

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田哲司

平成19（2007）年 4月

I. 総括研究報告書	
がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発	1
山田哲司	
II. 分担報告書	
1. プロテオーム解析による新しい膵がん血液診断法の有用性を検討する多施設共同研究	7
永井秀雄、井岡達也、土田明彦、奥坂拓志、安波洋一、中森正二、山田哲司	
2. 実用化を目指した血液プロテオーム解析の自動化と再現性の確保	21
本田一文	
3. がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発	31
近藤格	
4. がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発	36
西村俊秀	
5. がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発 一膵癌の早期発見に向けた血清プロテオミクス	39
土田明彦	
6. がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発	44
斎藤豊	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	46
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」
総括研究報告

主任研究者 山田哲司 国立がんセンター研究所化学療法部 部長

研究要旨

がん検診で無症状の段階でがんを発見し、早期に治療を開始することが有効ながん対策法の一つと考えられる。本研究班では、非浸襲的に得られる血液を検体に用い、精密検診を行うべき症例を効率良く絞るプレスクリーニングに使用できる新規腫瘍マーカーを開発することを目的とし、下記の4項目で研究を行った。

1. 多施設共同研究による血漿・血清検体の収集

6つの医療機関（自治医科大学病院、国立がんセンター中央病院、東京医科大学病院、大阪府立成人病センター、国立病院機構大阪医療センター、福岡大学病院）が参加する班組織により全く同一の採血・輸送・保存のプロトコールで、平成19年3月5日までに、344名の方から検体の提供を受けた。

2. 血漿・血清検体のプロテオーム解析の自動化、高速化、標準化

質量分析の測定装置と試薬の安定性と再現性の確保、測定の自動化と高速化、データの品質管理法と多検体計測時の解析結果統合法の確立などについて技術的な検討を行った。

3. 新規血清腫瘍マーカーの探索

液体クロマトグラフィーと蛍光二次元電気泳動法を組み合わせた血清タンパク質の発現解析の手法を用い、膵がん患者血清中で健常者に比べ leucine-rich alpha-2-glycoprotein の発現が増加していることを見出した。二次元液体クロマトグラフィーと質量分析計を用いたプロテオーム解析法により初期肺線がん患者と正常者の血漿の比較定量解析を行った。クラスター解析および主成分解析にて明確に正常人と初期肺線がん患者を区別することができた。

4. ホルマリン固定組織切片を用いた腫瘍マーカーの探索

肺線がんのホルマリン固定組織試料に由来するペプチドから二次元液体クロマトグラフィーと質量分析計を用いたプロテオーム解析を実施し、約3000タンパク質を同定された。これらにはがんの発症機構に関連することが知られている分子が多く含まれていた。

【分担研究者】

本田一文

国立がんセンター研究所化学療法
部室長

近藤格

国立がんセンター研究所プロテオ
ームバイオインフォマティクスプ
ロジェクトリーダー

西村俊秀

東京医科大学外科学第一講座客員
教授

永井秀雄

自治医科大学消化器一般外科教授

井岡達也

大阪府立成人病センター検診部副
部長

土田明彦

東京医科大学外科助教授

奥坂拓志

国立がんセンター中央病院第一領
域外来部医長

安波洋一

福岡大学外科 助教授

斎藤豊

国立がんセンター中央病院内視鏡
部医員

【研究協力者】

中森正二

大阪医療センター外科部長

A. 研究目的

がん検診で無症状の段階でがんを発見し、早期に治療を開始することが有効ながん対策法の一つと考えられる。本研究班では、全国どの医療施設でも同じ条件で、被験者の負担が少なく、

非侵襲的に得られる血液を検体に用い、精密検診を行うべき症例を効率良く絞るプレスクリーニングに使用できる新規腫瘍マーカーを開発することを最終的な目的としている。平成から15年から17年度までの第3次対がん総合戦略研究事業研究課題「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」では、高分解能・高質量精度の質量分析装置を使用し、難治性の高い膵がん患者を90%以上の正診率で診断でき、さらに既存の腫瘍マーカーであるCA19-9と組み合わせることで、病期I期の早期症例を含めた100%が検出可能な新規腫瘍マーカーを開発した。この成果は血液バイオマーカーによるがん検診に現実性があることを示したものである。

平成17年度までに解析した血漿検体は国立がんセンター中央病院と東京医科大学病院の2施設の膵がんなどの膵疾患患者と健常者より集められた検体に限られていた。平成18年度よりは対象を膵以外の臓器にも範囲を拡げ、より汎用性の高いがん検診に応用可能な血液診断法に発展させること、遠隔地を含めた全国の医療機関にも対応できる搬送システムを確立することを目的とした多施設共同研究を開始した。

また、多施設共同研究で得られる大量の血漿・血清検体のプロテオーム解析を行うため解析の自動化、高速化、標準化についても検討を行った。

さらに、液体クロマトグラフィーと蛍光二次元電気泳動法や質量分析機

をもちい、膵がんや肺がんの新規血液腫瘍マーカーを探索した。

B. 研究方法

多施設共同研究による血清・血漿の収集

各地のがん医療の中核となる6つの医療機関が参加する班組織により添付する研究計画書のように全く同一の採血、輸送、保存プロトコールで、膵がん以外にも胃がん、大腸がん、などの比較的罹患率の高いがんの罹患患者、および鑑別疾患の対象となる良性疾患患者および健常者から血清・血漿を匿名化された精度の高い臨床情報とともに集める多施設共同研究を開始した。

血漿・血清検体のプロテオーム解析の自動化、高速化、標準化

プロテインチップの計測には、4重極搭載高分解能質量分析計 proTOF 2000 (パーキンエルマー社製) を国立がんセンターとパーキンエルマー社と共同で改良を行い、プロテインチップ計測用アダプターを開発し質量分析した。計測は1サンプルあたり3回の重複計測とし、計測された結果は後に詳述する三井情報開発社と国立がんセンター研究所との共同開発ソフトウェアである NCC-ProteoJudge を使用し、検出総ピーク数、相関係数分布、4本の膵がん血漿マーカーピークの CV 値を計算した。

またプロテインチップに変わる高

速度、高再現性を有する計測システムを開発に着手した。逆相 c 8 官能基をコートした磁気ビーズ ClinProt C8 kit (ブルカーダルトニクス社製) と ClinProt ロボットシステムを国立がんセンター仕様に部品を改造した。

新規血清腫瘍マーカーの探索

国立がんセンター中央病院を受診した10名の健常者および10名の膵がん患者の血清、東京医科大学病院の5名の健常者、4名の慢性膵炎患者、8名の膵がん患者の血清を使用した。

抗体カラム (Multi Affinity Removal Column, Agilent 社) を用いて、血清中に含まれる量が多い6種類のタンパク質を除去し、イオン交換カラム (GE Healthcare 社) にて5つに分画した。各分画ごとに蛍光色素標識し、市販の大型二次元電気泳動装置を用いて等電点と分子量に従って分離した。ゲルのアクリルアミド濃度は9%から16%のグラディエントとした。

スポットに対応するタンパク質の同定には Thermo Electron 社の LTQ イオントラップ型質量分析装置にて分離し、質量とイオン価数を測定した。タンパク質の同定にはマスコット検索エンジンを使用した。

強カチオンカラムと逆相カラムからなる2次元液体クロマトグラフィ (AMR 株式会社) と高感度 Linear Ion Trap 質量分析計 (Thermo Electron 社) からなるプロテオーム解析システムを構築し、初期肺線がん患者血漿を用いたバイオマーカー探索

を行い、本多次元解析システムの再現性等を検討した。

ホルマリン固定組織切片を用いた腫瘍マーカーの探索

Expression Pathology 社において変性、ペプチド化され、LC-MS用に試料化されたものを肺がん組織由来試料を用い、Liquid Tissue 技術の適用性を検討した。

(倫理面への配慮)

多施設共同研究の実施にあたっては「臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)」等の指針に沿った計画を作成し、国立がんセンターおよび自治医科大学、東京医科大学、大阪府立成人病センター、大阪医療センター、福岡大学の6施設で倫理委員会による審査を受け、研究によって提供者に危険や不利益が生じない事、匿名化が厳重に行われ、個人情報情報が厳重に管理されていること、提供者に同意を得る方法に倫理的な問題がないことを確認し、承認を得た後に研究を開始した。

C. 研究結果

多施設共同研究による血清・血漿の収集

全国6施設から血液検体を集める方法を統一した。平成19年3月5日現在までに344症例分の血液検体の収集が進んでいる。採血の3ヶ月後に報告される病名調査が終了し、臨床診断名

が確定したものは89症例分であった。その内訳は、浸潤性膵管がんが40例、浸潤性膵管がん以外の膵腫瘍・膵のう胞が12例、膵臓以外の悪性腫瘍が23例、慢性膵炎8例、健常者、膵臓以外の良性疾患と健常者6例であった。浸潤性膵管がん40例のうち、UICCのステージではI期が2例、2期が6例、III期が21例、IV期が13例であった。測定した既存の腫瘍マーカーのCA19-9、CEA、およびDUPAN-2の陽性率はそれぞれ、85%、35%、63%であった。

血漿・血清検体のプロテオーム解析の自動化、高速化、標準化

プロテインチップが計6本全自動計測できるシステムを開発した。質量誤差0.015%程度の計測が可能であり。2000~3000 m/z の範囲で1741ピークが検出可能であり、その相関係数の平均値は0.9662であった。膵がんマーカーとなる8766 m/z, 14778 m/z, 17272 m/z, 28080 m/z の4本のピークのCV値はそれぞれ0.2225、0.1730、0.2047、0.4124であった。

国立がんセンター研究所仕様のロボットシステムで96個の血漿サンプル逆相クロマトグラフィーで処理した後、4回重複で384個のMALDIスポットまで全自動で行っても約2時間程度で終了できるシステムを確立した。16重複実験結果を統合した場合の総ピーク数は1917本で、1プレート内での測定再現は相関係数の平均値は0.9875であった。膵がんマーカーにな

りうる 8766 m/z, 14778 m/z, 17272 m/z, 28080 m/z はすべて十分な S/N 比を持って検出でき、その CV 値はそれぞれ 0.0417、0.0497、0.0322、0.0617 であった。

新規血清腫瘍マーカーの探索

国立がんセンター中央病院にて得られた健常者と膀胱がん患者それぞれ 10 名の血清を用いた解析を行った。両群で濃度が異なるタンパク質スポットの検出を試みた。分画を取ることで合計 1200 ものタンパク質スポットを観察することができ、そのうち、濃度差が統計的に有意 (Student's t-test、 $p < 0.01$) なスポットは 33 個あった。質量分析装置を用いて、これら 33 個のタンパク質スポットに対応するタンパク質を同定した。その結果膀胱がん患者血清中で健常者に比べ leucine-rich alpha-2-glycoprotein の発現が増加していることを確認した。

正常者 5 例と初期肺線がん患者 5 の血清を比較解析を行ったところ、 p 値 < 0.01 では群特異的なペプチドシグナル数は約 1000 で、 p 値 < 0.001 では約 500 であり、正常と初期肺線がんの間で群特異的な多くのシグナルが検出された。これらの群特異的なペプチドシグナルを用いたクラスター解析および主成分解析は明確に正常人と初期肺線がん患者を区別することができた。

ホルマリン固定組織切片を用いた腫

瘍マーカーの探索

肺線がん由来ペプチド混合物を高感度液体クロマトグラフィー-質量分析計によりプロテオーム解析を実施した。その結果、約 3,000 タンパク質が同定された。Vimentin, lamin A/C, glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogen, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion, tumor rejection antigen (gp96)1, moesin などがんの発症機構に関連する分子が多数検出された。

D, 考察

臨床検体のプロテオーム解析を行う場合は、その検体の採血、保存方法で、結果は大きく左右される。今回われわれは日本全国の地理的に異なる計 6 施設から同一の方法で検体を採取して輸送・保存する実際の臨床検査を想定したシステムを構築した。この検体を用いことにより、実用化した場合に近いデータが取得できると考えられる。今後は薬事法の規定に鑑みた試薬開発と臨床治験を計画する予定である。

腫瘍マーカーの開発や検証において、正確な臨床情報が付随し、採血方法、保存状態がそろった大規模な血液収集が重要である。症例の蓄積を促進するために平成 19 年度よりは大阪医科大学病院と国際医療福祉大学病院が研究協力者として加わり、8 施設の共同研究に発展させる。

E, 結論

全国6施設の病院から膵がん患者を中心にその他の消化器疾患や健常者の血液検体を同一のプロトコールで収集するシステムを構築した。平成19年3月5日現在、344症例の分の血液検体の収集を行った。

多次元液体クロマトグラフィーや蛍光二次元電気泳動法、質量分析法を組み合わせた方法にて膵がんと肺がんの血液診断マーカーを探索した。

3、その他

なし

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

分担研究報告書に記載

H, 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1、特許取得

「膵臓がん診断用マーカータンパク質」

国際特許出願（PCT/JP2006/301243）

「消化管間葉系悪性腫瘍（GIST）を処置するための医薬組成物、ならびに消化管間質悪性腫瘍を患う患者の予後を予測するためのキットおよび方法」
特願 2006-2860872.

2、実用新案登録

なし

厚生労働科学補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）分担研究報告
 がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発

「プロテオーム解析による新しい膵がん血液診断法の
 有用性を検討する多施設共同研究」

	氏名	所属	職名
分担研究者	永井秀雄	自治医科大学消化器一般外科	教授
分担研究者	井岡達也	大阪府立成人病センター検診部	副部長
分担研究者	土田明彦	東京医科大学外科	助教授
分担研究者	奥坂拓志	国立がんセンター中央病院第一領域外来部	医長
分担研究者	安波洋一	福岡大学外科	助教授
研究協力者	中森正二	大阪医療センター外科	部長
主任研究者	山田哲司	国立がんセンター研究所化学療法部	部長

研究要旨

平成17年度までに「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」の研究班で開発した膵がんの血液診断法の検証、および新規腫瘍マーカーの探索のために、本研究班では大規模な血液（血漿・血清）の収集を進めている。6つの医療機関（自治医科大学病院、国立がんセンター中央病院、東京医科大学病院、大阪府立成人病センター、国立病院機構大阪医療センター、福岡大学病院）が参加する班組織により全く同一の採血・輸送・保存のプロトコールで、膵がん以外にも胃がん、大腸がん、などのがんの罹患者、および鑑別疾患の対象となる良性疾患患者および健常者から、匿名化された臨床情報とともに、血清・血漿の前向きな収集を開始した。各施設の倫理審査が終了した平成18年8月29日より平成19年3月5日までに、344名の方から検体の提供を受けた。

A. 研究目的

がん検診で無症状の段階でがんを発見し、早期に治療を開始することが有効ながん対策法の一つと考えられる。本研究班では、全国どの医療施設でも同じ条件で、被験者の負担が少なく、

非侵襲的に得られる血液を検体に用い、精密検診を行うべき症例を効率良く絞るプレスクリーニングに使用できる新規腫瘍マーカーを開発することを最終的な目的としている。平成から15年から17年度までの第3次

対がん総合戦略研究事業研究課題「がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」では、高分解能・高質量精度の質量分析装置を使用し、難治性の高い膵がん患者を90%以上の正診率で診断でき、さらに既存の腫瘍マーカーであるCA19-9と組み合わせることで、病期I期の早期症例を含めた100%が検出可能な新規腫瘍マーカーを開発した。この成果は血液バイオマーカーによるがん検診に現実性があることを示したものと思われる。

しかし平成17年度までに解析した血漿検体は国立がんセンター中央病院と東京医科大学病院の2施設の膵がんなどの膵疾患患者と健常者より集められた検体に限られていた。平成18年度よりは対象を膵以外の臓器にも範囲を拡げ、より汎用性の高いがん検診に応用可能な血液診断法に発展させること、遠隔地を含めた全国の医療機関にも対応できる搬送システムを確立することを目的とした多施設共同研究を開始した。

B. 研究方法

プロテオーム解析による血液診断法を検診に応用し、実用化していくためには、複数施設から同一のプロトコールで採血し収集された多数の症例を用いて、その感度、特異度を検証していく必要がある。今年度は各地のがん医療の中核となる6つの医療機関が参加する班組織により全く同一の採血、輸送、保存プロトコールで、膵が

ん以外にも胃がん、大腸がん、などの比較的罹患率の高いがんの罹患者、および鑑別疾患の対象となる良性疾患患者および健常者から血清・血漿を匿名化された精度の高い臨床情報とともに集める多施設共同研究を開始した。

将来の臨床検査への展開が迅速に可能なように、血液検体は通常の臨床検査と同様に臨床検査会社の株式会社エスアールエルによって各施設より収集され、同社にて血漿・血清分離を行った。さらに同社は1週間に1回、凍結状態で国立がんセンター研究所腫瘍プロテオミクスプロジェクトに搬出するシステムを構築した。

既存の膵がん血液腫瘍マーカーとの優劣を検討するため血清のCA19-9、DUPAN-2、CEA、およびビリルビン値の測定を行った。搬入された血漿・血清は解析までは国立がんセンター研究所の冷凍庫にて凍結保存した。

症例の臨床情報もすべて匿名番号を用いて匿名化を行い、所定の様式の採血前確認書および症例報告書にて収集し、セキュリティの整備された国立がんセンター研究所腫瘍プロテオミクスプロジェクトの中央サーバーNCC-ProteoJudgeに保存した。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)」等の指針に沿った計画を作成し、国立がんセンターおよび自治医科大学、東京医科大学、大阪府立成人病センター、大阪

医療センター、福岡大学の6施設で倫理委員会による審査を受け、研究によって提供者に危険や不利益が生じない事、匿名化が厳重に行われ、個人情報厳重に管理されていること、提供者に同意を得る方法に倫理的な問題がないことを確認し、承認を得た後に研究を開始した。

C. 研究結果

全国6施設から血液検体を集める方法を統一した。平成19年3月5日現在までに344症例分の血液検体の収集が進んでいる。採血の3ヶ月後に報告される病名調査が終了し、臨床診断名が確定したものは89症例分であった。その内訳は、浸潤性膵管がんが40例、浸潤性膵管がん以外の膵腫瘍・膵のう胞が12例、膵臓以外の悪性腫瘍が23例、慢性膵炎8例、膵臓以外の良性疾患と健常者6例であった。浸潤性膵管がん40例のうち、UICCのステージではI期が2例、2期が6例、III期が21例、IV期が13例であった。測定した既存の腫瘍マーカーのCA19-9、CEA、およびDUPAN-2の陽性率はそれぞれ、85%、35%、63%であった。

D. 考察

臨床検体のプロテオーム解析を行う場合は、その検体の採血、保存方法で、結果は大きく左右される。今回われわれは日本全国の地理的に異なる計6施設から同一の方法で検体を採取し

て輸送・保存する実際の臨床検査を想定したシステムを構築した。この検体を用いことにより、実用化した場合に近いデータが取得できると考えられる。

腫瘍マーカーの開発や検証において、正確な臨床情報が付随し、採血方法、保存状態がそろった大規模な血液収集が重要である。症例の蓄積を促進するために平成19年度よりは大阪医科大学病院と国際医療福祉大学病院が研究協力者として加わり、8施設の共同研究に発展させる。

E. 結論

全国6施設の病院から膵がん患者を中心にその他の消化器疾患や健常者の血液検体を同一のプロトコールで収集するシステムを構築した。平成19年3月5日現在、344症例の分の血液検体の収集を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hara T, Honda K, Shitashige M, Ono M, Matsuyama H, Naito K, Hirohashi S, Yamada T.

Mass spectrometry analysis of the native protein complex containing actinin-4 in prostate cancer cells.

- Mol Cell Proteomics. (in press)
- Kikuchi S, Honda K, Handa Y, Kato H, Yamashita K, Umaki T, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Hirhashi S, Yamada T. Serum Albumin-Associated Peptides of in Patients with Uterine Endometrial Cancer. Cancer Sci. (in press).
- Shitashige M, Naishiro Y, Idogawa M, Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Involvement of Splicing Factor-1 in β -Catenin/T Cell Factor-4-mediated Gene Transactivation and Pre-mRNA Splicing. Gastroenterology. 132:1039, 2007.
- Kakisaka T, Kondo T, Okano T, Fujii K, Honda K, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Yamada T, Kato H, Nishimura T, Todo S, Hirohashi S. Plasma proteomics of pancreatic cancer patients by multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE): Up-regulation of leucine-rich alpha-2-glycoprotein in pancreatic cancer. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life. (in press)
- Idogawa M, Masutani M, Shitashige M, Honda K, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Hirohashi S, Yamada T. Ku70 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 competitively regulate beta-catenin and T-cell factor-4-mediated gene transactivation: Possible linkage of DNA damage recognition and Wnt signaling. Cancer Res. 67:911, 2007.
- Ono M, Shitashige M, Honda K, Isobe T, Kuwabara H, Matsuzuki H, Hirohashi S, Yamada T. Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow liquid chromatography and mass spectrometry. Mol Cell Proteomics. 5:1338, 2006.
- 本田一文 逢坂由昭、土田明彦、青木達哉、山田哲司 放射線感受性 -血清ペプチドプロファイルを用いた食道がん術前化学放射線療法奏効性予測の可能性 別冊医学のあゆみ 341, 2006.
- 下重美紀、本田一文、山田哲司 血液試料の最適な調整法と解析 バイオテクノロジージャーナル 3-4:148, 2006.
- 本田一文、山田哲司 腫瘍マーカーと包括的プロテオーム

解析：ペプチドの包括的プロファイリングによる非侵襲的腫瘍マーカー開発

分子呼吸器病 10:133, 2006.

本田一文、尾野雅哉、下重美紀、山田哲司

‘膵癌’早期発見の新技术

日本臨床 64:1745, 2006.

本田一文、山田哲司

ゲノム・プロテオーム情報を利用した薬剤感受性・副作用予測

臨床と研究 83:1270, 2006.

山田哲司、本田一文

プロテオミクス解析による膵臓がんの血漿マーカーの開発

ファルマシア 43:32, 2007.

尾野雅哉、本田一文、山田哲司

バイオテクノロジーのがん検診への応用とその将来性

公衆衛生 71:100, 2007.

尾野雅哉、本田一文、山田哲司

腫瘍マーカー

クリニカル プラクティス 26:235, 2007.

本田一文、尾野雅哉、山田哲司

血漿・血清がん診断法、新たな検診方法はあるのか。—血漿ペプチドプロファイルによる難治がん患者検出の可能性—

呼吸器コモンディジェーズ 肺がん

のすべて, 49, 2007.

下重美紀、本田一文、尾野雅哉、山田哲司

プロテオミクスの臨床応用への期待

Annual Review 呼吸器 208, 2007.

本田一文、尾野雅哉、下重美紀、山田哲司

質量分析をもちいた血清・血漿プロテオーム解析によるがん診断マーカー開発法

細胞工学 (印刷中)

本田一文、山田哲司

がん転移・浸潤に対するアクチン結合たんぱく質アクチニン-4の生物学的機能

生化学 (印刷中)

小泉大、佐田尚宏、永井秀雄

膵癌の腫瘍マーカー

Surgery Frontier (印刷中)

井岡達也、田中幸子

膵癌

総合臨牀 55:1086, 2006.

井岡達也、中泉明彦、田中幸子、山崎秀哉、西山謹

Gemcitabine 併用化学放射線療法

日本臨牀 64:248, 2006.

中泉明彦、石田哲士、高倉玲奈、高野保名、井岡達也、沖尾美穂、鈴木玲子、福田順子、上原宏之、津熊秀明、田中

- 幸子
検診による膵癌早期診断
臨牀消化器内科 21:1725, 2006.
- 中泉明彦、石田哲士、高倉玲奈、高野保名、井岡達也、沖尾美穂、鈴木玲子、福田順子、上原宏之、津熊秀明、田中幸子
膵癌検診システムにおける高危険群胆と膵 27:131, 2006.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T.
Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer.
Cancer Chemother Pharmacol. 57:647, 2006.
- Okusaka T, Yamada T, Maekawa M.
Serum tumor markers for pancreatic cancer: The dawn of new era?
Journal of the Pancreas. 7:332, 2006.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Ueno H, Furuse J, Sumii T.
A phase I/II study of combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer.
Jpn J Clin Oncol. 36:557, 2006.
- Ueno H, Sato T, Yamamoto S, Tanaka K, Ohkawa S, Takagi H, Yokosuka O, Furuse J, Ishii H, Sawaki A, Kasugai H, Osaki Y, Fujiyama S, Sato K, Wakabayashi K, Okusaka T.
Randomized, double-blind, placebo-control trial of orally administered bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C.
Cancer Sci. 97:1105, 2006.
- Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Moriyama N, Okusaka T.
Multiple on-tumors arterioportal shunts due to chronic liver disease mimicking hepatocellular carcinoma: outcomes and the associated elevation of alpha-fetoprotein.
J Gastroenterol Hepatol. 21:288, 2006.
- Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Okusaka T, Shimada K, Takayama T, Sakamoto M.
CT Evaluation of the Progression of Hypoattenuating Nodular Lesions in Virus-Related Chronic Liver Disease.
AJR. 187: 454, 2006.
- Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H, Nakachi K, Ueno H, Ikeda M, Morizane C, Horikawa Y, Mizuno N.
Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer.

- Jpn J Clin Oncol. 36:552, 2006.
- Kondo S, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Morizane C.
Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma.
Int J Clin Oncol. 11:407.
- Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M, Imai A, Fujimoto N, Ikeda H.
Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.
Anticancer Res. 26:3755, 2006.
- Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, Ishii H, Yamao K, Ishikawa O, Ohkawa S, Saitoh S.
A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer.
Cancer Chemother Pharmacol. 59:447, 2007.
- Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishi H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N.
Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: The impact of a cytidine deaminase polymorphism.
J Clin Oncol. 25:32, 2007.
- Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H.
A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer.
Cancer. (in press)
- Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C.
Phase II study of combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer.
Jpn J Clin Oncol, (in press)
- Takayasu K, Mizuguchi Y, Muramatsu Y, Okusaka T, Takayama T, Sakamoto M.
Natural outcome of hypovascular nodular lesion of chronic liver disease studied by follow-up CT; analysis of factors affecting malignant transformation.
Radiology. (in press).
- 奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種
膵癌診断の進歩—内科の立場から—
消化器病学会雑誌 103:391, 2006.
- 奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実

千種

膵癌 TS-1 単剤治療について
癌と化学療法 33:207, 2006.

奥坂拓志

ゲムシタビンと S-1 の併用療法
薬事日報 10266:4, 2006.

奥坂拓志

胆道系がん
新臨床腫瘍学 451, 2006.

上野秀樹、奥坂拓志

6. 切除不能膵癌の治療. (3) 化学療法.
コンセンサス癌治療 5:40, 2006.

上野秀樹、奥坂拓志

進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略
特集 I 進行消化器癌の予後改善
を目指す治療戦略
消化器科 42:146, 2006.

上野秀樹、奥坂拓志

切除不能膵がんの化学療法の現状と
今後の課題
血液・腫瘍科 53:436, 2006.

池田公史、名嶋弥菜、森実千種、上野
秀樹、奥坂拓志

胆道癌症例と緩和医療. B. 胆道癌.
IX. 胆道癌治療における QOL. 膵
癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究
動向—
日本臨床 64(suppl 1):565, 2006.

池田公史、奥坂拓志

53. 肝細胞癌. Common Disease インス
トラクション・マニュアル—患者に何
をどう説明するか—
Medicina 43:203, 2006.

池田公史、奥坂拓志

腫瘍マーカーの限界は. 特集 肝細胞
がん患者にどう対応するか. 2. 肝細胞
がんの診断—見落としを防ぐコツ—
臨床プラクティス 2:350, 2006.

森実千種、奥坂拓志、上野秀樹、池田
公史

5-FU系. B. 胆道癌. VII. 胆道癌
の治療. 4. 進行・再発胆道癌の治療.
膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研
究動向—
日本臨床 64(suppl 1):529, 2006.

名嶋弥菜、奥坂拓志

腫瘍マーカーによる診断. B. 胆道癌.
III. 胆道癌の病理. 膵癌・胆道癌の診
断と治療—最新の研究動向—
日本臨床 64(suppl 1):419, 2006.

池田公史、森実千種、上野秀樹、奥坂
拓志

肝外転移を有する FMP 療法の治療成
績と効果. 特集 II 「進行肝癌の治療最
前線」
消化器科 43:234, 2006.

Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S,
Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T.
Combination chemotherapy with
docetaxel and nedaplatin for

recurrent esophageal cancer in an outpatient setting.
Dis Esophagus, 2006, 19:473.

Katsumata K, Sumi T, Mori Y, Hisada M, Tsuchida A, Aoki T.
Detection and evaluation of epithelial cells in the blood of colon cancer patients using RT-PCR.
Int J Clin Oncol, 2006, 11:385.

粕谷和彦、土田明彦、青木達哉
抗体エンジニアリング
東京医科大学雑誌 64:222, 2006.

土田明彦、長江逸郎、齋藤 準、池田隆久、田辺好英、高橋総司、青木達哉、糸井隆夫
膵・胆管合流異常における胆道発癌の予防
臨床消化器内科 21:705, 2006.

須藤日出男、高木 融、片柳 創、星野澄人、須田 健、日比康太、伊藤一成、土田明彦、青木達哉
胃がん骨転移
癌と化学療法 33:1058, 2006.

Isomura K, Kono S, Moore MA, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N.
Physical activity and colorectal cancer: The Fukuoka colorectal

cancer study.
Cancer Sci. 97:1099, 2006.

Iwai T, Tomita Y, Okano S, Shimizu I, Yasunami Y, Kajiwarara T, Yoshikai Y, Taniguchi M, Nomoto K, Yasui H.
Regulatory roles of NKT cells in the induction and maintenance of cyclophosphamide-induced tolerance.
J Immunol. 177: 8400, 2006.

Kajiwarara T, Tomita Y, Okano S, Iwai T, Yasunami Y, Yoshikai Y, Nomoto K, Tominaga R, Yasui H.
Effects of cyclosporin A on the activation of NKT cells induced by alpha-galactosylceramide.
Transplantation, (in press)

2、学会発表

Seki K, Honda K, Yamada T, Hirohashi S.

Actinin-4 Expression in 187 Cases of Gastrointestinal Stromal Tumor (GISTs) of the Stomach and Intestine: An Immunohistochemical (IHC) Study.

United States and Canadian Academy of Pathology, 96th annual meeting.

Hara T, Honda K, Umaki T, Ono M, Hayashida Y, Niato K, Hirohashi S, Yamada T.

Two serum biomarkers of renal cell carcinoma by surface-enhanced laser desorption/ionization mass

spectrometry.

28th Congress of the Societe
Internationale d'Urologie.

Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T.

Development of a biomarker
discovery software platform
NCC-ProteJudge for large scale
clinical proteomics.
International Cancer Biomarker
Consortium Meeting.

Ono M, Honda K, Hirohashi S, Yamada T.

Plasma biomarker discovery by a new
proteome platform 2DICAL.
International Cancer Biomarker
Consortium.

Yamada T., Honda K, Ono M, Hirohashi S.

Biomarker discovery strategy of
Japanese ICBC team.
International Cancer Biomarker
Consortium Meeting.

Honda K, Hirohashi S, Yamada T.
Association of the beta-catenin and
actinin-4 proteins in infiltrating
colorectal cancer cells.

97th Annual Meeting American
Association for Cancer Research.

本田一文、山田哲司
血漿ペプチドプロファイルを用いた
膵がん検出の可能性

第 15 回日本癌病態治療研究会
逢坂由昭、高木融、星野澄人、立花慎
吾、林田康治、土田明彦、青木達哉、
本田一文、山田哲司

血中プロテオーム解析による食道癌
術前化学放射線療法の効果予測
第 15 回日本癌病態治療研究会

本田一文、桑原秀也、佐久間朋寛、佐
藤美和、山田哲司

大規模臨床プロテオーム解析に対応
するマーカー探索ソフトウェアシス
テムの開発

第 2 回臨床プロテオーム研究会

原 智彦、本田一文、下重美紀、尾野
雅哉、松山豪泰、内藤克輔、広橋説雄、
山田哲司

Actinin-4 による前立腺がん細胞増殖
抑制効果に関するプロテオーム解析
第 65 回日本癌学会総会

菊池 哲、本田一文、半田 康、加藤
秀則、山下幸紀、土田明彦、広橋説雄、
山田哲司

プロテオミクス解析による子宮体癌
の血清バイオマーカー探索
第 65 回日本癌学会総会

山田哲司、本田一文、下重美紀、尾野
雅哉、広橋説雄

プロテオミクスによる大規模解析と
臨床応用
第 65 回日本癌学会総会

井岡達也、中泉明彦、田中幸子

転移性肝がんの治療戦略、遠隔転移を伴う進行膵臓癌に対する集学的治療:Gemcitabine+CPT-11 併用化学療法

の I/II 相試験を中心に

14 回日本消化器関連学会週間

中泉明彦、井岡達也、田中幸子
膵がん高危険群の設定と膵がん早期診断における当院膵定期検診システムの有用性と課題

第48回日本消化器病学会大会

中泉明彦、石田哲士、高倉玲奈、井岡達也、藤田淳子、福田順子、仲尾美穂、田中幸子

膵癌早期診断における膵精密超音波検査の意義と盲点

日本超音波医学会第79回学術集会

近藤俊輔、上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、森実千種、名嶋弥菜、伊藤芳紀、加賀美芳和

局所進行膵がんに対するゲムシタピン単剤療法の成績ー化学放射線療法との比較ー

第4回日本臨床腫瘍学会総会

上野秀樹、森実千種、奥坂拓志
遠隔転移を有する膵癌に対する治療戦略 第92回日本消化器病学会総会

Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ueno H, Ikeda M, Ishii H, Najima M, Hirokawa S, Nakachi K.

A phase II study of S-1 in

gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.

42th ASCO.

Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Shirao K, Shimada Y, Nakahama H, Muro K, Matsumura Y.

Phase I study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, in patients with advanced cancer.

42th ASCO.

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種、西尾和人、荒尾徳三
切除不能膵がんに対する化学療法の開発

第37回日本膵臓学会大会

森実千種、奥坂拓志、古瀬純司、石井浩、上野秀樹、池田公史、名嶋弥菜、廣川 智、小倉孝氏、仲地耕平
ゲムシタピン耐性膵がんに対するS-1の第2相試験

第37回日本膵臓学会大会

池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種

肝外転移を有する肝細胞癌に対するFMP療法の第II相臨床試験

第42回日本肝癌研究会

森実千種、奥坂拓志、古瀬純司、上野秀樹、池田公史、名嶋弥菜、廣川 智、小倉孝氏

進行肝内胆管癌の治療法の確立に向けた取り組み

第42回日本肝癌研究会

小倉孝氏、池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、呉屋朝幸

問題症例検討会 5 (症例 5-4)

第42回日本肝癌研究会

鈴木英一郎、石井 浩、池田公史、古瀬純司、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、仲地耕平、吉野正曠

遠隔転移を有する肝細胞癌に対するTACE～全身性化学療法との比較から

第42回日本肝癌研究会

奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種

膵癌治療の現状とトランスレーショナルリサーチへの期待

第65回日本癌学会学術総会

上野秀樹、奥坂拓志、西條長宏、古瀬純司、石井 浩、吉田輝彦、杉山永見子、金 秀良、斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、澤田純一

日本人がん患者におけるゲムシタピンの母集団薬物動態

第65回日本癌学会学術総会

加藤 健、濱口哲弥、松村保広、津田南都子、江口貴子、安井久晃、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、室 圭、島田安博、中濱洋子

パクリタキセル内包ミセルNK105の臨床第I相試験

第65回日本癌学会学術総会

上野秀樹、奥坂拓志、春日井博志、大崎往夫、田中克明、高木 均

C型慢性肝炎患者に対するラクトフェリンの二重盲検ランダム比較試験

14回日本消化器関連学会週間

森実千種、平岡伸介、高橋 祐、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史

病理診断学的分化度のサロゲーロマーカーとしての血清NSE値の有用性。

14回日本消化器関連学会週間

小倉孝氏、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種

FMP療法により長期生存が得られた肝細胞癌の多発肺転移の1例

14回日本消化器関連学会週間

奥坂拓志。

膵・胆道癌の化学療法における問題点と解決策

第44回日本癌治療学会総会

池田公史、奥坂拓志、伊藤芳紀、上野秀樹、森実千種、石井 浩、古瀬純司、川島光彦、加賀美芳和、池田 恢。

局所進行膵癌に対するS-1併用放射線療法第I相臨床試験。

第44回日本癌治療学会総会

Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H. Single-agent chemotherapy with S-1 in patients with metastatic cancer: