

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | 食道癌における手術回避を目指した腫瘍と宿主の双方向性モニタリング手法確立                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sub Title        | Monitoring tumor burden using liquid biopsy for esophageal cancer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Author           | 松田, 諭(Satoru, Matsuda)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Publisher        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Publication year | 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Jtitle           | 科学研究費補助金研究成果報告書 (2023. )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| JaLC DOI         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Abstract         | <p>術前化学療法後に手術を施行された食道癌患者を対象にctDNAの検討を行った。結果として、TP53を中心に、食道扁平上皮癌原発巣高頻度に存在する変異がctDNAとして検出された。さらに、術後1-3カ月時点のctDNAの有無が早期再発を鋭敏に反映することを示した。これらは、研究者らの独自手法によって評価されたctDNAの食道扁平上皮癌における腫瘍モニタリング手法として有用であることを示す結果となったと考えている。</p> <p>尿中miRNAについては、健常者、食道がん患者の尿検体を解析し、腫瘍量の勾配に合致する変動を示すmiRNAの同定に成功した。</p> <p>The ctDNA was examined in patients with esophageal cancer who had undergone surgery after preoperative chemotherapy at our institution. As a result, ctDNA was detected for TP53 and other mutations that are frequently present in primary tumours of oesophageal squamous cell carcinoma. Furthermore, the presence or absence of ctDNA at 1-3 months post-operatively was shown to sensitively reflect early recurrence. We believe that these results demonstrate the usefulness of ctDNA as a tumour monitoring method in oesophageal squamous cell carcinoma.</p> <p>For tumour monitoring using urinary miRNAs, urine was processed using a microfluidic device, and miRNA expression was comprehensively analysed by microarray in healthy subjects/advanced/early-stage cancers respectively. As a result, 15 miRNAs whose expression increased along a tumour burden were captured. This study suggests that it might be possible to determine the presence or absence of tumours using urinary miRNA profiles.</p> |
| Notes            | <p>研究種目：若手研究<br/>研究期間：2022～2023<br/>課題番号：22K15563<br/>研究分野：食道癌</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Genre            | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K15563seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K15563seika</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：3 2 6 1 2

研究種目：若手研究

研究期間：2022 ~ 2023

課題番号：2 2 K 1 5 5 6 3

研究課題名（和文）食道癌における手術回避を目指した腫瘍と宿主の双方向性モニタリング手法確立

研究課題名（英文）Monitoring tumor burden using liquid biopsy for esophageal cancer

研究代表者

松田 諭（Satoru, Matsuda）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：3 0 5 9 4 7 2 5

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：術前化学療法後に手術を施行された食道癌患者を対象にctDNAの検討を行った。結果として、TP53を中心に、食道扁平上皮癌原発巣高頻度に存在する変異がctDNAとして検出された。さらに、術後1-3ヵ月時点のctDNAの有無が早期再発を鋭敏に反映することを示した。これらは、研究者らの独自手法によって評価されたctDNAの食道扁平上皮癌における腫瘍モニタリング手法として有用であることを示す結果となったと考えている。

尿中miRNAについては、健常者、食道がん患者の尿検体を解析し、腫瘍量の勾配に合致する変動を示すmiRNAの同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌における腫瘍モニタリング手法の開発に有用な評価方法の開発に成功した。本手法の精度をさらに向上させていくことにより、薬物療法奏効例への手術回避戦略の実現が可能となると考えている。

研究成果の概要（英文）：The ctDNA was examined in patients with esophageal cancer who had undergone surgery after preoperative chemotherapy at our institution. As a result, ctDNA was detected for TP53 and other mutations that are frequently present in primary tumours of oesophageal squamous cell carcinoma. Furthermore, the presence or absence of ctDNA at 1-3 months post-operatively was shown to sensitively reflect early recurrence. We believe that these results demonstrate the usefulness of ctDNA as a tumour monitoring method in oesophageal squamous cell carcinoma.

For tumour monitoring using urinary miRNAs, urine was processed using a microfluidic device, and miRNA expression was comprehensively analysed by microarray in healthy subjects/advanced/early-stage cancers respectively. As a result, 15 miRNAs whose expression increased along a tumour burden were captured. This study suggests that it might be possible to determine the presence or absence of tumours using urinary miRNA profiles.

研究分野：食道癌

キーワード：食道癌 リキッドバイオプシー ctDNA

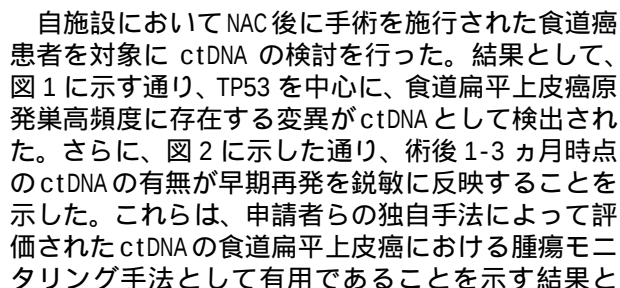


図 2

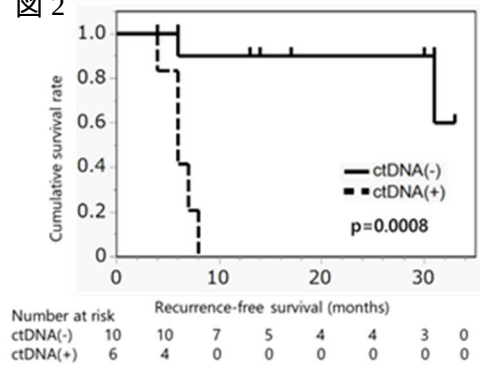
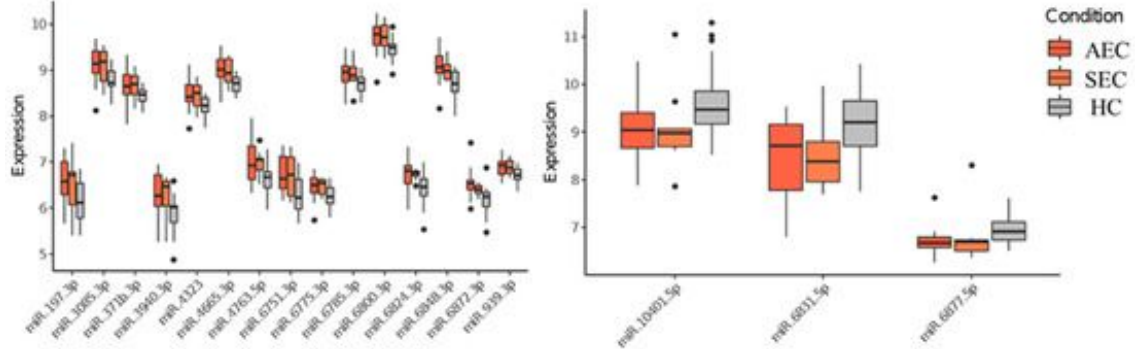


図 3



デルを構築した際の AUC 0.72 はであった。本検討より、尿中 miRNA プロファイルを用いて腫瘍の有無の判定が可能であることが示唆された。

目的 である、Drug repositioning を用いた食道癌薬剤耐性克服を目指した検討については、食道癌細胞株を用いて独自に樹立した DCF 療法耐性株を用いて、1200 薬剤のスクリーニングを終了した。そして、ある特定の循環器領域の薬剤が、DCF 耐性株に奏効することを見出した。現在、そのメカニズム解明を目指して検討を進めている。

なったと考えている。

尿中 EV 中 miRNA を用いた腫瘍モニタリングについては、Craif 社が開発したマイクロ流体デバイスを用いて、2020 年より尿の収集を開始し、健常者 20 例、進行/早期食道癌それぞれ 10 例の検体を用いたフィージビリティ検討のためのマイクロアレイ解析を終了した。その後、健常者、早期癌、進行癌患者の比較検討を行った結果、図 3 の通り、進行/早期/健常者という腫瘍量の勾配に沿って発現が増加する miRNA を 15 種類とらえた。これらを用いて健常者と食道癌を分類するロジスティック回帰モ

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

|                                                                                                                                                                                                                                             |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1 . 著者名<br>Morimoto Yosuke, Matsuda Satoru, Kawakubo Hirofumi, Nakamura Kohei, Kobayashi Ryota, Hisaoka Kazuhiko, Okui Jun, Takeuchi Masashi, Aimon Eriko, Fukuda Kazumasa, Nakamura Rieko, Saya Hideyuki, Nishihara Hiroshi, Kitagawa Yuko | 4 . 巻<br>Published online |
| 2 . 論文標題<br>Tumor Burden Monitoring with Circulating Tumor DNA During Treatment in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma                                                                                                         | 5 . 発行年<br>2023年          |
| 3 . 雑誌名<br>Annals of Surgical Oncology                                                                                                                                                                                                      | 6 . 最初と最後の頁<br>--         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1245/s10434-023-13194-z                                                                                                                                                                                       | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                                                                                                                                                                      | 国際共著<br>-                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1 . 著者名<br>Hisaoka Kazuhiko, Matsuda Satoru, Minoura Kodai, Yamaguchi Hiroki, Ichikawa Yuki, Mizunuma Mika, Kobayashi Ryota, Morimoto Yosuke, Takeuchi Masashi, Fukuda Kazumasa, Nakamura Rieko, Hori Shutaro, Yamazaki Taigi, Sambe Takehiko, Kawakubo Hirofumi, Kitagawa Yuko | 4 . 巻<br>16                |
| 2 . 論文標題<br>Identifying the Trends of Urinary microRNAs within Extracellular Vesicles for Esophageal Cancer                                                                                                                                                                     | 5 . 発行年<br>2024年           |
| 3 . 雑誌名<br>Cancers                                                                                                                                                                                                                                                              | 6 . 最初と最後の頁<br>1698 ~ 1698 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/cancers16091698                                                                                                                                                                                                                              | 査読の有無<br>有                 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）                                                                                                                                                                                                                                           | 国際共著<br>-                  |

|                                                                                                                                                                                  |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1 . 著者名<br>Matsuda Satoru, Hoshino Shota, Goto Tadahiro, Kawakubo Hirofumi, Takeuchi Masashi, Kobayashi Ryota, Nakamura Kohei, Takeuchi Hiroya, Nishihara Hiroshi, Kitagawa Yuko | 4 . 巻<br>Published online |
| 2 . 論文標題<br>Identifying intense inflammatory subtype of esophageal squamous cell carcinoma using clustering approach                                                             | 5 . 発行年<br>2024年          |
| 3 . 雑誌名<br>General Thoracic and Cardiovascular Surgery                                                                                                                           | 6 . 最初と最後の頁<br>NA         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s11748-023-02006-6                                                                                                                            | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                                                                                                           | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|