

# Clinical Rebiopsy Bank Projectを基盤とした 包括がん治療開発拠点形成

平成25年～平成29年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

## 研究成果報告書

平成30年5月

学校法人名：学校法人日本医科大学

大学名：日本医科大学

研究組織名：日本医科大学大学院医学研究科

研究代表者：日本医科大学 学長 弦間昭彦

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## 平成 25 年度～平成 29 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」 研究成果報告書概要

1 学校法人名 学校法人日本医科大学      2 大学名 日本医科大学

3 研究組織名 日本医科大学大学院医学研究科

4 プロジェクト所在地 東京都文京区千駄木 1-1-5

5 研究プロジェクト名 Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
弦間 昭彦	日本医科大学	学長

8 プロジェクト参加研究者数 117 名

9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
弦間 昭彦	日本医科大学 学長	Clinical Rebiopsy Bank の作製と肺癌 rebiopsy 細胞株パネルの作製	研究の基盤形成と実証モデル の整備
内田 英二	消化器外科学分野 大学院教授	消化器癌における Clinical Rebiopsy Bank の作製とその臨床的応用	再発消化器癌における Rebiopsy Bank の確立
高橋 秀実	微生物学・免疫学分野 大学院教授	再発癌における樹状細胞の解析	癌の再発を抑制するような抗 癌剤との併用を考慮した免疫 賦活法の開発
内藤 善哉	統御機構病理学分野 大学院教授	発がん、がんの進展、再発に関わる細胞 内外レギュレーターの解析と治療へ の応用	がんの治療に応用可能な細胞 内外レギュレーターの同定 と開発
伊藤 保彦	小児・思春期医学分野 大学院教授	小児がん患者における担癌状態が免疫 能の発達に及ぼす影響についての 検討	小児がんの特殊性を考慮した バンク作製
瀧澤 俊広	分子解剖学分野 大学院教授	がん耐性、転移、再発に関わる ノン コーディング RNA の役割解明と治療法 開発	研究の基盤となる分子制御メ カニズムの解明
田中 信之	遺伝子制御学分野 大学院教授	癌化、薬剤耐性獲得、癌幹細胞維持 の分子制御機構の解析と動物モデル の開発	研究の基盤となる分子制御メ カニズムの解明
清家 正博	内科学(呼吸器内科学) 教授	肺癌再発腫瘍における新たな分子標 的の同定と併用療法の開発	肺癌再発腫瘍におけるシーズ 形成
竹下 俊行	女性生殖発達病態学分野 大学院教授	分子病態解析に基づく上皮性卵巣癌 の新規治療の開発	研究の基盤となる分子制御メ カニズムの解明および治療法 開発

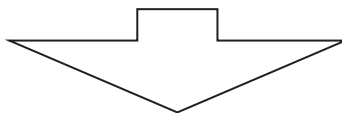
法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

### <研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Clinical Rebiopsy Bank の作製と肺癌 rebiopsy 細胞株パネルの作製	呼吸器内科学 大学院教授	弦間 昭彦	研究の基盤形成と実証モデルの整備

(変更の時期:平成27年10月1日)



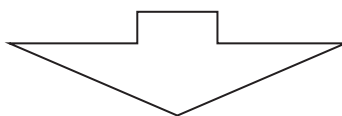
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
呼吸器内科学 大学院教授	日本医科大学長	弦間 昭彦	研究の基盤形成と実証モデルの整備

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
肺癌再発腫瘍における新たな分子標的の同定と併用療法の開発	内科学(呼吸器内科学) 准教授	清家 正博	肺癌再発腫瘍におけるシーズ形成

(変更の時期:平成29年10月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
内科学(呼吸器内科学) 准教授	内科学(呼吸器内科学) 教授	清家 正博	肺癌再発腫瘍におけるシーズ形成

## 11 研究の概要

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

がん薬物治療における最も大きな進展は分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場であり、効果的な分子標的治療やがん免疫療法を行うためには、がん細胞解析による有効性の判定を基にした個別化治療開発が必要である。治療抵抗性を獲得したがんに対しては、分子メカニズム解明と新規治療法の開発が必要とされている。

本研究プロジェクトは、治療によるがん細胞変化(転移、再発、抗がん剤耐性)を時間軸でとらえ、臨床治療情報とシークエンシャルな DNA、RNA、蛋白のサンプリングに重点を置いた従来にない画期的なバンクを創設する(Clinical Rebiopsy Bank 創設)。Clinical Rebiopsy Bank を活用して、治療経過でのがん細胞のゲノム、シグナル、代謝、低分子 RNA の発現変化を時系列で解析し、耐性メカニズム解明と新規治療法を開発することを目的とする(包括的がん治療のシーズ形成)。基礎から臨床分野研究者が有機的に結びついた研究組織を形成し、がん耐性化機構の解明とその基礎的研究を直結させた効果的な治療法の開発を進める独創的アプローチにより、革新的な包括的がん治療開発を目指し、社会に貢献することを目的としている。以下の2つの研究テーマの計画概要に沿って研究活動を進めている。

#### 【テーマ(1) Clinical Rebiopsy Bank 創設と臨床的検証】

平成 25-26 年度は、専任の助手を採用し、検体管理保存システムを導入および整備する。がんサンプル、臨床経過の情報収集を進め、詳細なバンクを構築する。平成 27-29 年度は、サンプル収集の継続および解析(特に治療前、再発時の比較)を行う。

#### 【テーマ(2) 包括的がん治療のシーズ形成】

平成 25-27 年度は、Clinical Rebiopsy Bank により逐次得られた解析を基に、治療抵抗性分子機構とその獲得にいたるシグナル(がん幹細胞維持機構等)の解明を行う。平成 28-29 年度には、これまで得られた知見を融合させ、細胞株から小動物を用いて、がん転移、治療抵抗性獲得に関わるシグナル分子抑制による治療法開発を試み、免疫療法を含めた予防法開発を行い、包括的がん治療法開発を目指す

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## (2) 研究組織

### 【研究代表者の役割】

研究代表者は、研究プロジェクトの全体研究計画[全体構想と研究戦略、参加研究者・研究協力者の構成、使用研究機器の導入、研究者と事務担当者との連絡調整、打ち合わせ会議開催、成果公開等]の立案に中心的役割を果たした。事業開始後、研究代表者は、その研究計画の遂行に中心的役割を果たしている。参加研究者が適正かつ効果的に研究を遂行できるよう、必要な情報・資料を配付するとともに、研究者と事務担当者間の連絡調整を行い、円滑な運営・管理が図れるよう調整に努めている。また、適時、打ち合わせ会議等を開催し、参加研究者と連絡を密に取り、研究計画全体の遂行状況を把握するとともに助言を行い、効果的な研究推進を図っている。成果公開と研究推進を図るために公開シンポジウムを開催し、取りまとめ役を行った。また、研究代表者自身も研究課題を持ち、研究を実践している。

今後、社会への成果公開および文部科学省への研究成果報告の取りまとめ役を務める。参加研究者に対して成果の発表を徹底させ、学会発表、学会誌等への投稿を勧奨する。さらに、日本医科大学知的財産推進センターと連絡を取りつつ、研究成果を社会に還元できるように産学連携・学術連携を積極的にサポートする。

### 【各研究者の役割分担や責任体制の明確さ】

本事業は、国際的にも十分な実績を有する基礎から臨床分野の研究者が参加するとともに、参加各研究者の研究目標と役割を明確にし、これらに即した研究計画の立案、その研究の実践のための組織体制を整えた(別紙 資料1参照)。

### 【研究プロジェクトに参加する研究者・大学院生・PD の状況】

本プロジェクトにおける参加研究者状況(延人数合計 112 名)は、事業内2つの研究テーマのうち、1. Clinical Rebiopsy Bank 創設と臨床的検証に、学内研究者 60 名、大学院生 28 名、PD1 名が研究を行った。2. 包括的がん治療のシース形成研究に、学内研究者 38 名、大学院生 13 名、PD2 名(25 名は 1 のテーマにも参加)が研究を行った。

### 【研究チーム間の連携状況】

参加研究者間の連携を深めるために、打合せ会議、中間成果公開、国内学会や国際学会における研究発表等を利用して、相互の研究における問題点を提示し、連携による研究の推進を図っている。この事業は、基礎から臨床分野の研究者が広く参加している特徴を有している。この事業を成功させるためには、基礎または臨床の各専門領域に留まることなく、既存分野の知識だけでは不十分であり、多分野の研究者からなる、有機的かつ学際的な研究連携体制を推進するため、国内外の最先端研究をリードする研究者を講師に招いての「共催セミナー」を開催し(別紙 資料 2 参照)、情報の収集、参加研究者の情報交換と研究者間の交流を行っており、研究者の連携を促している。

### 【研究支援体制】

事業支援体制取りまとめ役として、研究代表者・弦間の呼吸器内科分野のアシスタントサポート・スタッフを配置している。各研究者のプロジェクト管理は、参加研究者所属分野のサポート・スタッフ等を支援スタッフとして配置し、事業の技術的支援、大学事務担当者との連絡・調整、他部局との調整、研究機器の整備・維持・管理を進めている(別紙 資料 3 参照)。

### 【共同研究機関等との連携状況】

本研究関連分野において卓越した研究を進めている国内外の著名な研究者および研究機関と協力体制をとっている。特に、検体バンクに関しては、国立がん研究センター・山田哲司分野長(現国際医療福祉大学教授)、次世代シーケンサーを用いた解析に関しては、自治医科大学教授・萩原弘一教授からの助言および協力が得られる研究体制を構築した。米国国立衛生研究所(NCI/NIH):Curtis C. Harris 所長は、本学の名誉博士でもあり、本プロジェクトの国際的なスーパーバイザーとして、適宜助言を頂いた。

## (3) 研究施設・設備等

### 〈研究施設の面積及び使用者数〉

1. 共同実験室(丸山記念研究棟 1・3 階 126 m<sup>2</sup>) : 1 階 108(11 m<sup>2</sup>): 共焦点顕微鏡装置、ドラフトチャンバー等、109(18 m<sup>2</sup>): 検体管理保存システム、110(25 m<sup>2</sup>) : 次世代シーケンサーシステム、リアルタイム PCR 等、111(49 m<sup>2</sup>): PCR 等が整備され、「Clinical Rebiopsy Bank 部門」として機能している。10-12 名程度の研究者が、8-10 時間/日使用している。  
3 階(22 m<sup>2</sup>): 細胞機能解析や小動物実験を中心とした「治療開発部門 2」として機能している。2-3 名程度の研究者が、8-10 時間/日使用している。
2. 共同実験室(生命科学センター地下 1 階 86 m<sup>2</sup>): 安全キャビネット、ドラフトチャンバー等が整備され、細胞機能解析を中心とした「治療開発部門 1」として機能している。8-10 名程度の研究者が、6-8 時間/日使用している。
3. 共同研究室(大学院棟地下1階 21 m<sup>2</sup>): レーザーマイクロダイセクションシステム、共焦点顕微鏡装置が整備され、質の高い核酸、蛋白質を抽出することを中心とした「試料調整部門」として機能している。5-7 名程度の研究者が、4-8 時間/日使用している。

### 〈主な研究装置、設備の名称及びその利用時間数(のべ利用時間数)〉

1. 検体管理保存システム: 1,920 時間
2. レーザーマイクロダイセクションシステム: 1,220 時間
3. 次世代シーケンサーシステム: 1,249 時間



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## (4) 研究成果の概要

## (1) Clinical Rebiopsy Bank 創設と臨床的検証

## 研究課題【Clinical Rebiopsy Bank の作製と肺癌 rebiopsy 細胞株パネルの作製】(弦間担当)

## &lt;優れた成果が上がった点&gt;

Clinical Rebiopsy Bank を創設し、計画通り稼働させることができました。Clinical Rebiopsy Bank の検体収集に関する臨床診療科(消化器外科、呼吸器外科、呼吸器内科、女性診療科、乳腺外科、血液内科)共通の実施計画書、同意説明書および同意書を作成(附属病院倫理委員会(平成27年1月実施)にて承認)し、該当がん患者から本試験参加への同意を得た。「検体管理保存システム」の専任助手(週3回勤務)を採用し、参加診療科所属分野の担当スタッフと密に連携し、「検体管理保存システム」を利用し、臨床情報とリンクさせた Clinical Rebiopsy Bank を稼働させた。これまでに、大腸癌、肺癌、血液がんを中心とするがん患者から、治療前、治療経過中および再発後の検体を収集および管理(平成30年3月末、患者数6,436、検体数22,701)し、生物学的解析に使用している(表1)。大学全体で臨床データとリンクした5,000以上の再生検を含む検体のバンク化を稼働させている施設は国内でも限られており、画期的な Clinical Rebiopsy Bank を稼働させた。当初の計画以上の達成度と考えられる。

表1 Clinical Rebiopsy Bank 実績(患者数)

<臓器別>		<検体別>		<ペア生検>	
大腸癌	5022	組織検体	1,345	治療前後検体	94
肺癌	641	細胞診検体	114	組織/血液ペア検体	27
白血病	366	血液検体	4,977		
骨髄増殖疾患	177				
胃癌	10	DNA 検体			
乳癌	10				
膵癌	10				
その他	124				
合計	6,436	合計	6,436	合計	121

## &lt;課題となった点&gt;

同一症例の治療前後のペア検体および腫瘍組織と血液のペア検体の収集状況がやや悪かった。5年前に比べて分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場による治療成績向上により再発症例が少なくなってきたのも一因であるが、中間評価後は着実に増えてきている。今後学内での研究継続が決定し、さらなる収集と保存に努める。Rebiopsy 検体からの細胞株樹立が進んでいなかったが、肺線維症合併肺癌患者からの細胞株の樹立に成功した。現在複数の癌腫における細胞株樹立を行っている。

## &lt;中間評価の実施結果と対応状況&gt;

ペア検体に重点を置いて収集に努めた。Rebiopsy 検体からの細胞株樹立が進んでいなかったが、肺癌の EGFR-TKI/ALK-TKI 耐性時検体からの細胞株樹立を行っている。

## &lt;外部(第三者)評価の実施結果と対応状況&gt;

1. 同一症例の治療前後のペア検体および腫瘍組織と血液検体での保存状況  
→ 同一検体 94、組織/血液 27 の検体を保存している。
2. バンクの継続性  
→ 本学の特別研究費を用いての5年間の事業継続が決定した。
3. Rebiopsy 検体からの細胞株の樹立  
→ 肺線維症合併肺癌患者からの細胞株樹立に成功し、現在肺癌の EGFR-TKI/ALK-TKI 耐性時検体から細胞株を樹立中である。

## &lt;研究期間終了後の展望&gt;

本学における5年間の事業継続が決定し、引き続き、この画期的な Rebiopsy 検体バンクを有機的に継続していく。今後特に胃癌、乳癌などのこれまで検体数の少ない臓器のバンク化と肺癌 rebiopsy 細胞株パネル作製を行う。

## &lt;研究成果の副次的効果&gt;

最も症例数の多い大腸癌に関しては、Rebiopsy Bank を有効利用する目的で、現在2施設からの共同研究の依頼があり、他施設共同研究を計画中である。

## 研究課題【再発消化器癌における Rebiopsy Bank の確立】(内田担当)

## &lt;優れた成果が上がった点&gt;

- ① 原発巣と転移巣の間の heterogeneity (空間的 heterogeneity) と治療による誘導される heterogeneity (時間的 heterogeneity) には、どのような因子が関連しているかを明らかにすること、
- ② 空間的および時間的 heterogeneity を circulating cell-free DNA (cfDNA) と circulating tumor cell (CTC) を用いる Liquid biopsy により同定する方法を確立すること、
- ③ Liquid biopsy 検体を多数集めた Rebiopsy-Bank を作ることで、今回の研究の主たる目的であった。いずれの目標も計画

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

通りに達成できた。

#### (1) 空間的・時間的 heterogeneity 同定法の開発

転移を有する大腸癌の 10%では、転移巣に原発巣には見られない変異が存在する。これら新規変異には *RAS*、*TP53* 等があり、cfDNA を用いて同定することができた (*European J Surg Oncol* 2018)\*1。原発巣が *RAS* 野生型であっても、cfDNA で *RAS* 変異が同定(空間的 heterogeneity)された症例では抗 EGFR 抗体が奏効しない (ASCO 2017、投稿中)\*2、ため治療効果を予測できる。抗 EGFR 抗体が奏効した後に耐性化した症例の 90%以上では cfDNA から *RAS* 変異が同定(時間的 heterogeneity)されたため、*RAS* 変異の誘導は 2 次耐性メカニズムとして有力であると考えられた (ASCO2017、投稿中)。\*2 Rebiopsy Bank には 5000 検体以上が集積され、現在これらを用いた研究の計画を立案中である。

#### (2) 術後再発高危険症例同定法の開発

cfDNA を用いて heterogeneity を高感度に同定する技術開発を行う過程で、cfDNA を用いて、画像上同定できない小腫瘍の存在を推定できるようになった。進行癌では肉眼的に根治切除を行ってもしばしば再発をきたす。このような症例では、画像上同定できない遺残腫瘍 (Minimum Residual Disease: MRD) が存在すると考えられるため、cfDNA を用いた MRD 同定法の開発を試みた。非担癌患者では 150bp 以下の短い cfDNA しか同定されないが、担癌患者では 300bp 以上の長い cfDNA が同定できることから、300bp 以上の長い cfDNA を測定して術後再発高危険症例を同定する方法を開発し、大腸癌肝転移に対し根治的肝切除を行った症例を対象に前向き研究を行い、術後に長い cfDNA が同定された症例は再発高危険症例であることを明らかにした (投稿中)。さらに切除標本の次世代シーケンサー (NGS) 解析を行い、同定されたすべての変異が術後に血中から消失しなかった症例も再発高危険症例であることを明らかにした。いずれの方法を用いても LB で同定された MRD は再発予測因子である可能性が高いことが示されたため、現在 MRD の有用性を検証する多施設共同研究を計画中である。

#### (3) 遺伝性腫瘍保因者の新規スクリーニング法の開発

ミスマッチ修復異常遺伝子の生殖細胞異常により家族性に腫瘍が発生する Lynch 症候群では腫瘍が同時性あるいは異時性に多発する。繰り返し配列が多い癌抑制遺伝子に変異を誘導することが報告されていたが、どのような体細胞変異が生じているかは明らかにされていなかった。多数の Lynch 症候群患者の複数のサンプルが集積されたため解析を行ったところ、Lynch 症候群で生じやすい体細胞変異が同定できた (投稿準備中)。更にこれらの体細胞変異 cfDNA を用いて同定する方法を開発した。Lynch 症候群では大腸以外に胃、泌尿器、女性生殖器、乳腺等様々な部位に発がんするため、スクリーニングが困難であったが、ミスマッチ修復異常に起因する体細胞変異が血液で同定できれば、採血にて腫瘍の存在を推定することが可能となり、スクリーニングの負担は大きく減少し、早期発見も可能となる。

#### <課題となった点>

- (1) CTC 新規採取法を開発し、約 40 個の CTC を採取できるようになったが、CTC を用いてタンパク解析を行うためには数百個の CTC が必要であり、更なる開発を行っている。現在 100 個以上の CTC が採取できる症例は転移例 20%程度である。
- (2) デジタル PCR を用いることで、cfDNA から効率的に変異を同定することができたが、NGS では感度が下がることが明らかになった。現在、高感度化を図るため、カスタムパネルを作成し、検討を重ねている。高い確率で変異する部位を明らかにし、シーケンス部位を絞ることで感度が向上する。大腸癌については 22 遺伝子 2200 アンプリコンのカスタムパネルを作成し、他癌腫についても作成中である。
- (3) デジタル PCR を用いて血液由来の cfDNA を解析することで様々な情報が得られることが明らかになったが、10 mL の血液から採取できる cfDNA では多数の遺伝子解析を行うには不十分であることが明らかになった。尿は血液とは異なり、大量に採取できるため、尿から cfDNA を効率良く採取する方法を開発中である。

#### <中間報告後の対応状況>

- (1) CTC の採取は EpCAM 抗体が用いられてきたが、この方法では上皮間葉転換 (EMT) を有する CTC を capture できない。EMT を起こした CTC を採取するために EpCAM に HER2 及び Trop2 抗体を加えた方法を確立し、CTC 採取個数はおよそ 10 倍に増加した。更に EGFR 抗体、CEA 抗体、PD-L1 抗体を開発して、その効果を検証中である。
- (2) 抗 EGFR 抗体を投与することで *RAS* 以外にも *BRAF* と *EGFR* にも変異が生じることがわかった。*RAS* に変異がなく、*EGFR* にも変異が生じた症例があり、*EGFR* の変異も有力な耐性化メカニズムのひとつと考えられた。
- (3) 3 次化学療法の効果を検証する多施設共同研究から得たサンプルの解析から、3 次化学療法開始時には 1 次化学療法開始前のサンプルからは得られない変異が多数同定できることがわかり、化学療法を行う直前の LB サンプルを解析することが化学療法の効果予測に有用である可能性が示された。

#### <研究期間終了後の展望>

- (1) Rebiopsy-Bank に集積された 5,000 超の検体を用いて主に時間的 heterogeneity と MRD の研究を行う。2 年以上化学療法を行っている大腸癌患者約 50 例の検体、術後 3 年以上経過した大腸癌患者約 100 症例の検体が蓄積されている。
- (2) 大腸癌を主たる対象に研究を行ってきたが、このノウハウを生かして、肝癌、胆管癌、膵癌、胃癌研究を行う。特に生検のリスクが大きい肝癌、胆管癌、膵癌、におけるメリットは大きいと考えている。
- (3) Rebiopsy-Bank を有効利用するため、Bank の検体を利用した研究を希望する施設を募集している。現在 2 施設からの応募があり、研究計画を検討中である。

#### <研究成果の副次的効果>

##### (1) 良性疾患への応用

cfDNA を用いた研究過程で、壊死を起こすと大量の long fragment cfDNA が速やかに放出されることがわかった。この現象を応用することで、cfDNA を用いた絞扼性腸閉塞の迅速診断法を開発し、特許を取得した。絞扼性腸閉塞は診断が困難で死亡率も高い腹部救急疾患であるため、この方法を用いることで治療成績の改善が見込まれる。また本方法は潰瘍性大腸炎やクローン病などの難治性疾患の病勢を把握するのに有用である可能性を見いだしており、今後開発を進めていく。



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## (2) 大腸ステントが腫瘍に及ぼす影響の検討

閉塞性大腸癌に内視鏡的にステントを挿入すると癌が散布され、予後が懸念されていたが、理由は明らかでなかった。腫瘍細胞死が生じると速やかに cfDNA が増加することがわかったため、ステント挿入により癌細胞由来 cfDNA が増加するか検証したところ、減圧チューブを挿入しても癌細胞由来 cfDNA は増加しないが、ステント挿入により癌細胞由来 cfDNA が著明に増加することが明らかになり、これが予後悪化のメカニズムである可能性が示された (Ann Surg Oncol 2018) \*3。

## (3) Rebiopsy-Bank のオープン化

5000 検体を超える LB 検体を有する国内有数の Bio-Bank を作る事ができた。5つの多施設共同研究の検体を含む。自施設での研究のために用いる予定であり、多施設での研究は予定していなかったが、多施設共同研究に参加した複数施設から検体利用の希望があったため、外部施設でも利用できるように準備をしている。

## (4) 新規 CTC 採取法の開発

企業と共同研究を開始した。採取した CTC から初代培養ができる可能性がある。複数の CTC 由来培養細胞株が樹立できれば、がんの再発および薬剤耐性獲得メカニズム解明あるいは癌幹細胞の研究に有用であると考えられる。

## (5) 癌種別 NGS カスタムパネルの開発

既存のパネルを用いた NGS 解析では ctDNA や CTC から変異を同定できない症例が多いため、LB に特化した NGS カスタムパネルの開発を行った。大腸癌全ゲノム解析の結果と治療に対する影響の大きさから、LB で繰り返し測定する必要性が高い遺伝子を 22 に絞り込み、そのうち 7 遺伝子が特に重要性が高いことを明らかにした。感度の向上を目指してカスタムパネルを開発したが、更なる感度向上を目指している。同様の試みを他癌種にも行っており、癌種によりカスタムパネルを使い分けることで感度向上が計れる可能性を見いだした。

## (6) Deep learning、AI 解析の導入

経時的にサンプルを採取し、多数の解析を繰り返し行うため、大量のデータが発生する。Deep learning や AI 解析を導入することで、様々な角度から解析が行えるようになった。既存のデータベースは原発巣の変異情報から作成されているため、空間的 heterogeneity を考えると、転移巣とは異なる可能性がある。また時間的 heterogeneity を考えると、既治療例でも状況は異なる。転移巣および治療後の変異データベースの作成は今後の Precision Medicine に多大な恩恵をもたらすことが予測でき、これらの新規解析法を LB 研究に取り入れ、その手法を確立することは今後の重点課題のひとつと考えている。

## 研究課題【癌再発を抑制する抗癌剤との併用を考慮した免疫賦活法開発】(高橋担当)

### <優れた成果が上がった点>

癌が発生した個体内において、癌細胞から放出される液性因子(AFP, VEGF, TGF-β など)によって、腫瘍内樹状細胞上がキラーT 細胞(CTL)活性化に必要な共刺激因子(CD80, CD86, CD40)の発現が、著明に抑制された免疫抑制性樹状細胞(tolerogenic DC)変換されることをマウスの系で見出した\*4 が、この現象がヒトにおいても起こることを確認した\*5。このような抑制性樹状細胞がその表面に発現した脂質提示分子 CD1 (マウスでは CD1d)を適切な脂質(α-GalCer)で刺激した場合に、選択的に細胞性免疫活性化能を有する DEC-205 分子を発現した樹状細胞が活性化され(immunogenic DC)に変換される可能性を BALB/c マウスの系で見出した\*6。

さらにこの活性化現象が、多種である C57BL/6(B6)マウスにおいても見出されることを確認した\*7。こうした研究成果を塾考した結果、報告者らが開発した AFP などを産生する肝臓癌細胞 Hepa1-6-1 を移殖することによって tolerogenic となった DC を保有する担癌マウスに Hepa1-6-1 特異的な CTL を試験管内で誘導し、それを個体内に注入した養子免疫実験を行ったところ、驚くべきことに全く移入 CTL による抗腫瘍効果が認められなかった。こうした事実は、tolerogenic DC の存在する個体内では、従来、その有効性が指摘されてきた養子免疫法が無効であることを示唆している。担癌個体内で tolerogenic 化された DC を Immunogenic DC に変換した場合の影響を検討するため、樹状細胞上の CD1d 分子を特異抗原とする脂質分子 α-GalCer を Hepa1-6-1 移植マウスに投与し、その腫瘍抑制効果を観察した。その結果驚くべきことに、α-GalCer の48 時間ごとの継続的少量投与により、優位な Hepa1-6-1 増殖抑制効果が認められた\*8。

### <課題となった点>

Tolerogenic DC を Immunogenic DC に変換することは可能か。これまでの研究成果に基づいて考えると、Tolerogenic DC 上の CD1 分子を特異的な脂質抗原分子で継続的に刺激すると、Immunogenic DCs に変換され、その結果腫瘍特異的な CTL が個体内で誘導されることが判明し、腫瘍の増大抑制あるいは縮小効果が認められた。

### <中間報告後の対応状況>

ヒト担癌患者内において腫瘍内樹状細胞上の共刺激因子の発現が低下していた\*5 ことから、担癌個体においては樹状細胞が tolerogenic 化していることが明らかとなった。今後は各種の癌患者において追跡することが重要であり、さらに研究を進める予定である。

### <研究期間終了後の展望>

ヒトにおける樹状細胞上の発現因子としてマウスにおける CD1d 分子と同様着目されているのが、CD1b 分子である。今後はヒト樹状細胞を用いて CD1b 刺激による樹状細胞活性化法の研究を展開し、樹状細胞活性化による腫瘍免疫誘導の研究をヒトにおいて展開する予定であり、本学独自の丸山ワクチンの作用機序に関しても検討を重ねる所存である。

### <研究成果の副次的効果>

以上の研究の結果、担癌個体において、腫瘍細胞の放出する様々な液性因子によって腫瘍内樹状細胞の機能、特に抗腫瘍免疫の要である CTL 誘導の鍵を握る樹状細胞上の共刺激因子(CD80, CD86, CD40)の発現が減弱し試験管内では強い効果を示す CTL 養子免疫の影響が抑制されることが明らかとなった。この機能低下を起こした樹状細胞をその表面に発現した CD1 分子を特異的な脂質抗原によって個体内で活性化した場合、腫瘍内の tolerogenic DC が immunogenic DC に変換され、抗腫瘍免疫が個体内で誘発されることが明らかとなった。

現在、本学で開発された「丸山ワクチン」内に含まれる結核菌由来の脂質抗原分子が、CD1b 分子を介して樹状細胞を活

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

性化し腫瘍特異的な CTL を Naive な T 細胞から誘導しうるか検討を重ね、結核菌由来の脂質抗原であるミコール酸が樹状細胞上の CD1b 分子を介して樹状細胞を活性化することを確認している。

#### 研究課題【がん治療に応用可能な細胞内外レギュレーターの同定と開発】(内藤担当)

##### <優れた成果が上がった点>

肝細胞癌、大腸癌、子宮体癌、卵巣癌、皮膚癌、膵癌、胃癌などのヒト癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた研究を中心として進めるとともに、Clinical Rebiopsy Bank の検体も用いた研究を遂行した。ヒト癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた検討では、組織切片からレーザーマイクロダイセクション法を用いて、癌部と非癌部から組織を採取し解析に用いた。発現する蛋白質を網羅的に解析する、LC-MS/MS を用いたプロテオーム解析、代謝産物について網羅的なメタボロミクス解析を行い、さらに long non-coding RNA (lncRNA) 発現を PCR-Array を用いて網羅的に解析しており、生体内の種々の分子を網羅的に解析できる体制が整ったといえる。また、発現分子の解析として、発現の増加や低下について解析を行うのに加え、より重要な分子を見いだす orthogonal partial least square-discriminate analysis (OPLS-DA) による解析や、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) も用いたパスウェイ解析も行い、診断に応用可能な分子や病態に関連する分子、さらに治療標的となりうる分子の探索と絞り込みを行なった。

(1) 膵癌の培養細胞において代謝抑制剤の 2-deoxy-D-glucose が増殖を抑制すること、さらにプロテオーム解析とメタボローム解析から、glutamine: fructose 6-phosphate aminotransferase 1 の発現の増加と N-glycoproteins の低下が小胞体ストレスをきたし細胞死が誘導されることを示した。\*9

(2) 卵巣癌のプロテオーム解析にて、Cystatin B が卵巣明細胞癌の診断マーカーや治療標的になる可能性を示した。\*14

(3) 肝細胞癌のプロテオーム解析にて、シャペロン蛋白である PDIA3 が高発現する肝細胞癌の予後は不良であり、PDIA3 は細胞生存やアポトーシスに重要な役割を果たすことを示した。\*12

(4) 胃癌のプロテオーム解析にて、DNA 損傷応答が胃癌の病態において重要な役割を果たすことを明らかにした。\*10

(5) IMP3 が皮膚扁平上皮癌の細胞増殖、細胞遊走・浸潤に重要で、診断マーカーや治療標的となることを示した。\*13

(6) ALDOA が大腸癌で高発現していること、大腸癌細胞株では ALDOA の分泌が抑制されていることを示した。\*11

##### <課題となった点>

(1) Clinical Rebiopsy Bank の検体の利用を進めているものの、まだまだ十分な検体数とは言えない。Bank の検体と臨床情報の利用をさらに進めていく必要がある。

(2) 種々の分子の網羅的な解析が可能となったものの、蛋白分子と RNA の相互作用や、miRNA と mRNA の相互作用の解析技法が十分ではない。

(3) 細胞内のシグナル経路の解析やその制御を行う分子やメカニズムの検討では、リン酸化や脱リン酸化される蛋白質を特異的に解析する技術も必要と思われる。

##### <中間報告後の対応状況>

(1) 癌の早期発見、早期診断に繋がるバイオマーカーの同定には、早期癌や前癌病変についての解析が必須である。病変が小さいため、レーザーマイクロダイセクションで抽出した分量が少なく、解析は困難であった。内視鏡で採取される生検組織を用いた解析では、RNA の発現解析は可能であった。

(2) 探索された分子の診断マーカーとしての有用性を確認し確立するには、Clinical Rebiopsy Bank のような臨床情報の豊富な検体を用いた解析が望まれる。現在、cystatin B について Bank の血清検体も用いて診断マーカーとしての有用性の確認を行なっている。

##### <研究期間終了後の展望>

(1) 蛋白質を用いたプロテオミクス解析や RNA を用いた解析に加え、代謝産物のメタボローム解析も行える状況となった。さらに、収集された分子の発現に関わるビックデータを解析するために適切なソフトウェアを用いた解析手法も習熟して来た。今後は、効率よく網羅的な解析が可能と考える。

(2) 発現の高い分子や低い分子を中心とした解析では、癌の発生に関与する分子や、診断に有用な分子が抽出される傾向が強かった。さらに、細胞内のシグナル経路の解析を加味することにより、発現は低い病態に大きく関与する分子の抽出も可能となった。

(3) 癌の病態として重要なものに転移と薬物耐性がある。転移や薬剤耐性に関与する蛋白質、miRNAs、lncRNA の抽出のためには、詳細な臨床情報が必要である。今後は、詳細な臨床情報のある Clinical Rebiopsy Bank からの検体の利用を増やし、実臨床での課題を解決できる研究を行いたい。

(4) これまでの検討により、シャペロン蛋白の PDIA3 は肝癌や胃癌において予後因子となることが示された。しかしながら、肝細胞癌では PDIA3 を高発現する癌の予後は不良であるが、胃癌では高発現する癌は予後が良好であった。この様に PDIA3 と癌の悪性度の関連性が臓器により異なることも明らかとなった。各臓器における PDIA3 の果たす役割や発癌メカニズムの違いが、予後の差をきたしていると考えられる。今後は、臓器特異性も考慮に入れ、検討を進める。

##### <研究成果の副次的効果>

Cystatin B の ELISA 測定系を確立し、卵巣の明細胞癌の診断法として血中 cystatin B 測定が癌の診断への有用性について現在検討している。将来的に、明細胞癌の診断マーカーとして応用を目指している。

#### 研究課題【小児がんの特殊性を考慮したバンク作製】(伊藤担当)

##### <優れた成果が上がった点>

(1) 日本の小児がんにおける二次がんの疫学がかなり明らかになった。\*15

(2) 小児がん患者の移植ソースの多様化や移植方法の新たな開発のため、人工骨髄の作成に着手しマウスの人工骨髄の作成に成功した。人の造血細胞が免疫不全マウスの体内で人の脂肪由来間葉系幹細胞を用いて作成した人工骨髄に対して生着と長期の血球維持ができるかの研究に着手している。



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

(3) 薬剤耐性の機序として epigenetics の関与を中心に検討した結果、薬剤耐性に関与していると以前から指摘のあった transporter、細胞内の代謝酵素の発現の増減がメチル化、ヒストンのアセチル化などによる epigenetics であることがわかった。genome wide の methylation の状態を epigenome にて検討したところ、topoisomerase IIa の遺伝子発現の変化による薬剤耐性が、p38a による制御が中心であることを発見した。この研究は、文部科学省の科学研究費・基盤研究にも採択され、現在さらに研究を行っている。

#### <課題となった点>

- (1) 二次がんのがん種別に何が原因かを調査する必要がある。晩期合併症としての二次がんの解析が必要
- (2) ヒトの脂肪由来間葉系幹細胞は入手可能であるが、人工骨の容積が非常に小さいため有効な骨髄が構築できていない結果である。
- (3) 薬剤耐性を引き起こすメカニズムを解明するには労力と時間がかかるため、現時点では臨床応用を行うところまではいっていない。これからは自動測定などのプラットフォームの開発なども必要である。

#### <中間報告後の対応状況>

- (1) 現在甲状腺がん、造血器腫瘍、胚細胞腫などに次がんそれぞれについて解析を行った。
- (2) 人工骨髄の大型化や数を増やして対応検討している。ヒト脂肪由来間葉系幹細胞の骨髄作成への至適細胞数の検討とヒト CD34 陽性細胞の至適投与量の調整に手間取っている。
- (3) Genomewide での epigenetics の解明はこれまでのような一つ一つの遺伝子の epigenetics を検討するのとは全く違った view を我々に提供してくれることがわかった。

#### <研究期間終了後の展望>

- (1) 疫学的な意味だけでなく、二次がんの原因を明らかにしていく必要がある。原因とある遺伝子などを見ていく。
- (2) 人工骨内での骨髄再構築に必要な条件は整ってきたので今後も継続して研究していく。
- (3) Epigenetics のもう一つの大きな要素であるヒストンのアセチル化、メチル化の網羅的解析の方法の開発、特に小児特有である少量の検体での解析が可能な技術開発が必要であると考ええる。

#### <研究成果の副次的効果>

- (1) 二次がんが出来るだけおこらないようなプロトコールの作成を行えるようになってきている。
- (2) 脂肪由来間葉系幹細胞は骨髄由来より増殖速度や抗炎症作用や免疫調節作用が優れており、血管炎モデルマウスでの炎症時のサイトカイン抑制作用など検討中である。
- (3) 薬剤耐性にはメチル化、ヒストンのアセチル化などが関与しており、これらの epigenetics の変化を元に戻す薬剤は現在、臨床で使用が認可されている薬剤を含めて多数ある。これまで、開発が進められてきた分子標的薬や cascade, signal transduction の阻害薬に加えて、これらの epigenetics を restore する薬剤が臨床応用できる可能性を強く示唆した

## (2) 包括的がん治療のシーズ形成

### 研究課題【がん耐性、転移、再発に関わるノンコーディング RNA(ncRNA)の役割解明と治療法開発】(瀧澤担当)

#### <優れた成果が上がった点>

肺腺がん組織の RNA 発現量の層別解析から、コーディング RNA (*BRCA1*, *HIF1A*, *DLC1*, *XPO1*) および ncRNA (*miR-21*) 発現の組合せは、ステージ I の肺腺がんにおける堅牢な予後分類因子となりえ、ハイリスク患者の同定や推奨される治療に有益な情報を提供することを明らかにした (*Cancer Res* 73: 3821-3832, 2013; 国際的ながん共同研究)。\*16

がんの浸潤モデルともなり得る絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast: EVT) 浸潤機構は十分解明されていないが、従来報告されていない新たな浸潤の仕組みとして ncRNA (胎盤特異的 miRNA *miR-520c*) による *CD44* 発現制御の仕組みの一端を明らかにし、さらに、*miR-520c* を含むエクソソームによる細胞間コミュニケーション (EVT と絨毛外栄養膜細胞の細胞間コミュニケーション) により EVT の浸潤制御が行われているという、新しい EVT 浸潤制御機構仮説を提唱できた (*Placenta* 35: 163-170, 2014; *Placenta* 50: 25-31, 2017)。\*17, \*18 産婦人科学領域、およびがん浸潤・転移研究領域において、優れた成果であると考えられる。CD44 による EVT の新たな浸潤機構を報告した高橋宏典 (自治医科大学産婦人科学; 共同研究者) は、第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 (2014 年 4 月) に優秀演題賞を受賞した。

肝内胆管がんにおいて、浸潤・転移に関わる ncRNA の役割解明の研究結果 [① *miR-376c* の抑制とその標的 GRB2 の上昇による新たな浸潤の仕組みの解明 (*PLoS One* 8: e69496, 2013)\*19、② *SPRR2a* による *miR-200c/141* の転写抑制を介した胆管上皮の表現型を維持の仕組みの解明 (*Hepatology* 59: 1130-1143, 2014; 国際的ながん共同研究)]\*20 は、胆道がん研究において、独創的、革新的な成果を上げたと考えられる。肝内胆管がん細胞株の解析から、エピジェネティックに ncRNA (*miR-376c*) の発現が優位に抑制されており、その標的分子である GRB2 (受容体型チロシンキナーゼからのシグナル伝達経路を仲介するアダプター分子) の発現量が増大し、受容体型チロシンキナーゼから GRB2 を介したシグナル伝達経路が活性化され、移動・浸潤能が増強されていることを明らかにし、肝内胆管がんの浸潤の新しい仕組みを報告した。*SPRR2a* は胆管がんの局所浸潤を増強させるが、その分子機構は不明であった。肝内胆管がん細胞株を用いて、ncRNA [*miR-200c/141* (EMT を抑制)] のプロモーター上で、*SPRR2a* は ZEB1 (EMT 制御因子)、CtBP (転写抑制因子) と複合体を形成し、その転写を抑制し、胆管上皮の表現型を維持していることを明らかにした。さらに、ヒト胆管がん組織の組織化学的解析より、ZEB1 の増加は胆管がんの分化マーカーである CD19 の喪失と相関することを見出し、治療に有益な情報を提供することを明らかにした。

#### <課題となった点>

シスプラチン (CDDP) 耐性の詳細なメカニズムは不明であり、CDDP 耐性 A549 細胞株を樹立し、miRNA-mRNA-Ago2 複合体のシーケンス解析を行った。miRNA とその標的 mRNA (CDDP 耐性機構に関与する RNA) のバイオフィオマティクス解析を継続中である (論文準備中)。胆道がんの増殖および浸潤・転移に関与する ncRNA の同定を行うために、胆嚢がんの臨床症例を用いて、先端次世代シーケンサーによる ncRNA 発現プロファイル解析・バイオフィオマティクス解析を行った。約 130 種の miRNA、約 1300 種の lncRNA が、対照である非がん部の発現と比較して有意に発現変動していることを明らかにし

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

た(p < 0.05)。有意に変動した lncRNA の機能解析を、胆嚢がん細胞株を用いて進めている(論文準備中)。上記のシーケンス解析結果を踏まえた Clinical Rebiopsy Bank 化された症例を用いた有用性(診断・治療効果予測・予後因子)の検証が課題として残された。

#### <中間報告後の対応状況>

Rebiopsy Bank Project の研究者間の連携を深め、事業を推進するために、臨床医学研究者(消化器外科学・内田英二教授、吉田寛教授、乳腺外科学・武井寛幸教授、男性生殖器・泌尿器科学・近藤幸尋教授)と連携し、サンプル採取および浸潤・転移・再発に関わる ncRNA 研究を進めた。ncRNA 研究に優れた業績を上げている研究者をリクルートし、がん浸潤に関する lncRNA の機能研究を進めた(Misawa A #, Takayama KI#, et al. (# co-first author) *J Biol Chem* 291: 17861-17880, 2016; Takayama KI#, Misawa A #, et al. (# co-first author) *Nat Commun* 6: 8219, 2015)。

#### <研究期間終了後の展望>

同定されたがん関連 ncRNA 候補およびその標的分子について、Clinical Rebiopsy Bank 症例による有用性の検証は残された重要な課題であり、事業終了後も継続し成果の報告を目指し、胆道がんの診断・予後のバイオマーカー開発につなげたい。この事業により、がん ncRNA 研究の基盤形成がなされたことにより、今後 ncRNA を標的とした創薬開発につながる事が期待できる。

#### <研究成果の副次的効果>

特になし。

### 【癌化、薬剤耐性獲得、癌幹細胞維持の分子制御機構の解析と動物モデルの開発】(田中担当)

#### <優れた成果が上がった点>

癌幹細胞の発生と維持の機構について解析を行った。

(1) MEP50/PRMT5-Gli1 経路が EGFR 陽性肺癌細胞での癌幹細胞の維持に重要であること、MEP50、PRMT5 及び Gli1 の発現が高い EGFR 陽性肺癌では、gefitinib 治療による無増悪生存期間が有意に短いことを見出した。この後の研究で、EGFR 陽性のヒト肺癌細胞をヌードマウスに移植し、gefitinib 投与を行うと、一旦は腫瘍の消失が観察されるが、一定の期間経過すると gefitinib 投与を続けていても再発すること、この再発は MEP50、PRMT5 ないし Gli1 の発現を抑制する、あるいは Gli1 の阻害剤によって見られなくなることから、MEP50/PRMT5-Gli1 経路が癌幹細胞を維持することで、肺癌の再発に抱えあっていることを明らかにした。またこの経路の重要性を解析する過程で、この経路が活性化型 K-RAS-ERK の経路で活性化すること、K-RAS に変異のある肺癌、大腸癌、膵臓癌などで癌幹細胞の維持にこの経路が重要であることを見出した。RAS に対する有効な分子標的薬は開発されておらず、癌の治療の問題点となっているが、この機構を標的とすることが有効な手段となることが考えられ、現在その解析を進めている。

(2) 癌幹細胞の維持機構の解析に関して、癌細胞自身が生成するケモカイン IL-8 (CXCL8) が、GLUT3 と GFAT の発現を誘導してヘキソサミン合成系を活性化し、タンパクの O-GlcNAc 修飾を亢進させること、この経路が肺癌の癌幹細胞の維持に重要であることを、O-GlcNAc 修飾阻害剤である OSMI1 が癌の治療に有効であることを初めて見出した。これらの結果は肺癌の新たな治療法の開発を目指す上で重要な発見であると考えている。

(3) 癌幹細胞の発生に関わる機構として、p53 の機能欠損に加えてリプログラミング因子の1つである Sox2 を発現させることのみで線維芽細胞から癌幹細胞が発生することを見出している。とくに活性化型 RAS による p53 欠損細胞の癌細胞化に Sox2 が重要であり、ゲノム編集で Sox2 を欠損させると癌幹細胞の発生が抑えられることを、マウスの細胞に加えてヒトの細胞でも明らかにした。更に、ヒトの細胞では RAS に加えて MYC のシグナルが Sox2 の発現誘導、癌幹細胞の発生に重要であることを見出した。Sox2 遺伝子プロモーターの RAS 及び MYC の応答部位は決定しており、そこに働く転写因子やシグナルを現在解析している。

#### <研究期間終了後の展望>

この研究を継続し、Sox2 の誘導を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行って、癌の有効な治療法を開発することを目指している。

#### <研究成果の副次的効果>

癌微小環境での癌幹細胞の維持機構は特に肺癌の予後予測と治療法の選択に重要であり、これらの因子の発現の解析を「肺がん治療のための抗癌剤の効果の検査法」として特許申請することを決定している。

### 研究課題【肺癌再発腫瘍におけるシーズ形成】(清家担当)

#### <優れた成果が上がった点>

Clinical Rebiopsy Bank の肺癌組織や血清および分子標的薬耐性肺癌細胞株を用いて、肺癌の薬剤耐性に関わる蛋白質や microRNA を明らかにし、耐性克服へのシーズ、新規治療法開発を目指して研究を遂行した。呼吸器外科と連携を密にし、641 の肺癌組織検体と 70 以上の治療前後の同一検体の収集およびバンクを行い、シーズ開発に向けてこの貴重な検体を以下の研究に有効活用した。

(1) 第 2-3 世代 EGFR-TKI (afatinib/osimertinib) に対する肺癌耐性細胞株を樹立し、Clinical Rebiopsy Bank での EGFR 肺癌組織を用いて afatinib/osimertinib 耐性および上皮間葉移行(EMT)に関与する因子として、ANKRD1 を見出した

(2) ALK-TKI (crizotinib/alectinib/ceritinib) に対する肺癌耐性細胞株を樹立し、Clinical Rebiopsy Bank での ALK 肺癌組織を用いて crizotinib/alectinib/ceritinib 耐性に関与する drug tolerant subpopulation に関与する因子として、AXL を見出し、AXL 阻害剤で耐性を克服できる可能性を報告した。\*21

(3) Clinical Rebiopsy Bank 血清検体のプロテオーム解析にて、肺扁平上皮癌新規血清マーカー HP-216 を同定した。\*22

(4) Clinical Rebiopsy Bank 肺癌組織を用いた検討で、PD-L1 発現が予後不良因子であることを明らかにした。\*23

(5) Clinical Rebiopsy Bank EGFR 肺癌組織を用いて MET-FISH 陽性は gefitinib 抵抗性であることを明らかにした。\*24

(6) 肺癌細胞株の MET 阻害剤耐性に ABCB1 阻害が耐性克服のシーズになることを報告した。\*25



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

- (7) 肺癌細胞株の血管新生阻害剤 Nintedanib 耐性に miR-200/ZEB1 が関与することを報告した。\*26
- (8) Clinical Rebiopsy Bank 肺線維症合併肺癌組織を用いた次世代シーケンサー(NSG)による全エクソーム解析にて、肺線維症合併肺癌発症に関わる遺伝子変異候補をスクリーニングした。またこの組織からの細胞株樹立に成功した。現在肺癌診療において大きな課題である第 2-3 世代 EGFR-TKI および ALK-TKI に対する新規の耐性因子を明らかにし、耐性克服法を見出した研究成果は、肺癌新規治療法開発において革新的な成果であると考えられる。早期診断が難しく治療法が限定されている肺扁平上皮癌新規血清マーカー候補を見出したことは意義が高いと考える。

＜課題となった点＞

Clinical Rebiopsy Bank 肺癌組織からの細胞株樹立には至っていないが、現在複数の細胞株樹立を行っている。

＜中間報告後の対応状況＞

再発時および薬剤耐性獲得時の検体が少なく、*in vivo* での結果を臨床検体で十分に検証ができていないため、再発時検体を用いた解析を進める。

＜研究期間終了後の展望＞

- (1) EGFR-TKI, ALK-TKI 耐性後の検体を用いた解析を進め、同定した耐性因子を標的とした新規治療法を開発する。
- (2) Clinical Rebiopsy Bank での肺癌検体を用いた全エクソーム解析にてスクリーニングした肺線維症合併肺癌の責任遺伝子候補に関して、機能解析を施行し、発がんメカニズムを明らかにする。肺線維症合併肺癌発症に関わる遺伝子変異が明らかになれば疾患原因解および治療法開発の観点からその臨床的意義は極めて大きいと考えられる。

＜研究成果の副次的効果＞

肺線維症合併肺癌の責任遺伝子探索研究に関しては、バイオインフォマティクスに関し東京理科大学との共同研究に発展し、医工連携に寄与することとなった。

研究課題【分子病態解析に基づく上皮性卵巣癌の新規治療の開発】(竹下担当)

＜優れた成果が上がった点＞

- (1) 子宮体がんにおけるマイクロ RNA 研究において、miR-200a, miR-200b, miR-429 が子宮体癌の発生に重要な癌抑制遺伝子 PTEN 遺伝子を標的としてその働きを抑制していることを見出した。\*27
- (2) 卵巣チョコレート嚢胞が、卵巣類内膜腺癌、明細胞腺癌の発生母地であると考えられている。それらの癌の前癌病変として異型内膜症の存在が知られている。今回、正常部、異型内膜症部、癌部の各々を laser microdissection にて採取し、RNA Seq にて遺伝子発現を解析した。正常部に比し、癌部で 10 倍以上の発現上昇がみられたのは 26 遺伝子 (FAM166B, TEKTI, TPP3 等)であったが、このうち約半数の 12 遺伝子が、異型内膜症部ですでに発現が上昇していることを見出した。\*28\*29

＜課題となった点＞

- (1) 卵巣チョコレート嚢胞癌化の分子制御メカニズムの解明に関する研究に関しては、稀有な症例を対象としているために検体数が少数であり症例集積に難渋している。今後、さらに日本医科大学付属 4 病院での更なる症例の集積に努める。
- (2) 卵巣チョコレート嚢胞癌化に関わる遺伝子発現の局在を組織上で *In situ hybridization* にて検索予定であったが、計画通りに進まなかった。

＜中間報告後の対応状況＞

卵巣チョコレート嚢胞癌化の分子制御メカニズムの解明に力点を置き、積極的に検討を進めることが出来た。

＜研究期間終了後の展望＞

- (1) 子宮体がんにおける miRNA 研究において、miR-200a, miR-200b, miR-429 が子宮体癌の発生に重要な癌抑制遺伝子 PTEN 遺伝子を標的としてその働きを抑制していることを見出した。血液中の miR-200a, miR-200b, miR-429 が早期の子宮体癌におけるバイオマーカーとなる可能性があり、今後検討予定である。
- (2) 卵巣チョコレート嚢胞の癌化の前癌病変である異型内膜症で、すでに、癌化に関与する 12 の遺伝子発現上昇が観察されたことから、これらがコードする蛋白レベルの解析をウエスタンブロットや免疫組織化学的手法を用いて診断法につなげるという展望が開けた。
- (3) 本研究では卵巣チョコレート嚢胞の癌化に関して、次世代シーケンサーを用いて mRNA, miRNA, long non-coding RNA を網羅的に解析することが出来た。今後、それらを統合的に検討することにより、癌化に関与する RNA ネットワークを詳細に解析し、癌化の機序をさらに掘り下げることが可能になると思われる。

＜研究成果の副次的効果＞

卵巣チョコレート嚢胞癌化メカニズムを解析するために smallRNA Seq, RNA Seq を施行したが、miRNA, mRNA の他に、数種類の long non-coding RNA の関与があることが推察された。miRNA と long non-coding RNA の関係は、今後大きく発展すると思われる。

## 12 キーワード

- |                  |            |          |
|------------------|------------|----------|
| (1) 検体バンク        | (2) がん治療開発 | (3) 薬剤耐性 |
| (4) 分子標的薬        | (5) 癌幹細胞   | (6) 癌免疫  |
| (7) ノンコーディング RNA | (8)        |          |



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## 13 研究発表の状況

## 研究課題【Clinical Rebiopsy Bank の作製と肺癌 rebiopsy 細胞株パネルの作製】(弦間担当)

&lt;雑誌論文&gt;

対応番号	著者名	論文標題			
	Nakamichi S, Seike M, Miyanaga A, Chiba M, Matsuda K, Kobayashi K, Takahashi A, Takeuchi S, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A.	RT-PCR for Detecting ALK Translocations in Cytology Samples from Lung Cancer Patients.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Anticancer Res</i>	有	37(6)	2017年	3295-3299.

対応番号	著者名	論文標題			
	Miura Y, Saito Y, Atsumi K, Takeuchi S, Miyanaga A, Mizutani H, Minegishi Y, Noro R, Seike M, Shinobu K, Kubota K, Gemma A.	Interstitial lung disease associated with amrubicin chemotherapy in patients with lung cancer: a single institutional study.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Jpn J Clin Oncol.</i>	有	46(7)	2017年	674-80

対応番号	著者名	論文標題			
	Fukuizumi A, Miyanaga A, Seike M, Kato Y, Nakamichi S, Chubachi K, Matsumoto M, Noro R, Minegishi Y, Kunugi S, Kubota K, Gemma A	Effective Crizotinib schedule for an elderly patient with ALK rearranged non-small-cell lung cancer: a case report			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>BMC Res Notes</i>	有	23:8(1)	2015年	165

対応番号	著者名	論文標題			
	Kubota K, Sakai H, Katakami N, Nishio M, Inoue A, Okamoto H, Isobe H, Kunitoh H, Takiguchi Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Ohmatsu H, Sugawara S, Minato K, Fukuda M, Yokoyama A, Takeuchi M, Michimae H, Gemma A, Kudoh S; Tokyo Cooperative Oncology Group	A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Ann Oncol.</i>	有	26(7)	2015年	1401-8

対応番号	著者名	論文標題			
	Fukuhara T, Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T.	Factors associated with a poor response to gefitinib in the NEJ002 study: smoking and the L858R mutation.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Lung Cancer</i>	有	88(2)	2015年	181-6

対応番号	著者名	論文標題			
	Miyanaga A, Masuda M, Tsuta K, Kawasaki K, Nakamura Y, Sakuma T, Asamura H, Gemma A, Yamada T.	Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma: revealed by RNA and targeted exon sequencing.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Thorac Oncol.</i>	有	10(5)	2015年	844-51

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsumoto Y, Maemondo M, Ishii Y, Okudera K, Demura Y, Takamura K, Kobayashi K, Morikawa N, Gemma A, Ishimoto O, Usui K, Harada M, Miura S, Fujita Y, Sato I, Saijo Y; North-East Japan Study Group.	A phase II study of erlotinib monotherapy in pre-treated non-small cell lung cancer without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: re-evaluation of EGFR gene status (NEJ006/TCOG0903).			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Lung Cancer</i>	有	86(2)	2014年	195-200

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Minegishi Y, Kokuho N, Miura Y, Matsumoto M, Miyanaga A, Noro R, Saito Y, <u>Seike M</u> , Kubota K, Azuma A, Kida K, <u>Gemma A</u>	Clinical features, anti-cancer treatments and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Lung Cancer</i>	有	85(2)	2014年	258-6

対応番号	著者名	論文標題			
	Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, <u>Gemma A</u> , Hagiwara K, Kobayashi K.	Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Thorac Oncol.</i>	有	9(2)	2014年	189-94

対応番号	著者名	論文標題			
	Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, <u>Seike M</u> , Kitamura K, Kosaihiira S, Minegishi Y, Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, ManoH, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, <u>Gemma A</u>	Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>BMC Cancer</i>	有	29(13)	2013年	262

対応番号	著者名	論文標題			
	Noro R, Yoshimura A, Yamamoto K, Miyanaga A, Mizutani H, Minegishi Y, <u>Seike M</u> , Kubota K, Kosaihiira S, Hino M, Ando M, Nomura K, Okano T, Kobayashi K, Uematsu K, <u>Gemma A</u>	Alternating chemotherapy with amrubicin plus cisplatin and weekly administration of irinotecan plus cisplatin for extensive-stage small cell lung cancer.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Anticancer Res</i>	有	33(3)	2013年	1117-23

対応番号	著者名	論文標題			
	Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, Nishijima N, Sugano T, Toyokawa M, Miwa K, Kosaihiira S, Noro R, Minegishi Y, <u>Seike M</u> , Kubota K, <u>Gemma A</u> .	Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cancer Chemother Pharmacol</i>	有	371(2)	2013年	457-61

対応番号	著者名	論文標題			
	Noro R, Honda K, Tsuta K, Ishii G, Maeshima AM, Miura N, Furuta K, Shibata T, Tsuda H, Ochiai A, Sakuma T, Nishijima N, <u>Gemma A</u> , Asamura H, Nagai K, Yamada T.	Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell motility gene amplification.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Ann Oncol.</i>	有	24(10)	2013年	2594-600

#### 研究課題【消化器癌における Clinical Rebiopsy Bank の作製とその臨床的応用】(内田担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
*1	Furuki H, Yamada T, Takahashi G, Iwai T, Koizumi M, Shinji S, Yokoyama Y, Takeda K, Taniai N, <u>Uchida E</u> .	Evaluation of liquid biopsies for detection of emerging mutated genes in metastatic colorectal cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>European Journal of Surgical Oncology</i>	有	18	2018年	30273-7

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
*3	Takahashi G, Yamada T, Iwai T, Takeda K, Koizumi M, Shinji S, Uchida E.	Oncological Assessment of Stent Placement for Obstructive Colorectal Cancer from Circulating Cell-Free DNA and Circulating Tumor DNA Dynamics			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Annals of Surgical Oncology</i>	有	25	2018 年	737-744

対応番号	著者名	論文標題			
	Yamada T, Iwai T, Takahashi G, Kan H, Koizumi M, Matsuda A, Shinji S, Yamagishi A, Yokoyama Y, Tatsuguchi A, Kawagoe T, Kitano S, Nakayama M, Matsumoto S, Uchida E.	Utility of KRAS mutation detection using circulating cell-free DNA from patients with colorectal cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cancer Science</i>	有	107	2016 年	936-943

## &lt;学会発表&gt;

対応番号	発表者名	発表標題		
	武田幸樹、山田岳史、内田英二	Analysis of colorectal cancer related genes from blood samples; circulating tumor cell (CTC) and circulating cell free DNA (ccfDNA)		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR New Horizons in Cancer Research	Shanghai	2017 年 11 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	古木裕泰、山田岳史、内田英二	Detection of emerging mutation in metastatic liver tumor by liquid biopsy in patients with colorectal cancer		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR New Horizons in Cancer Research	Shanghai	2017 年 11 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
*2	山田岳史、内田英二	Emergence of KRAS mutations and acquisition of resistance to EGFR blockade		
	学会名	開催地	発表年月	
	ASCO Annual Meeting 2017	Chicago	2017 年 6 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	高橋吾郎、山田岳史、内田英二	Circulating tumor DNA following decompression using self-expandable metallic stent		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR Annual Meeting 2017	Washington	2017 年 4 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	山田岳史、内田英二	Emergence of KRAS mutations contributes to acquired resistance to EGFR blockade		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR Annual Meeting 2018	Washington	2017 年 4 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	山田岳史、内田英二	Tracking emerging KRAS, BRAF and EGFR mutations through circulating cell-free DNA in patients with colorectal cancers treated by epidermal growth factor receptor blockade		
	学会名	開催地	発表年月	
	Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO-GI)	San Francisco	2017 年 2 月	



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	岩井拓磨、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Circulating cell-free DNA can be useful for prediction of early relapse after resection of metastatic liver tumor from colorectal cancer.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2016	Copenhagen	2016年10月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	Tracking emerging KRAS and BRAF mutations through ccfDNA in colorectal cancers treated with EGFR blockade.	
	学会名	開催地	発表年月
	European Society for Medical Oncology (ESMO)	Copenhagen	2016年10月

対応番号	発表者名	発表標題	
	小泉岐博、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Prediction of neoadjuvant chemotherapy for advanced rectal cancer by using circulating cell-free DNA.	
	学会名	開催地	発表年月
	European Society of coloproctology	Milano	2016年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋吾郎、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Self-expandable metallic stent insertion markedly increases plasma level of cell-free DNA in patients with obstructive colorectal cancer.	
	学会名	開催地	発表年月
	European Society of coloproctology	Milano	2016年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	Prediction and response evaluation of EGFR blockade for colorectal cancer by using circulating cell free DNA.	
	学会名	開催地	発表年月
	AACR Annual Meeting 2016	New Orleans	2016年4月

対応番号	発表者名	発表標題	
	岩井拓磨、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Prediction of early recurrence after resection of metastatic liver tumors from colorectal cancer using circulating cell-free DNA.	
	学会名	開催地	発表年月
	AACR Annual Meeting 2016	New Orleans	2016年4月

対応番号	発表者名	発表標題	
	増田有香、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Anti-EGFR antibody re-challenge in patients with metastatic colorectal cancer: usefulness of liquid biopsy to detect KRAS mutation.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Asia	Singapore	2015年12月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋吾郎、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Novel, highly sensitive molecular biomarkers for metastatic colorectal cancer.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Asia	Singapore	2015年12月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋吾郎、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Self-expandable colonic stent increases plasma level of circulating cell free DNA significantly in patients with obstructive colorectal cancer.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2015	Vienna	2015年10月

対応番号	発表者名	発表標題	
	岩井拓磨、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Follow-up after resection of metastatic liver tumor from colorectal cancer using circulating cell-free DNA.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2015	Vienna	2015年10月

対応番号	発表者名	発表標題	
	岩井拓磨、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Prediction and response evaluation of EGFR blockade for colorectal cancer using circulating cell-free DNA.	
	学会名	開催地	発表年月
	AACR Annual Meeting 2015	Philadelphia	2015年4月

対応番号	発表者名	発表標	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	Liquid biopsy detecting KRAS and BRAF mutations may be useful for prognostic or predictive marker.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2014	Madrid	2014年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	北野史朗、山田岳史、 <u>内田英二</u>	An ultrasensitive molecular diagnostic method for blood biopsy in personalized treatment of colorectal cancer.	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2014	Madrid	2014年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	Liquid biopsy detecting KRAS mutations may be useful for prognostic or predictive marker	
	学会名	開催地	発表年月
	ESMO Annual Meeting 2013	ベオグラード	2013年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	原絵津子、山田岳史、 <u>内田英二</u>	Anti-EGFR antibody rechallenging in patients with metastatic colorectal cancer: usefulness of liquid biopsy to detect KRAS mutation	
	学会名	開催地	発表年月
	European Society of coloproctology 2013	ベオグラード	2013年9月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	Liquid biopsy を用いた precision oncology on real-time	
	学会名	開催地	発表年月
	Japan Digestive Disease Week (JDDW)	神戸	2017年11月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、 <u>内田英二</u>	自己拡張型金属ステントが腫瘍細胞および術後消化管運動に与える影響	
	学会名	開催地	発表年月
	Japan Digestive Disease Week (JDDW)	神戸	2017年11月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Liquid biopsy を用いた大腸癌 Real time Precision Medicine	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器癌発生学会	熊本	2017 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Liquid biopsy を用いた大腸癌肝転移に対する治療戦略	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器外科学会	金沢	2017 年 7 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Liquid biopsy を用いた消化器がん Multi-biopsy Bank Project	
	学会名	開催地	発表年月
	日本外科系連合学会	徳島	2017 年 6 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Liquid biopsy を用いた抗 EGFR の効果および耐性予測	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器病学会	東京	2017 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Circulating cell free DNA を用いた real-time な分子情報に基づく大腸癌化学療法	
	学会名	開催地	発表年月
	日本大腸肛門病学会	三重	2016 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Circulating cell free DNA を用いた大腸癌に対する抗 EGFR 抗体の効果および耐性予測	
	学会名	開催地	発表年月
	Japan Digestive Disease Week (JDDW)	横浜	2016 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	抗 EGFR 抗体は BRAF 変異を誘導する	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器癌発生学会	鹿児島	2016 年 9 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	循環 DNA を用いた大腸癌新規バイオマーカーの開発	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器外科学会	徳島	2016 年 7 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	末梢血を用いた Multi liquid biopsy による大腸癌 Real time personalized therapy	
	学会名	開催地	発表年月
	日本外科学会	大阪	2016 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	EGFR blockade induce KRAS mutation in colorectal cancer	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器癌発生学会	鳥取	2015 年 11 月



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Circulating cell free DNA を用いた大腸癌集学的治療： Multi-biopsy による Real time personalized therapy	
	学会名	開催地	発表年月
	日本大腸肛門病学会	名古屋	2015 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Liquid biopsy を用いた抗 EGFR 抗体の効果予測と耐性化の早期予測	
	学会名	開催地	発表年月
	日本消化器病学会	仙台	2015 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	大腸癌肝転移抗 EGFR 抗体治療における liquid biopsy を用いた効果および耐性予測	
	学会名	開催地	発表年月
	第 56 回 日本消化器病学会大会	神戸	2014 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	大腸癌分子治療における liquid biopsy を利用した real-time personalized therapy	
	学会名	開催地	発表年月
	第 69 回 日本消化器外科学会総会	福島	2014 年 7 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	大腸癌治療における腫瘍由来循環 DNA の役割: CTC (circulating tumor cell)との併用	
	学会名	開催地	発表年月
	第 39 回 日本外科系連合学会学術集会	東京	2014 年 6 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	原絵津子、山田岳史、内田英二	liquid biopsy を利用した抗 EGFR 抗体治療の効果予測	
	学会名	開催地	発表年月
	第 114 回 日本外科学会定期学術集会	京都	2014 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	liquid biopsy による real time assessment を利用した EGFR 阻害剤の新治療戦略	
	学会名	開催地	発表年月
	第 100 回 日本消化器病学会総会	東京	2014 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	liquid biopsy を利用した抗 EGFR 抗体治療の新治療戦略	
	学会名	開催地	発表年月
	第 68 回 日本大腸肛門病学会学術集会	東京	2013 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	山田岳史、内田英二	Stage IV 大腸癌に対する liquid biopsy によるモニタリングを利用した EGFR 阻害剤の新治療戦略	
	学会名	開催地	発表年月
	第 75 回 日本臨床外科学会総会	名古屋	2013 年 11 月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題		
	山田岳史、内田英二	大腸癌治療 KRAS 変異解析における liquid biopsy の有用性		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 51 回 日本癌治療学会学術集会	京都	2013 年 10 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	山岸杏彌、山田岳史、内田英二	大腸癌抗体療法における遺伝子変異診断: solid biopsy から liquid biopsy へ		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 18 回 日本外科病理学会	東京	2013 年 9 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	原絵津子、山田岳史、内田英二	抗 EGFR 抗体効果予測における血清 KRAS 検査の有用性		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 68 回 日本消化器外科学会総会	宮崎	2013 年 7 月	

#### 研究課題【再発癌における樹状細胞の解析癌】(高橋担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
	Wakabayashi A., Shimizu M, Shinya E, Takahashi, H.	HMGB1 released from intestinal epithelia damaged by cholera toxin adjuvant contributes to activation of mucosal dendritic cells and induction of intestinal cytotoxic T lymphocytes and IgA			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cell Death &amp; Disease</i>	有	In press	2018 年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Negishi Y, Ichikawa T, Takeshita, T, Takahashi H	Miscarriage induced by adoptive transfer of dendritic cells and invariant natural killer T cells into mice			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Eur. J. Immunol.</i>	有	50	2018 年	doi:10.1002/eji.201747162

対応番号	著者名	論文標題			
	Wakabayashi A., Shimizu M, Shinya E, Takahashi H.	HMGB1 released from intestinal epithelia damaged by cholera toxin adjuvant contributes to activation of mucosal dendritic cells and induction of intestinal cytotoxic T lymphocytes and IgA			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cell Death &amp; Disease</i>	有		2018 年	In press

対応番号	著者名	論文標題			
	Asayama T, Tamura H., Ishibashi N, Kuribayashi-Hamada N, Onodera-Kondo A, Okuyama K, Yamada A, Shimizu M, Moriya K, Takahashi H, Inokuchi, K.	Functional expression of Tim-3 on blasts and clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncotarget</i>	有	8	2017 年	88904-88917

対応番号	著者名	論文標題			
*8	Kogo H, Shimizu M, Negishi, Y, Uchida E, Takahashi H.	Suppression of murine tumor growth through CD8 <sup>+</sup> CTLs via activated DEC-205 <sup>+</sup> dendritic cells by sequential administration of $\alpha$ -galactosylceramide in vivo.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Immunology</i>	有	151	2017 年	324-339

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Osono E, Honda K, Inoue Y, Norose Y, Takahashi M, Ichimura K, Kamano C, Shinya E, Takaku S, Okamatsu K, Kawamoto S, Takizawa H, <u>Takahashi H.</u>	Detection method for aquatic bacteria of the fingers, as a potential origin of the aqueous solution contamination.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biocontrol Science</i>	有	22	2017年	61-65

対応番号	著者名	論文標題			
	Negishi, Y., Shima, Y., Takeshita, T., <u>Takahashi H.</u>	Distribution of invariant natural killer T cells and dendritic cells in late preterm birth without acute chorioamnionitis.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>AJRI</i>	有	77	2017年	DOI19.1111/aji.12658

対応番号	著者名	論文標題			
	Takaku, S., Shimizu, M., <u>Takahashi H.</u>	Japanese herbal medicine synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8 <sup>+</sup> T cells.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncology Letters</i>	有	19	2017年	3471-3474,

対応番号	著者名	論文標題			
	Shinya E., Shimizu M., Owaki A., Paoletti S., Mori L., Libero G.D., and <u>Takahashi H.</u>	Hemopoietic cell kinase (Hck) and p21-activated kinase 2 (PAK2) are involved in the down-regulation of CD1a lipid antigen presentation by HIV-1 Nef in dendritic cells.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Virology.</i>	有	487	2016年	285-295

対応番号	著者名	論文標題			
*7	Ichikawa, T, Negishi, Y., Shimizu, M., Takeshita, T., <u>Takahashi H.</u>	alpha-Galactosylceramide-activated murine NK1.1(+) invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Eur. J. Immunol.</i>	有	46	2016年	1866-1877

対応番号	著者名	論文標題			
	Azuma, H., Watanabe, E., Ohtsuka, Y., Negishi, Y., Ohkura, S., Shinya, E., <u>Takahashi H.</u>	Induction of langerin <sup>+</sup> Langerhans cell-like cells expressing reduced TLR3 from CD34 <sup>+</sup> cord blood cells stimulated with GM-CSF, TGF-β1 and TNF-α.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biomed Res.</i>	有	37	2016年	271-281

対応番号	著者名	論文標題			
	Murakami, R., Nakagawa, Y., Shimizu, M., Wakabayashi, A., Negishi, Y., Hiroi, T., Okubo, K., <u>Takahashi H.</u>	Effects of dendritic cell subset manipulation on airway allergy in a mouse model.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Intl Arch. Allergy Immunol.</i>	有	168	2016年	219-232

対応番号	著者名	論文標題			
	Takahashi M., Watari E., and <u>Takahashi H.</u>	Dichloroacetate induces cell cycle arrest in huma glioblastoma cells persistently infected with measles virus: A way for controlling viral persistent infection.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Antiviral Res.</i>	有	113	2015年	107-110

対応番号	著者名	論文標題			
	Nakagawa Y., Negishi Y., Shimizu M., Takahashi M., Ichikawa M., and <u>Takahashi H.</u>	Effects of extracellular pH and hypoxia on function and development of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Immunol. Lett.</i>	有	167	2015年	72-86



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
*6	Murakami R, Nakagawa Y, Shimizu M, Wakabayashi, A, Negishi Y, Hiroi T, Ohkubo K and <u>Takahashi H</u>	Effects of dendritic cell subset manipulation on airway allergy in a mouse model.				
	雑誌名		有	168	2015 年	219-232
	<i>Int. Arch. Allergy Immunol.</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Matsumura J, Shimizu M, Omi K., Nagata N, Shinya E, Oka S and <u>Takahashi H</u> .	A possible origin of emerged HIV-1 after interrupting anti-retroviral therapy.				
	雑誌名		有	35	2014 年	1-8
	<i>Biomed. Res.</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Omi K, Shimizu M., Watanabe E, Matsumura J, Takaku C, Shinya E and <u>Takahashi H</u>	Inhibition of R5-tropic human immunodeficiency virus type-1 replication in CD4 <sup>+</sup> natural killer T cells by $\gamma\delta$ T lymphocytes.				
	雑誌名		有	141	2014 年	596-608
	<i>Immunology</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
*5	Matsuhashi T, Shimizu M, Negishi Y, Takeshita T, <u>Takahashi H</u>	A low, non-toxic dose of paclitaxel can prevent dendritic cell-precursors from becoming tolerogenic dendritic cells with impaired functions.				
	雑誌名		有	35	2014 年	369-380
	<i>Biomed. Res</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Nakagawa Y, Shimizu M, Norose Y, Takahashi M and <u>Takahashi H</u>	Induction of rapid apoptosis for class I MHC molecule-restricted CD8 <sup>+</sup> HIV-1 gp160-specific murine activated CTLs by free antigenic peptide in vivo.				
	雑誌名		有	25	2013 年	11-24
	<i>Int. Immunol</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Mayumi N, Watanabe E, Norose Y, Watari E, Kawana S, Geijtenbeek TB and <u>Takahashi H</u>	E-cadherin interactions are required for Langerhans cell differentiation.				
	雑誌名		有	43	2013 年	270-280
	<i>Eur. J. Immunol.</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Tamura H, Ishibashi M, Yamashita T, Tanosaki S, Okuyama N, Kondo A, Hyodo H, Shinya E, <u>Takahashi H</u> , Dong H, Tamada K, Chen L, Dan K, Ogata K.	Marrow stromal cells induce B7-H1 expression on myeloma cells, generating aggressive characteristics in multiple myeloma.				
	雑誌名		有	27	2013 年	464-472
	<i>Leukemia</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Takaku S, Nakagawa Y, Owaki A, Shimizu M, Takahashi M and <u>Takahashi H</u>	Induction of apoptosis-resistant and TGF- $\beta$ - insensitive murine CD8 <sup>+</sup> CTLs specific for HIV-1 gp160.				
	雑誌名		有		2013 年	
	<i>Cell. Immunol.</i>					

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	<u>Takahashi H</u> , Watanabe E, and Mayumi N.	Requirement of E-cadherin Interactions for Langerhans Cell Differentiation.				
	雑誌名		有	80	2013 年	88-89
	<i>J Nippon Med Sch</i>					

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Takahashi M, Wolf AM, Watari E, Norose Y, Ohta S and Takahashi H	Increased mitochondrial functions in human glioblastoma cells persistently infected with measles virus.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Antiviral Res.</i>	有	99	2013 年	238-244

対応番号	著者名	論文標題			
*4	Harimoto H, Shimizu M, Nakagawa Y, Nakatsuka K, Wakabayashi A, Sakamoto C and Takahashi H	Inactivation of tumor-specific CD8+ CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Immunol. Cell Biol.</i>	有	91	2013 年	545-555

対応番号	著者名	論文標題			
	Takaku S, Osono E, Kuribayashi H, Takaku C., Hiramana N, Takahashi H	A case of migraine without aura that was successfully treated with an herbal medicine.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J. Altern. Complement Med.</i>	有	19	2013 年	970-972

## &lt;図書&gt;

対応番号	著者名	出版社		
	高橋 秀実	日本臨床社		
	書名	発行年	総ページ数	
	後天性免疫不全症候群（血液症候群）	2013 年	623	

対応番号	著者名	出版社		
	高橋 秀実, 矢田 純一	丸善出版		
	書名	発行年	総ページ数	
	リップンコットシリーズ・イラストレイテッド免疫学	2013 年	373	

対応番号	著者名	出版社		
	高橋 秀実, 神谷 茂, 林 英生	丸善出版		
	書名	発行年	総ページ数	
	ブラック微生物学	2014 年	849	

## &lt;学会発表&gt;

対応番号	発表者名	発表標題		
	Takahashi H, Matsushashi T, Shimizu M, Kohgo T, Date T., Negishi Y, Takeshita T	Non-toxic dose of paclitaxel can prevent dendritic cell-precursors from becoming tolerogenic dendritic cells with impaired functions.		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 43 回日本免疫学会学術集会	京都	2014 年 12 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	高橋 秀実	東洋医学の発想と近代医学の最前線: 未病と自然炎症		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 65 回日本東洋医学会学術総会	東京	2014 年 6 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	Takahashi H	Suppression of virus replication within HIV-1-infected mucosal innate immuno-competent cells.		
	学会名	開催地	発表年月	
	Japan-US Cooperative Medical Science Program: The 26th Joint Scientific Meeting of AIDS Panels.	Singapore	2013 年 3 月	

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題		
	高橋 秀実	丸山ワクテン作用機序に関する新たな知見		
	学会名	開催地	発表年月	
	第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会	東京	2013年2月	

**研究課題【発がん、がんの進展、再発に関わる細胞内外レギュレーターの解析と治療への応用】(内藤担当)**

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
*9	Ishino K, Kudo M, Peng WX, Kure S, Kawahara, Teduka K, Kawamoto Y, Kitamura T, Fujii T, Yamamoto T, Wada R, Naito Z	2-Deoxy-D-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	BBRC	有	in press	2018年	

対応番号	著者名	論文標題			
*10	Arai H, Wada R, Ishino K, Kudo M, Uchida E, Naito Z	Expression of DNA damage response proteins in gastric cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Int J Oncol	有	52	2018年	978-988

対応番号	著者名	論文標題			
	Ohashi R, Sangen M, Namimatsu S, Yanagihara K, Yamashita, Sakatani K, Takei H, Naito Z	Prognostic value of IMP3 expression as a determinant of chemosensitivity in triple-negative breast cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Path Res Prac	有	213	2017年	1160-1165

対応番号	著者名	論文標題			
	Ohashi R, Sangen M, Namimatsu S, Takei H, Naito Z	IMP3 contributes to poor prognosis of patients with metaplastic breast carcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Ann Diagn Pathol	有	31	2017年	30-35

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsumoto N, Peng WX, Aoki M, Akashi S, Ohashi R, Ogawa R, Naito Z	Histological analysis of hyalinized keloidal collagen formation in earlobe keloids over time			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Int Wound J	有	14	2017年	1088-1093

対応番号	著者名	論文標題			
	Ohashi R, Kawahara K, Namimatsu S, Okamura R, Igarashi T, Sugitani I, Naito Z	Expression of MRP1 and ABCG2 is associated with adverse clinical outcomes of the papillary thyroid carcinoma with a solid component			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Hum Pathol	有	67	2017年	11-17

対応番号	著者名	論文標題			
	Yokoyama Y, Wada R, Yamada T, Uchida E, Naito Z	A case of ulcerative colitis with squamous cell carcinomas and multiple foci of squamous dysplasia			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	Pathol Int	有	67	2017年	414-418

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
*11	Yamamoto T, Kudo M, Peng WX, Takata H, Takakura H, Teduka K, Fujii T, Mitamura K, Taga A, Uchida E, <u>Naito Z</u>	Identification of aldolase A as a potential diagnostic biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Tumour Biol</i>	有	37	2016年	13595-13606

対応番号	著者名	論文標題			
	Wada R, Arai H, Kure S, Peng WX, <u>Naito Z</u>	"Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pathol Int</i>	有	66	2016年	431-7

対応番号	著者名	論文標題			
	Sumiyoshi H, Matsushita A, Nakamura Y, Matsuda Y, Ishiwata T, <u>Naito Z</u> , Uchida E	Suppression of STAT5b in pancreatic cancer cells leads to attenuated gemcitabine chemoresistance, adhesion and invasion			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncol Rep</i>	有	35	2016年	3216-26

対応番号	著者名	論文標題			
	Wada R, Yagihashi S, <u>Naito Z</u>	Expression of delta-HER2 mRNA and its clinicopathological correlation in HER2-overexpressing breast cancers			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Molecular Medicine Reports</i>	有	14	2016年	5104-5110

対応番号	著者名	論文標題			
*12	Takata H, Kudo M, Yamamoto T, Ueda J, Ishino K, Peng WX, Wada R, Tani N, Yoshida H, Uchida E, <u>Naito Z</u>	The increased expression of PDIA3 and its association with cell proliferation and worse prognosis in hepatocellular carcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncology Letters</i>	有	12	2016年	4896-4904

対応番号	著者名	論文標題			
*13	Kanzaki A, Kudo M, Ansai SI, Peng WX, Ishino K, Yamamoto T, Wada R, Fujii T, Teduka K, Kawahara K, Kawamoto Y, Kitamura T, Kawana S, Saeki H, <u>Naito Z</u>	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 as a marker for distinguishing between cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i>	有	48	2016年	1007-15

対応番号	著者名	論文標題			
	Hara K, Watanabe A, Matsumoto S, Matsuda Y, Kuwata T, Kan H, Yamada T, Koizumi M, Shinji S, Yamagishi A, Ishiwata T, <u>Naito Z</u> , Shimada T, Uchida E	Surgical Specimens of Colorectal Cancer Fixed with PAXgene Tissue System Preserve High-Quality RNA			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biopreserv Biobank</i>	有	13	2015年	325-34

対応番号	著者名	論文標題			
	Ohashi R, Matsubara M, Watarai Y, Yanagihara K, Yamashita K, Tsuchiya SI, Takei H, <u>Naito Z</u>	Cytological features of complex type fibroadenoma in comparison with non-complex type fibroadenoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Breast Cancer</i>	有		2015年	in press



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Peng WX, Kure S, Ishino K, Kurose K, Yoneyama K, Wada R, <u>Naito Z</u>	P16-positive continuous minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Clin Exp Pathol</i>	有	8	2015 年	5877-82

対応番号	著者名	論文標題			
*14	Takaya A, Peng WX, Ishino K, Kudo M, Yamamoto T, Wada R, Takeshita T, <u>Naito Z</u>	Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i>	有	46	2015 年	1573-81

対応番号	著者名	論文標題			
	Ohashi R, Matsubara M, Watarai Y, Yanagihara K, Yamashita K, Tsuchiya SI, Takei H, <u>Naito Z</u> .	Diagnostic value of fine needle aspiration and core needle biopsy in special types of breast cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Breast Cancer</i>	有		2015 年	1-9

#### 研究課題【小児がん患者における担癌状態が免疫能の発達に及ぼす影響についての検討】(伊藤担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
	Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, <u>Takahashi H</u> , Ida K, Ueda T, Mochizuki S, Ioyama K, Hanada R, Tawa A, Manabe A, Toguchi Y, Ohara A.	Residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in childhood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Hematol</i>	有	Epub ahead of print	2016 年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Yamanishi M, Narazaki H, Asano T	Melatonin overcomes resistance to clofarabine in two leukemic cell lines by increased expression of deoxycytidine kinase.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Experimental Hematology</i>	有	43	2015 年	207-14

対応番号	著者名	論文標題			
	Asano T, Hirakawa K, Koike K, Ohno Y, Fujino O.	Visualization of different characteristics of cerebrospinal fluid with acute encephalopathy and febrile seizures using pattern recognition analysis of 1H NMR.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pediatric research</i>	有	77	2015 年	70-74

対応番号	著者名	論文標題			
	Gocho Y, Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H, Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A	A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Leukemia</i>	有	29	2015 年	2445-8

対応番号	著者名	論文標題			
	Nakata K, Sato N, Hirakawa K, Asakura T, Suzuki T, Ran Z, Asano T, Koike K, Ohno Y, Yokota H.	Pattern recognition analysis of proton nuclear magnetic resonance spectra of the intestinal epithelial cells extracts under oxidative stress.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Nippon Med Sch</i>	有	81	2014 年	236-47

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E.	Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of the Japan Histiocytosis Study Group.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pediatric Blood Cancer</i>	有	61	2014年	1257-62

対応番号	著者名	論文標題			
	Asano T, Kaizu K, Maeda M	Amoeboid neutrophils with few granules in childhood acute precursor B cell leukemia.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Nippon Med Sch</i>	有	81	2014年	78-83

対応番号	著者名	論文標題			
*8	Ueda T, Fujita A, Ogawa R, Itoh Y, Fukunaga Y, Shimada T, Migita M.	Adipose-derived stromal cells grown on a hydroxyapatite scaffold can support hematopoiesis in regenerated bone marrow in vivo.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cell Biol Int.</i>	有	38	2014年	40-42

対応番号	著者名	論文標題			
	Hayakawa J, Ueda T, Fujiwara Y, Ozaki Y, Wakita S, Maeda M, Fukunaga Y	Successful coil embolization for life-threatening hemorrhage in childhood leukemia induction therapy			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pediatr Int</i>	有	55	2014年	248-51

対応番号	著者名	論文標題			
*15	Ishida Y, Qiu D, Maeda M, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Yoshinaga S, Rikiishi T, Shichino H, Kiyotani C, Kudo K, Asami K, Hori H, Kawaguti H, Inada H, Adachi S, Manabe A, Kuroda T.	Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Jpn J Clin Oncol</i>	有	DOI10.1007/s10147-015-0927-z	2014年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Soejima T, Sato I, Takita J, Ko K, Maeda M, Ida K, Kamibeppu K.	Support for school reentry and relationship between children with cancer, peer, and teachers.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pediatr International</i>	有	DOI:10.1111/ped.12730	2014年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Kato Y, Maeda M, Aoki Y, Ishii E, Ishida Y, Kiyotani C, Goto S, Sakaguchi S, Sugita, K Tokuyama M, Nakadate H, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A.	Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Pediatr International</i>	有	56	2014年	354-359

対応番号	著者名	論文標題			
	Kato M, Koh K, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K, Kinoshita A, Maeda M, Okimoto Y, Kajiwara M, Kaneko T, Sugita K, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A.	No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Br J Haematol</i>	有	164	2014年	376-383

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Ishida Y, Maeda M, Urayama KY, Kiyotani C, Aoki Y, Kato Y, Goto S, Sakaguchi S, Sugita K, Tokuyama M, Nakadate N, Ishii E, Tsuchida M, Ohara A	Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study				
	雑誌名					
	<i>Br J Haematol</i>		有	164	2014 年	101-112

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, Kitoh T, Kogawa K, Suzuki N, Ohta S, Ishida Y, Okamura T, Wakiguchi H, Yasukawa M, Ishii E.	Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan				
	雑誌名					
	<i>Pediatr Blood Cancer</i>		有	60	2013 年	1582-1586

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Ito E.	Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome				
	雑誌名					
	<i>Blood</i>		有	121	2013 年	3181-3184

#### 研究課題【がん耐性、転移、再発に関わるノンコーディング RNA の役割解明と治療法開発】(瀧澤担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Mizuguchi Y, <u>Takizawa T</u> , Yoshida H, <u>Uchida E</u>	Dysregulated microRNAs in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review				
	雑誌名					
	<i>Hepatol Res</i>		有		2016 年	in press

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Sakamoto W, Masuno T, Yokota H, <u>Takizawa T</u>	Expression profiles and circulation dynamics of rat mesenteric lymph microRNAs				
	雑誌名					
	<i>Mol Med Rep</i>		有		2016 年	in press

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
*18	Mizuguchi Y, Specht S, Isse K, Sasatomi E, Lunz JG 3rd, <u>Takizawa T</u> , Demetris AJ	Breast tumor kinase/protein tyrosine kinase 6 (Brk/PTK6) activity in normal and neoplastic biliary epithelia				
	雑誌名					
	<i>J Hepatol</i>		有	63	2015 年	399-407

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Mizuguchi Y, <u>Takizawa T</u> , <u>Uchida E</u>	Host cellular microRNA involvement in the control of hepatitis B virus gene expression and replication				
	雑誌名					
	<i>World J Hepatol</i>		有	7	2015 年	696-702

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	Ishida Y, Zhao D, Ohkuchi A, Kuwata T, Yoshitake H, Yuge K, <u>Takizawa T</u> , Matsubara S, Suzuki M, Saito S, <u>Takizawa T</u>	Maternal peripheral blood natural killer cells incorporate placenta-associated microRNAs during pregnancy				
	雑誌名					
	<i>Int J Mol Med</i>		有	35	2015 年	1511-1524

対応番号	著者名	論文標題	査読有無	巻	発行年	ページ
	瀧澤俊広, 大口昭英, Banyar Than Naing	胎盤由来 microRNA : 妊娠高血圧症候群との関連				
	雑誌名					
	産科と婦人科		無	82	2015 年	1011-1016

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	瀧澤俊広, 大口昭英	網羅的マイクロ RNA 解析による妊娠高血圧症候群の機序の解明			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	無	22	2015 年	53-58

対応番号	著者名	論文標題			
*13	Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Matsumoto H, Sato Y, Fujiwara H, Okamoto A, Suzuki M, <u>Takizawa T</u>	Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44-hyaluronic acid interaction			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Placenta</i>	有	35	2014 年	163-170

対応番号	著者名	論文標題			
	Kurashina R, Kikuchi K, Iwaki J, Yoshitake H, <u>Takeshita T</u> , <u>Takizawa T</u>	Placenta-specific miRNA ( <i>miR-512-3p</i> ) targets <i>PPP3R1</i> encoding the calcineurin B regulatory subunit in BeWo cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Obstet Gynaecol Res</i>	有	40	2014 年	650-660

対応番号	著者名	論文標題			
	Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Ali MM, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, <u>Takizawa T</u>	Human exosomal placenta-associated <i>miR-517a-3p</i> modulates the expression of <i>PRKG1</i> mRNA in Jurkat cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biol Reprod</i>	有	91	2014 年	129

対応番号	著者名	論文標題			
*20	Mizuguchi Y, Isse K, Specht S, Iii JG, Corbitt N, <u>Takizawa T</u> , Demetris AJ	Small Proline Rich Protein 2a in Benign and Malignant Liver Disease			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Hepatology</i>	有	59	2014 年	1130-1143

対応番号	著者名	論文標題			
	Takahashi T, Zenno S, Ishibashi O, <u>Takizawa T</u> , Saigo K, Ui-Tei K	Interactions between the non-seed region of siRNA and RNA-binding RLC/RISC proteins, Ago and TRBP, in mammalian cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Nucleic Acids Res</i>	有	42	2014 年	5256-5269

対応番号	著者名	論文標題			
	Takeuchi J, Sakamoto A, <u>Takizawa T</u>	Sevoflurane anesthesia persistently downregulates muscle-specific microRNAs in rat plasma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Mol Med</i>	有	34	2014 年	291-298

対応番号	著者名	論文標題			
*16	Akagi I, Okayama H, Schetter AJ, Robles AI, Kohno T, Bowman ED, Kazandjian D, Welsh JA, Oue N, Saito M, Miyashita M, Uchida E, Takizawa T, Takenoshita S, Skaug V, Mollerup S, Haugen A, Yokota J, Harris CC	Combination of protein coding and noncoding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cancer Res</i>	有	73	2013 年	3821-3832

対応番号	著者名	論文標題			
	Jikuzono T, Kawamoto M, Yoshitake H, Kikuchi K, Akasu H, Ishikawa H, Hirokawa M, Miyauchi A, Tsuchiya S, Shimizu K, <u>Takizawa T</u>	The miR-221/222 cluster, miR-10b and miR-92a are highly upregulated in metastatic minimally invasive follicular thyroid carcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i>	有	42	2013 年	1858-1868



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	瀧澤俊広, 吉武洋, 石川源, 竹下俊行, 松原茂樹	胎盤の構造と機能			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	産婦人科の実際	無	62	2013 年	1025-1031

対応番号	著者名	論文標題			
*19	Iwaki J, Kikuchi K, Mizuguchi Y, Kawahigashi Y, Yoshida H, Uchida E, Takizawa T	MiR-376c down-regulation accelerates EGF-dependent migration by targeting GRB2 in the HuCCT1 human intrahepatic cholangiocarcinoma cell line			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	PLoS One	有	8	2013 年	e69496

## &lt;図書&gt;

対応番号	著者名	出版社		
	瀧澤俊広, 吉武洋, 弓削主哉, 竹下俊行	学際企画		
	書名	発行年	総ページ数	
	microRNA 研究の基礎と応用 組織細胞化学 2013	2013 年	pp169-179	

## &lt;学会発表&gt;

対応番号	発表者名	発表標題		
	石田洋一, 趙東威, 大口昭英, 桑田知之, 松原茂樹, 齋藤滋, 瀧澤俊広	妊娠期間中の母体末梢血 NK 細胞における miRNA-mRNA の変動解析		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 30 回日本生殖免疫学会総会・学術集会	熊本	2015 年 11 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	Banyar Than Naing, 宋暎輝, 瀧澤俊広	マウス胎盤における H19 遺伝子の発現解析(第二報)		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 23 回日本胎盤学会学術集会・第 33 回日本絨毛性疾患研究会	東京	2015 年 11 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	倉品隆平, 神戸沙織, 間瀬有里, 石川源, 瀧澤俊広, 竹下俊行	19 染色体上クラスターを形成する胎盤特異的 miRNA について		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 23 回日本胎盤学会学術集会・第 33 回日本絨毛性疾患研究会	東京	2015 年 11 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	趙東威, 竹内真吾, 瀧澤俊広	シスプラチン耐性癌細胞株における microRNA の発現変動		
	学会名	開催地	発表年月	
	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 第 2 回公開シンポジウム Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成	東京	2015 年 6 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	趙東威, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤滋, 瀧澤俊広	妊娠初期脱落膜 NK 細胞の miRNA mRNA 発現に関する統合解析		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会	横浜	2015 年 4 月	

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	Banyar Than Naing, 趙東威, 瀧澤俊広	H19 遺伝子から転写されるノンコーディング RNA のマウス胎盤における発現様式解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会	神戸	2015 年 3 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	趙東威, Banyar Than Naing, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤滋, 瀧澤俊広	妊娠初期脱落膜 NK 細胞は胎盤由来 miRNA を取り込んでいる	
	学会名	開催地	発表年月
	第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会	神戸	2015 年 3 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	趙東威, Banyar Than Naing, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤滋, 瀧澤俊広	妊娠初期脱落膜 NK 細胞の機能分子に関するパスウェイ解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 29 回日本生殖免疫学会総会・学術集会	東京	2014 年 12 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Banyar Than Naing, 趙東威, 瀧澤俊広	マウス胎盤における H19 遺伝子の発現解析:リアルタイム PCR 解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 22 回日本胎盤学会学術集会	京都	2014 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋宏典, 大口昭英, 桑田知之, 薄井里英, 菊池邦生, 松原茂樹, 鈴木光明, 竹下俊行, 瀧澤俊広	栄養膜細胞における C19MC プロモーター領域のメチル化解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 22 回日本胎盤学会学術集会	京都	2014 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Takizawa T, Ohkuchi A, Saito S, Takeshita T	Involvement of microRNAs in pathophysiology of preeclampsia	
	学会名	開催地	発表年月
	第 46 回国際妊娠病態生理学会／第 35 回日本妊娠高血圧学会学術集会	東京	2014 年 9 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	瀧澤俊広, 弓削主哉, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤 滋	妊娠初期脱落膜 NK 細胞において microRNA は細胞障害活性を抑制する制御ネットワークを形成している	
	学会名	開催地	発表年月
	第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会	東京	2014 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋宏典, 弓削主哉, 松原茂樹, 大口昭英, 桑田知之, 薄井里英, 松本久宣, 佐藤幸保, 藤原浩, 岡本愛光, 瀧澤俊広, 鈴木光明	CD44 を介した絨毛外栄養膜細胞の浸潤調節機構の解明	
	学会名	開催地	発表年月
	第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会	東京	2014 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	神戸沙織, 弓削主哉, 石田洋一, 大口昭英, 松原茂樹, 鈴木光明, 齋藤滋, 瀧澤俊広, 竹下俊行	ヒト胎盤特異的マイクロ RNA はエクソソームを介して母体免疫細胞の遺伝子発現を修飾している	
	学会名	開催地	発表年月
	第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会	東京	2014 年 4 月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	瀧澤俊広, 弓削主哉	microRNA 研究のための組織細胞化学的方法論	
	学会名	開催地	発表年月
	第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会	栃木	2014 年 3 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	瀧澤俊広, 弓削主哉, 超東威	癌と non-coding RNA	
	学会名	開催地	発表年月
	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 第1回公開シンポジウム Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成	東京	2014 年 2 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋宏典, 弓削主哉, 瀧澤敬美, 松原茂樹, 大口昭英, 桑田知之, 薄井里英, 松本久宜, 佐藤幸保, 藤原浩, 岡本愛光, 鈴木光明, 瀧澤俊広	絨毛外栄養膜細胞の内因性 miR-520c の発現抑制が CD44 を介した絨毛外栄養膜細胞の浸潤を促進している	
	学会名	開催地	発表年月
	第 28 回日本生殖免疫学会総会・学術集会	兵庫	2013 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	神戸沙織, 石田洋一, 吉武洋, 弓削主哉, 瀧澤敬美, 大口昭英, 齋藤滋, 竹下俊行, 瀧澤俊広	エクソソームは胎盤特異的マイクロ RNA を妊婦末梢血免疫細胞に移行する	
	学会名	開催地	発表年月
	第 28 回日本生殖免疫学会総会・学術集会	兵庫	2013 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	瀧澤俊広, 吉武洋, 竹下俊行, 大口昭英, 齋藤滋	妊娠高血圧症候群の病態における microRNA の関与	
	学会名	開催地	発表年月
	第 34 回日本妊娠高血圧学会学術講演会	富山	2013 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	高橋宏典, 吉武洋, 松原茂樹, 大口昭英, 桑田知之, 薄井里英, 岡本愛光, 鈴木光明, 瀧澤俊広	CD44 による絨毛外栄養膜細胞の浸潤機構: WNT シグナルによる促進	
	学会名	開催地	発表年月
	第 21 回日本胎盤学会学術集会	名古屋	2013 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	神戸沙織, 吉武洋, 石田洋一, 瀧澤敬美, 大口昭英, 松原茂樹, 鈴木光明, 竹下俊行, 齋藤滋, 瀧澤俊広	エクソソームを介した胎盤特異的マイクロ RNA による胎盤・免疫細胞間情報伝達機構	
	学会名	開催地	発表年月
	第 21 回日本胎盤学会学術集会	名古屋	2013 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	吉武洋, 弓削主哉, 岩城隼, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤滋, 瀧澤俊広	妊娠初期の脱落膜および末梢血 NK 細胞におけるマイクロ RNA の発現比較解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 21 回日本胎盤学会学術集会	名古屋	2013 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	瀧澤俊広, 軸園智雄, 吉武洋, 川本雅司, 廣川満良, 宮内昭, 赤須東樹, 清水一雄, 土屋眞一	Laser Microdissection による甲状腺微小浸潤型濾胞癌の予後不良因子解析	
	学会名	開催地	発表年月
	第 54 回日本組織細胞化学会総会・学術集会	東京	2013 年 9 月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題		
	瀧澤俊広	microRNA 研究の基礎と応用		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 38 回組織細胞化学講習会	東京	2013 年 8 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	Takizawa T, Yoshitake H, Takeshita T, Saito S	Exosomes as carriers of placental-specific microRNAs		
	学会名	開催地	発表年月	
	CTR (Centre for Trophoblast Research) Annual Trophoblast Meeting	Cambridge, UK	2013 年 7 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	軸藺智雄, 赤須東樹, 吉武洋, 川本雅司, 廣川満良, 宮内昭, 土屋眞一, 清水一雄, 瀧澤俊広	術後遠隔転移を示す甲状腺微小浸潤型濾胞癌において miR-221/222 クラスター、miR-10b、miR-92a は高発現している		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 23 回日本サイトメトリ学会学術集会	東京	2013 年 6 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	神戸沙織, 吉武洋, 石田洋一, 大口昭英, 松原茂樹, 鈴木光明, 齋藤滋, 瀧澤俊広, 竹下俊行	妊婦末梢血 natural killer 細胞における胎盤特異的マイクロ RNA 標的遺伝子候補の検索		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会	札幌	2013 年 5 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	高橋宏典, 菊池邦生, 大口昭英, 松原茂樹, 桑田知之, 薄井里英, 松本久宣, 佐藤幸保, 藤原浩, 岡本愛光, 瀧澤俊広, 鈴木光明	MicroRNA を介した絨毛栄養膜細胞による絨毛外栄養膜細胞の浸潤制御		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会	札幌	2013 年 5 月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	倉島隆平, 菊池邦生, 吉武洋, 瀧澤俊広, 竹下俊行	胎盤特異的 miRNA, miR-512-3p は PPP3R1 を標的としている		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会	札幌	2013 年 5 月	

### 研究課題【癌化、薬剤耐性獲得、癌幹細胞維持の分子制御機構の解析と動物モデルの開発】(田中担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsumoto M, Nakajima W, Seike M, Gemma A, Tanaka N	Cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells is dependent on Bax- and Bak-induction pathway and synergistically activated by BH3-mimetic ABT-263 in p53 wild-type and mutant cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	有	29	2016 年	:490-496

対応番号	著者名	論文標題			
	Nakajima W, Hicks MA, Tanaka N, Krystal GW, and Harada, H	Noxa determines localization and stability of MCL-1 and consequently ABT-737 sensitivity in small cell lung cancer.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Cell Death Dis</i>	有	5	2014 年	e1052



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Yamauchi S, Hou YY, Guo AK, Hirata H, Nakajima W, Yip AK, Yu CH, Harada I, Chiam KH, Sawada Y, <u>Tanaka N</u> , Kawauchi K.	p53-mediated activation of the mitochondrial protease HtrA2/Omi prevents cell invasion.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Cell Biol</i>	有	204	2014 年	1191-1207

対応番号	著者名	論文標題			
	Guo AK, Hou YY, Hirata H, Yamauchi S, Yip AK, Chiam KH, <u>Tanaka N</u> , Sawada Y, and Kawauchi K.	Loss of p53 enhances NF-kappaB-dependent lamellipodia formation.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Cell Physiol</i>	有	229	2014 年	696-704

### 研究課題【肺癌再発腫瘍における新たな分子標的の同定と併用療法の開発】(清家担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
*21	Nakamichi S, <u>Seike M</u> , Chiba M, Takahashi A, Ishikawa A, Kunugi S, Noro R, Kubota K, <u>Gemma</u> .	Overcoming Drug-tolerant Cancer Cell Subpopulations Showing AXL Activation and Epithelial-Mesenchymal Transition is Critical in Conquering ALK-positive Lung Cancer.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncotarget</i>	有	In press	2018 年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Noro R, Ishigame T, Walsh N, Shiraishi K, Robles AI, Ryan BM, Schetter AJ, Bowman ED, Welsh JA, <u>Seike M</u> , <u>Gemma A</u> , Skaug V, Mollerup S, Haugen A, Yokota J, Kohno T, Harris CC.	A Two-Gene Prognostic Classifier for Early-Stage Lung Squamous Cell Carcinoma in Multiple Large-Scale and Geographically Diverse Cohorts.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Thorac Oncol</i>	有	12(1)	2017 年	65-76.

対応番号	著者名	論文標題			
	<u>Seike M</u> , Kim CH, Zou F, Noro R, Chiba M, Ishikawa A, Kunugi S, Kubota K, <u>Gemma</u> .	AXL and GAS6 co-expression in lung adenocarcinoma as a prognostic classifier.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncol Rep</i>	有	37(6).	2017 年	:3261-3269

対応番号	著者名	論文標題			
*23	Kobayashi K, <u>Seike M</u> , Zou F, Noro R, Chiba M, Ishikawa A, Kunugi S, Kubota K, <u>Gemma A</u> .	Prognostic Significance of Non-Small Cell Lung Cancer and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR-mutated Lung Cancer based on PD-L1 Expression			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Anticancer Res</i>	有	38(2).	2017 年	:753-762

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsumoto M, Nakajima W, <u>Seike M</u> , <u>Gemma A</u> , <u>Tanaka N</u>	Cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells is dependent on Bax- and Bak-induction pathway and synergistically activated by BH3-mimetic ABT-263 in p53 wild-type and mutant cells			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	有	29	2016 年	:490-496

対応番号	著者名	論文標題			
*22	Okano T, <u>Seike M</u> , Kuribayashi H, Soeno C, Ishii T, Kida K, <u>Gemma A</u> .	Identification of haptoglobin peptide as a novel serum biomarker for lung squamous cell carcinoma by serum proteome and peptidome profiling.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i> .	有	48(3)	2016 年	945-52.

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
*26	Nishijima N, Seike M, Soeno C, Chiba M, Miyanaga A, Noro R, Sugano T, Matsumoto M, Kubota K, Gemma A.	miR-200/ZEB axis regulates sensitivity to nintedanib in non-small cell lung cancer cells.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol.</i>	有	48(3)	2016年	937-44

対応番号	著者名	論文標題			
	Zou F, Seike M, Noro R, Kunugi S, Kubota K, Gemma A.	Prognostic significance of ABCB1 in stage I lung adenocarcinoma.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncol Lett</i>	有		2016年	in press

対応番号	著者名	論文標題			
*25	Sugano T, Seike M, Noro R, Soeno C, Chiba M, Zou F, Nakamichi S, Nishijima N, Matsumoto M, Miyanaga A, Kubota K, Gemma A.	Inhibition of ABCB1 Overcomes Cancer Stem Cell-like Properties and Acquired Resistance to MET inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Mol Cancer Ther</i>	有	14(11)	2015年	2433-40

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsumoto M, Seike M, Noro R, Soeno C, Sugano T, Takeuchi S, Miyanaga A, Kitamura K, Kubota K, Gemma A.	Control of the MYC-eIF4E axis plus mTOR inhibitor treatment in small cell lung cancer			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>BMC Cancer</i>	有	9;15(1)	2015年	241

対応番号	著者名	論文標題			
*24	Noro R, Seike M, Zou F, Soeno C, Matsuda K, Sugano T, Nishijima N, Matsumoto M, Kitamura K, Kosaihiro S, Minegishi Y, Yoshimura A, Kubota K, Gemma A	MET FISH-positive status predicts the short progression-free survival and overall survival after gefitinib treatment in lung adenocarcinoma with EGFR mutations			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>BMC Cancer</i>	有	6;15(1)	2015年	31

対応番号	著者名	論文標題			
	Iijima Y, Seike M, Noro R, Ibi T, Takeuchi S, Mikami I, Koizumi K, Usuda J, Gemma A.	Prognostic significance of PIK3CA and SOX2 in Asian patients with lung squamous cell carcinoma			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i>	有	46(2)	2015年	505-12

対応番号	著者名	論文標題			
	Kitamura K, Seike M, Okano T, Matsuda K, Miyanaga A, Mizutani H, Noro R, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A	MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Mol Cancer Ther</i>	有	13(2)	2014年	444-53

対応番号	著者名	論文標題			
	Takeuchi S, Seike M, Noro R, Soeno C, Sugano T, Zou F, Uesaka H, Nishijima N, Matsumoto M, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A	Significance of osteopontin in the sensitivity of malignant pleural mesothelioma to pemetrexed.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Int J Oncol</i>	有	44(6)	2014年	1886-94

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題			
	Yamamoto K, Seike M, Takeuchi S, Soeno C, Miyanaga A, Noro R, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A	MiR-379/411 cluster regulates IL-18 and contributes to drug resistance in malignant pleural mesothelioma.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Oncol Rep</i>	有	32(6)	2014 年	2365-72

## &lt;図書&gt;

対応番号	著者名	出版社			
	清家 正博	科学評論社			
	書名	発行年	総ページ数		
	呼吸器腫瘍のトピックス 呼吸器内科	2017 年	481-485		

対応番号	著者名	出版社			
	清家 正博	科学評論社			
	書名	発行年	総ページ数		
	免疫チェックポイント阻害剤とバイオマーカー 呼吸器内科	2016 年	53-56		

対応番号	著者名	出版社			
	清家 正博	南江堂			
	書名	発行年	総ページ数		
	microRNA 研究と癌診療 呼吸器疾患の最新の治療 2016-2018	2016 年	5-9		

対応番号	著者名	出版社			
	清家 正博	中外医学社			
	書名	発行年	総ページ数		
	分子生物学的解析の試料採取上の注意点とは何か？ EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017	2015 年	377-380		

対応番号	著者名	出版社			
	清家 正博	中外医学社			
	書名	発行年	総ページ数		
	上皮間葉細胞形質転換(EMT)による肺癌細胞の耐性化 Annual Review 2015 呼吸器、	2014 年	227-234		

## &lt;学会発表&gt;

対応番号	発表者名	発表標題			
	Kobayashi K, Seike M, Zou F, Noro R, Chiba M, Ishikawa A, Kunugi S, Kubota K, Gemma A.	Prognostic Significance of Non-Small Cell Lung Cancer and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR-mutated Lung Cancer based on PD-L1 Expression			
	学会名	開催地	発表年月		
	AACR Annual Meeting 2018	Chicago	2018 年 4 月		

対応番号	発表者名	発表標題			
	Seike M, Kim CH, Zou F, Noro R, Chiba M, Ishikawa A, Kunugi S, Kubota K, Gemma A.	AXL and GAS6 co-expression in lung adenocarcinoma as a prognostic classifier.			
	学会名	開催地	発表年月		
	AACR Annual Meeting 2017	Washington DC	2017 年 4 月		

対応番号	発表者名	発表標題			
	清家 正博	EGFR 陽性肺癌に対する治療の現状と治癒を目指した今後の課題			
	学会名	開催地	発表年月		
	第 58 回日本呼吸器学会学術集会	東京	2017 年 4 月		

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博、菅野 哲平、中道 真仁、高橋 明子、野呂 林太郎、久保田馨、弦間 昭彦	肺癌における癌幹細胞/EMT 制御による分子標的薬耐性の克服	
	学会名	開催地	発表年月
	第 11 回日本肺癌学会学術集会	福岡	2016 年 12 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博、岡野哲也、栗林英彦、弦間昭彦	血清プロテオーム解析を用いた肺扁平上皮癌のバイオマーカー探索	
	学会名	開催地	発表年月
	第 67 回日本電気泳動学会	釧路	2016 年 8 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博	肺癌の薬剤耐性における癌幹細胞と EMT	
	学会名	開催地	発表年月
	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 第 2 回公開シンポジウム Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成	東京	2015 年 6 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博	肺癌における MET 阻害剤耐性因子の探索	
	学会名	開催地	発表年月
	第 11 回日本プロテオーム研究会	東京	2015 年 6 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Sugano T, Seike M, Noro R, Soeno C, Chiba M, Nakamichi S, Nishijima N, Matsumoto M, Miyanaga A, Kubota K, Gemma A.	Inhibition of ABCB1 Overcomes Cancer Stem Cell-like Properties and Acquired Resistance to MET inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer	
	学会名	開催地	発表年月
	AACR Annual Meeting 2015	Philadelphia	2015 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Miyanaga A, Seike M, Yamamoto K, Noro R, Soeno C, Kubota K, Gemma A.	miR-379/411 cluster regulates IL-18 and contributes to drug resistance in malignant pleural mesothelioma	
	学会名	開催地	発表年月
	AACR Annual Meeting 2015	Philadelphia	2015 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博	肺癌の遺伝子異常と個別化	
	学会名	開催地	発表年月
	第 56 回日本呼吸器学会学術集会	東京	2015 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博	EGFR-TKI の併用療法	
	学会名	開催地	発表年月
	第 56 回日本呼吸器学会学術集会	東京	2015 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	清家 正博	肺癌における microRNA 異常の解明と新規治療法の開発に向けた研究	
	学会名	開催地	発表年月
	第 55 回日本肺癌学会学術集会	京都	2014 年 11 月



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題		
	Seike M, Kitamura K, Noro R, Soeno C, Gemma A.	MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR Annual Meeting 2014	San Diego	2014年4月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	清家 正博	MicroRNAによる新たな肺癌治療戦略		
	学会名	開催地	発表年月	
	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 第1回公開シンポジウム Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成	東京	2014年2月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	Seike M	MicroRNA and lung cancer		
	学会名	開催地	発表年月	
	APSR Annual Meeting 2013	Yokohama	2013年11月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	清家 正博	肺癌の EMT および EGFR-TKI 耐性機序における miRNA の意義		
	学会名	開催地	発表年月	
	第 54 回日本肺癌学会総会	東京	2013年11月	

対応番号	発表者名	発表標題		
	Seike M, Takeuchi S, Soeno C, Noro R, Gemma A	Significance of osteopontin in the sensitivity of malignant pleural mesothelioma to pemetrexed		
	学会名	開催地	発表年月	
	AACR Annual Meeting 2013	Washington DC	2013年4月	

#### 研究課題【分子病態解析に基づく上皮性卵巣癌の新規治療の開発】(竹下担当)

<雑誌論文>

対応番号	著者名	論文標題			
	Matsushima T, Akira S, Fukami T, Yoneyama K, Takeshita T	Efficacy of hormonal therapies for decreasing uterine swelling in patients with adenomyosis			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Gynecology and Minimally Invasive Therapy</i>	有	印刷中	2018年	

対応番号	著者名	論文標題			
	Kuroki M, Yoneyama K, Watanabe A, Fukami T, Matsushima T, Katsumata N, Takeshita T	Rhabdomyosarcoma of the Uterus: A Case Report.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>J Nippon Med Sch.</i>	有	82	2015年	218-9

対応番号	著者名	論文標題			
	Terasaki M, Terasaki Y, Yoneyama K, Kuwahara N, Wakamatsu K, Nagahama K, Kunugi S, Takeshita T, Shimizu A.	Uterine leiomyosarcoma with osteoclast-like giant cells associated with high expression of receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B ligand.			
	雑誌名	査読有無	巻	発行年	ページ
	<i>Hum Pathol.</i>	有	46	2015年	1679-84

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	著者名	論文標題
	Yoneyama K, Kojima S, Kodani Y, Yamaguchi N, Igarashi A, Kurose K, Kawase R, <u>Takeshita T</u> , Hattori S, Nagata K.	Proteomic identification of autoantibodies in sera from patients with ovarian cancer as possible diagnostic biomarkers.
	雑誌名	査読有無
	<i>Anticancer Res</i>	有
		巻
		35
		発行年
		2015 年
		ページ
		881-9

対応番号	著者名	論文標題
*28	Takaya A, Peng WX, Ishino K, Kudo M, Yamamoto T, Wada R, <u>Takeshita T</u> , <u>Naito Z</u> .	Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma.
	雑誌名	査読有無
	<i>Int J Oncol.</i>	有
		巻
		46
		発行年
		2015 年
		ページ
		1573-81

対応番号	著者名	論文標題
*29	Yoneyama K, Shibata R, Igarashi A, Kojima S, Kodani Y, Nagata K, Kurose K, Kawase R, <u>Takeshita T</u> , Hattori S.	Proteomic identification of dihydrolipoamide dehydrogenase as a target of autoantibodies in patients with endometrial cancer.
	雑誌名	査読有無
	<i>Anticancer Res.</i>	有
		巻
		34
		発行年
		2014 年
		ページ
		5021-7

対応番号	著者名	論文標題
*27	Yoneyama K, Ishibashi O, Kawase R, Kurose K, <u>Takeshita T</u> .	miR-200a, miR-200b and miR-429 are onco-miRs that target the PTEN gene in endometrioid endometrial carcinoma.
	雑誌名	査読有無
	<i>Anticancer Res.</i>	有
		巻
		35
		発行年
		2015 年
		ページ
		1401-10

## &lt;学会発表&gt;

対応番号	発表者名	発表標題
	米山 剛一、角田陽平、新村裕樹、山本晃人、川瀬里衣子、山田 隆、黒瀬圭輔、深見武彦、松島 隆、鴨井青龍、竹下俊行	卵巣チョコレート嚢胞の類内膜腺癌への癌化に関する比較トランスクリプトーム解析
	学会名	開催地
	日本産科婦人科学会学術講演会(第 70 回)	仙台
		発表年月
		2018 年 5 月

対応番号	発表者名	発表標題
	米山 剛一、山本 晃人、川瀬 里衣子、山田 隆、黒瀬圭輔、高屋 茜、深見 武彦、松島 隆、土居 大祐、鴨井 青龍、黒木 睦実、竹下 俊行	早期子宮体癌患者血液中マイクロ RNA の動態に関する検討
	学会名	開催地
	日本産科婦人科学会学術講演会(第 69 回)	広島
		発表年月
		2017 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題
	角田陽平、奥田直史、山田舞夕、三浦 愛、清田裕美、針金永佳、針金幸代、加藤雅彦、高屋 茜、黒木睦実、深見武彦、川端伊久乃、松島 隆、米山剛一、竹下俊行	術前に卵巣子宮内膜嚢胞の悪性転化を強く疑った一例
	学会名	開催地
	第 38 回日本エンドメトリオーシス学会	東京
		発表年月
		2017 年 1 月

対応番号	発表者名	発表標題
	針金永佳、奥田直史、山田舞夕、三浦 愛、清田裕美、針金幸代、加藤雅彦、高屋 茜、黒木睦実、深見武彦、川端伊久乃、松島 隆、米山剛一、竹下俊行	卵巣チョコレート嚢胞の癌化
	学会名	開催地
	第 38 回日本エンドメトリオーシス学会	東京
		発表年月
		2017 年 1 月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

対応番号	発表者名	発表標題	
	Yoneyama K, Ishibashi O, Kawase R, Yamamoto A, Takeshita T.	MiR-200a, miR-200b, and miR-429 Are Onco-miRs That Target PTEN Gene in Endometrioid Endometrial Carcinomas of The Uterus	
	学会名	開催地	発表年月
	the 13th International Congress of Human Genetics	Kyoto	2016 年 4 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	YONEYAMA K, SHIBATA R, IGARASHI A, KOJIMA S, KODANI Y, NAGATA K, KUROSE K, KAWASE R, TAKESHITA T and HATTORI S	Identification of Dihydropyrimidinase Dehydrogenase as a Target of Autoantibodies in Patients with Endometrial Cancer: a Proteomic analysis	
	学会名	開催地	発表年月
	The 9 <sup>th</sup> International Conference of Anticancer Research	Sithonia, Greece	2014 年 10 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	K. Kurose, M. Kato, N. Iwasaki, A. Yamamoto, R. Kawase, T. Yamada, D. Doi, K. Yoneyama, S. Kamoi, T. Takeshita	Atypical glandular cells (AGC) of cervical cytology	
	学会名	開催地	発表年月
	15th BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY	Melbourne, Australia	2014 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Yamamoto A, Ikeda M, Kamoi S, Yamada T, Yoneyama K, Kawase R, Keisuke Kurose K, Takeshita T	Performance of the autonomic nerve-sparing method in radical hysterectomy	
	学会名	開催地	発表年月
	15th BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY	Melbourne, Australia	2014 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Yoneyama K, Yamamoto A, Tsunoda Y, Kawase R, Yamada T, Kurose K, D. Doi, Kamoi S, Takeshita T.	PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA ARISING FROM MATURE CYSTIC TERATOMA	
	学会名	開催地	発表年月
	15th BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY	Melbourne, Australia	2014 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	A. Iida, K. Yoneyama, M. Kato, R. Kawase, K. Kurose, D. Doi, W. Peng, Y. Naito, T. Takeshita	A case of cervical adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome	
	学会名	開催地	発表年月
	15th BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY	Melbourne, Australia	2014 年 11 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Yoneyama K, Yamamoto A, Tsunoda Y, Kawase R, Yamada T, Matsui R, Kurose K, D. Doi, Kamoi S, Takeshita T.	Evaluation of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma	
	学会名	開催地	発表年月
	The 3 <sup>rd</sup> Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology	Kyoto	2013 年 12 月

対応番号	発表者名	発表標題	
	Kurose K, Kawase R, Masao Ichikawa M, Yoneyama K, Shigeo Akira, Kamoi S, Takeshita T	Comparison of laparoscopy and Laparotomy for endometrial cancer: A retrospective analysis	
	学会名	開催地	発表年月
	The 3 <sup>rd</sup> Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology	Kyoto	2013 年 12 月

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

## <研究成果の公開状況>

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

1. 本事業の概要をホームページ <http://www.nms.ac.jp/nms/4med/doctor/crbp.pdf> で公開している。
2. 日本医科大学私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム (資料 4)  
 <Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括がん治療開発拠点形成>  
 日時: 平成 26 年 2 月 1 日(土) 13:00-16:40  
 場所: 日本医科大学 橘桜会館 2 階 橘桜ホール
3. 日本医科大学私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム (資料 5)  
 <Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括がん治療開発拠点形成>  
 国際協力型がん臨床指導者養成シンポジウム  
 日時: 平成 27 年 6 月 6 日(土) 15:00-18:30  
 場所: 日本医科大学 橘桜会館 2 階 橘桜ホール

## 14 その他の研究成果等

1. 特許申請予定「肺がん治療のための抗癌剤の効果の検査法」(田中)
2. 医工連携(東京理科大学)「肺線維症合併肺癌の責任遺伝子探索研究」(清家)

## 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

この Repository が出来れば、基盤情報のソースとして極めて重要である。

<「選定時」に付された留意事項への対応>

検体管理保存システムに対する専任助手(週 3 回勤務)を採用し、臨床情報とリンクさせた Clinical Rebiopsy Bank を稼働させた。これまでに、大腸癌、肺癌、血液がんを中心とするがん患者から、治療前、治療経過中および治療後の検体をバンク化し、平成 30 年 3 月末現在で、患者数 6436 名、検体数 22,701 検体を管理しており、これまでにない画期的な再生検体バンクを稼働させた。

<「中間評価時」に付された留意事項>

未実施

<平成 29 年度に実施しました学外委嘱委員による中間評価>

- 慶応大学 河上 裕 教授
- 東京大学 柴田 龍弘 教授
- 金沢大学 矢野 聖二 教授

- (1) バイオマーカー候補分子に対する大規模なコホートでの検証研究(河上審査員、柴田審査員)
- (2) 同一症例の治療前後のペア検体および腫瘍組織と血液検体での保存数記載(河上審査員)
- (3) 外部資金獲得計画(河上審査員)
- (4) バンクの継続性(柴田審査員)
- (5) 製薬企業や診断薬開発企業などとの共同研究推進(柴田審査員)
- (6) Rebiopsy 検体からの細胞株の樹立(矢野審査員)
- (7) 肺線維症合併肺癌の遺伝子変異の解明(矢野審査員)

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

- (1) 大腸癌において、現在 2 施設からの共同研究の依頼があり、大腸癌 cfDNA に関する検証研究を計画中である
- (2) 同一症例の治療前後のペア検体(94 検体)および腫瘍組織と血液検体での保存(27 検体)を推進した。
- (3) 本研究を有機的に継続するため、Rebiopsy 検体を用いたがん治療シーズ開発に関する研究に関して、AMED、科研費などの外部資金の獲得を計画している。
- (4) 日本医科大学の特別研究費を使用しての 5 年間の事業継続が決定した
- (5) 消化器外科にて新規 CTC 採取法の開発に関する企業との共同研究を開始した。
- (6) 肺線維症合併肺癌患者からの細胞株の樹立に成功した。
- (7) 東京理科大学との共同研究に発展させ、候補遺伝子変異を同定した。

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

16

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 担 負	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他( )	
平成 25 年度	施設	18,983	11,359	7,624				日本医科大学付属病院生命科学 科学研究センター
	装置	43,517	21,868	21,649				レーザーマイクロダイセクション システム
	設備	10,199	6,755	3,444				検体管理保存システム
	研究費	48,842	26,819	22,023				
平成 26 年度	施設	0						
	装置	119,973	60,054	59,919				次世代シーケンサーシステム(シーケ ンサー専用解析サーバー含む)
	設備	0						
	研究費	30,017	15,447	14,570				
平成 27 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	89,831	45,637	44,194				
平成 28 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	90,319	50,356	39,963				
平成 29 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	90,031	49,084	40,947				
総 額	施設	18,983	11,359	7,624	0	0	0	0
	装置	163,490	81,922	81,568	0	0	0	0
	設備	10,199	6,755	3,444	0	0	0	0
	研究費	349,040	187,343	161,697	0	0	0	0
総 計	541,712	287,379	254,333	0	0	0	0	



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

17

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
日本医科大学丸山記念研究棟	既存	126㎡	2	15	-	-	
日本医科大学附属病院生命科学センター	H25	86㎡	4	10	18,983	7,624	私学助成

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0㎡

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置) レーザーマイクロダイセクションシステム	H25	LEICA LMD7000他	1	1,220 h	43,517	21,649	私学助成
次世代シーケンサーシステム(シーケンサー専用解析サーバー含む)	H26	Illumina HiSeq 2500他	1	1,249 h	119,997	59,919	私学助成
(研究設備) 検体管理保存システム	H25	UXF30086A, UFX300他	3	1,920 h	10,199	3,444	私学助成
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 25 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な用途	金額
教育研究経費支出			
消耗品費	28,420	消耗(備)品・薬品材料	28,420
光熱水費	0		0
通信運搬費	23	郵送等	23
印刷製本費	144	論文投稿用印刷等	144
旅費交通費	899	学会旅費等	899
報酬・委託料	8,540	人材派遣委託等	8,540
(設備修繕・保守費・その他)	608	修繕費等	608
計	38,634		38,634
アルバイト関係支出			
人件費支出(兼務職員)	0		0
教育研究経費支出	0		0
計	0		0
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	10,208	備品購入	10,208
図書	0		0
計	10,208		10,208
研究スタッフ関係支出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

年 度		平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	14,764	消耗(備)品・薬品材料	14,764	実験用試薬等
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	124	郵送等	124	郵送等
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	986	学会旅費等	986	国内外旅費等
報 酬 ・ 委 託 料	8,877	人材派遣委託等	8,877	研究補助員委託・解析委託
(設備修繕・その他)	893	修繕費等	893	故障修繕、学会参加費等
計	25,644		25,644	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	時給 ○○円、年間時間数 ○○時間 実人数 ○○人
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	4,373	備品購入	10,208	備品購入
図 書	0		0	
計	4,373		10,208	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	学内○人、学外○人、外国○人
ポスト・ドクター	0		0	学内○人、学外○人、外国○人、学振○人
研究支援推進経費	0		0	学内○人、学外○人、外国○人
計	0		0	学内○人、学外○人、外国○人、学振○人

年 度		平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	47,643	消耗(備)品・薬品材料	47,643	実験用試薬等
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	60	郵送等	60	郵送等
印 刷 製 本 費	81	論文投稿用印刷等	81	各種資料印刷等
旅 費 交 通 費	698	学会旅費等	698	国内外旅費等
報 酬 ・ 委 託 料	26,163	人材派遣委託等	26,163	研究補助員委託・解析委託
(刊行物費・修繕費・その他)	2,341	刊行物・修繕・諸会費等	2,341	故障修繕、学会参加費等
計	76,986		76,986	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	時給 ○○円、年間時間数 ○○時間 実人数 ○○人
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	12,845	備品購入	12,845	備品購入
図 書	0		0	
計	12,845		12,845	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	学内○人、学外○人、外国○人
ポスト・ドクター	0		0	学内○人、学外○人、外国○人、学振○人
研究支援推進経費	0		0	学内○人、学外○人、外国○人
計	0		0	学内○人、学外○人、外国○人、学振○人

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

年 度		平成 28 年度	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	59,001	消耗(備)品・薬品材料	59,001
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	27	郵送等	27
印 刷 製 本 費	0		0
旅 費 交 通 費	842	学会旅費等	842
報 酬 ・ 委 託 料	21,869	人材派遣委託等	21,869
(刊行物費・修繕費・その他)	2,018	刊行物・修繕・諸会費等	2,018
計	83,757		83,757
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	0		0
教育研究経費支出	0		0
計	0		0
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	6,542	備品購入	6,542
図 書	0		0
計	6,542		6,542
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

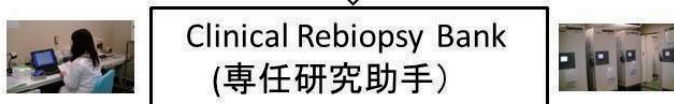
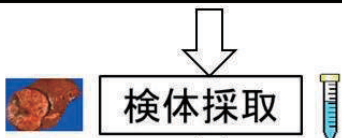
年 度		平成 29 年度	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	52,143	消耗(備)品・薬品材料	52,143
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	2	宅急便	2
印 刷 製 本 費	97	論文投稿用印刷等	97
旅 費 交 通 費	432	学会旅費等	432
報 酬 ・ 委 託 料	18,246	人材派遣委託等	18,246
(設備修繕・保守費・その他)	1,604	修繕費等	1,604
計	72,524		72,524
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	0		0
教育研究経費支出	0		0
計	0		0
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	17,507	備品購入	17,507
図 書			
計	17,507		17,507
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

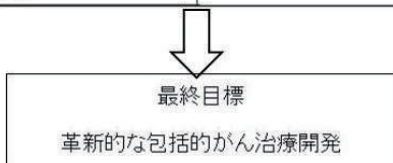
資料 1

# 研究プロジェクトの体制

消化器外科、呼吸器外科、乳腺外科、女性診療科  
呼吸器内科、血液内科



研究テーマ	参加研究者	中間成果(H27)	今後の目標
Clinical Rebiopsy Bank 創設と臨床的検証	肺癌(弦間) 消化器癌(内田) 再発癌における樹状細胞(高橋) 細胞内外レギュレーター解析(内藤) 小児がん(伊藤)	Bank創設に成功 治療抵抗性分子機構の解明 技術連携	肺癌rebiopsy耐性株樹立 大腸癌におけるccfDNA、CTC解析 腫瘍免疫における樹状細胞の解析 小児がんの担癌状態と免疫能の解析
包括的がん治療のシーズ形成	ノンコーディングRNA(澁澤) 癌幹細胞(田中) 肺癌再発腫瘍(清家) 卵巣癌(竹下)	がん治療のシーズ候補の同定 技術連携	同定したncRNAの有用性の評価 癌幹細胞の維持機構の解明 耐性克服のための肺癌治療標的因子同定 卵巣癌の治療バイオマーカー同定



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

**資料 2**

**私立大学戦略的研究基盤形成支援事業研究プロジェクト  
「Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成」  
共催セミナー一覧**

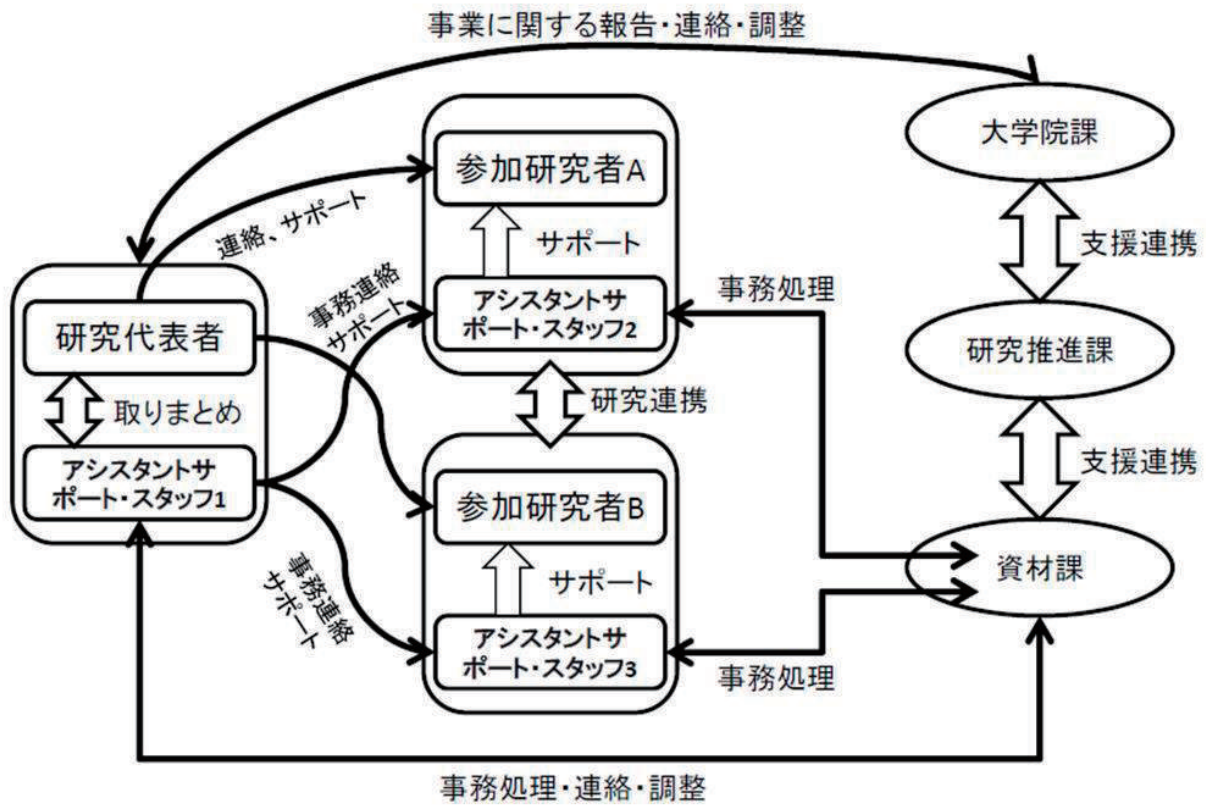
1. 日時:平成 26 年 4 月 21 日(月) 午後 6 時 30 分から  
場所:橘桜会館 2 階 橘桜ホール  
講師:Junya Fujimoto(The University of Texas MD Anderson Cancer Center)  
演題:MD アンダーソンがんセンターにおける分子病理学から見た胸部臓器トランスレーショナルリサーチ
2. 日時:平成 27 年 6 月 19 日(金) 午後 6 時から  
場所:日本医科大学 橘桜ホール  
講師:由井 宏治 教授(東京理科大学 理学部第一部 化学科)  
演題:「顕微レーザー分光法を用いた新たな医療機器応用の可能性  
—誘導ラマンモグラフィと細胞粘弾性計測器の開発—」
3. 日時:平成 27 年 11 月 24 日(火) 午後 7 時から  
場所:日本医科大学 教育棟3階 第1会議室  
講師:Heather Wakelee (Stanford University Medical Center)  
演題:MEET THE PROFESSOR
4. 日時:平成 27 年 12 月 1 日(火) 午後 7 時から  
場所:日本医科大学 教育棟3階 第1会議室  
講師:Curtis C Harris (LHC, National Cancer Institute, National Institutes of Health)  
演題:Lung Cancer A Precision Medicine Strategy
5. 日時:平成 29 年 10 月 19 日(木) 午後 6 時 30 分  
場所:教育棟 3 階講義室 3  
演者:Wilfried E E Eberhardt, MD (University Hospital Essen, Essen, Germany)  
演題:Combined Modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: Current practice and perspectives
6. 日時:平成 29 年 10 月 19 日(木) 午後 6 時 30 分  
会場:橘桜会館 2F 橘桜ホール  
演者:成田 年(星薬科大学)  
演題:「包括的緩和医療による次世代型がん治療の提案」
7. 日時:平成 30 年 1 月 24 日(水) 午後 6 時 30 分  
会場:教育棟 3 階講義室 3  
演者:棟近 雅彦(早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 経営システム工学科)  
演題:「病院における組織的改善:QMS アプローチ」



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

資料 3

### 研究プロジェクトの支援体制



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

資料 4

# 日本医科大学

## 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム

### 《Clinical Rebiopsy Bank Projectを基盤とした》 包括がん治療開発拠点形成

- 日 時：平成26年2月1日(土) 13:00～16:40
- 場 所：日本医科大学 橘桜会館2階 橘桜ホール
- 参加費：無 料 (事前申込はありません。当日会場にお越し下さい)

**挨拶** (13:00～13:05) 弦間 昭彦 (日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)

**I. セッション1** (13:05～13:55)  
 座長 内藤 善哉 (日本医科大学 大学院医学研究科 統御機構病理学分野)

1. 腫瘍内樹状細胞と腫瘍免疫  
高橋 秀実 (日本医科大学 大学院医学研究科 微生物学免疫学分野)
2. B前駆細胞性ALL再発症例のマーカ-の特徴に関する検討  
牛島 義宏 (日本医科大学 大学院医学研究科 小児思春期医学分野)

**II. セッション2** (13:55～14:45)  
 座長 田中 信之 (日本医科大学 大学院医学研究科 遺伝子制御学分野)

3. MicroRNAによる新たな肺癌治療戦略  
清家 正博、弦間 昭彦 (日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)
4. 癌とnon-coding RNA  
瀧澤 俊広、弓削 主哉、趙 東威 (日本医科大学 大学院医学研究科 分子解剖学分野)

**III. セッション3** (14:45～15:35)  
 座長 瀧澤 俊広 (日本医科大学 大学院医学研究科 分子解剖学分野)

5. 病理検体、癌細胞を用いた癌研究  
内藤 善哉 (日本医科大学 大学院医学研究科 統御機構病理学分野)
6. EGFR遺伝子変異を有する肺癌の成因と治療抵抗性獲得における新たな機構の解析  
田中 信之 (日本医科大学 大学院医学研究科 遺伝子制御学分野)

**IV. 特別講演** (15:40～16:40)  
 座長 弦間 昭彦 (日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)

## 個別化医療の実現に向けた バイオバンクの構築

国立がん研究センター研究所 所長 中釜 斉

**V. 意見交換会(懇話会)** (17:00～) 場所：日本医科大学 橘桜会館3階

交通のご案内(地下鉄)  
 ● 地下鉄千代田線 千駄木駅又は根津駅下車 徒歩6分  
 ● 地下鉄有楽町線 東大前駅 下車徒歩7分

シンポジウム会場前の東大前駅有楽町線側の駅名標のオプション

**お問い合わせ**

日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 内  
Clinical Rebiopsy Bank Projectシンポジウム事務局

〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5  
Tel 03-3822-2131 内線6651 Fax 03-5685-3075



法人番号	131076
プロジェクト番号	S1311022

資料 5



# 日本医科大学

## 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム 《Clinical Rebiopsy Bank Projectを基盤とした包括がん治療開発拠点形成》 国際協力型がん臨床指導者養成シンポジウム

- 日時 / **2015年6月6日(土)**  
15:00~18:30
- 場所 / 日本医科大学 橋桜会館2階橋桜ホール
- 参加費 / **無料** (事前申込はありません。  
当日会場にお越しください。)



開会の挨拶 (15:00~15:05)

弦間 昭彦 (日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)

### I. セッション1 (15:05~15:55)

座長 内藤 晋哉 (日本医科大学 大学院医学研究科 統計情報医学分野)

1. クロファラビン耐性白血病細胞における耐性獲得のメカニズム: epigeneticsの視点から  
山西 未穂 (日本医科大学 大学院医学研究科 小児思春期医学分野)
2. シスプラチン耐性癌細胞株におけるmicroRNAの発現変動  
趙 東威、竹内 真吾、瀧澤 俊広  
(日本医科大学 大学院医学研究科 分子細胞学分野)

### II. セッション2 (15:55~17:10)

座長 瀧澤 俊広 (日本医科大学 大学院医学研究科 分子細胞学分野)

3. 肺癌の薬剤耐性における癌幹細胞とEMT  
清家 正博、弦間 昭彦  
(日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)
4. 低濃度パクリタキセルによる免疫抑制性樹状細胞への分化阻害  
高橋 秀実 (日本医科大学 大学院医学研究科 微生物学・免疫学分野)
5. 新たな肺癌の癌幹細胞維持機構の解明とそれを標的とした効果的な治療法の開発  
田中 信之 (日本医科大学 大学院医学研究科 遺伝子制御学分野)

### III. 特別講演 (17:15~18:15)

座長 弦間 昭彦 (日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野)

**「臨床研究を支援・加速しつつ、共に深化するがんゲノム解読」**

柴田 龍弘

(東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医学分野教授)

### IV. 意見交換会(懇親会) (18:30~)

場所 日本医科大学 橋桜会館3階

#### お問い合わせ

日本医科大学 がんプロフェッショナル診療推進  
推進プラン事務局 担当/小林・高橋  
Mail: ganpro-jimukyoku@nms.ac.jp  
Tel: 03-5802-8224 (内線7250)