後予測およびFUを含む補助化学療法の効果予測因子となることが大規模コホートで確認された。DNAチップを用いた同様の検討が複数行われつつあり、プロテオーム解析の報告はない。

そこで、本研究の第一の目的は、上記試験登録患者のパラフィン包埋切除標本腫瘍部に免疫染色を行い、MMR所見を臨床情報と比較し (1年目)、上記所見が日本人に当てはまるか確認することである (2年目)。dMMR患者の割合は全大腸癌患者の15%とされ、FUを含む補助化学療法をdMMR患者に用いた場合予後は不変かかえって悪化する (Sargent 2010)。したがって、本研究の遂行は我国で必須かつ急務であり、本所見が確認されれば、補助化学療法前の腫瘍部MMR検査は必須となり、不必要または有害な補助化学療法が減り、相当数の患者の予後・QOL・経済状態が改善する。このような研究は我国では本コホートのみで施行可能である。

第二の目的は、尾野らが開発したプロテオーム解析技術 (2DICAL) および柴田らが開発した最新型高速シーケンサーを用いた全エクソン解読法を同標本腫瘍部に応用し、新たな予後因子および効果予測因子に関する探索的解析 (1, 2年目) および有用性検証を行うことである (3年目)。これら二つの解析法はすでに多くの物質探索および遺伝子変異検出に成功しており、ゲノムからプロテオームにわたる包括的な解析により、新たな物質および遺伝子変異の発見が期待される。新たな物質・遺伝子変異が予後因子として確認された場合には、正確な再発予測法および新薬の開発につながる。正確に再発が予測できれば、非再発患者への抗癌剤投与は不要となり、再発の避けられない患者への治療の強化が行える。このような予後因子の探索検証は抗癌剤非投与患者の存在する本コホートのみでしか行えない。また、新たな効果予測因子の発見はMMRと同様の診療上の改善につながる。倫理面への配慮としては、上記試験参加施設の倫理審査委員会で研究プロトコルの承認を得た後に、登録患者610名分の標本を入手して上記検討を行う。登録患者の臨床情報はすでに連結可能匿名化されており、切除組織を用いた基礎研究についての説明は全対象患者に行われ、研究への同意はすでに文書で得られている。

研究経費

5,000 千円

研究班の組織

赤須孝之	中央病院・消化管腫瘍科・大腸外科外来医長	研究統括、DNAミスマッチ修復・プロテオーム・ゲノム・臨床データ解析
山田康秀	中央病院・消化管腫瘍科・消化管内科外来医長	DNAミスマッチ修復・プロテオーム・ゲノム解析

尾野雅哉	国立がん研究センター 研究所・創薬臨床研究分野ユニット長	2DICALによる大腸癌タンパク質発現の解析
柴田龍弘	研究所・がんゲノミクス研究分野・分野長	大腸癌検体のゲノムシーケンス解析
齋藤典男	東病院、大腸骨盤外科部長	臨床データ・標本提供
谷口浩和	中央病院・病理科・医員	DNAミスマッチ修復解析

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

本研究の第一の目的は、本試験患者の切除標本に免疫染色を行い、病理中央診断で評価された MMR 所見を臨床情報と比較し (1 年目)、Sargent の報告を日本人で確認することである (2 年目)。第二の目的は、尾野らが開発したプロテオーム解析技術 (Ono 2009) および柴田らが開発した最新型高速シーケンサーを用いた全エクソン解読法 (Shibata 2011) を本切除標本に応用し、予後因子および効果予測因子に関する探索的解析 (1,2 年目) および有用性検証を行うことである (3 年目)。

第 1 年次

(到達目標)

- 1 NSASCC01 試験患者の切除標本に免疫染色を行い、MMR 所見を臨床情報と比較する。
- 2 同標本に対する他の免疫染色を行い、臨床情報と比較する。
- 3 同標本に対するプロテオーム解析技術 (2DICAL) を用いた予後因子および効果予測因子に関する探索的解析

(年次評価時点の実績要点)

上記 NSASCC01 コホート中、国立がん研究センター中央病院の登録症例 157 名分の MMR 関連タンパク (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) に対する免疫染色を行った。このうち評価に耐える 97 名分のみにつき臨床病理学的検討を行った。

倫理面への配慮

1) 「ヘルシンキ宣言」の遵守 : 本研究の実施に当たり、ヘルシンキ宣言に示された倫理規範を遵守し、被検者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を遵守する。文部科学省・厚生労働省告示「疫学研究に関する倫理指針」に従う。

2) 個人及び家族のプライバシー保護 : 本研究成果は学会発表や学術雑誌で公表される。ただし、いかなる場合でも被験者個人及び家族の氏名などプライバシーに関する個人情報は十分に尊重保護され、一切が外部に漏れることがないように配慮する。

②被験者に理解を求め同意を得る方法

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」における「(2) 観察研究を行う場合」の「[1] 人体から採取された試料を用いる場合」の「ア 試料の採取が侵襲性を有する場合」(疫学研究に関する倫理指針第 3 条 1 項 (2) [1] ア) に属する。したがって、文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが原則とされる。本研究においては、研究者は対象者の既存の情報および試

料を収集し検討するのみであり、あらたな試料の採取などを含まない。したがって、研究対象者への説明と同意については、NSAS-CC01 臨床試験の説明・同意書により、その意思が確認されているもののみを対象とするため、あらためて研究対象となる本人から同意を得ることは不要であると考えている。また、切除組織を用いた基礎研究についての説明は全研究対象者に対し文書を用いて行われ、全研究対象者からの同意はすでに文書を用いて得られている。

③研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

- 1) 個人への不利益：retrospective な調査研究であり、被検者本人の治療に及ぼす直接の不利益はない。
- 2) 医学上の利益又は貢献度の予測：「9. 期待される成果」に既述。

④個人情報の保護への取り組み

コンピュータ等に搭載する患者の診療情報ファイルの保管、利用にあたっては、あらかじめ連結可能匿名化を行い、識別情報は別途保管する。研究対象となるデータベースは研究終了後破棄する。

⑤利益相反

本研究は、厚生労働省がん研究開発費を資金源として実施する。また、本研究に用いる連結可能匿名化された臨床病理および経過観察情報は製薬企業、大鵬薬品工業株式会社から無償提供されるものであるが、そのことが研究結果に影響を及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

主任研究者：赤須 孝之

(2011年 雑誌論文)

1. Takawa M, Masuda K, Kunizaki M, Daigo Y, Takagi K, Iwai Y, Cho HS, Toyokawa G, Yamane Y, Maejima K, Field HI, Kobayashi T, Akasu T, Sugiyama M, Tsuchiya E, Atomi Y, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R. Validation of the histone methyltransferase EZH2 as a therapeutic target for various types of human cancer and as a prognostic marker. *Cancer Sci.* 2011 Jul;102(7):1298-305.
2. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach. *Dig Surg.* 2011;28(5-6):404-9.
3. 赤須孝之. 大腸癌の内視鏡検査・診断, 超音波内視鏡による直腸癌の深達度診断, 大腸癌—最新の研究動向, 大腸癌の検査・診断. *日本臨床* 2011-04;69:269-274.
4. 赤須孝之. 骨盤内臓全摘術, 特集 最新 大腸癌手術. *手術* 2011-08;65(9):1259-1265.
5. 森谷亘皓, 赤須孝之, 藤田 伸, 山本聖一郎, 稲田 涼, 高和 正, 6. 下部直腸癌側方リンパ節転移の治療—JCOG0212 から JCOG XX へ—, 直腸癌治療の最近の動向, *日本外科学会雑誌*, 2011, 112(5):325-9.
6. 川井章, 森谷亘皓, 赤須孝之, 他. 直腸癌局所再発に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術(TPES): 仙骨切除を中心に. *外科* 2011-12;73(13):1461-1466.
7. 石黒成治, 上原圭介, 稲田 涼, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 7. 腹会陰式直腸切断術, 特集 はじめての手術手技—どのように教えるか—, *外科*, 2011, 73: 373-8.

(2011年 学会発表)

1. Akasu T, Yamamoto S, Takawa M, Sato K, Fujita S, Motohashi H. Short- and long-term outcomes of laparoscopic complete mesocolic excision for sigmoid colon and rectosigmoid cancers. *Society of Surgical Oncology 64th Annual Cancer Symposium, San Antonio, USA, March 4, 2011, poster.*
2. Sato K, Akasu T, Miyake M, Motohashi H, Takawa M, Arai Y, Iinuma G. Preliminary evaluation of accuracy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in preoperative nodal staging of rectal cancer. *Society of Surgical Oncology 64th Annual Cancer Symposium, San Antonio, USA, March 4, 2011, poster.*
3. Akasu T. Treatment of Posterior Pelvic Recurrence of Rectal Carcinoma. *44th Annual Meeting of Korean Society of Coloproctology, Gwangju, Korea, April 2, 2011, lecture.*
4. Ishiguro S, Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y, Nagino M. Early recurrence after simultaneous colorectal and hepatic resection is associated with poor prognosis in synchronous colorectal liver metastasis. *Society of Surgical Oncology 64th Annual Cancer Symposium, San Antonio,*

- USA, March 4, 2011, poster.
5. Akasu T. Long-term safety of laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation for right colon cancer. 2011 Konkuk International Colorectal Cancer Symposium, Seoul, Korea, September 16, 2011, lecture.
 6. Akasu T. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. 2011 Konkuk International Colorectal Cancer Symposium, Seoul, Korea, September 16, 2011, lecture.
 7. Akasu T. Prognosis of patients with posterior pelvic and distant recurrence who underwent abdominal sacral resection and distant metastasectomy. 2011 Konkuk International Colorectal Cancer Symposium, Seoul, Korea, September 16, 2011, lecture.
 8. Akasu T. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?-an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. 2011 Konkuk International Colorectal Cancer Symposium, Seoul, Korea, September 16, 2011, lecture.
 9. Akasu T. Validation of the histone methyltransferase EZH2 as a therapeutic target for colorectal cancer and as a prognostic marker. 2011 Konkuk International Colorectal Cancer Symposium, Seoul, Korea, September 16, 2011, lecture.
 10. Akasu T, Yamamoto S, Takawa M, Inada R, Motohashi H, Sato K, Fujita S, Moriya Y. Long-term Safety of Laparoscopic Complete Mesocolic Excision with Central Vascular Ligation for Right Colon Cancer. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Tokyo, Japan, November 11, 2011, oral.
 11. Akasu T. Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer in Japan. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Tokyo, Japan, November 12, 2011, lecture.
 12. Masashi Takawa, Takayuki Akasu, Hideaki Motohashi, Seiichiro Yamamoto, Ryo Inada, Kazuhito Sato, Shin Fujita, Yoshihiro Moriya. Long-term results of Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Cancer. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Tokyo, Japan, November 10, 2011, oral.
 13. Hideaki Motohashi, Takayuki Akasu, Masashi Takawa, Seiichiro Yamamoto, Kazuhito Sato, Ryo Inada, Shin Fujita, Yoshihiro Moriya. Early Results of Total Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis: Retrospective Comparison of Hand-Assisted Laparoscopic versus Open Surgery. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Tokyo, Japan, November 10, 2011, oral.
 14. Sato K, Akasu T, Motohashi H, Takawa M, Inada R, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Prognosis of Patients with Posterior Pelvic and Distant Recurrence Who Underwent Abdominal Sacral Resection and Distant Metastasectomy. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Tokyo, Japan, November 10, 2011, poster.
 15. 赤須 孝之, 山本 聖一郎, 高和 正, 本橋 英明, 稲田 涼, 藤田 伸, 森谷 宜皓. 進行結腸癌に対する腹腔鏡下 complete mesocolic excision (CME) の短期および長期成績に関する検討. 第 111 回日本外科学会, 2011. 5. 26-28, 国際ビデオシンポジウム (2).
 16. 高和 正, 赤須 孝之, 山本 聖一郎, 稲田 涼, 本橋 英明, 藤田 伸, 森谷 宜皓. 超低位直腸癌に対する Intersphincteric resection (ISR) の治療成績からみた術式と適応. 第 111 回日本外科学会, 2011. 5. 26-28, ワークショップ (4).
 17. 山本 聖一郎, 赤須 孝之, 藤田 伸, 稲田 涼, 森谷 宜皓. 下部直腸, 肛門管癌に対する腹腔鏡手術の治療成績. 第 111 回日本外科学会, 2011. 5. 26-28, サージカルフォーラム (75).
 18. 佐藤 一仁, 赤須 孝之, 三宅 基隆, 高和 正, 本橋 英明, 山本 聖一郎, 飯沼 元. 拡散強調 MRI を用いた直腸癌術前リンパ節転移診断の精度. 第 111 回日本外科学会, 2011. 5. 26-28, ポスターセッション (21).
 19. 稲田 涼, 赤須 孝之, 藤田 伸, 山本 聖一郎, 森谷 宜皓. 有症状および無症状 (検診) で発見された大腸癌患者の治療成績の違い. 第 111 回日本外科学会, 2011. 5. 26-28, ポスターセッション (62).
 20. 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和 正, 本橋英樹, 稲田 涼, 佐藤一仁, 藤田 伸, 森谷宜皓. RV10-1 超低位直腸癌に対する ISR の適切な術式, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋, 2011. 7. 13-15, 要望ビデオ.
 21. 稲田 涼, 藤田 伸, 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和 正, 森谷宜皓. P2-19 大腸癌 Stage IV, 根治度 B 症

例の転移臓器別予後、第75回大腸癌研究会、東京、2011.7.8.

22. 山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、稲田 涼、森谷亘皓. P101-7 大腸癌に対する腹腔鏡手術で、創感染による退院延期は必要か? , 第66回日本消化器外科学会、名古屋、2011.7.13-15.
23. 岸野貴賢、山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、稲田 涼、森谷亘皓. P60-5 同時性多発大腸癌に対して一次的に腹腔鏡下に2ヶ所の腸切除術を施行した症例の検討、第66回日本消化器外科学会、名古屋、2011.7.13-15.

(2011年 書籍)

1. 赤須孝之. わが国における大規模無作為化比較試験-7, N-SAS-CC, ACTS-CC. I n : 大村健二, 他, 編. オンコロジー・クリニカルガイド 消化器癌化学療法3版. 東京, 南山堂, 2011, 139-148.
2. 赤須孝之. 大腸領域の合併切除, 前立腺・精嚢の切除. I n : 上西紀夫, 他, 編. Digestive Surgery Now No. 14. 東京, メジカルビュー社, 2011, 165-173.
3. 赤須孝之. 大腸癌. I n : 横田千津, 他, 編. 病気と薬 パーフェクトブック 2011. 東京, 南山堂, 2011, 1657-1666.
- 4.

分担研究者 : 山田 康秀

(雑誌論文)

1. H. Murakami, Y. Ueda, T. Shimoyama, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I, pharmacokinetic, and biological studies of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, administered after meals with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67:1119-1128, 2011.
2. Y. Ueda, T. Shimoyama, H. Murakami, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67:1101-1109, 2011.
3. S. Iwasa, TE. Nakajima, K. Nakamura, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol.* 16:57-62, 2011.
4. S. Iwasa, Y. Yamada, T. Fukagawa, T.E. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, S. Morita, M. Saka, H. Katai, Y. Shimada. Management of adjuvant S-1 therapy after curative resection of gastric cancer: dose reduction and treatment schedule modification. *Gastric Cancer.* 14:28-34, 2011.
5. N.T. Okita, K. Kato, D. Takahari, Y. Hirashima, T.E. Nakajima, J. Matsubara, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada, H. Taniguchi, K. Shirao. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer.* 14:161-165, 2011
6. T. Doi, M. Tahara, T. Yoshino, K. Yamazaki, T. Tamura, Y. Yamada, B.B. Yang, K.S. Oliner, S. Otani, D. Asahi. Tumor *KRAS* Status predicts responsiveness to panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 41:210-216, 2011.
7. M. Tanioka, H. Nokihara, N. Yamamoto, Y. Yamada, K. Yamada, Y. Goto, T. Fujimoto, R. Sekiguchi, K. Uenaka, S. Callies, T. Tamura. Phase I study of LY2181308, an antisense oligonucleotide against surviving, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 68:505-511, 2011.
8. K. Yamada, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Nokihara, Y. Fujiwara, T. Hirota, F. Koizumi, K. Nishio, N. Koyama, T. Tamura. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 17:2528-2537, 2011.
9. T. Satoh, Y. Yamada, K. Muro, H. Hayashi, Y. Shimada, D. Takahari, K. Taku, TE. Nakajima, X. Shi, KH. Brown, N. Boku. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 e-pub

10. Y. Yamada, T. Yamaguchi, H. Matsumoto, Y. Ichikawa, A. Goto, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Invest New Drugs. 2011-e-pub
11. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, Y. Horita, K. Akiyoshi, A. Takashima, N. Okita, D. Takahari, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. Int J Cancer. 2011-e-pub.
12. A. Ohtsu, M A. Shah, E V. Cutsem, S Y. Rha, A. Sawaki, S R. Park, H Y. Lim, Y. Yamada, J. Wu, B. Langer, M. Starnawski, YK. Kang. Bevacizumab in Combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 30 : 3968-76, 2011

(学会発表)

1. S. Iwasa, T. Hamaguchi, K. Tada, T. Yanai, H. Hashimoto, T.E. Nakajima, K. Kato, Y. Yamada, Y. Shimada. Prophylactic administration of epinephrine in oxaliplatin-related hypersensitivity reaction. ASCO-GI A610, 2011.
2. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, K. Akiyoshi, Y. Horita, K. Nagashima, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. New analysis of the hypertension mechanism in bevacizumab-treated patients using 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. ASCO-GI 2011.
3. Y. Yamada. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. Proc ASCO 29:4021, 2011. (PD)
4. Y. Yamada, A. Ohtsu, J. Mizusawa, A. Takashima, K. Nakamura, S. Yamamoto, Y. Kurokawa, Y. Suzuki, T. Nishina, K. Yamaguchi, Y. Hamamoto, T. Denda, K. Konishi, H. Fukuda, N. Boku. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: WS-4-6, 2011 7月 横浜
5. 関好孝、山本昇、後藤悌、柴田剛志、谷岡真樹、田村洋輔、朝比奈肇、軒原浩、山田康秀、嶋本隆司、田村友秀. 進行固形がんに対する経口 mTOR 阻害剤 ridaforolimus の臨床第 I 相試験. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会:P-1339, 2011 7月 横浜
6. 緒方(川田)広子、土屋直人、泉谷昌志、山田康秀、中釜 斉. 大腸がん特異的 exosomal microRNA の同定と診断マーカーとしての検討. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: P-1401, 2011 7月 横浜
7. 青柳一彦、三梨桂子、加藤 健、山田康秀、西村公男、小松崎理絵、大幸宏幸、武藤 学、落合淳志、大津 敦、吉田輝彦、佐々木博己. 治療前生検試料の発現プロファイリングにより分類された食道がんの化学放射線療法感受性に関わる2つのサブタイプ. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2055, 2011 7月 横浜
8. 西村公男、青柳一彦、三梨桂子、武藤 学、山田康秀 日月裕司、坂井義治、吉田輝彦、佐々木博己. 食道癌における新規 EMT 制御因子としての SIX1 の同定およびその機能解析. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2138 , 2011 7月 横浜
9. 荒尾徳三、山田康秀、西尾和人. 胃癌の EMT 関連遺伝子発現と化学療法治療予後. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-3034 , 2011 7月 横浜
10. 浜本康夫、仁科智裕、山口達郎、秋吉宏平、町田 望、松本 寛、宇良 敬、室 圭、安井博史、山崎健太郎、後藤 歩、中島貴子、坂本純一、森田智規、山田康秀. 進行大腸癌に対する Tri-weekly XELIRI + BV 療法の第 I / II 相臨床試験. 第49回日本癌治療学会学術集会: WS5-4, 2011年10月 名古屋

(書籍)

1. Takako Eguchi Nakajima, Yasuhide Yamada, Gastric Cancer Metastasis: "Cancer Metastasis" edited by D. Lyden, DR Welch, and Psaila B, Cambridge

分担研究者：尾野 雅哉

(発表論文)

1. Ito, H., Ono, M. et al.: Combined Functional Genome Survey of Therapeutic Targets for Clear Cell Carcinoma of the Kidney. *Jpn J Clin Oncol*, 41: 847, 2011
2. Matsubara, J., Ono, M. et al.: Identification of Adipophilin as a Potential Plasma Biomarker for Colorectal Cancer using Label-free Quantitative Mass Spectrometry and Protein Microarray. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20: 2195, 2011
3. Matsubara, J., Ono, M. et al.: Reduced Plasma Level of CXC Chemokine Ligand 7 in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20: 160, 2011
4. Murakoshi, Y., Ono, M. et al.: Plasma biomarker discovery and validation for colorectal cancer by quantitative shotgun mass spectrometry and protein microarray. *Cancer Sci*, 102: 630, 2011
5. Yokomizo, A., Ono, M. et al.: Use of quantitative shotgun proteomics to identify fibronectin 1 as a potential plasma biomarker for clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Biomark*, in press, 2012
6. Takakura, M., Ono, M. et al.: Carbonic anhydrase I as a new plasma biomarker for prostate cancer. *Cancer*, submit, 2012
7. Ono, M. et al.: Biomarker discovery of pancreas cancer and gastrointestinal cancer by 2DICAL - 2-dimensional image converted analysis of LC/MS. *Int. J. Proteomics*, submit, 2012

(学会発表)

1. 尾野雅哉: 2DICAL による定量プロテオミクス、日本プロテオーム学会 2011 年大会 日本ヒトプロテオーム機構第 9 回大会、シンポジウム 口演、2011 年 7 月、新潟
2. 尾野雅哉: 2DICAL を用いた疾患関連蛋白質の探索法と臨床研究への応用、第 15 回 薬物動態談話会セミナー、口演、2011 年 8 月、大阪
3. 尾野雅哉: プロテオームを活用した最先端がん研究、第 2 回バイオファイナンスギルドセミナー、口演、2011 年 9 月、東京
4. 尾野雅哉、他: 2DICAL プロテオーム解析手法を用いた癌診断治療標的分子の開発、第 70 回日本癌学会学術総会、口演、2011 年 10 月、名古屋
5. 尾野雅哉: 2DICAL による新規がんマーカー探索、第 11 回バイオメディカル研究会、口演、2011 年 10 月、大阪
6. 尾野雅哉: プロテオーム解析技術「2DICAL」を基盤とした質量分析計による新しいがん診断・治療法の開発、メタボロミクス/プロテオミクスセミナー、口演、2011 年 11 月、大阪、東京

(書籍)

1. 山田哲司, 尾野雅哉, 他: *がん (腫瘍) マーカー*, 渋谷正史, 湯浅保仁 編: *がん生物学イラストレイテッド*. 東京, 羊土社, 2011, pp 318-324
2. 尾野雅哉, 他: 第 9 章 研究例 6. 膀胱癌 1) 血漿を用いた膀胱癌早期マーカー探索, *日本臨床プロテオーム研究会編: 臨床プロテオーム*. 東京, 金原出版, 2012, 印刷中

分担研究者: 齋藤 典男

(雑誌論文)

1. Nishizawa, Y., Fujii, S., Saito, N., Ito, M., Ochiai, A., Sugito, M., Kobayashi, A., Nishizawa,

- Y., The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection, *Dis Colon & Rectum*, 2011, 54(11):1423-9.
2. Shiomi, A., Ito, M., Saito, N., Hirai, T., Ohue, M., Kubo, Y., Takii, Y., Sudo, T., The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer:a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers, *Colorectal Dis*, 2011, 13(12):1384-9.
 3. Nishizawa, Y., Ito, M., Saito, N., Suzuki, T., Sugito, M., Tanaka, T., Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery, *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(12):1541-8.
 4. Yoneyama, Y., Ito, M., Sugito, M., Kobayashi, A., Nishizawa, Y., Saito, N., Postoperative Lymphocyte Percentage Influences the Long-term Disease-free Survival Following a Resection for Colorectal Carcinoma, *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(3):343-347.
 5. Watanabe, K., Saito, N., Sugito, M., Ito, M., Kobayashi, A., Nishizawa, Y., Predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of rectal cancer without preoperative chemoradiotherapy, *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(8):989-98.
 6. Kobayashi, S., Ito, M., Sugito, M., Kobayashi, A., Nishizawa, Y., Saito, N., Association between incisional surgical site infection and the type of skin closure after stoma closure, *Surg Today*, 2011, 41(7):941-5.
 7. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、下部直腸癌に対する周術期（術前・術後）化学放射線療法の有効性、大腸癌—最新の研究の動向—、VIII. 大腸癌の治療戦略放射線療法、日本臨床、2011、69(3):500-4.
 8. 甲田貴丸、伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、中嶋健太郎、術前放射線化学療法のISR術後肛門機能へ与える影響、癌の臨床、2011、56(8):579-84.
 9. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、直腸癌に対する低位前方切除、手術、2011、65(6):905-12.
 10. 齋藤典男、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、直腸癌に対する肛門温存手術、日外会誌、2011、112(5):318-24.
 11. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、佐藤 雄、邑田 悟、横田 満、超低位直腸癌における治療方針の検討、日外会誌、2011、112臨時増刊号(1.2):228.
 12. 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌に対する腹腔鏡下前方切除における助手の役割、日鏡外会誌、2011、16:125-30.

(学会発表)

1. Kojima, M., Nakajima, K., Isshii, G., Saito, N., Ochiai, A., Peritoneal elastic laminal invasion of colorectal cancer:The diagnostic utility and clinicopathological relationship, 100th United States & Canadian Academy of Pathology, USA/San Antonio, 2011. 2. 26-3. 4.
2. Ito, M., Saito, N., Nishizawa, Y., Sugito, M., Kobayashi, A., Comparison of postoperative functions between laparoscopic ISR and open ISR in very low rectal, 30th SAGES Scientific Session & Postgraduate Courses, USA/San Antonio, 2011. 3. 30-4. 2.
3. Saito, N., Nishizawa, Y., Sugito, M., Ito, M., Kobayashi, A., Kohyama, A., Nishigori, H., Oogara, T., Sato, Y., Murata, S., Yokota, M., Local therapy for high-risk T1 rectal cancer, 6th ESCP European Society of Coloproctology, Copenhagen, 2011. 9. 21-24.
4. Nishizawa, Y., Fujii, S., Saito, N., Ito, M., Nakajima, K., Sugito, M., Kobayashi, A., Nishizawa, Y., Differences in tissue degeneration between preoperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy for colorectal cancer, 6th ESCP European Society of Coloproctology, Copenhagen, 2011. 9. 21-24.
5. Nishigori, H., Ito, M., Nishizawa, Y., Kobayashi, A., Sugito, M., Saito, N., The utility of an anal fdral drain to prevent postoperative anastomosis leakage, 6th ESCP European Society of Coloproctology, Copenhagen, 2011. 9. 21-24.
6. Ohgara, T., Saito, N., Sugito, M., Ito, M., Kobayashi, A., Nishizawa, Y., long-term results of anal function after intersphincteric resection for low rectal cancer, 6th ESCP European Society of Coloproctology, Copenhagen, 2011. 9. 21-24.

7. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、佐藤雄、邑田 悟、横田 満、超低位直腸癌における治療方針の検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):228 (震災のため誌上開催)。
8. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、さらなる低侵襲性と機能温存を目指した腹腔鏡下 ISR、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):256 (震災のため誌上開催)。
9. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、基調講演：究極的肛門温存手術である Intersphincteric resection の現状、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):290 (震災のため誌上開催)。
10. 西澤雄介、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、甲田貴丸、中嶋健太郎、齋藤典男、直腸・肛門管癌に対する ISR の治療成績、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):291 (震災のため誌上開催)。
11. 西澤祐史、中村達雄、本多通孝、齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、直腸癌 I S R 術後における肛門括約筋再生に関する研究、第 111 回日本外科学会定期学術集会誌、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):292 (震災のため誌上開催)。
12. 大柄貴寛、齋藤典男、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、下部直腸癌に対する内肛門括約筋切除 (ISR) 術後の肛門機能評価 (術後 5 年以上での肛門機能アンケート調査)、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):430 (震災のため誌上開催)。
13. 神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、田中俊之、悦永 徹、中嶋健太郎、甲田貴丸、錦織英知、齋藤典男、3T MRI にを用いた直腸癌に対する深達度評価の検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):543 (震災のため誌上開催)。
14. 錦織英知、伊藤雅昭、中嶋健太郎、西澤祐史、大柄貴寛、佐藤 雄、邑田 悟、横田 満、神山篤史、甲田貴丸、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌手術における経肛門式減圧ドレーンの臨床的意義を検討するための Pilot study、第 111 回日本外科学会定期学術集会、2011、5;第 112 巻臨時増刊号(1.2):849 (震災のため誌上開催)。齋藤典男、藤雅 昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、下部直腸進行癌における究極的肛門温存手術—その実際、予後と機能は？—[専門医に求められる手術手技—達人に学ぶ—]、第 66 回日本消化器外科学会総会、2011、7 : 192。
15. 神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、錦織英知、辻野幸夫、佐藤 敦、齋藤典男、大腸がんにおける血中循環がん細胞検出技術の臨床的有用性の検討、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 13-15。
16. 伊藤雅昭、齋藤典男、西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、中嶋健太郎、Needlescopic device を用いた腹腔鏡 ISR、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15。
17. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、錦織英知、神山篤史、邑田 悟、側方郭清を伴う直腸癌手術の長期成績、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15。
18. 佐藤 雄、伊藤雅昭、井尻敬、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、横田秀夫、齋藤典男、コンピューターグラフィック技術を老い要した三次元肛門管イメージングの開発、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15 : 422。
19. 戸田孝祐、高橋進一郎、加藤祐一郎、後藤田直人、木下敬弘、小西大、齋藤典男、大津 敦、木下 平、切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法の適応、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15 : 506。
20. 中嶋健太郎、伊藤雅昭、錦織英知、神山篤史、甲田貴丸、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌手術における合併症—縫合不全、狭窄、粘膜脱の治療方法と防止策、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15 : 550。
21. 錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐史、神山篤史、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、治癒切除不能 Stage4 大腸癌に対する腹腔鏡下姑息的原発巣切除の有用性、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011. 7. 13-15 : 819。
22. 西澤祐史、山崎直也、並川健二郎、齋藤典男、甲田貴丸、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、直腸肛門部悪性黒色腫の手術治療に関する検討、第 49 回日本癌治療学会、名古屋、2011. 10. 27-29。
23. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、酒井康之、駒井好信、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、佐藤雄、邑田 悟、横田 満、下部尿路系浸潤を伴う局所進行直腸癌に対する機能温存再建手術に

- ついて、第 49 回日本癌治療学会、名古屋、2011. 10. 27-29.
24. 大柄貴寛、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、下部直腸癌に対する内肛門括約筋切除 (ISR)術後 5 年以上での肛門評価、JDDW2011、第 19 回消化器関連学会週間、福岡、2011. 10. 20-23. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、神山篤史、錦織英知、佐藤雄、邑田 悟、大柄貴寛、横田 満、合志健一、塚田祐一郎、河野眞吾、山崎信義、低位直腸癌の肛門括約筋温存手術における手術前化学放射線療法と手術単独群の長期成績、第 73 回日本臨床外科学会総会、新宿、2011. 11. 17-19.
 25. 伊藤雅昭、齋藤典男、西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、Needis-Clip Surgery による窮極の内視鏡下肛門温存手術、第 73 回日本臨床外科学会総会、新宿、2011. 11. 17-19.
 26. 錦織英知、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、神山篤史、大柄貴寛、佐藤 雄、邑田 悟、横田 満、肛門括約筋温存手術の成績と今後の方向性、第 73 回日本臨床外科学会総会、新宿、2011. 11. 17-19.
 27. 邑田 悟、小林昭広、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、当科における GIST に対する戦略、第 73 回日本臨床外科学会総会、新宿、2011. 11. 17-19.
 28. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、直腸癌術後縫合不全ドレナージ中患者の退院と通院、第 73 回日本臨床外科学会総会、2011. 11. 17-19.
 29. 邑田 悟、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、FDG-PET/CT を用いた直腸癌術前のリンパ節転移診断の検討、第 73 回日本臨床外科学会総会、2011. 11. 17-19.
 30. 齋藤典男、伊藤雅昭、西澤祐史、藤井誠志、小嶋基寛、落合淳志、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、神山篤史、錦織英知、大柄寛、佐藤 雄、邑田 悟、横田 満、超低位進行直腸癌に対する術前補助療法について、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2011. 11. 25-26.
 31. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、錦織英知、神山篤史、大柄貴寛、佐藤 雄、横田 満、邑田 悟、河野眞吾、合志健一、山崎信義、直腸癌局所再発の治療的切除と今後の展望、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2011. 11. 25-26.
 32. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、ISR の治療成績とその問題点、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2011. 11. 25-26.
 33. 佐藤 雄、伊藤雅昭、角田洋之、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、邑田 悟、横田 満、齋藤典男、大腸癌術前診断における 18F-FLT PET/CT と 18F-FDG PET/CT の比較、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2011. 11. 25-26.
 34. 神山篤史、小嶋義寛、横田 満、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西海雄介、錦織英知、大柄貴寛、佐藤 雄、邑田 悟、落合淳志、齋藤典男、8tagell 大腸癌における漿膜弾性板浸潤の診断の有用性の検討、第 49 回日本癌治療学会、名古屋、2011. 10. 27-29.