

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化研究事業）
分担研究報告書

バイオイメージング画像による抗体医薬と低分子化合物分子標的薬剤の ex vivo 評価システムの開発:末梢血 CTC,CEC,CEP および検査または手術新鮮検体を用いて

H21・トランス一般-012

研究分担者 湯浅健 財団法人癌研究会有明病院泌尿器科 医長

研究要旨

前立腺癌、腎臓癌における分子標的薬剤の評価を行った。特に mTOR/PI3K/AKT 系の評価を行った。

A. 研究目的

前立腺癌、腎臓癌はホルモン療法や sunitinib, sorafenib, everolimus が奏効するが、耐性例も多い。泌尿器領域の癌における新たな標的分子の発現を検討する。

B. 研究方法

前立腺癌や腎臓癌患者から転移巣から、胸水などから検体を得る。胸水などから得た腫瘍細胞は培養したり、精製して保存する。骨転移の症例が多いので、臨床的に解析する。

（倫理面への配慮）

施設内の IRB および研究調整委員会の届け出を行い、許可を受けて研究を行っている。

C. 研究結果

臨床例における骨転移についてまとめた。また胸水や腹水のある例からは同意を得て、検体採取を試みているが、症例は十分ではない。

D. 考察

今後膀胱癌も対象として入れる必要がある。

E. 結論

膀胱癌も取り入れるようにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Wang W, Yuasa T, Tsuchiya N, Ma Z, Maita S, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Tsuruta H, Horikawa Y, Saito M, Hu W, Ogawa O, Habuchi T. The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression, and clinical significance. *Int J Cancer*. 125: 2836-43.
- 2 Yuasa T, Sato K, Ashihara E, Takeuchi M, Maita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Maekawa T, Kimura S. Intravesical administration of gammadelta T cells successfully prevents the growth of bladder cancer in the murine model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58: 493-502.
- 3 Yuasa T. Editorial Comment to docetaxel-based combination chemotherapy with zoledronic acid and prednisone in hormone refractory prostate cancer: Factors predicting response and survival. *Int J Urol*. 2009;16: 731-2.
- 4 Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. A Phase II

Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights into the Treatment, Efficacy and Safety. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Mar;40(3):194-202.

- 5 Tsuchiya N, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Ma Z, Tsuruta H, Saito M, Horikawa Y, Yuasa T, Satoh S, Ogawa O, Habuchi T. Clinical significance of a single nucleotide polymorphism and allelic imbalance of matrix metalloproteinase-1 promoter region in prostate cancer. *Oncol Rep.* 2009; 22: 493-9.
- 6 Kumazawa T, Tsuchiya N, Saito M, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Yuasa T, Satoh S, Kato T, Nanjyo H, Habuchi T. Cystoprostatectomy as a treatment of prostate cancer involving the bladder neck. *Urol Int.* 2009; 83: 141-5.

2. 学会発表

The 103rd Annual meeting of the American Urological Association, April, Chicago.

Wang W., Yuasa T., Tsuchiya N., Ma Z., Maita S., Kumazawa T., Narita S., Inoue T., Saito M., Tsuruta H., Horikawa Y., Huang J., Satoh S., Ogawa O., Habuchi T. (2009) The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression, and clinical significance.

第 9 回 関東ホルモンと癌研究会 1 月, 東京

湯浅健, 王尉, 土谷順彦, 馬智勇, 米田真也, 熊澤光明, 成田伸太郎, 井上高光, 齋藤満, 鶴田大, 堀川洋平, 佐藤滋, 小川修, 羽瀧友則. (2009) 前立腺癌におけるポリコム群遺伝子 Mel-18 の発現および遺伝子型と臨床的意義

第 18 回 泌尿器分子・細胞研究会, 2 月, 鹿

児島

湯浅健, 王尉, 土谷順彦, 馬智勇, 米田真也, 熊澤光明, 成田伸太郎, 井上高光, 齋藤満, 鶴田大, 堀川洋平, 佐藤滋, 小川修, 羽瀧友則. (2009) 前立腺癌におけるポリコム群遺伝子 Mel-18 の発現および遺伝子型と臨床的意義

第 7 回日本臨床腫瘍学会総会, 3 月, 名古屋
湯浅健, 米田真也, 土谷順彦, 成田伸太郎, 堀川洋平, 木村晋也, 前川平, 羽瀧友則. (2009) 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの増殖阻害効果

第 98 回日本泌尿器科学会総会, 4 月, 岡山
湯浅健, 王尉, 米田真也, 土谷順彦, 鶴田大, 齋藤満, 熊澤光明, 井上高光, 馬智勇, 佐藤滋, 羽瀧友則 (2009) 日本人前立腺癌患者における内分泌療法による骨密度低下.

第 13 回日本がん分子標的学会総会, 6 月, 徳島

湯浅健, 米田真也, 土谷順彦, 成田伸太郎, 堀川洋平, 木村晋也, 前川平, 羽瀧友則. (2009) 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの増殖阻害効果

第 66 回 日本癌学会学術総会, 10 月, 横浜
Yuasa, T., Wang, W., Tsuchiya, N., Ma, Z., Maita, S., Narita, S., Kumazawa, T., Inoue, T., Tsuruta, H., Horikawa, Y., Saito, M., Hu, W., Ogawa, O., Habuchi, T. (2009) The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression, and clinical significance.

第 47 回 日本癌治療学会総会, 10 月, 横浜
湯浅健 (2009) 泌尿器領域における骨転移とビスフォスフォネート剤の展望イブニングセミナー.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化研究事業）
分担研究報告書

バイオイメージング画像による抗体医薬と低分子化合物分子標的薬剤の *ex vivo* 評価システムの開発:末梢血 CTC,CEC,CEP および検査または手術新鮮検体を用いて

H21・トランス一般-012

研究分担者 松阪諭 財団法人癌研究会有明病院消化器センター・化学療法科 医員

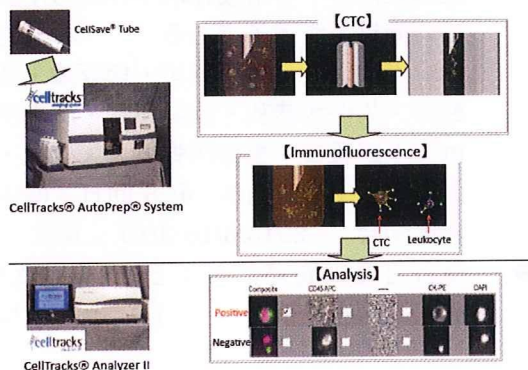
研究要旨 CTC, CEC, CEP を用いた固形がんにおけるバイオマーカー研究を、主に大腸癌、胃癌で行った。胃癌において、末梢循環血中腫瘍細胞は奏効例では減少した。また血管新生抑制抗体医薬使用例では CEC, CEP のうち一部の CXCR4+群の変化により奏効するかどうかを推測できた。CTC から大腸癌における KRAS 変異の有無を検出する方法を確立した。また CTC のバンキングを行った。

A. 研究目的

胃癌、大腸癌を中心として、末梢循環血中腫瘍細胞の解析と保存を行った。胃癌では抗がん剤治療の前後で測定し、バイオマーカーとなるかどうかを検討し、CTC をバンキングして、生検できない、または手術できない例において、末梢血から腫瘍細胞の検体として得て、KRAS 遺伝子変異などの遺伝子解析が可能であるかどうかを検討する。

B. 研究方法

Veridex または MACS および FACS を用いて、胃癌および大腸癌患者より、CTC,CEC,CEP を分離して、KRAS などの遺伝子解析や、乳癌に関しては Her-2 などの発現の一致率を検討する。CEC,CEP については血管新生抑制抗体医薬の使用前後での変化や解析を行う。また CTC のバンキングを行っていく。



（倫理面への配慮）

施設内の IRB および研究調整委員会の届け出を行い、許可を受けて研究を行っている。

C. 研究結果

Veridex では若干採取効率は悪いが、時間効率はよい。MACS および FACS では採取効率や測定効率はよいが、時間がかかった。検体は保存可能であった。CTC バンキングは可能となっている。胃癌における CTC の変化を報告した。CTC において大腸癌では KRAS 遺伝子変異を研究中である。

D. 考察

胃癌や大腸癌では、抗がん剤治療における奏効の有無を CTC の変化によって予測できることがわかり、胃癌では報告した。大腸癌では CEC,CEP の変化が血管新生抑制抗体医薬の奏効の有無について予測できることがわかった。CTC バンキングにより、さらに新たな標的などの解析が必要である。

E. 結論

CTC, CEC, CEP の研究は有用であり、バンキングによって研究がさらに進行し、*ex vivo* の研究にも有用性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Matsusaka S, Chìn K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Cancer Sci. 2010 Jan 12. in press.

2. 学会発表

- Bevacizumab に対するバイオマーカー:CEC,CEP 松阪諭・水沼信之・照井康仁・三嶋雄二 がん分子標的治療学会学術集会 2009/6/24-6/26 徳島
- Bevacizumab に対するバイオマーカーは CEP および,CXCR4+CEC である 松阪諭・三嶋雄二・水沼信之・末永光邦・篠崎英司・陳勁松・小倉真理子・尾阪将人・高木浩一・渡邊利康・野崎明・大場大・河添悦昌・照井康仁・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 大腸癌に対する化学療法、癌研有明病院でのレトロスペクティブ的解析 水沼信之・篠崎英司・末永光邦・松阪諭・久保木恭利・野崎明・高木浩一・渡邊利康・河添悦昌・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 大腸癌患者における Bevacizumab の投与規定因子とリスク 渡邊利康・末永光邦・久保木恭利・市村崇・河添悦昌・野崎明・大場大・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・篠崎英司・松阪諭・陳勁松・水沼信之・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 食道癌の根治的化学療法における効果測因子としての血清 p53 抗体の意義 大戸雅史・篠崎英司・久保木恭利・市村崇・渡邊利康・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・末永光邦・松阪諭・陳勁松・水沼信之・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 胃がん原発巣の化学療法効果判定における CT と内視鏡の比較 陳勁松・吉本和仁・水沼信之・松阪諭・篠崎英司・末永光邦・小倉真理子・尾阪将人・久保木恭利・市村崇・高木浩一・野崎明・渡邊利泰・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 進行再発胃癌患者における CDDP の外来投与の規制因子は消化器毒性である 久保木恭利・篠崎英司・市村崇・尾阪将人・大場大・小倉真理子・末永光邦・松阪諭・陳勁松・水沼信之・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- S-1 耐性胃癌に対するパクリタキセル療法の有効性 高木浩一・陳勁松・大場大・久保木恭利・大戸雅史・市村崇・河添悦昌・渡邊利泰・尾阪将人・小倉真理子・末永光邦・篠崎英司・松阪諭・水沼信之・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 進行胃癌 2 次化学療法における irinotecan 治療の意義 大場大・陳勁松・久保木恭利・市村崇・河添悦昌・渡邊利泰・服部正也・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・篠崎英司・末永光邦・松阪諭・水沼信之・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- Oxaliplatin 継続は Stage IIIb,IV 結腸直腸癌に対する術後補助 FOLFOX 療法の効果予測因子である 末永光邦・水沼信之・篠崎英司・松阪諭・陳勁松・久保木恭利・渡邊利泰・藤本佳也・上野雅資・黒柳洋弥・大矢雅敏・山本智理子・畠清彦 第 8 回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 進行再発大腸癌に対する FOLFOX4 療法の治療成績 小倉真理子・松

阪論・久保木恭利・市村崇・渡邊利泰・高木浩一・野崎明・尾阪将人・篠崎英司・末永光邦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京

- 高齢者では Cetuximab のさ瘡洋皮疹が軽くなる可能性がある 渡邊利泰・篠崎英司・朝井洋昌・久保木恭利・大戸雅史・河添悦昌・野崎明・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・末永光邦・松阪論・陳勁松・水沼信之・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- 化学療法の副作用としての口内炎発症率・重症度の網羅的解析 西村倫子・細永真理・仲野兼司・西村誠・朝井洋昌・上田響子・公平誠・山田修平・服部正也・三嶋裕子・横山雅大・五月女隆・照井康仁・高橋俊二・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- Bevacizumab に対するバイオマーカーは CEP および CXCR4+CEC である 松阪論・三嶋雄二・水沼信之・末永光邦・篠崎英司・陳勁松・小倉真理子・尾阪将人・高木浩一・渡邊利康・野崎明・大場大・河添悦昌・照井康仁・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- cetuximab の治療を受けた大腸癌患者における血清 Mg の早期低下は病勢コントロールと相関する可能性 篠崎英司・水沼信之・朝井洋昌・渡邊利康・

野崎明・松阪論・末永光邦・陳勁松・小倉真理子・尾阪将人・久保木恭利・高木浩一・市村崇・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京

- cetuximab 併用療法での奏効は治療成功期間を延長する～再発・転移大腸癌 72 症例の後方視的解析より～ 朝井洋昌・篠崎英司・水沼信之・渡邊利康・野崎明・久保木恭利・市村崇・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・末永光邦・松阪論・陳勁松・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京
- FOLFOX 療法による脾腫が血小板減少および肝酸素に与える影響 河添悦昌・篠崎英司・細永真理・久保木恭利・市村崇・渡邊利康・大場大・高木浩一・尾阪将人・小倉真理子・末永光邦・松阪論・陳勁松・水沼信之・畠清彦 日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

抗体医薬については CDC および ADCC 活性を測定して、適切な抗体の選択が重要であるが、その系を確立したことは、重要である。また少量の検体で、抗体医薬の効

果だけでなく、阻害剤などの低分子化合物の効果もイメージングを駆使して行う必要を再認識した。

E. 結論

この研究の方法論の中心である、CDC, ADCC,及びイメージングを用いた画像記録で、抗体医薬の評価法を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. An imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. Clin Cancer Res. 2009 May 15;15(10):3624-32.
3. Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Mishima Y, Kuniyoshi R, Taniyama A, Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2523-30.
4. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients

with advanced gastric cancer. Matsusaka S, Chìn K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Cancer Sci. 2010 Jan 12. in press.

5.

2. 学会発表

- 第68回日本癌学会学術総会 三嶋雄二・照井康仁・松阪諭・國吉良子・三嶋裕子・高木浩一・畠清彦 EGFR 標的療法の効果予測のための生細胞イメージング 2009/10/1-10/3 横浜
- Bevacizumab に対するバイオマーカー:CEC,CEP 松阪諭・水沼信之・照井康仁・三嶋雄二 がん分子標的治療学会学術集会 2009/6/24-6/26 徳島
- Bevacizumab に対するバイオマーカーは CEP および,CXCR4+CEC である 松阪諭・三嶋雄二・水沼信之・末永光邦・篠崎英司・陳勁松・小倉真理子・尾阪将人・高木浩一・渡邊利康・野崎明・大場大・河添悦昌・照井康仁・畠清彦 第8回日本臨床腫瘍学会 2010/3/18-3/19 東京

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化研究事業）
分担研究報告書

バイオイメージング画像による抗体医薬と低分子化合物分子標的薬剤の ex vivo 評価システムの開発:末梢血 CTC,CEC,CEP および検査または手術新鮮検体を用いて

H21・トランス一般・012

研究分担者 石川雄一 財団法人癌研究会癌研究所病理部 部長

研究要旨 多くの癌臨床例から、手術および病理標本を用いた分子生物学的、免疫学的標的分子の評価を行った。免疫組織染色(IHC)および FISH やその他の PCR 等を用いた方法により、EGFR の変異や KRAS 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子の存在などを分子生物学的、免疫学的に評価し、対象症例のスクリーニングに有用であるかどうかを検討した。

A. 研究目的

分子標的薬剤の開発にあたって、まず標的分子の存在する疾患群の頻度が必要であり、適切なスクリーニング方法が必要である。またスクリーニング方法として、どのような免疫学的手法、分子生物学的手法でどのような方法によるものがよいかも検討する。

B. 研究方法

これまでに保存している施設内の組織バンクおよび新鮮検査または手術検体から Tissue array を作成して、IHC, FISH, PCR をそれぞれ用いて、肺癌であれば EGFR 変異の有無、ALK 融合遺伝子の有無、KRAS 変異などに注目して、重分類して、標的の存在する群の頻度を検討する。

(倫理面への配慮)

施設内の IRB および研究調整委員会の届け出を行い、許可を受けて研究を行っている。

C. 研究結果

ALK 融合遺伝子陽性群は肺癌の 3%であり、EGFR 変異例の頻度も判明した。ALK については、改善した IHC を用いて行った。なお具体的な進歩として、ALK 阻害剤の臨床試験が 2 種類行われ、または行われる予定であり、当院における免疫染色が使用されることになった。

D. 考察

今後多くの癌で、標的分子を拡大して、頻度を明らかにする分子疫学研究を行う必要があり、継続が必要である。Tissue Array を用いており、頻度は容易に結果を出すことができる。今後も新たな標的分子を拡大して、行う必要がある。

E. 結論

今後も拡大して、分子疫学的研究として、種々の癌で標的分子の発現頻度を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanai H, Nakamura K, Hijioka S, Kamei A, Ikari T, Ishikawa Y, Shinozaki E, Mizunuma N, Hatake K, Miyajima A. Dlk-1, a cell surface antigen on fetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency. J Biochem. 2010 Mar 30. in press.
2. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S,

- Migita T, Ishikawa Y, Kurata M, Nakamura T, Fukui I. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*, 15(4):1170-6, 2009
3. Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, Nomura K, Okui M, Miyoshi T, Okumura S, Satoh Y, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Miyata S, Tsuchiya E, Fukayama M, Ishikawa Y. Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas. Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer* 63(2):235-40, 2009.
 4. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*, 15(9):3143-9, 2009.
 5. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Lim Choi Y, Mano H, Ishikawa Y. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 22: 508-515, 2009
 6. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459: 712-6, 2009.
 7. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Tsukamoto T, Ohkubo Y, Komai Y, Ishikawa Y, Fukui I. Risk stratification of high-grade prostate cancer treated with antegrade radical prostatectomy with intended wide resection. *Jpn J Clin Oncol* 39(6):387-93, 2009.
 8. Nakamura Y, Migita M, Hosoda F, Okada N, Gotoh M, Arai Y, Fukushima M, Ohki M, Miyata S, Takeuchi K, Imoto I, Katai H, Yamaguchi T, Inazawa J, Hirohashi S, Ishikawa Y, Shibata T. Krüppel-like factor 12 plays a significant role in poorly differentiated gastric cancer progression. *Int J Cancer* 125(8):1859-67.2009.
 9. Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A. Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS. *Exp Cell Res*. 315(16):2727-40.2009
 10. 中村裕, 石川雄一. 肺の神経内分泌性腫瘍の病理学, 特に大細胞神経内分泌癌について. *呼吸* 28:33-6, 2009.
2. 学会発表
- Ishikawa Y., Multiple Tumor Nodules: characteristics of lung cancers with multiple nodules from BAC to ALK fusion gene carcinoma. 13th World Congress of Lung Cancer, IASLC. Jul 31-Aug 4, 2009 USA.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化研究事業）
分担研究報告書

バイオイメージング画像による抗体医薬と低分子化合物分子標的薬剤の ex vivo 評価システムの開発:末梢血 CTC,CEC,CEP および検査または手術新鮮検体を用いて

H21・トランス一般-012

研究分担者 竹内賢吾 財団法人癌研究会癌研究所病理部 医員

悪性リンパ腫、肺癌におけるALKなど分子標的の解析を行った。以前の方法に比較して、新たな改善した免疫染色を開発し、新たな融合遺伝子も見いだした。

A. 研究目的

悪性リンパ腫のうちの anaplastic large cell lymphoma、肺癌の中で、ALK などの標的分子を有する群の解析を行う。

B. 研究方法

まれな疾患ではあるが、新たな融合遺伝子 ALK を有する悪性リンパ腫、肺癌の疾患頻度を検討し、適切な検査法を、免疫学的手法、分子生物学的手法から確立する。

（倫理面への配慮）

施設内の IRB および研究調整委員会の届け出を行い、許可を受けて研究を行っている。

C. 研究結果

ALK については従来の方法を改善した免疫学的組織染色が有用であり、肺癌の 3% に認められることがわかった。今後すぐに開始される臨床試験でも、使用される予定である。

D. 考察

全部の症例にわたって、初めから、すべてに免疫染色や分子生物学的手法を行うことは経済的にも効率がよくない。病理学的形態学的特徴で、ある程度絞って、検討している。

E. 結論

ALK についてはすでに臨床試験が開始

されようとしており、応用性が高く、利用されることになっている。さらに対象となる標的分子と疾患を拡大する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. Haematologica. 2009; 94(7):935-43.
2. Tomita N, Takeuchi K, Hyo R, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Ishigatsubo Y. Diffuse Large B Cell Lymphoma without Immunoglobulin Light Chain Restriction by Flow Cytometry. Acta Haematol. 2009;121:196-201.
3. Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Kuniyoshi R, Taniyama A,

- Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K. Identification of CD20 C-Terminal Deletion Mutations Associated with Loss of CD20 Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15:2523-2530.
4. Tanaka Y, Ikeda T, Kishi Y, Masuda S, Shibata H, Takeuchi K, Komura M, Iwanaka T, Muramatsu SI, Kondo Y, Takahashi K, Yamanaka S, Hanazono Y. ERas Is Expressed In Primate Embryonic Stem Cells But Not Related to Tumorigenesis. *Cell Transplant.* 2009.
5. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H. KIF5B-ALK, a Novel Fusion Oncokinase Identified by an Immunohistochemistry-based Diagnostic System for ALK-positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3143-3149.
6. Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. An Imaging-Based Rapid Evaluation Method for Complement-Dependent Cytotoxicity Discriminated Clinical Response to Rituximab-Containing Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2009.
7. Kiryu S, Takeuchi K, Shibahara J, Uozaki H, Fukayama M, Tanaka H, Maeda E, Akahane M, Ohtomo K. Epstein-Barr virus-positive inflammatory pseudotumour and inflammatory pseudotumour-like follicular dendritic cell tumour. *Br J Radiol.* 2009;82:e67-71.
8. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 2009.
9. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Mano H, Ishikawa Y. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol.* 2009; 22: 508-515.
10. Imai H, Sugimoto K, Isobe Y, Sasaki M, Yasuda H, Takeuchi K, Nakamura S, Kojima Y, Tomomatsu J, Oshimi K. Absence of tumor-specific over-expression of Polo-like kinase 1 (Plk1) in major non-Hodgkin lymphoma and relatively low expression of Plk1 in nasal NK/T cell lymphoma. *Int J Hematol.* 89(5):673-8. 2009.
11. Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, Aoshima T, Fujita A, Kuwabara H, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Suzuki R, Ishigatsubo Y. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2010 Mar;28(1):27-32. 2009.
12. Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, Asai H, Sakajiri S, Mishima Y, Takahashi S,

Komatsu H, Ikeda K, Takeuchi K,
Tanimoto M, Hatake K. Soluble
interleukin-2 receptor retains prognostic
value in patients with diffuse large B-cell
lymphoma receiving rituximab plus CHOP
(RCHOP) therapy. Ann Oncol.
2009;20:526-533.

2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J.	Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy.	Cancer Sci.		in perss.	2010
Yanai H, Nakamura K, Hijioka S, Kamei A, Ikari T, Ishikawa Y, Shinozaki E, Mizunuma N, Hatake K, Miyajima A.	Dlk-1, a cell surface antigen on fetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency.	J Biochem.		in perss.	2010
Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K.	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.	Cancer Sci.		in perss.	2010
Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki	● Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. Epub	Leukemia.	24(4)	843-50.	2010

N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M.	2010 Mar 4.				
Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, Takahashi S, Hatake K, Katori M, Yamamoto N, Muto T.	Complete resection after imatinib treatment of a gastrointestinal stromal tumor of the ileum with peritoneal metastases: report of a case.	Surg Today.	40(3)	272-6.	2010
Yuasa T, Maita S, Tsuchiya N, Ma Z, Narita S, Horikawa Y, Yamamoto S, Yonese J, Fukui I, Takahashi S, Hatake K, Habuchi T.	Relationship between bone mineral density and androgen-deprivation therapy in Japanese prostate cancer patients.	Urology.	75(5)	1131-7.	2010
Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K.	Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy.	Ann Oncol.	21(6)	1163-7	2009
Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M.	Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy.	Ann Oncol.	21(6)	1217-21.	2010
Hanyu A, Kojima K, Hatake K, Nomura K, Murayama H, Ishikawa Y, Miyata S, Ushijima M, Matsuura M, Ogata E, Miyazawa K, Imamura T.	Functional in vivo optical imaging of tumor angiogenesis, growth, and metastasis prevented by administration of anti-human VEGF antibody in xenograft model of human fibrosarcoma HT1080 cells. Nov; Epub 2009 Aug 3.	Cancer Sci.	100(11)	2085-92.	2009
Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K,	Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients	Med Oncol.		Epub ahead of print	2009

Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Kuboki Y, Ichimura T, Ozaka M, Ogura M, Fujiwara Y, Matsueda K, Konishi F, Hatake K.	treated with bevacizumab.				
Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K.	An imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. May 15; Epub 2009 May 5.	Clin Cancer Res.	15(1 0)	3624-32.	2009
Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Mishima Y, Kuniyoshi R, Taniyama A, Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K.	Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma.	Clin Cancer Res.	15(7)	2523-30.	2009
Yoshinori Ito, Yohei Osaki, Nahomi Tokudome, Tsutomu Sugihara, Shunji Takahashi, Takuji Iwase, Kiyohiko Hatake	Efficacy of S-1 in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: cross-resistance to capecitabine	Breast Cancer	Vol.1 6	126-131.	2009
Tomo Osako, Rie Horii, Masaaki Matsuura, Akiko Ogiya, Kaoru Domoto, Yumi Miyagi, Shunji Takahashi, Yoshinori Ito, Takuji Iwase, Futoshi Akiyama	Common and discriminative clinicopathological features between breast cancers with pathological complete response or progressive disease in response to neoadjuvant chemotherapy	Cancer Research Clinical Oncology	Vol.1 36	233-241	2009

Wang W, <u>Yuasa T</u> , Tsuchiya N, Ma Z, Maita S, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Tsuruta H, Horikawa Y, Saito M, Hu W, Ogawa O, Habuchi T.	The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression, and clinical significance.	<i>Int J Cancer.</i>	125:	2836-43.	2009
<u>Yuasa T</u> , Sato K, Ashihara E, Takeuchi M, Maita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Maekawa T, Kimura S.	Intravesical administration of gammadelta T cells successfully prevents the growth of bladder cancer in the murine model.	<i>Cancer Immunol Immunother.</i>	58	493-502.	2009
<u>Yuasa T</u> .	Editorial Comment to docetaxel-based combination chemotherapy with zoledronic acid and prednisone in hormone refractory prostate cancer: Factors predicting response and survival.	<i>Int J Urol.</i>	16	731-2.	2009
Uemura H, Shinohara N, <u>Yuasa T</u> , Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H.	A Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights into the Treatment, Efficacy and Safety.	<i>Jpn J Clin Oncol.</i>	40(3)	194-202.	2010
Tsuchiya N, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Ma Z, Tsuruta H, Saito M, Horikawa Y, <u>Yuasa T</u> , Satoh S, Ogawa O, Habuchi T.	Clinical significance of a single nucleotide polymorphism and allelic imbalance of matrix metalloproteinase-1 promoter region in prostate cancer.	<i>Oncol Rep.</i>	22	493-9.	2009
Kumazawa T, Tsuchiya N, Saito M, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, <u>Yuasa T</u> , Satoh S, Kato T,	Cystoprostatectomy as a treatment of prostate cancer involving the bladder neck.	<i>Urol Int.</i>	83	141-5.	2009

Nanjo H, Habuchi T.					
Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Migita T, Ishikawa Y, Kurata M, Nakamura T, Fukui I.	Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. Clin	Cancer Res,	15(4)	1170-6	2009
Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, Nomura K, Okui M, Miyoshi T, Okumura S, Satoh Y, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Miyata S, Tsuchiya E, Fukayama M, Ishikawa Y.	Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas. Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type.	Lung Cancer	63(2)	235-40,	2009
Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H.	KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer.	Clin Cancer Res,	15(9)	3143-9	2009.
Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Lim Choi Y, Mano H, Ishikawa Y.	EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset.	Mod Pathol.	22	508-515	2009
Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata	Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas.	Nature	459	712-6.	2009.

T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S.					
Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Tsukamoto T, Ohkubo Y, Komai Y, Ishikawa Y, Fukui I.	Risk stratification of high-grade prostate cancer treated with antegrade radical prostatectomy with intended wide resection.	Jpn J Clin Oncol	39(6)	387-93	2009
Nakamura Y, Migita M, Hosoda F, Okada N, Gotoh M, Arai Y, Fukushima M, Ohki M, Miyata S, Takeuchi K, Imoto I, Katai H, Yamaguchi T, Inazawa J, Hirohashi S, Ishikawa Y, Shibata T.	Krüppel-like factor 12 plays a significant role in poorly differentiated gastric cancer progression. 2009 (in press).	Int J Cancer	125(8)	1859-67.	2009
Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A.	Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS.	Exp Cell Res.	315(16)	2727-40	2009
Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I.	Clinicopathological features of lymphoma/ leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations.	Haematologica.	94(7)	935-43.	2009.
Tomita N, Takeuchi K, Hyo R, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Ishigatsubo Y.	Diffuse Large B Cell Lymphoma without Immunoglobulin Light Chain Restriction by Flow	Cytometry. Acta Haematol.	121	196-201.	2009;
Tanaka Y, Ikeda T, Kishi Y, Masuda S, Shibata H, Takeuchi K, Komura M, Iwanaka T, Muramatsu SI, Kondo Y, Takahashi	ERas Is Expressed In Primate Embryonic Stem Cells But Not Related to Tumorigenesis.	Cell Transplant.			2009.