

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号： 14101

研究種目： 基盤研究 (C)

研究期間： 2010 ~ 2012

課題番号： 22591484

研究課題名(和文) 直腸癌転移再発制御を目指した癌幹細胞の放射線誘導性上皮間葉移行の分子生物学的研究

研究課題名(英文) Molecular biological analysis of radiation induced epithelial-mesenchymal transition on cancer stem cell of rectal cancer

研究代表者

田中 光司 (TANAKA KOJI)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号： 10345986

研究成果の概要(和文)：

我々は化学放射線療法に抵抗し遺残した癌細胞の中に癌幹細胞が多く含まれているとの仮説を立て、遺残癌細胞の分子生物学的特徴が直腸癌化学放射線療法後の遠隔転移再発や予後に関連し、術前化学放射線療法によって刺激を受けた癌細胞の一部が上皮間葉移行をきたし転移能を獲得しているのではないかと考えた。

化学放射線療法に抵抗性を示したと考えられる遺残癌細胞では、CD133 や Lgr5 (幹細胞マーカー)、GLUT1 (糖代謝) や HIF1a (組織低酸素) の発現は再発や予後不良と関連していた。また TS や DPD (5-FU 抵抗性マーカー) の発現は再発と関連していた。遺残癌細胞周囲の間質細胞では、CXCR4 や CXCL12 (癌増殖、浸潤、転移と関連) や FAP- α や SDF-1 (cancer-associated fibroblasts 関連) の発現は再発や予後と関連していた。

Neurotrophic receptor tropomyosin related kinase (TrkB) 高発現大腸癌では E-cadherin の発現が低く予後不良であり、TrkB が大腸癌細胞の上皮間葉移行を誘導した。放射線照射が大腸癌細胞の上皮間葉移行を誘導し、移動能、浸潤能を増強した。放射線照射後の生存(遺残)細胞では CD133 の発現が上昇し、放射線照射が大腸癌細胞の上皮間葉移行を誘導し、照射後遺残細胞に CD133 発現陽性細胞が多く存在していることが示唆された。

今後も、大腸癌肝転移巣における癌幹細胞の振る舞いや癌幹細胞の上皮間葉移行の関与を形態学および分子生物学的に検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：

We hypothesized that residual cancer cells after chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer have the treatment (CRT)-resistant property and contain putative CSCs, compared with pre-CRT cancer specimens. Furthermore, residual cancer cells which survived CRT may acquire metastatic potential induced by EMT.

The expression of CD133, leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5), glucose transporter 1 (GLUT1), and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) on residual cancer cells after CRT was associated with cancer recurrence and patient prognosis. The expression of thymidylate synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) on residual cancer cells after CRT was also associated with cancer recurrence. The expression of CXCR4 and its ligand CXCL12, fibroblast activation protein- α (FAP- α), and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) on the cancer stroma after CRT was also associated with cancer recurrence and patient prognosis.

In vitro study, radiation induced EMT in colorectal cancer cells, resulting in the acquisition of invasive and metastatic properties. Neurotrophic receptor tropomyosin related kinase (TrkB) also induced EMT in colorectal cancer cells. TrkB was inversely correlated with E-cadherin, and associated with poor prognosis of colorectal cancer patients. CD133 was increased in a radiation dose-dependent manner, despite of the decreased number of clonogenic radiation-surviving cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：消化器外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：小腸大腸肛門外科学

1. 研究開始当初の背景

直腸癌の術前化学放射線療法の成績と問題点

直腸癌の治療成績は術前化学放射線療法による原発巣縮小と直腸間膜全切除によるリンパ節郭清により、自然肛門温存率向上と局所再発率低下を達成することができたが、術後の肝、肺を含む遠隔転移率は10-20%と依然高率である。当科の直腸癌化学放射線療法の成績は他の high volume center 同様、局所再発率は低率だが、遠隔転移率は15%位認め、その制御が急務である。

化学放射線療法後の遺残癌細胞の分子生物学的特徴

我々は、化学放射線療法前の癌細胞（または間質細胞）の分子生物学的特徴が術前化学放射線療法の反応性を予測する一方、化学放射線療法後の遺残癌細胞（または遺残間質細胞反応）が治療前癌組織の分子生物学的特徴よりも転移、再発と関連しその予測マーカーとなりうる可能性を報告してきた。

抗癌剤抵抗性、放射線抵抗性と遺残癌細胞

癌幹細胞仮説は白血病、脳腫瘍、大腸癌などで検証され、抗癌剤抵抗性、放射線抵抗性、再発、転移との関連が数多く報告された。我々が注目してきた化学放射線療法後の遺残癌細胞は治療抵抗性を示した癌細胞集団で、化学放射線療法前の癌組織よりも癌幹細胞が多く存在すると仮定した。

遺残癌細胞と大腸癌幹細胞の関連

当科の直腸癌化学放射線療法施行40例を用い大腸癌幹細胞マーカーの一つとされるCD133の遺残癌細胞における発現を検討すると、組織幹細胞マーカーであるOCT4とSOX2は、CD133は有意に正の相関を示し、遠隔転移例では遺残癌細胞のCD133は非転移例より有意に高発現していた。これらの結果は遺残癌細胞集団の中に癌幹細胞が多く含まれている可能性と遺残癌細胞のCD133発現が遠隔転移再発マーカーとなりうる可能性が示唆された。

放射線照射と幹細胞/癌幹細胞マーカー発現

大腸癌細胞株を用い、放射線照射後の遺残大腸癌細胞におけるCD133、CD44を検討すると約2倍の発現上昇を認めた。OCT4、SOX2も放射線照射により有意に発現上昇を認めた。これらの結果は、放射線により非癌幹細胞が消失し癌幹細胞が多く遺残したのか、放射線照射により組織幹細胞マーカーの発現が誘導されたのかを示している。

放射線照射と上皮間葉移行

上皮間葉移行は、上皮性の癌細胞が間葉系細胞の形質を獲得し転移する機序の一つとして注目されている。上皮性癌細胞において上皮系マーカー発現低下と間葉系マーカー発現上昇により浸潤能、転移能が獲得されるとされ、形態学的には癌細胞は敷石状形態から線維芽細胞様形態に変化する。直腸癌化学放射線療法後切除標本のHE染色において、遺残癌細胞の一部に線維芽細胞様形態をとるものが散見され、上皮間葉移行が示唆された。直腸癌化学放射線療法後の転移再発に上皮間葉移行が関連している可能性がある。

癌幹細胞の上皮間葉移行と転移再発

癌幹細胞も胚性幹細胞のような自己複製能と様々な成熟細胞への分化能(多能性)をもつと仮定されているが、その詳細は完全には解明されていない。大腸癌幹細胞の存在、同定が可能となってきたが発癌、進展に関する機能評価は十分にはなされていない。大腸癌幹細胞の上皮間葉移行の可能性や転移再発への関与の可能性を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

放射線照射後の大腸癌細胞における上皮間葉移行が浸潤、転移に関わっているかどうかを検討し、さらに大腸癌幹細胞においても上皮間葉移行がおりうるのか、浸潤、転移に関わるのかを解明する。

3. 研究の方法

<臨床検体を用いた検討>

化学放射線療法を施行した直腸癌切除標本と化学療法後の大腸癌肝転移巣切除標本を用いてホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから遺残癌細胞のRNAを抽出し癌幹細胞マーカー及び上皮間葉移行関連マーカー mRNA 発現を検査する。

1. 放射線照射による原発巣の上皮間葉移行の評価、癌幹細胞の存在の評価
2. 多剤併用化学療法後の肝転移巣の間葉上皮移行の評価、癌幹細胞の存在の評価（長期化学療法施行後に肝転移巣切除が行われたサンプルは抗癌剤抵抗性を示した癌細胞が遺残している可能性が高く、癌幹細胞の存在が強く示唆される。）

<大腸癌細胞株を用いた検討>

大腸癌細胞株を用い、放射線照射による大腸癌細胞の上皮間葉移行の評価、癌幹細胞の存在の評価と放射線照射後 CD133 陽性大腸癌細胞の浸潤、転移能の評価を行う。

1. 放射線照射による大腸癌細胞の上皮間葉移行の形態学的及び分子生物学的評価と癌幹細胞の存在の評価（主に癌幹細胞マーカーの発現）
2. 放射線照射後 CD133 陽性大腸癌細胞（長期放射線照射後の放射線抵抗性癌細胞）の浸潤、転移能の評価

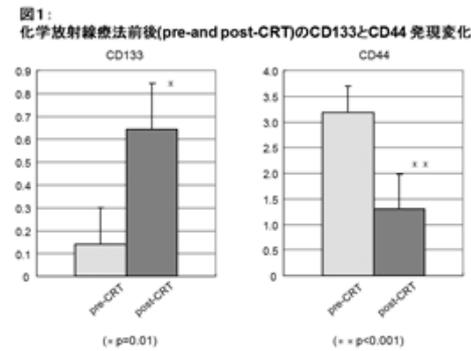
<マウス肝転移モデルを用いた検討>

放射線照射後上皮間葉移行化した大腸癌細胞から CD133 陽性細胞を分離し、ヌードマウスの脾臓に移植し肝転移モデルを作成。放射線照射後上皮間葉移行化 CD133 陽性細胞の増殖能、転移能の評価、癌幹細胞の存在、肝転移巣での間葉上皮移行の評価を行う。

4. 研究成果

化学放射線療法後の遺残癌細胞の分子生物学的特徴

化学放射線療法に抵抗性を示したと考えられる遺残癌細胞（癌幹細胞の存在が示唆される）では、CD133（癌幹細胞マーカー）や Lgr5（幹細胞マーカー）の発現、GLUT1（糖代謝）や HIF1a（組織低酸素）の発現は再発や予後不良と関連していた。また、TS や DPD（5-FU 抵抗性マーカー）の発現は再発と関連していた（図 1）。



化学放射線療法後の遺残癌細胞微小環境の分子生物学的特徴

遺残癌細胞周囲の間質細胞の遺伝子発現を検査すると、CXCR4 や CXCL12 発現（癌増殖、浸潤、転移との関連が報告されている）や FAP- α や SDF-1 発現（cancer-associated fibroblasts と関連する）が再発、予後と関連していた。また、neurotrophic receptor tropomyosin related kinase (TrkB) 高発現大腸癌では E-cadherin の発現が低く予後不良であり、TrkB が大腸癌細胞の上皮間葉移行を誘導することを報告した。

放射線照射誘導性上皮間葉移行と幹細胞マーカー発現

放射線照射により、大腸癌細胞株 CaR1 と DLD1 は線維芽細胞様形態に変化し、E-cadherin の発現低下と Vimentin 発現上昇を認め、上皮間葉移行が誘導されることが証明された（図 2）。それらの細胞は移動能、浸潤能が増強していた。また、放射線照射後の生存（遺残）した大腸癌細胞株 HT29 細胞では、照射量依存的な CD133 発現の上昇を認め、照射後遺残細胞に CD133 発現陽性細胞が多く存在していることが示唆された（図 3）。

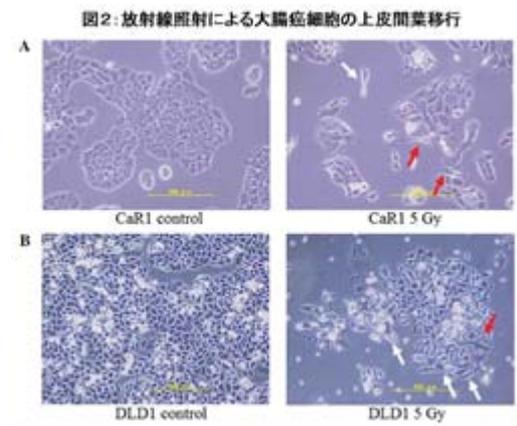
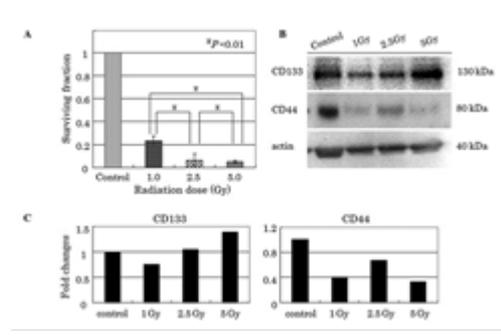


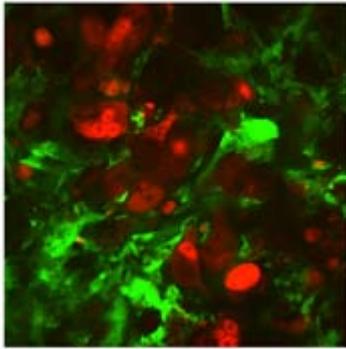
図3: 放射線照射量依存的な遺残生存癌細胞のCD133発現



治療抵抗性癌細胞移植肝転移モデルを用いた転移巣の形態学的解析

5-FU や放射線の長期、頻回暴露による大腸癌細胞株の治療抵抗性クローンを作成し、その細胞を用いた肝転移モデルで、治療抵抗性(放射線や抗癌剤)癌細胞(癌幹細胞の存在が示唆される)の転移巣での形態学的変化を検討した(図4)。抵抗性クローンによる肝転移巣は肉眼的には腫瘤形成性増殖から瀰漫性増殖に変化した。二光子レーザー顕微鏡下生体内観察では個々の細胞レベルでの形態学的差異は明らかにすることはできなかった。

図4:
GFPヌードマウスにおけるRFP標識大腸癌細胞の肝転移巣



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

1. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Uchida K, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 expression in ductular reactions after chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Hepatol Res.* 2013;43:84-90. (査読有り)
2. Saigusa S, Inoue Y, Tanaka K, Toiyama Y, Kawamura M, Okugawa Y, Okigami M, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Significant correlation between LKB1 and LGR5 gene expression and the association with poor recurrence-free survival in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:131-8. (査読有り)
3. Saigusa S, Inoue Y, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical significance of LGR5 and CD44 expression in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Oncol.* 2012;41:1643-52. (査読有り)
4. Tanaka K, Okigami M, Toiyama Y, Morimoto Y, Matsushita K, Kawamura M, Hashimoto K, Saigusa S, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo real-time imaging of chemotherapy response on the liver metastatic tumor microenvironment using multiphoton microscopy. *Oncol Rep.* 2012;28:1822-30. (査読有り)
5. Tanaka K, Toiyama Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital imaging of gastrointestinal diseases in preclinical models using two-photon laser scanning microscopy. *Surg Today.* 2013;43:123-9. (査読有り)
6. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, Hiro J, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Gene expression profiles of tumor regression grade in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncol Rep.* 2012;28:855-61. (査読有り)
7. Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. Correlation of MACC1 and MET expression in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Anticancer Res.* 2012;32:1527-31. (査読有り)
8. Fujikawa H, Tanaka K, Toiyama Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Kusunoki M. High TrkB expression levels are associated with poor prognosis and EMT induction in colorectal cancer cells. *J Gastroenterol.* 2012;47:775-84. (査読有り)
9. Kawamura M, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. CXCL5, a promoter of cell proliferation, migration and invasion, is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:2244-51. (査読有り)
10. Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Koike Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo time-course imaging of tumor angiogenesis in colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning

- microscopy. *J Oncol.* 2012;2012:265487. (査読有り)
11. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Fujikawa H, Matsushita K, Uchida K, Inoue Y, Kusunoki M. Prognostic significance of glucose transporter-1 (GLUT1) gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surg Today.* 2012;42:460-9. (査読有り)
 12. Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M. TS and DPD mRNA levels on formalin-fixed paraffin-embedded specimens as predictors for distant recurrence of rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Surg Oncol.* 2012;105:529-34. (査読有り)
 13. Kawamoto A, Yokoe T, Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Yasuda H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Radiation induces epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *Oncol Rep.* 2012;27:51-7. (査読有り)
 14. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Yokoe T, Fujikawa H, Matsushita K, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Inhibition of HGF/cMET expression prevents distant recurrence of rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Oncol.* 2012;40:583-91. (査読有り)
 15. Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Kimura K, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital dual-colored visualization of colorectal liver metastasis in living mice using two photon laser scanning microscopy. *Microsc Res Tech.* 2012;75:307-15. (査読有り)
 16. Morimoto Y, Tanaka K, Toiyama Y, Inoue Y, Araki T, Uchida K, Kimura K, Mizoguchi A, Kusunoki M. Intravital three-dimensional dynamic pathology of experimental colitis in living mice using two-photon laser scanning microscopy. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1842-50. (査読有り)
 17. Koike Y, Tanaka K, Okugawa Y, Morimoto Y, Toiyama Y, Uchida K, Miki C, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo real-time two-photon microscopic imaging of platelet aggregation induced by selective laser irradiation to the endothelium created in the beta-actin-green fluorescent protein transgenic mice. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32:138-45. (査読有り)
 18. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Yokoe T, Okugawa Y, Fujikawa H, Matsushita K, Kawamura M, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Cancer-associated fibroblasts correlate with poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Oncol.* 2011;38:655-63. (査読有り)
 19. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Koike Y, Fujikawa H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Clinical significance of CD133 and hypoxia inducible factor-1 α gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:323-32. (査読有り)
 20. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Kawamoto A, Yasuda H, Morimoto Y, Fujikawa H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Immunohistochemical features of CD133 expression: association with resistance to chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep.* 2010;24:345-50. (査読有り)
 21. Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Yokoe T, Okugawa Y, Kawamoto A, Yasuda H, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2051-8. (査読有り)
 22. Toiyama Y, Mizoguchi A, Okugawa Y, Koike Y, Morimoto Y, Araki T, Uchida K, Tanaka K, Nakashima H, Hibi M, Kimura K, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Intravital imaging of DSS-induced cecal mucosal damage in GFP-transgenic mice using two-photon microscopy. *J Gastroenterol.* 2010;45:544-53. (査読有り)
- [学会発表] (計 6 件)
1. **AACR 103rd Annual Meeting 2012, March 31-April 4, 2012 Chicago, Illinois**
Time-series assessment of 5-fluorouracil efficacy on murine colorectal liver metastasis model using intravital multiphoton microscopy (2432)
Koji Tanaka, Masato Okigami, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Kiyoshi Hashimoto, Yuji Toiyama, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Yuhki Koike, Yasuhiro Inoue,

- Toshimitsu Araki, Keiichi Uchida, Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki.
2. **AACR 102nd Annual Meeting 2011, April 2-6, 2011 Orlando, Florida**
 Intravital dual-colored visualization of colorectal liver metastasis formation in the living mice using two photon laser scanning microscopy (5278)
Koji Tanaka, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Yuji Toiyama, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Yuhki Koike, Yasuhiro Inoue, Chikao Miki, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki.
 3. **AACR 101st Annual Meeting 2010, Apr 17-21, 2010; Washington, D.C.**
 Immunohistochemical features of stem cell transcription factors on colorectal carcinoma and adenoma in familial adenomatous polyposis (3358)
Koji Tanaka, Yuhki Morimoto, Yuji Toiyama, Hiromi Yasuda, Susumu Saigusa, Takeshi Yokoe, Toshimitsu Araki, Yasuhiro Inoue, Chikao Miki, Masato Kusunoki.
 4. **2012 ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2012 Chicago, Illinois**
 In vivo real-time imaging of tumor microcirculatory alterations in colorectal liver metastatic xenografts by chemotherapy using multiphoton microscopy.
 J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e21053)
Koji Tanaka, Masato Okigami, Yuji Toiyama, Yuhki Morimoto, Kohei Matsushita, Mikio Kawamura, Kiyoshi Hashimoto, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Junichiro Hiro, Yasuhiro Inoue, Keiichi Uchida, Toshimitsu Araki, Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki
 5. **2011 ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2011 Chicago, Illinois**
 Intravital evaluation of time-course efficacy of anticancer drugs on colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning microscopy.
 J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 10621)
K. Tanaka, Y. Morimoto, Y. Toiyama, S. Saigusa, Y. Okugawa, Y. Inoue, K. Uchida, K. Matsushita, M. Kawamura, A. Mizoguchi, M. Kusunoki
 6. **2010 ASCO Annual Meeting, June 4-8, 2010 Chicago, Illinois**
 The role of cytoreduction for metastatic and recurrent colorectal cancer in the era of multidisciplinary treatments.
 J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e14091)
K. Tanaka, Y. Inoue, Y. Toiyama, J. Hiro, T. Iwata, S. Saigusa, M. Ohi, C. Miki, S. Kageyama, M. Kusunoki
- 〔図書〕 (計3件)
1. "Cancer Stem Cells - The Cutting Edge", book edited by Stanley Shostak, ISBN 978-953-307-580-8, Published: August 1, 2011
 Clinical Significance of Putative Cancer Stem Cells in Residual Cancer Cells After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. Chapter 2, 29-42
Koji Tanaka, Yasuhiro Inoue, Yuji Toiyama, Keiichi Uchida, Chikao Miki and Masato Kusunoki.
 2. Colorectal Cancer: Risk, Diagnosis and Treatments. Ed: Julianne E. Jenkins. Nova Publishers, New York. ISBN: 978-1-61761-427-9; 2011, 1st Quarter
 The Role of Cytoreduction as a Multidisciplinary Treatment Modality for Metastatic Colorectal Cancer. Chapter 5, pp. 161-176
Koji Tanaka, Yasuhiro Inoue, Masato Kusunoki.
 3. 消化器疾患最新の治療 2013-2014
 菅野健太郎／編集 上西紀夫／編集 井廻道夫／編集南江堂 (2013年2月)
 III-C-12. 大腸ポリープ・ポリポーシス
田中光司、楠正人
 6. 研究組織
 (1)研究代表者
 田中 光司 (TANAKA KOJI)
 三重大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号: 10345986
 (2)研究分担者
 井上 靖浩 (INOUE YASUHIRO)
 三重大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号: 20324535
 三木 誓雄 (MIKI CHIKAO)
 三重大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号: 50242962
 楠 正人 (KUSUNOKI MASATO)
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号: 50192026