

遵守して研究計画の承認や、説明・同意を行い、試料等提供者の人権とプライバシーを保障しつつ進めた。遺伝子組換え実験についてはその計画書の機関承認を得て、施設の遺伝子組換え実験規程に従って行う。動物実験に関しては、施設の動物実験倫理規定に従って実験を行う。

### C. 研究結果

先行する研究において、局所進行食道扁平上皮がん274症例の治療前生検試料を治療開始時期で107例と167例の独立した2つのセットに分け、遺伝子発現プロファイルを基にした教師無しクラスター解析を行い、5種の内因性サブタイプ (B/7/E, F3/1a/M1, D/5/M2, 2a/I, 3b) を同定した。

検体が少ない時期に命名したサブタイプを統一し、この報告以降は、E, M1, M2, I, 3bとする。

Eは後述するがepithelial-type (上皮型) のE、Mはmesenchymal-type (間質型) のMであり、IはImmunoactive-type (免疫活性化型) からそれぞれ命名した。E, M1, M2は1つの2次元クラスター上で分類できるが、その際、Iと3bはこれら3つのサブタイプに分散する。すなわち、IでありEであるといった細亜分類が可能である。E, M1, M2のうちM2タイプは根治的放射線化学療法 (CRT) での5年生存率が全体で24%であったのに対し、Eタイプの5年生存率は74%であることを示した。両サブタイプは外科的切除や術前化学療法では予後に有意な差は認められなかった。これらの結果を受けて、H26年度には製薬企業と特許を出願した (特願2014-194379)。このクラスター解析で用いた遺伝子は、CRT高感受性Eタイプでは191種、低感受性M2タイプでは121種であった。次世代シークエンサーや定量的RT-PCRによる実用化を目指し、両サブタイプで特異的に発現する転写因子と共発現している遺伝子を相関係数が高い順に上位50種に絞り込み、再びクラスター解析を行った (図1)。

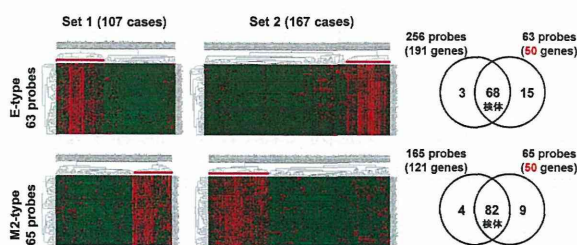


図1. CRT高感受性サブタイプEと低感受性サブタイプM2に特異的転写因子と共発現する上位50遺伝子による再分類

両サブタイプとも、先行研究で用いた遺伝子で分けた検体の96%, 68/71 (Eタイプ)、95%, 82/84 (M2タイプ) が同様に分類できた。一方で、各15, 9例が新たに加わった。新たに分類された両サブタイプの完解率と1年間の無再発率を図2に示した。Eタイプでは各63.0%, 59.3%と高く、M2タイプでは各22.0%, 9.8%と低かった。また、Eタイプの5年生存率は66.0%、M2タイプは22.9%だった (図3)。

CR rate (%)

	Set 1	Set 2	All
Pure E-type	75.0	53.3	63.0
Pure M2-type	16.7	24.1	22.0
Others	63.6	56.5	57.9
All	51.4	45.6	47.2

1-y non R rate (%)

	Set 1	Set 2	All
Pure E-type	75.0	46.7	59.3
Pure M2-type	8.3	10.3	9.8
Others	54.5	34.8	38.6
All	45.7	28.9	33.6

図2. 純E、M2サブタイプの完解率と1年間の無再発率

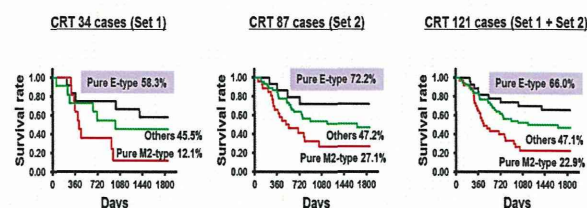


図3. 純E、M2サブタイプの生存曲線と5年生存率

診断法の開発にあたり、生物学的根拠に基づく医療の実現へ向けた分子生物学的研究も平行して行った。上記3つの内因性サブタイプに関して、転写因子ネットワーク解析と併せて各サブタイプ特異的に高発現する遺伝子を選抜し、固有の分子経路を推定したところ、Eタイプでは転写因子SIM2による分化誘導の分子経路が、M2タイプでは転写因子FOX E1による放射線抵抗

性・薬剤抵抗性関連の分子経路がそれぞれ活性化していることが示唆された。また、予後良好なEタイプ以外の症例では、EMTを誘導する転写因子SIX1の分子経路が活性化していることが示された。Eタイプに関しては、SIM2が他の転写因子ARNTと協調してPDPN+悪性基底細胞の自己複製を抑制し、分化を誘導することで薬剤・放射線感受性の表現形質に寄与することがin vitroおよびin vivoの実験で明らかになった。他方、Eタイプ以外の症例で高発現しているSIX1は、EMTを促進すると同時に、一連の幹細胞様基底細胞のマーカーの発現を亢進し、高い造腫瘍性と浸潤能を獲得することが明らかにされた。

#### D. 考察

CRT高感受性Eタイプを治療前に診断する方法を開発することが第一目標である。M1タイプの形質はCRTの感受性と相関しないので、EタイプとM2タイプを区別することが重要である。すなわち、EタイプでもM2タイプでもある症例を除外する必要がある。今回、各50遺伝子に絞り込み、同様の集団を振り分けられることができた。しかし、結果としてCRT高感受性Eタイプの5年生存率が、絞り込む前の74%と比較して6ポイント低下し66%であった。一方、低感受性M2タイプは、24%が22.9%とほぼ同じだった。概ね同様の振り分けが可能であることは示されたが、改良の余地は残った。

生物学的根拠に関して、EタイプではSIM2が他の転写因子ARNTと協調してPDPN+悪性基底細胞の自己複製を抑制し、分化を誘導することで薬剤・放射線感受性の表現形質に寄与することが明らかになった。しかし、CRT低感受性M2タイプやM1タイプに関しては、サブタイプを規定する転写因子と特徴的な分子経路は推定されていたが、CRT抵抗性の表現型に関する詳細な分子機序はこれまでのところ明らかになっていない。今後の課題である。

#### E. 結論

・CRT高感受性Eタイプと低感受性M2タイプを区別するため、各サブタイプで高発現する遺伝子を50種に絞り込み、同様の集団を振り分けられることができた。

・定量的RT-PCRベースの検査のための、さらなる遺伝子の絞り込みは次年度の課題となる。

・生物学的根拠に関して、高感受性Eタイプをほぼ規定する扁平上皮分化誘導活性をもつSIM2の同定、E以外のEMT形質（未分化形質）を規定するSIX1を同定した。

・CRT低感受性M2タイプを規定する候補転写因子FOXE1の機能的証明は次年度の課題となる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Oue N, Anami K, Schetter AJ, Moehler M, Okayama H, Khan MA, Bowman ED, Mueller A, Schad A, Shimomura M, Hinoi T, Aoyagi K, Sasaki H, Okajima M, Ohdan H, Galle PR, Yasui W, Harris CC. High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Int. J. Cancer*, 134: 1926-1934, 2014.
- 2) Sakamoto N., Naito Y., Oue N., Sentani K., Uraoka N., Zarni Oo H., Yanagihara K., Aoyagi K., Sasaki H., Yasui W., MicroRNA-148a is downregulated in gastric cancer, targets MMP7, and indicates tumor invasiveness and poor prognosis. *Cancer Sci.*, 105: 236-243, 2014.
- 3) Maeda R., Ishii G., Neri S., Aoyagi K., Haga H., Sasaki H., Nagai K., Ochiai A., Circulating CD14+CD204+ cells predict postoperative recurrence in non-small-cell lung cancer patients. *J. Thorac. Oncol.*, 9: 179-188, 2014.

- 4) Kojima M., Higuchi Y., Yokota M., Ishii G., Saito N., Aoyagi K., Sasaki H., Ochiai A., Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis. PLoS One, 9(2), e88018, 2014.
- 5) Oue N, Naito Y, Hayashi T, Takigahira M, Kawano-Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Zarni Oo H, Uraoka N, Yanagihara K, Ochiai A, Sasaki H, Yasi W. Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF- $\alpha$  secretion in gastric cancer. Oncogene, 33:3918-3926, 2014.
- 6) Tanabe S., Aoyagi K., Yokozaki H., Sasaki H. Gene expression signatures for identifying diffuse-type gastric cancer associated with epithelial-mesenchymal transition. Int. J. Oncol., 44: 1955-1970, 2014.
- 7) Komatsu M, Sasaki H. DNA methylation is a key factor in understanding differentiation phenotype in esophageal squamous cell carcinoma. Epigenomics, 6: 567-569, 2014.
- 8) Tanabe S., Aoyagi K., Yokozaki H., Sasaki H. Gastric-related markers and their significance in cancer. J. Med. Genomics Biomark., 44: 1955-1970, 2014.
2. 学会発表
- 1) 佐々木博己、三梨桂子、青柳一彦、玉置将司、小島隆嗣、矢野友規、加藤健、山田康秀、大津敦、武藤学、食道がんの内因性サブタイプの同定とオーダーメイド医療、第12回日本臨床腫瘍学会、ワークショップ、7/17-7/19、口演、2014.
- 2) 原田佳織、山崎敏正、飯田緑、藤井聡、青柳一彦、山田康秀、佐々木博己、遺伝子発現データに基づく大腸がんサブタイプ探索～教師なし学習法～、第66回日本工学会、9/9-9/11、口演、2014.
- 3) 千脇史子、坂本裕美、市川仁、青柳一彦、小松崎理絵、濱口哲弥、山田康秀、島田安博、柳原五吉、松崎圭祐、吉田輝彦、佐々木博己、新薬開発推進のためのアジアがん100細胞株樹立およびオミックス解析プロジェクト(未分化型胃がんパネル)、第73回日本癌学会総会、9/25-9/27、ポスター、2014.
- 4) 小松崎理絵、千脇史子、玉置将司、青柳一彦、坂本裕美、渡辺寛、日月裕司、吉田輝彦、佐々木博己、新薬開発推進のためのアジアがん100細胞株樹立およびオミックス解析プロジェクト(食道扁平上皮がんパネル)、第73回日本癌学会総会、9/25-9/27、ポスター、2014.
- 5) 青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、山田康秀、武藤学、佐々木博己、化学放射線療法の感受性が異なる食道がんサブタイプの発見、第73回日本癌学会総会、9/25-9/27、口演、2014.
- 13) 玉置将司、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、武藤学、佐々木博己、食道扁平上皮癌の化学放射線感受性に関連するがん抑制遺伝子SIM2の同定、第73回日本癌学会総会、9/25-9/27、ポスター、2014.
- 14) 小松将之、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、武藤学、佐々木博己、食道がんの化学放射線療法抵抗性サブタイプに特徴的な分子経路の解明、第73回日本癌学会総会、9/25-9/27、ポスター、2014.
- 15) 三梨桂子、武藤学、佐々木博己、治療前生検の発現プロファイリングによる食道扁平上皮癌の内因性サブタイプの同定、第22

回日本消化器関連学会週間、シンポジウム、  
9/25-27、口演、2014.

- 16) 佐伯宣久、小野弘恵、青柳一彦、佐々木博己、柳原五吉、坂本裕美、吉田輝彦、一塩基多型rs2294008のTアレルは転写因子YY1を介して、がん抑制機能を持つPSCA遺伝子の発現を抑制し、胃がん易罹患性の原因となる、第37回日本分子生物学会、11/25-11/27、ポスター、2014.

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

- 1) 発明の名称:扁平上皮がんに対する化学放射線療法の有効性を評価するための方法  
出願番号:特願2014-194379  
出願日:平成26年9月24日  
発明者:佐々木博己、青柳一彦、武藤学  
出願人:独立行政法人国立がん研究センター、国立大学法人京都大学、大塚製薬株式会社  
内容:遺伝子の発現プロファイルから扁平上皮がんの化学放射線療法に感受性、非感受性のサブタイプを治療開始前の検体で予知する方法の発明

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告書（業務項目）

生体試料回収に関する体制整備  
多施設共同研究の実施  
食道癌遺伝子サブタイプ体外診断薬の開発

担当責任者 大橋 真也 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 助教

研究要旨

本研究は、難治性がんである食道がんに対する革新的バイオマーカー開発を目的とした多施設共同臨床研究である。本研究では食道癌患者の治療前内視鏡検査時に、病変部から採取した生検組織からRNAを抽出して遺伝子解析を行い、その遺伝子発現パターンに基づいて食道がんの「サブタイプ分類」を行う。これまでの我々の研究から、食道癌には化学放射線療法が非常に奏功し長期の無再発生存症例を期待できるサブタイプ群が存在することが示唆されているが、今回の臨床研究ではそれらを多施設の症例で検討することにより、「サブタイプ分類」の体外診断薬としての臨床性能を評価する。本研究の進捗により、今後、食道がんの治療法選択に大きく貢献することが期待される。本事業計画の1年目にあたる今年度においては、臨床研究を遂行するための体制整備の確立が急務であったが、その体制整備は計画通り遂行することができた。

A. 研究目的

本研究は、食道癌患者に対する革新的バイオマーカーの開発を目的とする。患者の食道がん組織を遺伝子発現パターンに基づきサブタイプ分類し、外科治療や放射線化学療法などの治療効果との相関性を検討し、根治性の高い個別化医療の実現を目指す。

B. 研究方法

本研究は、10施設による多施設共同の臨床試験として行う。前治療歴のない新規食道癌症例で、外科手術または放射線化学療法を施行予定の患者の病変部から2か所生検を行う。生検した組織からRNAを抽出し、我々がこれまでに行った「食道癌に対する化学放射線療法感受性に

関連する選抜遺伝子（5-10遺伝子）」の発現パターンに基づいて「サブタイプ分類」を行う。サブタイプと治療効果の相関性について検討し、「サブタイプ分類」の体外診断薬としての臨床性能を評価する。

（倫理面への配慮）

作成した実施計画書に基づき各施設で審査委員会の承認（各研究機関の長が承認する）が得られた施設からしか患者登録を行わない。全て患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。

## C. 研究結果

実施計画書を作成し、2014年10月31日に、本研究の共同研究を遂行する各施設の代表者が集まり班会議を行った。2015年1月15日に、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会で本臨床を施行するための倫理的遵守事項の審査を受け承認された（承認番号G696）。検体の採取、回収、及び本研究のマネジメントを行う人員確保など、実施体制の整備を行い京都大学医学部附属病院では2015年3月より登録を開始した。

## D. 考察

本臨床研究を遂行するための京都大学での体制整備は1年目の現時点で完遂できた。現在、共同研究を行う各施設での倫理委員会の承認手続きをすすめており、承認が得られ次第、随時患者登録を開始する予定である。1年6か月の登録期間に300例の登録をめざしている。

## E. 結論

本臨床研究を実施するための体制整備は1年目の現時点で予定通り遂行できており、次年度から精力的な症例登録の実施が可能である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Hiroi Kasai, Takahiro Kasai, Shin-ichi Miyamoto, Akira Shimizu, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma. PLOS ONE 9(8): e103126, 2014
- 2) Yoshiyuki Yukawa, Shinya Ohashi, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Tsunehiro Oyama, Toshihiro Kawamoto, Tsutomu Chiba,

Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. Am J Cancer Res 4(3): 279-84, 2014

### 2. 学会発表

- 1) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Hiroshi Nakagawa, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Induction of Aldehyde Dehydrogenase-2 (Aldh-2) expression in esophageal epithelial cells suppresses the acetaldehyde-mediated DNA damage. Poster Session. Digestive Disease Week (DDW) and the 115<sup>th</sup> annual meeting of the American Gastroenterological Association (AGA), Chicago, IL, USA, May 3-6, 2014
- 2) Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Manabu Muto, Koji Kawakami. Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide against 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma in vitro. Poster Session. Digestive Disease Week (DDW) and the 115<sup>th</sup> annual meeting of the American Gastroenterological Association (AGA), Chicago, IL, USA, May 3-6, 2014
- 3) 菊池 理、大橋 真也、堀部 智久、河野 雅之、武藤 学、川上 浩司. EGFR-lytic hybrid peptide の食道扁平上皮癌に対する in vitro での有効性と安全性. 第73回日本癌学会学術集会 P16-10 新規治療法 (抗体・ウイルス・ペプチド) P-3364. パシフィコ横浜 (2014年9月27日)
- 4) 大橋真也、天沼裕介、鶴巻美穂子、中井由起恵、菊池理、宮本心一、千葉勉、松田知成、武藤学：食道上皮におけるALDH2発現

誘導がアセトアルデヒドに起因する食道  
上皮傷害を制御する：(ポスター発表)：第  
68回日本食道学会学術集会、東京、7月3-4  
日、2014

- 5) 菊池理、大橋真也、中井由起恵、天沼裕介、  
江副康正、宮本心一、武藤学：DPDの高発  
現を伴った5-FU耐性食道扁平上皮癌細胞  
株の樹立：(ポスター発表)：第68回日本食  
道学会学術集会、東京、7月3-4日、2014
- 6) 青山育雄、武藤学、鶴巻美穂子、中井由起  
恵、江副康正、森田周子、堀松高博、大橋  
真也、横山顕礼、宮本心一：呼気を利用し  
た食道癌のリスク判別法の開発：(ポスタ  
ー発表)：第68回日本食道学会学術集会、  
東京、7月3-4日、2014

#### G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告書（業務項目）

①多施設共同研究の実施

②食道癌放射線治療感受性に関する研究

- ①②担当責任者 西村 恭昌 近畿大学医学部 放射線腫瘍学部門 教授  
①担当責任者 猶本 良夫 川崎医科大学医学部 総合外科学 教授  
①担当責任者 石原 立 大阪府立成人病センター 消化管内科 部長  
①担当責任者 磯本 一 長崎大学病院 光学医療診療部 准教授  
①担当責任者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長  
①担当責任者 堅田 親利 北里大学医学部 消化器内科学 講師  
①担当責任者 細川 歩 富山大学附属病院 第三内科 講師  
①担当責任者 三梨（加瀬） 桂子 千葉県がんセンター 臨床試験推進部 主任医長  
①担当責任者 土山 寿志 石川県立中央病院 消化器内科 診療部長  
②担当責任者 坂中 克行 京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学 助教

研究要旨

本研究では、難治性がんである食道がんに対する革新的バイオマーカー開発を目的として、食道がん患者の治療前内視鏡検査時に、病変部から採取した生検組織からRNAを抽出して遺伝子発現解析を行い、その遺伝子発現パターンに基づいて食道がんの「サブタイプ分類」の検証を多施設共同研究として実施する。参加施設は10施設で、300例の登録を目標とする。また、これまでの我々の研究から、化学放射線療法が奏効し長期の無再発生存症例を期待できるサブタイプ群を同定しており、今回の試験においても、治療成績との相関を検討する。本研究成果により、食道がんの初回治療法選択時により効果の期待出来る治療が選択できる可能性があり、食道がんの予後向上に大きく貢献することが期待できる。本研究計画の1年目にあたる今年度においては、臨床研究を遂行するための体制整備の確立が急務であったが、その体制整備は計画通り遂行することができた。

A. 研究目的

厚生労働省が掲げる「癌患者の5年生存率を20%向上させる」目標の実現には、最適な治療を初期治療から実施する必要があるが、一部の分子標的薬剤を除けば、どの患者にどの治療が最適かを個別に見極めることはできていない。本研究は、治療前に内視鏡下生検した食道がん

組織の遺伝子発現をプロファイリングし、その結果に基づき食道癌のサブタイプ分類を行うことを主たる目的とともに、サブタイプ分類した患者群の、化学放射線療法、外科治療に対する治療効果を検討し、より根治性の高い個別化医療を実現するための革新的バイオマーカー開発を目指す。



## B. 研究方法

本試験は、新規に食道がんと診断された患者の治療前内視鏡下生検組織（腫瘍組織）を用いて、multiplex RT-PCRやカスタムDNAチップ等により治療感受性サブタイプを同定し、ガイドラインに従った治療、または患者が希望して受けた治療の効果を多施設において検証する前向きコホート研究である。なお本試験は、サブタイプ分類の再現性と治療効果の相関をみるのが目的であり、治療感受性サブタイプによる治療法の振り分けなどの治療介入は行わない。

### 【対象患者および目標症例数】

前治療歴のない新規食道癌症例300例。

設定根拠：厚生労働省による「RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標案」では「原則として2施設以上で150以上の検体を用いた臨床試験成績を提示すること」と記載されている。本試験に参加する全医療機関の年間食道癌手術、放射線治療(RT)またはCRT施行症例数は年間約400例程度で、このうち約50%から同意が取得できると見込まれる。また、本研究では、最終的に遺伝子発現プロファイルによるサブタイプ分類と治療効果の相関を検討するために、臨床病期や治療内容によらず適格基準を満たす初回治療例全例から検体を収集する。そのなかで、先行研究で明らかにされたサブタイプ分類とCRTの治療効果が評価できるよう、CRT施行例(RT施行例含む)を150例程度登録することが望ましい。全登録例の約半数がCRT施行例(RT施行例含む)と想定すると登録期間を1年6ヶ月とし期間内に300例の登録を目標とする。なお登録期間である1年6ヶ月以内に予定症例数に達した場合は、期間内であっても登録を終了とする。

### 【選択基準】

- 1) 食道癌と新規に診断され、根治的に外科的手術、RTまたはCRTを施行する予定の患者。(扁平上皮癌以外の組織型(腺癌、小細胞

癌など)であることが判明している症例や、明らかに内視鏡的治療になると判断される症例は含めない。)

- 2) 同意取得時の年齢が20歳以上である。
- 3) 試験参加について、被験者本人から文書による同意が得られている。

### 【除外基準】

- 1) 全身化学療法治療歴のある患者
- 2) 胸部・縦隔への放射線治療歴のある患者
- 3) HBs抗原陽性もしくはHCV抗体陽性の患者
- 4) 抗血小板剤や抗凝固剤内服中で安全に生検ができない患者(抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインを元に判断する)
- 5) 病変のサイズが小さく、生検を行うことにより病変が縮小し、治療へ影響を及ぼす可能性があると思われ担当医が判断する患者
- 6) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある女性
- 7) その他、担当医が本研究の対象として不適当と判断した患者

### 【観察項目】

- (1) 患者背景  
登録時：年齢、性別、Performance Status(ECOG)、原発部位、組織型、転移の有無とその部位、TNM分類(ただし、Tは食道癌取扱い規約第10版、NとMはTNM分類第7版に従う)  
初回治療開始1年後：初回治療内容、初回治療レジメン
- (2) 遺伝子発現プロファイルに基づくサブタイプ  
内視鏡下生検組織から採取したRNAを用いて、multiplex RT-PCRやカスタムDNAチップ等の検査法によりサブタイプ分類を行う。
- (3) 後治療  
初回治療後に施行された治療を後治療として追跡調査票に記入する。

#### (4) 転帰

初回治療開始1年後の転帰を確認し、上部消化管内視鏡検査、CT検査により遺残・再発の有無を判定する。

#### (倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者は「疫学研究に関する倫理指針(平成25年4月1日一部改正)」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年2月8日全部改正)」「世界医師会ヘルシンキ宣言(2013年フォルタレザ改正)」「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(平成22年9月17日改正)」に従って本登録を実施し、被験者の人権保護に努める。

#### C. 研究結果

平成26年10月31日に、本研究の共同研究を遂行する各施設の代表者が集まり、試験内容について討議する班会議を行った。研究計画書「生体試料からの遺伝子発現プロファイルを用いた食道がんサブタイプ分類と治療効果との関連に関する臨床評価試験」の最終版は、全参加施設およびデータセンターによるレビューを行い、平成26年12月17日に京都大学医学部附属病院医の倫理委員会に新たに提出した。平成27年1月15日に、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会では本臨床を施行するための倫理的遵守事項の審査を受け承認された(承認番号G696)。検体の採取、回収、及び本研究のマネージメントを行う人員確保など、実施体制の整備を行い京都大学医学部附属病院では2015年3月より登録を開始した。

#### D. 考察

食道がんにおける遺伝子発現解析によるサブタイプ分類を検証する多施設共同試験の実施体制を整備し、試験開始をすることができた。

1年半で300例の症例登録を目標としているため、今後、参加全施設での倫理委員会承認を目指すとともに、症例集積を加速させる必要がある。

#### E. 結論

本研究では、内視鏡下に生検した食道がん組織の遺伝子発現をプロファイリングし、その結果に基づき食道癌のサブタイプ分類を行う多施設共同研究を開始することができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Katada C, Muto M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Sakuramoto S, Yamashita K, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Koizumi W. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2014 Jul;27(5):457-62.
- 2) Yoko Mashimo, Yasumasa Ezo, Kosuke Ueda, Yoshinao Ozaki, Yusuke Amanuma, Ikuo Aoyama, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tomonori Yano, Koji Higashino, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Salvage photodynamic therapy is an effective and safe treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Therapy (JCT)*. 5(7):647-656. 2014.
- 3) Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the

- esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus 12:1-30, 2015
- 4) Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, Yasuda T, Nishimura Y. Clinical results of definitive-dose (50 Gy/25 fractions) preoperative chemo-radiotherapy for unresectable esophageal cancer. Int J Clin Oncol (e-Pub 2014)
  - 5) Tomoki Yamatsuji, Yasuhiro Fujiwara, Hideo Matsumoto, Shinji Hato, Tsutomu Namikawa, Kazuhiro Hanazaki, Munenori Takaoka, Jiro Hayashi, Kaori Shigemitsu, Kazuhiro Yoshida, Atsushi Urakami, Futoshi Uno, Masahiko Nishizaki, Shunsuke Kagawa, Motoki Ninomiya, Toshiyoshi Fujiwara, Toshihiro Hirai, Masafumi Nakamura, Minoru Haisa, Yoshio Naomoto. Feasibility of oral administration of S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 4-week S-1 administration followed by 2-week rest vs. 2-week administration followed by 1-week rest. MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY. 2015
  - 6) Hiroyuki Kuwano, Yasumasa Nishimura , Tsuneo Oyama, Hiroyuki Kato, Yuko Kitagawa, Motoyasu Kusano, Hideo Shimada, Hiroya Takiuchi, Yasushi Toh, Yuichiro Doki, Yoshio Naomoto, Hisahiro Matsubara, Tatsuya Miyazaki, Manabu Muto, Akio Yanagisawa. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus. 2014
  - 7) Kaori Shigemitsu, Naomasa Ishida, Yoko Hirabayashi, Munenori Takaoka, Jiro Hayashi, Takuya Fukazawa, Kazuhiro Yoshida, Atsushi Urakami, Tomoki Yamatsuji, Kazutaka Nakashima, Ichiro Morita, Minoru Haisa, Yoshio Naomoto. A case report of isolated presacral squamous cell carcinoma developed four years after gastrectomy. Kawasaki Medical Journal. 2014
  - 8) Nagai K, Ishihara R, Ishiguro S, Ohta T, Kanzaki H, Yamashina T, Aoi K, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Tomita Y, Matsunaga T. Endoscopic optical diagnosis provides high diagnostic accuracy of esophageal squamous cell carcinoma. BMC Gastroenterol. 2014
  - 9) Ishihara R, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H. Endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's esophageal cancer in the Japanese state and perspective. Ann Transl Med. 2014
  - 10) Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, Kasai Y, Hosoi T, Nakao K, Eguchi S, Yamamoto M, Yamato M, Okano T. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. World J Gastroenterol. 2014 Nov 7;20(41):15098-109. 2014
  - 11) Tomonori Yano, Ken Hatogai, Hiroyuki Morimoto, Yusuke Yoda, Kazuhiro Kaneko. Photodynamic therapy for esophageal cancer. Ann Transl Med. 2014
  - 12) Katada N, Yamashita K, Katada C, Moriya H, Hosoda K, Mieno H, Higuchi K, Komori S, Ishiyama H, Hayakawa K, Sugawara M, Tanabe S, Koizumi W, Kikuchi S, Watanabe M. Neoadjuvant chemotherapy using concurrent Docetaxel/CDDP/5-FU (DCF) in esophageal squamous cell carcinoma and its short-term prognosis. Esophagus. 11(3): 173-181, 2014

- 13) Higuchi K, Komori S, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishiyama H, Sasaki T, Ishido K, Katada N, Hayakawa K, Koizumi W. Definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase II trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 89(4): 872-879, 2014
- 14) Sugawara M, Katada C, Komatsu T, Takahashi K, Azuma M, Higuchi K, Koizumi W, Atsuda K. Association between pharmacokinetic variables and neutropenia after treatment with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2014 in press
- 15) 高岡 宗徳、繁光 薫、山辻 知樹、落合 陽子、花崎 元彦、片山 浩、山根 弘路、猶本 良夫. 食道癌術後合併症に伴う血小板減少症に対し、ステロイド投与が奏効した症例. *ICUとCCU.* 2014
- 16) 門田智裕, 矢野友規, 小島隆嗣, 小野澤正勝, 宮本英明, 鳩貝健, 森本浩之, 大瀬良省三, 小田柿智之, 大野康寛, 池松弘朗, 金子和弘. 表面型表層拡大型食道癌の診断と治療戦略【表面型表層拡大型食道癌の治療成績 CRTの立場から. *胃と腸.* 49:1206-1216, 2014
- 17) 矢野友規. 【食道内視鏡治療の最前線】狭窄に対する内視鏡治療:食道ステント. *医学のあゆみ.* 250:910-914, 2014
- 18) 吉田 啓紀, 細川 歩, 中田 直克, 鈴木庸弘, 南條 宗八, 植田 亮, 金 辰彦, 三原 弘, 安藤 孝将, 藤浪 斗, 梶浦 新也, 西川 潤, 小川 浩平, 杉山 敏郎. DCF療法が奏効し根治的放射線療法で完全奏効が得られた進行食道がんの1例. *腫瘍内科,* 13: 669-673, 2014
2. 学会発表
  - 1) Nishimura Y, Jingu K, Itasaka S, Negoro Y, Murakami Y, Karasawa K, Kawaguchi G, Isohashi F, Kobayashi M, Itoh Y, Ariga T. Clinical outcome of radiation therapy for esophageal cancer between 2004 and 2008: second survey. (Poster) the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA Sept 14-17, 2014
  - 2) Ishikawa K, Tatebe H, Matsuura T, Tachibana I, Yokokawa M, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishimura Y. Clinical results of definitive chemoradiation therapy for T4 esophageal cancer. (Poster) the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA Sept 14-17, 2014
  - 3) Isomoto H, Yamaguchi N, Fukuda H, Nakao K, Kobayashi K, Kanetaka K, Eguchi S, Kanai N, Ohki T, Yamato M, and Okano T. Prevention of post-ESD stricture by steroid administration and endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets. *International Digestive Endoscopy Network 2014*, Seoul. May-14 2014
  - 4) Tomonori Yano, Ken Hatogai, Takashi Kojima, Yusuke Yoda, Hiroyuki Morimoto, Kazuhiro Kaneko. Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, 口演The 34th American Society for Laser Medicine & Surgery Annual Conference. April 4rd-6th 2014
  - 5) Yokota T, Serizawa M, Hosokawa A, Kusafuka K, Mori K, Sugiyama T, Tsubosa Y, Koh Y. Molecular profiling of

- resected esophageal cancer and its correlation with clinical (ポスター) American Society of Clinical Oncology, Chicago 2014
- 6) 矢野 友規、武藤 学、食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法の第35回日本レーザー医学会総会 シンポジウム II 消化器領域レーザー S2-1 京王プラザホテル 第1会場 (2014年11月29日)
  - 7) 三梨 桂子、武藤 学、佐々木 博己。治療前生検の発現プロファイリングによる食道扁平上皮癌の内因性サブタイプの同定。第56回日本消化器病学会大会 (JDDW2014) シンポジウム 20 消S20-2 神戸国際会議場 国際会議室 第13会場 (2014年10月26日)
  - 8) 青柳 一彦、三梨 桂子、小島 隆嗣、矢野 友規、玉置 将司、小松崎 理絵、千脇 史子、大津敦、吉田 輝彦、山田 康秀、武藤 学、佐々木 博己。化学放射線療法の感受性が異なる食道がんサブタイプの発見。第73回日本癌学会学術集会 J14-2 食道がんJ-1011 パシフィコ横浜 (2014年9月25日)
  - 9) 小松将之、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、武藤学、佐々木博己。食道がんの化学放射線療法抵抗性サブタイプに特徴的な分子経路の解明。ポスター発表 第73回日本癌学会総会 パシフィコ横浜 (2014年9月)
  - 10) 玉置将司、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、武藤学、佐々木博己。食道扁平上皮癌の化学放射線感受性に関連するがん抑制遺伝子SIM2の同定。ポスター発表 第73回日本癌学会総会 パシフィコ横浜 (2014年9月)
  - 11) 佐々木博己、三梨桂子、青柳一彦、玉置将司、小島隆嗣、矢野友規、加藤健、山田康秀、大津敦、武藤学。食道がんの内因性サブタイプの同定とオーダーメイド医療。第12回日本臨床腫瘍学会、ワークショップ (2014年7月)
  - 12) 山辻知樹、石田尚正、平林葉子、高岡宗徳、深澤拓也、林次郎、繁光薫、吉田和弘、浦上淳、中島一毅、森田一郎、羽井佐実、末廣満彦、河本博文、猶本良夫。食道癌術後再建胃管癌症例の検討 (ポスター) 第87回日本胃癌学会総会 (2015年3月6日)
  - 13) 山辻知樹、谷口美季、磯田竜太郎、石田尚正、平林葉子、高岡宗徳、深澤拓也、林次郎、繁光薫、浦上淳、吉田和弘、中島一毅、森田一郎、羽井佐実、猶本良夫。超音波内視鏡下針生検にて診断し得た食道神経鞘腫の2切除例 (ポスター) 第76回日本臨床外科学会総会 (2014年11月20日)
  - 14) 繁光薫、磯田竜太郎、石田尚正、平林葉子、高岡宗徳、深澤拓也、林次郎、吉田和弘、浦上淳、中島一毅、山辻知樹、羽井佐実、森田一郎、猶本良夫。待機的食道胃管吻合の効用と工夫 (口頭) 第76回日本臨床外科学会総会 (2014年11月20日)
  - 15) 山辻知樹、磯田竜太郎、石田尚正、平林葉子、高岡宗徳、深澤拓也、林次郎、繁光薫、吉田和弘、浦上淳、中島一毅、森田一郎、羽井佐実、白川靖博、猶本良夫。食道癌転移診断におけるPET-CT偽陽性症例の検討 (ポスター) 第52回日本癌治療学会学術集会 (2014年8月28日)
  - 16) 山辻知樹、石田尚正、高岡宗徳、林次郎、繁光薫、浦上淳、吉田和弘、白川靖博、羽井佐実、猶本良夫。パラチノースを糖質源とした経腸栄養剤MHN-01/02を用いた食道癌周術期栄養管理 (口頭) 第69回日本消化器外科学会総会 (2014年7月18日)

- 17) 繁光薫, 石田尚正, 高岡宗徳, 林次郎, 吉田和弘, 浦上淳, 山辻知樹, 羽井佐実, 猶本良夫. 後縦隔経路再建胃管に発生した胃管癌に対する低侵襲手術術式における工夫 (口頭) 第69回日本消化器外科学会総会 (2014年7月16日)
- 18) 山辻知樹, 石田尚正, 高岡宗徳, 繁光薫, 羽井佐実, 猶本良夫. 食道癌術後リンパ節再発に対する強度変調放射線治療IMRTとサルベージリンパ節郭清術 (ポスター) 第68回日本食道学会学術集会 (2014年7月4日)
- 19) 高岡宗徳, 吉田和弘, 石田尚正, 平林葉子, 林次郎, 繁光薫, 浦上淳, 山辻知樹, 羽井佐実, 猶本良夫. 大腸癌術前に偶然発見され、同時切除した頸胸境界部食道神経鞘腫の1例 (ポスター) 第68回日本食道学会学術集会 (2014年7月3日)
- 20) 羽井佐実, 酒井亮, 光岡晋太郎, 高岡宗徳, 繁光薫, 林次郎, 浦上淳, 吉田和弘, 山辻知樹, 猶本良夫. 一般総合病院での食道癌手術治療についての考察 (ポスター) 第68回日本食道学会学術集会 (2014年7月3日)
- 21) 繁光薫, 高岡宗徳, 山辻知樹, 羽井佐実, 猶本良夫. 胸三角皮弁を用いて修復を行った食道癌術後食道胃管吻合部気管瘻の1例 (ポスター) 第68回日本食道学会学術集会 (2014年7月3日)
- 22) 山辻知樹, 磯田竜太郎, 石田尚正, 平林葉子, 高岡宗徳, 深澤拓也, 林次郎, 繁光薫, 吉田和弘, 浦上淳, 中島一毅, 森田一郎, 羽井佐実, 猶本良夫. 食道癌肉腫の2切除例 (口頭) 第57回関西胸部外科学会学術集会 (2014年6月20日)
- 23) 繁光薫, 高岡宗徳, 山辻知樹, 中島一毅, 羽井佐実, 猶本良夫. 左側臥位胸腔鏡下食道切除における胸管温存の手技 (要望ビデオセッション) 第57回関西胸部外科学会学術集会 (2014年6月19日)
- 24) 羽井佐実, 石田尚正, 平林葉子, 高岡宗徳, 林次郎, 深澤拓也, 繁光薫, 浦上淳, 吉田和弘, 山辻知樹, 中島一毅, 森田一郎, 酒井亮, 光岡晋太郎, 猶本良夫. 早期胃癌食道癌同時性重複癌の手術戦略 (ポスター) 第114回日本外科学会定期学術集会 (2014年4月5日)
- 25) 山辻知樹, 磯田竜太郎, 田村卓也, 石田尚正, 平林葉子, 高岡宗徳, 深澤拓也, 林次郎, 繁光薫, 浦上淳, 吉田和弘, 中島一毅, 森田一郎, 羽井佐実, 猶本良夫. 免疫調整流動食MHN-02を用いた食道癌周術期栄養管理 (ポスター) 第114回日本外科学会定期学術集会 (2014年4月4日)
- 26) 山本 幸子, 矢野 雅彦, 石原 立. 化学放射線療法を用いた食道がん治療の新展開 StageI食道癌に対する根治的放射線療法の効果 手術との比較検討. 神戸国際会議場 (2014年10月)
- 27) 堅田親利, 小森承子, 片田夏也. ケモセレクションに基づいた個別化医療の臨床試験 - CROC試験 - パネルディスカッション 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会 (2014年12月11日)
- 28) 堅田親利, 小森承子, 片田夏也. Organ preservation strategyとしての導入化学療法後の化学放射線療法の実施可能性. JDDW2014「化学放射線療法を用いた食道がん治療の新展開」シンポジウム JDDW2014, 神戸国際会議場 (2014年10月26日)
- 29) 中西宏佳, 太田亮介, 大村仁志, 竹田康人, 辻国広, 富永桂, 吉田尚弘, 松永和大, 辻重継, 竹村健一, 山田真也, 岡田俊英, 土山寿志. 80歳以上の超高齢者に対する食道扁平上皮癌ESDの治療成績と予後の検討. 第100回日本消化器内視鏡学会北陸地方会 (2014年11月)
- 30) 竹村健一, 太田亮介, 大村仁志, 竹田康人, 中西宏佳, 辻国広, 富永桂, 吉田尚弘, 松

永和大, 辻重継, 山田真也, 岡田俊英, 土山寿志. 悪性食道狭窄に対するステント留置の成績. 第103回日本消化器内視鏡学会北陸地方会 (2014年6月)

- 31) 太田亮介, 朝日向良朗, 土山寿志. 食道・胃ESDにおける静脈麻酔の術中および術後合併症の検討. 第87回日本消化器内視鏡学会総会 (2014年5月)
- 32) 竹村健一, 太田亮介, 竹田康人, 中西宏佳, 辻国広, 富永桂, 吉田尚弘, 辻重継, 山田真也, 土山寿志. 当科における食道癌悪性狭窄に対するステント留置の成績. 第15回北陸食道疾患懇話会 (2014年4月)
- 33) 竹村健一, 山田真也, 土山寿志. 病変部位別にみた食道ESD術後狭窄についての検討. 第100回日本消化器病学会総会 (2014年4月)

#### G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### Ⅲ. 学会等発表実績



様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「難治性食道がんの治療方針決定に資する技術開発に関する研究」

機関名 国立大学法人 京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide against 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma in vitro. (Poster)	Osamu Kikuchi, <u>Shinya Ohashi</u> , Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, <u>Manabu Muto</u> , Koji Kawakami.	Digestive Disease Week2014 (DDW2014)	2014年5月	国外
Induction of aldehyde dehydrogenase-2 (Aldh-2) expression in esophageal epithelial cells suppresses the acetaldehyde-mediated DNA damage. (Poster)	Yusuke Amanuma, <u>Shinya Ohashi</u> , Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba1, Hiroshi Nakagawa, Tomonari Matsuda, <u>Manabu Muto</u> .	Digestive Disease Week2014 (DDW2014)	2014年5月	国外
In Vivo Endocytoscopy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma Multicenter Prospective Trial. (Poster)	Kenichi Goda, Shuko Morita, Kazuhiro Kaneko, Mitsuru Kaise, Mototsugu Kato, Haruhiro Inoue, Shinya Kodashima, Yasumasa Niwa, Ryoji Miyahara, Junko Aida, Yukihiko Nakanishi, Kaiyo Takubo, Yasuo Ohkura, Masahiro Ikegami, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Kenichi Yoshimura, <u>Manabu Muto</u> .	Digestive Disease Week2014 (DDW2014)	2014年5月	国外
食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法（口演）	矢野 友規、 <u>武藤 学</u>	第35回日本レーザー医学会総会	2014年11月	国内
治療前生検の発現プロファイリングによる食道扁平上皮癌の内因性サブタイプの同定（口演）	三梨 桂子、 <u>武藤 学</u> 、佐々木 博己	第56回日本消化器病学会大会（JDDW2014）	2014年10月	国内
EGFR-lytic hybrid peptide の食道扁平上皮癌に対する in vitro での有効性と安全性（ポスター）	菊池 理、 <u>大橋 真也</u> 、堀部 智久、河野 雅之、 <u>武藤 学</u> 、川上 浩司	第73回日本癌学会学術集会	2014年9月	国内
化学放射線療法の感受性が異なる食道がんサブタイプの発見（口演）	青柳 一彦、三梨 桂子、小島 隆嗣、矢野 友規、玉置 将司、小松崎 理絵、千脇 史子、大津敦、吉田 輝彦、山田 康秀、 <u>武藤 学</u> 、佐々木 博己	第73回日本癌学会学術集会	2014年9月	国内
食道がんの化学放射線療法抵抗性サブタイプに特徴的な分子経路の解明（ポスター）	小松将之、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、 <u>武藤学</u> 、佐々木博己	第73回日本癌学会学術集会	2014年9月	国内
食道扁平上皮癌の化学放射線感受性に関連するがん抑制遺伝子SIM2の同定（ポスター）	玉置将司、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、 <u>武藤学</u> 、佐々木博己	第73回日本癌学会学術集会	2014年9月	国内
食道がんの内因性サブタイプの同定とオーダーメイド医療（口演）	佐々木博己、三梨桂子、青柳一彦、玉置将司、小島隆嗣、矢野友規、加藤健、山田康秀、大津敦、 <u>武藤学</u>	第12回日本臨床腫瘍学会	2014年7月	国内
呼吸を利用した食道癌のリスク判別法の開発（ポスター）	青山 育雄、鶴巻美穂子、中井由起恵、天沼 祐介、菊池 理、 <u>大橋 真也</u> 、横山 顕礼、森田 周子、 <u>武藤 学</u>	第68回日本食道学会学術集会	2014年7月	国内
食道上皮におけるALDH2発現誘導アセトアルデヒドに起因する食道上皮傷害を制御する（ポスター）	<u>大橋 真也</u> 、天沼 祐介、鶴巻美穂子、中井由起恵、菊池 理、宮本 心一、千葉 勉、松田 知成、 <u>武藤 学</u>	第68回日本食道学会学術集会	2014年7月	国内
DPDの高発現を伴った5-FU耐性食道扁平上皮上皮癌細胞株の樹立（口演）	菊池 理、 <u>大橋 真也</u> 、中井由起恵、天沼 祐介、江副 康正、宮本 心一、 <u>武藤 学</u>	第68回日本食道学会学術集会	2014年7月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma.	Katada C, <u>Muto M</u> , Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Sakuramoto S, Yamashita K, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Koizumi W.	Dis Esophagus	2014年	国外
Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion.	Yoshiyuki Yukawa, <u>Shinya Ohashi</u> , Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Shin'ichi Miyamoto, Tsunehiro Oyama, Toshihiro Kawamoto, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda, <u>Manabu Muto</u> .	Am J Cancer Res	2014年	国外
Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma.	<u>Shinya Ohashi</u> , Osamu Kikuchi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Daisuke Kuriyama, Hiroi Kasai, Takahiro Horimatsu, Shin'ichi Miyamoto, Akira Shimizu, Tsutomu Chiba, <u>Manabu Muto</u> .	PLOS ONE	2014年	国外
Salvage photodynamic therapy is an effective and safe treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, Kosuke Ueda, Yoshinao Ozaki, Yusuke Amanuma, Ikuo Aoyama, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tomonori Yano, Koji Higashino, Tsutomu Chiba, <u>Manabu Muto</u> .	Journal of Cancer Therapy (JCT)	2014年	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「難治性食道がんの治療方針決定に資する技術開発に関する研究」

機関名 独立行政法人 国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, 口演	Tomonori Yang, Ken Hatogai, Takashi Kojima, Yusuke Yoda, Hiroyuki Morimoto, Kazuhiro Kaneko	The 34th American Society for Laser Medicine & Surgery Annual Conference	2014年4月	国外
食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法、口演	矢野友規、武藤学	第35回日本レーザー医学学会総会	2014年11月	国内
一塩基多型rs2294008のTアレルは転写因子YY1を介して、がん抑制機能を持つPSCA遺伝子の発現を抑制し、胃がん易罹患性の原因となる ポスター発表	佐伯宣久、小野弘恵、青柳一彦、佐々木博己、柳原五吉、坂本裕美、吉田輝彦	第37回日本分子生物学会	2014年11月	国内
治療前生検の発現プロファイリングによる食道扁平上皮癌の内因性サブタイプの同定 口頭発表	三梨桂子、武藤学、佐々木博己	第22回日本消化器関連学会週間	2014年9月	国内
食道扁平上皮癌の化学放射線感受性に関連するがん抑制遺伝子SIM2の同定 ポスター発表	玉置将司、青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、武藤学、佐々木博己	第73回日本癌学会総会	2014年9月	国内
化学放射線療法の感受性が異なる食道がんサブタイプの発見 口頭発表	青柳一彦、三梨桂子、小島隆嗣、矢野友規、玉置将司、小松崎理絵、千脇史子、大津敦、吉田輝彦、山田康秀、武藤学、佐々木博己	第73回日本癌学会総会	2014年9月	国内
新薬開発推進のためのアジアがん100細胞株樹立およびオミックス解析プロジェクト（食道扁平上皮がんパネル） ポスター発表	小松崎理絵、千脇史子、玉置将司、青柳一彦、坂本裕美、渡辺寛、日月裕司、吉田輝彦、佐々木博己	第73回日本癌学会総会	2014年9月	国内
新薬開発推進のためのアジアがん100細胞株樹立およびオミックス解析プロジェクト（未分化型胃がんパネル） ポスター発表	千脇史子、坂本裕美、市川仁、青柳一彦、小松崎理絵、濱口哲弥、山田康秀、島田安博、柳原五吉、松崎圭祐、吉田輝彦、佐々木博己	第73回日本癌学会総会	2014年9月	国内
遺伝子発現データに基づく大腸がんサブタイプ探索～教師なし学習法～ 口頭発表	原田佳織、山崎敏正、飯田緑、藤井聡、青柳一彦、山田康秀、佐々木博己	第66回日本工学会	2014年9月	国内
食道がんの内因性サブタイプの同定とオーダーメイド医療 口頭発表	佐々木博己、三梨桂子、青柳一彦、玉置将司、小島隆嗣、矢野友規、加藤健、山田康秀、大津敦、武藤学	第12回日本臨床腫瘍学会	2014年7月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
MicroRNA-148a is downregulated in gastric cancer, targets MMP7, and indicates tumor invasiveness and poor prognosis.	Sakamoto N., Naito Y., Oue N., Sentani K., Uraoka N., Zarni Oo H., Yanagihara K., Aoyagi K., <u>Sasaki H.</u> , Yasui W.	Cancer Sci.	2014年	国外
Circulating CD14+CD204+ cells predict postoperative recurrence in non-small-cell lung cancer patients.	Maeda R., Ishii G., Neri S., Aoyagi K., Haga H., <u>Sasaki H.</u> , Nagai K., Ochiai A.	J. Thorac. Oncol.	2014年	国外
Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis.	Kojima M., Higuchi Y., Yokota M., Ishii G., Saito N., Aoyagi K., <u>Sasaki H.</u> , Ochiai A.	PLoS One	2014年	国外
High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer.	Oue N, Anami K, Schetter AJ, Moehler M, Okayama H, Khan MA, Bowman ED, Mueller A, Schad A, Shimomura M, Hinoi T, Aoyagi K, <u>Sasaki H.</u> , Okajima M, Ohdan H, Galle PR, Yasui W, Harris CC.	Int. J. Cancer	2014年	国外
Gene expression signatures for identifying diffuse-type gastric cancer associated with epithelial-mesenchymal transition.	Tanabe S., Aoyagi K., Yokozaki H., <u>Sasaki H.</u>	Int. J. Oncol.	2014年	国外
Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF- $\alpha$ secretion in gastric cancer.	Oue N, Naito Y, Hayashi T, Takigahira M, Kawano-Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Zarni Oo H, Uraoka N, Yanagihara K, Ochiai A, <u>Sasaki H.</u> , Yasi W.	Oncogene	2014年	国外
DNA methylation is a key factor in understanding differentiation phenotype in esophageal squamous cell carcinoma.	Komatsu M, <u>Sasaki H.</u>	Epigenomics	2014年	国外
Gastric-related markers and their significance in cancer.	Tanabe S., Aoyagi K., Yokozaki H., <u>Sasaki H.</u>	J. Med. Genomics Biomark.	2014年	国外
Photodynamic therapy for esophageal cancer.	<u>Tomonori Yano</u> , Ken Hatogai, Hiroyuki Morimoto, Yusuke Yoda, Kazuhiro Kaneko	Ann Transl Med	2014年	国外
表面型表層拡大型食道癌の診断と治療戦略】表面型表層拡大型食道癌の治療成績 CRTの立場から。	門田智裕, 矢野友規, 小島隆嗣, 小野澤正勝, 宮本英明, 嶋貝健, 森本浩之, 大瀬良省三, 小田柿智之, 大野康寛, 池松弘朗, 金子和弘	胃と腸	2014年	国内
【食道内視鏡治療の最前線】狭窄に対する内視鏡治療：食道ステント。	<u>矢野友規</u>	医学のあゆみ	2014年	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。