

200621014B

別紙1

厚生労働科学研究研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

医療費削減と患者負担軽減をめざした癌の新しい分子遺伝学的診断法の開発

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 森 正樹

平成19（2007）年 4月

様式A-1 (7)

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

平成19年 4月 10日

厚生労働大臣 柳沢 伯夫 殿

住 所 〒874-0838

フリガナ モリ マサキ

氏 名 森 正樹 印

(所属機関 九州大学生体防御医学研究所)

平成16年度から実施した厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)に係る研究事業を完了したので、次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 医療費削減と患者負担軽減をめざした癌の新しい分子遺伝学的診断法の開発 (16271201)

国庫補助金精算所要額 : 金 19,200,000 円也 (※研究期間の総額を記載すること。)
(うち間接経費 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添4のとおり)
5. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総合研究報告書の中に書式に従って記入すること。)

別添 1

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙

(作成上の留意事項)

研究報告書の表紙は、別紙 1 「総合研究報告書表紙レイアウト」を参考に作成すること。

別添 2

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次

(作成上の留意事項)

研究報告書の目次は、別紙 2 「総合研究報告書目次レイアウト」を参考に作成すること。

別添 3

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

(作成上の留意事項)

総合研究報告書は、別紙 3 「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

別添 4

研究成果の刊行に関する一覧表

(作成上の留意事項)

研究成果の刊行に関する一覧表は、別紙 4 「研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト」を参考に作成すること。

目 次

I. 総合研究報告

医療費削減と患者負担軽減をめざした癌の新しい分子遺伝学的診断法の
開発に関する研究 ----- 1

森 正樹

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 7

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 9

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
総合研究報告書

医療費削減と患者負担軽減をめざした癌の新しい分子遺伝学的診断法の開発
主任研究者 森 正樹 九州大学生体防御医学研究所 教授

研究要旨 個々の癌患者の再発予測が可能になれば、抗癌剤治療が必要な患者のみを選択できる可能性があり、不要な患者への投与を回避できることにより、医療費の軽減が実現する。われわれは再発予測の指標として、subclinical levelでの診断を目指し末梢血中および骨髄中の微量癌の存在に注目し、平成18年度までに厚生労働省科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)により、最終目標である2000例を超え合計2478例(乳癌1214例 食道癌17例、胃癌1035例 大腸癌167例、その他16例 健常コントロール29例)の乳癌・消化器癌における末梢血・骨髄の集積を終えた。特に乳癌に着目したところ、in vitroでの至適マーカー探索の結果期待されたCK7は、末梢血液に存在する遊離癌細胞を検出し転移・再発と関連していた。しかし、その結果は従来の腫瘍マーカーあるは臨床病理学的因子を凌駕するものとはいえず、真の意味での転移能力を有する癌細胞あるいは転移規定因子を見いだすための方法が必要となった。まず、癌細胞因子に着目した。骨髄中に存在する癌細胞の培養増殖能と予後との関係について解析をはじめ、癌幹細胞と転移能との関係についても着目した。さらに、癌細胞側因子のみならず、宿主側の因子として骨髄前駆細胞、血管内皮細胞等が固形癌の転移能に関連することが考えられ始めたため、われわれは特に、乳癌転移陽性患者と陰性患者の末梢血液の有核細胞層の遺伝子発現プロファイルの比較をcDNAmicroarrayにて行った。その結果、u-PAR、VEGFR-1およびMMP-14遺伝子は乳癌の再発予測因子となりうることを明らかにした。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

井上 裕・九州大学生体防御医学研究所助教授
三森 功士・九州大学生体防御医学研究所助手
大野 真司・国立病院九州がんセンター医長
片岡 明美・国立病院九州がんセンター医員
朔 元則・国立病院九州医療センター外科部長
池田 陽一・国立病院九州医療センター医員
増田 慎三・国立病院大阪医療センター外科医員

断するより前のsubclinical levelで確実に再発を診断するために真の転移・再発マーカーを開発することを目的として、下記のごとく癌細胞側の因子あるいは宿主側の因子など多岐にわたる方法を駆使して研究をすすめた。

- 1) 平成16年度：(1)末梢血中、骨髄中の遊離癌細胞存在の臨床的、意義付けおよびそのevidenceの確立のために、多施設共同研究による多数例の解析が必要であり、このため2000例規模の症例解析を行う。(2)ITCの中に転移形成能を有するものと有さないものがあると考えられるため、“真の転移形成能”を有するITCの検出マーカーを同定する。特に、骨髄中に存在する遊離癌細胞を同定培養し、新規マーカーに有機的に結びつける。
- 2) 平成17年度：(1)平成16年度に引き続き、症例集積を重ねる。(2)固形癌のうち乳癌症例に特に着目し、株化細胞をもちいて遊

【A】研究目的

手術後の癌再発予測を個々の患者で正しく行うことは、未だに容易ではない。これが可能になれば、転移・再発予測のみならず、抗癌剤の適切な投与判断と治療効果の早期判定が可能になるため、医療費節減や不要な抗癌剤投与による患者のQOL低下の防止につながる。したがって医療行政上からも国民の利益の観点からも必要性が高い研究である。

本研究は、現在用いられている診断法で診

離癌細胞 (ITC) 検出の至適マーカーを決定し、再発・予後との関係を明らかにする。
(3) 真の転移能を有すると考えられる『癌幹細胞様』細胞 (SP 細胞) を採取し、特異的に発現する遺伝子を同定する。骨髓液より癌細胞の単離培養を施行し、増殖能を調べてマーカーを同定する。

- 3) 平成 18 年度：二年間で集積した症例について解析を行う一年間であった。末梢血液・骨髓液中に含まれる癌細胞と非癌細胞 (宿主の骨髓由来細胞や循環内皮細胞など) の両方に着目し、転移・再発に強く関与する遺伝子マーカーを同定することで、再発予測の精度を格段にあげることを目的とした。

【B】研究方法

- 1) 症例集積：外科切除可能症例を対象として、適切と思われる全患者に本研究を説明し同意を十分に得た後に、骨髓、末梢血の採取に応じていただき、手術室で全身麻酔施行後、骨髓液と末梢血液をそれぞれ採取した。ISOGENE LS を用いて凍結保存。凍結標本を九州大学生体防御医学研究所へ送付し解析をおこなった。

<骨髓液の取り扱い> (1) 穿刺；デイスポの骨髓穿刺針 (15G) (MDTech, BMA Needle, DBMNI 1501) および 2cc 注射器と ISOGEN-LS 4cc 予め入れてあるチューブ 1 本を使用した。(2) 手順； 1. 手洗い前に、第 2 または第 3 肋間の胸骨正中部分にマーキング。2. 術野を消毒し、シーツをかける。骨髓採取予定部位には穴あきシーツをかける。3. 骨髓穿刺針のストッパーを皮下脂肪の厚さをみながら、約 1~2 センチに設定。4. 胸骨正中第 2~3 肋間に垂直に骨髓穿刺針をさす。胸骨内にはいると、針が固定される。5. 骨髓穿刺針の内筒を抜き、注射器をつけ 1cc 吸引する (廃棄)。6. RT-PCR 用→ISOGEN-LS 4cc に 1cc ずつ混和し、激しく振る。ISOGEN-LS 混入し激しく浸透混和 (shake vigorously) 後は -80 °C で保存可能。以降、通常の胃癌手術をすすめる。

<末梢血液の取り扱い> (1) 採血；翼状針あるいはエラスト針、2.5cc 注射器 2 本、Falcon チューブ 1 本、ISOGEN-LS (Nippon

Gene 社製) 4cc (2) 手順； 1. 末梢静脈あるいは動脈よりルートを取る。2. 2.5cc 注射器で 1cc 血液を引き破棄。3. 別のシリンジで 1cc の血液を採取し、ISOGEN-LS 4cc の入った tube に transfer し、しっかり蓋をしてすぐに十分に混ぜる。4. tube は抽出までの間、冷凍保存が可能である。激しく振ったのち超低温冷凍庫 (マイナス 70-80 度以下) で保管。抽出までの間、冷凍保存が 2~3 ヶ月は可能である。

- 2) 真の意味での転移再発マーカーの同定

(1) 癌細胞因子への着目

(A) 癌株化細胞を用いた高い感受性と特異性を示すマーカーの同定：高い感受性とともにも特異性を示すマーカーが微量癌細胞検出のためのマーカーとして有用である。高い腫瘍特異性を有する RT-PCR の標的として MAGE 遺伝子があるが、普遍性に乏しく臨床的には有用でない。われわれは、株化癌細胞 27 種、非上皮系株化細胞 8 種において定量的 real time PCR 法 (Light cyclor) を用いて既知の遺伝子 (CEA, CK7, CK18, CK19, CK20, MMG, MUC1) から最適遺伝子を検索した。

(B) 骨髓液培養：培養方法としては基本的に UKE 大学, Hamburg の Pantel 教室との共同研究として実施した。1) 癌患者の手術時に採取した骨髓液標本を使用。2) 10-15 c c の骨髓液から速やかに単核球層を分離し、一部を cytopsin にてスライドガラス上に保存する。3) 残りの細胞を EGF・FGFb を添加した培地にて培養する。細胞培養には最低でも 1×10^7 個の細胞が必要となる。4) 培養細胞は継代する度に cytopsin に載せ、抗上皮細胞モノクローナル抗体 A45-B/B3 による免疫染色を行い、染色される細胞 (これを ITC と考える) をカウントする。5) 培養された癌細胞のみ採取、増殖能を比較する。

(C) 転移能解析のための癌幹細胞の同定：へキスト 33324 と FACS を用いて、多能性幹細胞を含む細胞集団 (Side Population Cells: SP 細胞) を、各種が案株化細胞より sorting する方法である。

(2) 宿主側因子への着目

乳癌転移陽性症例全骨髄液と非転移症例の全骨髄液における発現 profile: 解析可能な質と量を備えた RNA を抽出しえた術前 stage II より 3 年以内に再発した乳癌患者 3 例と同病期無再発癌患者 3 例の術前骨髄液より、それぞれ単核細胞を採取し total RNA を抽出した。それぞれの検体につき single hybridization 法での microarray を実施。転移陽性患者のみに普遍的に発現する遺伝子を同定する。

3) 過去 2 年間に候補としてあげられた遺伝子について、消化器癌に先行して、これまでに集積した乳癌症例を用いて解析をおこなった。すなわち、臨床病理学的因子、再発転移・予後が明らかになった約 600 症例について解析を行った。

(倫理面への配慮)

われわれは H12/5 (H13/3 改訂) の「厚生科学審議会先端医療技術評価部会」による「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」に基づき、「遺伝子解析等に関する標本採取に関する同意書」を当研究所倫理委員会より承諾を受けた(H12/6/1)。現在 (H19/1 現在) まで、その同意書に同意を得られた症例から試料を採取し保管している。

【C】 研究結果

- 1) 目標症例数の達成: 多施設における共同研究を実施し多数症例を集積、具体的には最終目標である2000例を超え合計2478例 (乳癌1214例 食道癌17例、胃癌1035例 大腸癌167例、その他16例 健常コントロール29例)の乳癌・消化器癌における末梢血・骨髄の微量癌検出および解析を終えた。
- 2) (1)A)最適マーカーの決定: 微少転移検出にもちいる最適のマーカーの検討: 来年度はCEA,CK7, CK18, CK19, CK20, MMG, MUC1等々を検討した。その結果7つの候補遺伝子中、最も高い特異性と感受性を示したマーカーはCK7で、従来用いられているCEAやCK18より優れていた (Int J Oncol 2005)

細胞株 (数)	CEA	CK7	CK19	CK20	MMG
乳癌 (4)	75	100	100	25	75
胃癌 (12)	25	100	91.7	25	41.7
大腸癌 (11)	55.5	100	90.9	72.7	18.2

表 1 in vitroでの癌細胞検出マーカー決定尚、非上皮系株化細胞 8 種類の上限值を cut-off 値として、その発現を調べた。

(B)骨髄液より癌細胞の単離培養を施行し、増殖能を明らかにした。乳癌、胃癌、大腸癌患者の骨髄を採取し、一定条件のもとに培養を行った。39 例の固形癌症例より骨髄を採取し、早期胃癌の 1 例は培養 4 週間で CK 染色陽性細胞数が 0 個から 1200 個超となった。しかし、多くの症例では一般に CK での染色は可能であり癌細胞数のカウントは可能だが、明らかな癌細胞のみの増殖を示さなかった。逆に胆石や総胆管結石症例、膵のう胞症例など陰性コントロールにおいても fibroblast の増殖があり、今後本方法を完遂するにはさらに癌細胞特異的に増殖させうる外的因子の附加が必要と考えられた。

(C) 白血病において存在が指摘されてきた癌幹細胞が固形癌にも存在する可能性が報告され始めた。癌幹細胞は、Gliomaにおける報告のように転移形成能が強い可能性が示唆されているため、われわれは乳癌と消化器癌で癌幹細胞が存在するか検討を行った。その結果、乳癌では特異的表面マーカーが存在し比較的容易に癌幹細胞が同定できるのに対し、消化器癌ではその同定が困難であることが示された。われわれは、食道癌細胞株は、0.3-1.4%、胃癌細胞株は0.6-2.2%、大腸癌細胞株は0.3-0.5%、肝臓癌細胞株は0-1.8%、そして、膵臓癌細胞株は0.3-1.3%のSP細胞を含んでいることを明らかにした。

(2)宿主側因子への着目: microarray解析の結果、S100A9, CA2, EEF1A1, FTH1, HA-1, HIF3A, HMOX1, LYZ, MMP1, MMP14, PRG1, QRSL1, TIMP-1, U-PAR, UQCRH, VEGFR等の遺伝子が転移陽性乳癌症例において過剰発現していた。これらの遺伝子についてpreliminaryにパイロット症例(乳癌転移陽性10例、非転移10例)の解析を実施し、有用性が期待できる3つの遺伝子をピックアップし全症例で詳細に解析した。

3) これまでに真に転移・再発マーカーになりうる因子として着目した遺伝子の中で、癌浸潤・転移との関係について重要であると思われる以下について、解析をおこなった。

(1)CK7: 乳癌症例において、CK7を標的遺伝子にした解析の結果、術後1年経過した633症例に限り、末梢血液におけるCK7陽性200症例は陰性433症例に比較して、統計学的有意差を持ち予後が悪いことが明らかになった。臨床病理学的因子に関しては、特にCK7発現との相関を認めなかった。しかし、今回の解析においては、骨髄中におけるCK7の発現は特に予後・再発等との相関を認めなかった。

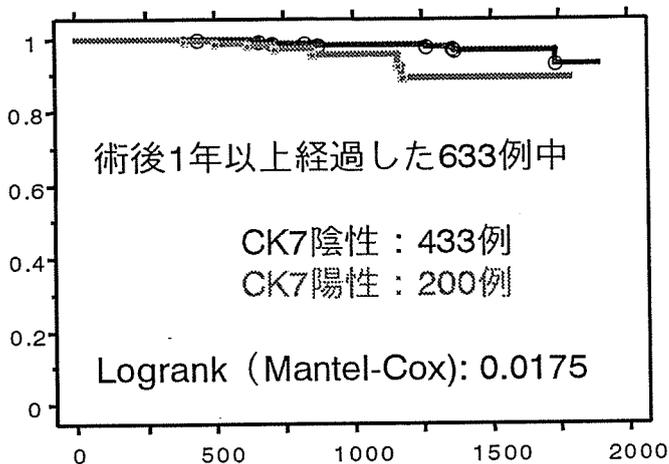


図1 乳癌末梢血液中CK7発現と予後との関係

(2)u-PAR: 正常コントロールの上限値をcut-off値としたところ、骨髄においてu-PAR(+)140例はu-PAR(-)575例に比べ、統計学的有意差をもちDFS(図2)、OSともに予後が悪かった。一方、末梢血液ではu-PAR陽性例が陰性例に比しDFSが有意に低値を示した。

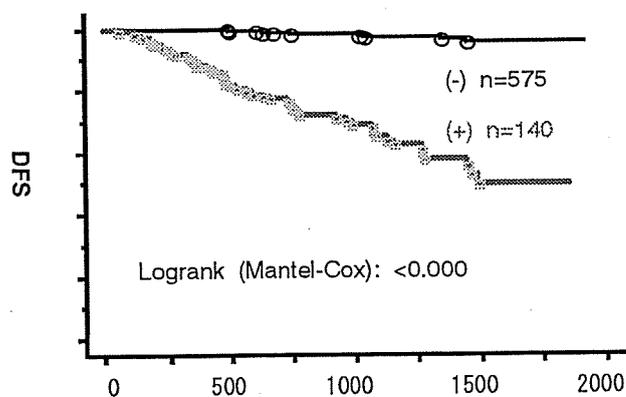


図2 乳癌骨髄中u-PAR発現とDFSの関係

(2)VEGFR-1:末梢血液および骨髄液ともに、

VEGFR-1陽性例は陰性例に比べて統計学的有意差をもちDFSが低値を示した。

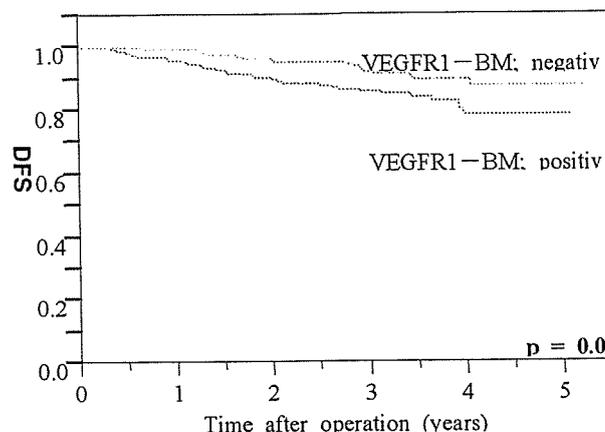


図3 乳癌骨髄中VEGFR-1発現とDFSとの関係

(3)MMP-14: 骨髄については、高発現群で有意にPgR陽性の症例が多かった(p=0.04)が、術後再発について有意差は認めなかった。一方、末梢血液においては、術後再発が高発現群で有意に多かった(P<0.001)が、他の因子についての有意差は認めなかった。また、末梢血液において、無再発生存曲線を2群間で比較しても、log-rank testにて有意差を確認した(P<0.001)。

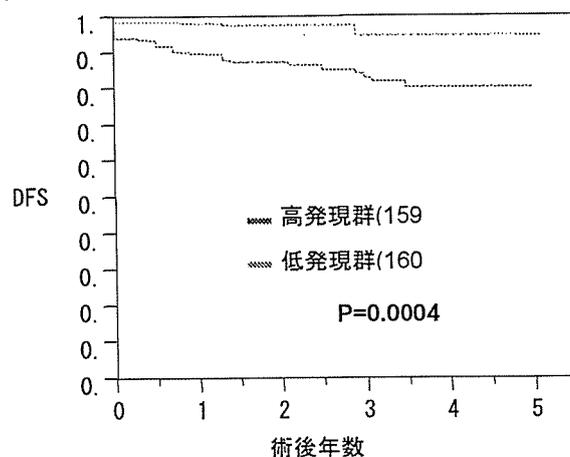


図4 乳癌末血中MT1MMP発現とDFSとの関係

【D】考察

*in vitro*による解析結果、CK7が再発マーカー候補として考えられた。しかし、既知の血清腫瘍マーカー測定値がそろっていないことから単純に比較はできないが、図1の結果は、CK7が既存のマーカーを凌駕する予測因子となりえないことを示したと考えている。そこ

で、上皮系マーカーに代わる新たなマーカーが必要と考えられ、癌細胞因子あるは宿主側因子のアプローチを行った。

他方で、癌細胞側因子として重要な癌細胞を骨髓中から同定培養する方法は今後の課題であるが、現在、臨床応用されているITC検出による再発予測方法はすでに存在している。すなわち、免疫細胞診により乳癌末梢血液10ml中に存在するpan-cytokeratin陽性細胞数をカウントし、その数が5個以上を再発危険群とするCirculating Tumor Cell (CTC)検査である。臨床的なevidenceを伴った解析法であり、症例数の集積が待たれるところであるが、pan-cytokeratinで染色される細胞が何であるか？検出感度が低いこと、解析検出のための費用（細胞集団多様性から）骨髓への応用が一般化するのには困難であることなど、問題点を解決して普及することを期待している。

免疫細胞診をもちいた方法で別のマーカーでの極めて有望な報告がなされている。Heissらの免疫染色を用いた担癌患者の骨髓中におけるu-PARの発現に関する報告(J Clin Oncol 2002)では、u-PAR発現陽性症例は陰性症例に比して著しく予後が悪かった。われわれのRT-PCRを用いた報告でも同様の所見であるが、末梢血液からの検出が可能であったことは、今後、外来患者の再発予測など臨床への応用が期待される結果であった。u-PARの発現は癌細胞由来であると報告されているが、血管内皮細胞、骨髓前駆細胞あるいはサイトカインからの発現誘導等もあり宿主側の要因が極めて重要であると考えられる。

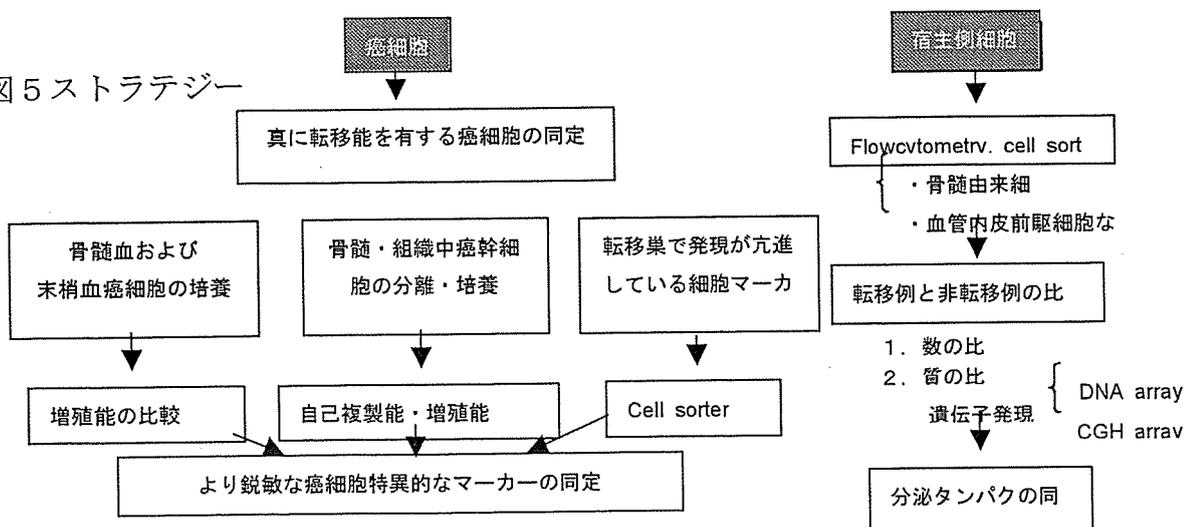
一方、固形癌において転移・再発を規定する細胞・因子を同定し、特異的に検出するマーカーをみいだすために、われわれは、癌細胞因子の中で特に癌幹細胞の存在に着目し研究している。自己複製能および分化能を有し抗癌剤耐性、放射線耐性を制御する同細胞が原発巣から転移巣へ生着することは転移成立を規定する上で重要な因子であると考えている。現在、SPの手法でFACSから幹細胞を多く含む細胞集団をソートしているが、このSP法以外にも、細胞表面抗原から癌幹細胞を同定しうる興味深いマーカーを同定しつつあり、転移・再発との関係についてこれまで集積した症例を用いて検証をすすめていきたい。

さらに、癌細胞のみならず、ごく最近では、宿主側の因子についても転移再発を規定する重要な要素として着目されている。われわれが行った全骨髓液における転移陽性例と陰性例との比較のmicroarrayにおいては、既知の幹細胞マーカーは認められていないが、発現profileの中に存在する可能性があり、今後検証をしていきたい(図5)。

【E】結論

転移陽性乳癌症例の骨髓液中に過剰発現している遺伝子profileを確立した。そのうちu-PAR、VEGFR-1、MMP-14が末梢血液において過剰発現を示した症例は高い再発率を示したことから、これらの遺伝子が乳癌の再発を予測しうるマーカーとして有用となることが期待される。

図5 ストラテジー



【F】研究発表

1. 論文発表

- 1) Mimori K, Mori M et al. Coexpression of MMP-7 and EGF receptor in colorectal cancer; an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor is effective against MMP-7 expressing cancer cells. *Clin Cancer Res*, 10: 8243-8249, 2004.
- 2) Masuda TA, Mori M, et al. Detection of Occult Cancer Cells in Peripheral Blood and Bone Marrow by Quantitative RT-PCR Assay for Cytokeratin-7 in Breast Cancer Patients with Curative Operation. *Int J Oncol* 26, 721-730: 2005
- 3) Nishida K, Mori M, et al. Global analysis of altered gene expressions during the process of esophageal squamous cell carcinogenesis in the rat: a study combined with a laser microdissection and a cDNA microarray. *Cancer Res*, 65:401-409, 2005.
- 4) Nagahara H, Mimori K, Mori M. et al. Clinicopathologic and biological significance of kallikrein 6 overexpression in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005 11:6800-6.
- 5) Mimori K, Kataoka A, Ohno S, Mori M. et al. Identification of molecular markers for metastasis-related genes in primary breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2005 22:59-67
- 6) Iinuma H, Mimori K, Mori M et al. Usefulness and clinical significance of quantitative real-time RT-PCR to detect isolated tumor cells in the peripheral blood and tumor drainage blood of patients with colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2006 Feb;28(2):297-306.
- 7) Haraguchi N, Mimori K, Mori M et al. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells*. 2006 24:506-13.
- 8) Yamashita K, Mori M, et al. PGP9.5 methylation in diffuse-type gastric cancer. *Cancer Res* 2006 66: 3921-7.
- 9) Mimori K, Inoue H, Mori M. et al. FHIT is up-regulated by inflammatory stimuli and inhibits prostaglandin E2-mediated cancer progression. *Cancer Res* 2006 66: 2683-90.
- 10) Tanaka S, Mori M et al. Specific peptide ligand for Grb7 signal transduction protein and pancreatic cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 98:491-8.
- 12) Haraguchi N, Inoue H, Tanaka F, et al. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancers. *Hum Cell* 2006;19(1):24-9.
- 13) Masuda T, Mimori K, Mori M. [Occult micrometastasis]. *Nippon Rinsho* 2006;64(3):442-9.
- 14) Mimori K, Nishida K, Nakamura Y, et al. Loss of MAL Expression in Precancerous Lesions of the Esophagus. *Ann Surg Oncol* 2007.
- 15) Nakamura Y, Tanaka F, Nagahara H, et al. Opa Interacting Protein 5 (OIP5) Is a Novel Cancer-testis Specific Gene in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):885-92.
- 16) Ieta K, Ojima E, Tanaka F, et al. Identification of overexpressed genes in hepatocellular carcinoma, with special reference to ubiquitin-conjugating enzyme E2C gene expression. *Int J Cancer* 2007.
- 17) Mimori K, Kosaka Y, Hirasaki S, Kita Y, Inoue H, Mori M. Disseminated isolated tumor cells in bone marrow of esophageal cancer cases. *Esophagus* (in press)
- 18) 三森功士, 森 正樹 乳癌微量癌細胞検出の現状と実用化への課題. 乳癌診断のコツと落とし穴 中山書店刊 :233-233, 2004
- 19) 三森功士, 森 正樹 微量癌細胞検出の臨床的意義. 外科 66: 497-501, 2004

2. 学会発表

- 1) 三森功士 乳癌患者における遊離癌細胞検出意義の解明と転移形成能予測マーカーの同定 第106回日本外科学会ワークショップ
- 2) 森 正樹 遊離癌細胞から微少転移成立の分子生物学 第43回日本癌治療学会シンポジウム

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三森功士	乳癌微量癌細胞検出の現状と実用化への課題	霞 富士雄	乳癌診断のコツと落とし穴	中山書店刊		2004	233

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuda TA	Detection of occult cancer cells in peripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients with curative operation.	<i>Int J Oncol</i>	26	721-730	2005
Nishida K, Mori M, et al.	Global analysis of altered gene expressions during the process of esophageal squamous cell carcinogenesis in the rat: a study combined with a laser microdissection and a cDNA microarray.	<i>Cancer Res</i>	65	401-409	2005
Nagahara H, Mimori K, Mori M. et al. C	linicopathologic and biological significance of kallikrein 6 overexpression in human gastric cancer.	<i>Clin Cancer Res</i>	11	6800-6.	2005
Mimori K, Kataoka A, Ohno S, Mori M. et al.	Identification of molecular markers for metastasis-related genes in primary breast cancer cells.	<i>Clin Exp Metastasis</i>	22	59-67	2005
Iinuma H, Mimori K, Mori M et al.	Usefulness and clinical significance of quantitative real-time RT-PCR to detect isolated tumor cells in the peripheral blood and tumor drainage blood of patients with colorectal cancer.	<i>Int J Oncol.</i>	28	297-306	2006
Haraguchi N, Mimori K, Mori M et al.	Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system.	<i>Stem Cells</i>	24	506-13	2006
Haraguchi N, Inoue H, Tanaka F, et al.	Cancer stem cells in human gastrointestinal cancers.	<i>Hum Cell</i>	19	24-9	2006

Masuda T, Mimori K, et al.	[Occult micrometastasis].	<i>Nippon Rinsho</i>	64	442-9	2006
Mimori K, Kosaka Y, Hirasaki S et al.	Disseminated isolated tumor cells in bone marrow of esophageal cancer cases.	<i>Esophagus</i>			(in press)
三森功士	微量癌細胞検出の臨床的意義	外科	66	497-501	2004