

201019040A

厚生労働科学研究費補助金
第3次がん総合戦略研究事業

トリプルネガティブ乳がんに対する
創薬と治療の最適化

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田村 研治

平成 23 (2011) 年 4 月

<目 次>

I.	総括研究報告書	1
	トリプルネガティブ乳がんに対する創薬と治療の最適化 田村 研治	
II.	研究分担報告書	55
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV.	研究成果の刊行物・別刷	89

I. 総括研究報告書

トリプルネガティブ乳がんに対する創薬と治療の最適化

研究代表者 田村 研治
国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 通院治療室医長

研究要旨

トリプルネガティブ乳がん(TNB)を対象とし、1) エピゲノム解析、2) がん幹細胞解析、3) ゲノム・タンパク質異常と薬剤感受性解析、4) 病理学的解析などを用いて、創薬に直結する機能的な分類、及び、抗悪性腫瘍薬に対する「効果予測バイオマーカー」の同定を試みた。今年度の成果として、1) テロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) の新規結合パートナーである Nucleostemin (NS) 及び、類似タンパク質である GNL3L ががん幹細胞解析の機能維持に必須であること、2) NS や Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) の発現量が、TNB に対する術前化学療法の完全寛解 (pCR) に相関すること、3) TNB では *BRCA1* のメチル化が高頻度に存在すること、4) マイクロアレイを用いた解析により pCR を予測する遺伝子群候補を同定したこと、5) EGFR や サイトケラチン 5/6 の発現の有無が、TNBC 細胞株に対する mTOR 阻害剤の感受性を規定することなどを見出した。又、TNB に対する白金製剤の効果を検証する医師主導治験を開始し、順調に登録を進めている。

分担研究者

藤原 康弘 国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科 科長

増富 建吉 国立がん研究センター研究所
がん幹細胞研究分野 分野長

高田江里子 国立がん研究センター研究所
エピゲノム解析分野 ユニット長

小泉 史明 国立がん研究センター研究所
遺伝医学研究分野 ユニット長

津田 均 国立がん研究センター中央病院
病理科・臨床検査科 科長

木下 貴之 国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科 副科長

A. 研究目的

日本人女性において乳がん罹患率は、現在 1 位（年齢調整罹患率 52.2 人/10 万）、死亡率は 3 位であり（年齢調整死亡率 11.6 人/10 万）今後も急速に増加すると考えられる。ホルモン非依存性 HER2 陰性乳がんは、「トリプルネガティブ（以下 TNB）」と呼ばれ、乳がん全体の 20% を占めるが、既存のホルモン療法、HER2 阻害剤に対し抵抗性であり、他の亜型と比較して予後不良である。TNB に対し、1) 標的分子の解明、

2) 分子標的薬の開発、3) 効果の指標となるバイオマーカーを同定することが急務である。以上の目的を達成するために、1) エピゲノム、2) 癌幹細胞、3) ゲノム・タンパク異常と薬剤感受性、4) 病理学的差異などの解析を集学して、ヘテロな集合体である TNB を分子生物学的に特徴づけ、創薬に直結する機能的な分類を試みる。

PARP や *BRCA1/2* は、どちらも DNA 修復酵素の 1 つである。第 II 相試験において、*BRCA1/2* 遺伝子に胚細胞変異を有する家族性乳がん、卵巣がんには PARP 阻害剤が著効することが報告された。又、TNB においては *BRCA* 遺伝子変異の頻度は少ないものの、*BRCA1/2* 蛋白が失活しているものが多く、ランダム化第 II 相試験では、標準的治療法に PARP 阻害剤を加えることで有意に全生存期間を延長することが示された。TNB に対する、他の期待される標的分子には、シグナル伝達系下流に位置する mTOR や、がん薬物療法抵抗性との関連性が注目されている「がん幹細胞」がある。

本研究班は、TNB に対する、標的分子の異常を指標とした個別化治療の確立を目標とする。そのため、1) 細胞株を用いた標的分子の同定と抗腫瘍薬のスクリーニング、2) 臨床検体を用いた標的分子異常の検出、臨床効果との相関の検討、3) 前向き臨床試験を用い

た治療法の最適化を試みる。

B. 研究方法

トリプルネガティブ乳がん(TNB)は、遺伝子学的にも、病理学的にもヘテロな集合体であることが予想される。今後のTNBに対する創薬と治療の最適化を考えた場合、創薬に直結する機能的な分類と、それぞれの抗悪性腫瘍薬の効果を規定するバイオマーカーの同定が不可欠である。研究方法は大きく以下の3つに分類される。

- 1) TNB細胞株を用いた、未承認新規薬剤の感受性試験と効果を規定する遺伝子・タンパクの同定
- 2) TNB患者から得られた腫瘍検体を用いた、大規模な後ろ向き（レトロスペクティブ）解析。
- 3) TNB患者を対象とした前向き（プロスペクティブ）臨床試験で得られる腫瘍組織、末梢血液検体を用いた解析

1) 9種類のTNB細胞株を用いた薬剤感受性試験

①TNBにおけるmTOR阻害剤（エベロリムス）の感受性を規定する分子の同定

②TNBにおけるPARP阻害剤（オラパリブ）の感受性を規定する分子の同定

新規未承認薬（シグナル伝達系阻害剤、PARP阻害剤、がん幹細胞阻害剤など）のTNBの感受性をMTT-assayなどにより測定する。又、薬剤感受性を規定する分子を、細胞株における関連タンパク質の発現量の解析などにより特定する。又、特定されたゲノムや関連タンパク質の人為的修飾（transfection, siRNAなど）による細胞形質の変化や、薬剤感受性の変化を測定する。

2) 国立がん研究センター中央病院のTNBの患者から得られた腫瘍検体を用いた後ろ向き解析

③乳がん組織検体での特異的なタンパク質の発現量と術前化学療法のpCRとの相関

1999-2007年に術前化学療法を施行したII, III期、原発性乳がん530例の患者より得られた腫瘍検体を用いた病理学的解析を行う。TIL (Tumor-infiltrating lymphocytes)の発現量、Apoptosis Index, Basal marker (EGFR, cytokeratin 5/6)の発現量を免疫組織染色により確定しpCRとの相関について検討した。

④TNBの術前化学療法のPDとnon-PDを規定する因子の

病理学的探索

同一症例から得られた組織を用いて、複数の種類のタンパク発現量を免疫組織染色法により効率的に測定することを目的として60症例のTissue arrayの作成を開始した。TNBの術前化学療法における、PD（増悪：化学療法抵抗性）に関連するタンパク質の同定を試みる。

⑤TNBにおけるBRCA1/2変異, PTEN欠失, PI3CAの変異, BRCA, PTENのメチル化異常の同定。

臨床検体材料として豊富に存在するアセトン固定・パラフィン包埋検体で、定量的 methylation specific PCR (qMSP)の測定条件を確立する。乳がん患者の凍結組織検体、及び、アセトン固定・パラフィン包埋 (AFPE) 検体を用い、間質の混入が多い検体についてはマクロダイセクションを施行する。凍結組織から抽出したゲノムDNAは、制限酵素 *Bam*HIにより断片化した後、また、AFPE 検体から抽出したゲノムDNAは、制限酵素未処理のまま用いる。水酸化ナトリウムによりDNAを変性した後、3.6N bisulfite 溶液 (pH 5.0) 中で、95°C 30秒、50°C 15分の反応を15サイクル行う。水酸化ナトリウムにより脱スルホン化後、Zymo-spin カラムにより精製、-20°Cにて保存する。Bisulfite 処理したDNAを鋳型に、メチル化DNA及び非メチル化DNAそれぞれに特異的なプライマーを用い、SYBR Greenを用いたリアルタイムPCRにより増幅させる。メチル化DNA及び非メチル化DNAの各コントロールについて、分子数既知の標準DNAにより検量線を作成、これらと比較することで、検体中の分子数を測定する。

乳がん患者から得られた腫瘍検体 (TNBC: 30例、Luminal A: 30例、Luminal B: 30例、HER2 enriched: 30例) を対象としBRCA1/2, PTENのメチル化異常を測定する。又、DNAを用いPI3CAの変異の検出法を確立し、TNB術後症例の予後との相関を検討する。

3) TNB患者を対象としたプロスペクティブ臨床試験
3-1) 早期乳がんに対するCEF→wPTX術前化学療法の第II相試験 (目標180例に対し2007-2012登録終了、training sets: 120例、test sets: 60例)

⑥TNBの術前化学療法のpCRを予測する遺伝子群の探索 (RNAを用いた30000 probeマイクロアレイ解析)

ホルモン感受性、HER2発現量の有無によるサブセットによるクラスター解析を行う。又、トレーニングデータ120例に対し、8700 probeを用い、Wilcoxonのp値で順位付けを行った。その後、上位のprobe を使いテストデータ60例で判別の精度を評価した。評価法はSVM（線形判別式）を用い、判別式に使う遺伝子の個数は5-fold CVで決定した。

⑦Nucleostemin(NS)及び、類似タンパク質であるGNL3Lの機能解析

ERT-NS/GNL3Lの物理的相互作用については共免疫沈降法を用いて確認する。さらに、TERT, NS/GNL3Lのそれぞれの結合責任領域をtruncation mutantの293T細胞での過剰発現系を用いての強免疫沈降法を用いて解析する。NS/GNL3Lが、がん幹細胞機能維持に関わることは、確立された脳腫瘍がん幹細胞を用いてNSに対するshRNAでNS発現を人為的に抑制したさいがん幹細胞形質に及ぼす影響をみる。恒常的に細胞内でshRNAを発現させるために、NSに対するshRNAはレトロウイルスを用いて感染させる。また逆に、NS/GNL3Lを恒常的に過剰発現した際にがん幹細胞形質が獲得されるかに関して、colony formation assayと免疫不全マウスを用いての造腫瘍能を確認する。がん幹細胞のマーカーであるCD133やCD44の発現量に及ぼす影響も確認する。

⑧乳がん組織検体でのNS発現量の測定 (RT-PCR, 免疫組織染色)

術前組織検体のある65例を対象に、新規がん幹細胞マーカーであるNSのRNAの発現をreal time RT-PCR法を用いて測定し、pCRとの相関を検討する。

3-2)HER2過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法におけるCarboplatin/Weekly Paclitaxel→CEF Weekly Paclitaxel→CEFのランダム化第II相試験」(医師主導治験) (目標200例;2011-; 現在、登録中)

⑨TNBにおける白金製剤の有用性を検証と感受性を規定する分子マーカーの同定

主要評価項目：病理学的完全寛解率 (pCR割合)
付随研究として、BRCA1、ERCC1、XRCC1、STAT3、p53、p63、p73の発現量の解析を行う。又、PI3K変異を測定する。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立がん研究センター中央病院、若しくは、多施設共同研究に関しては、四国がんセンター、大阪医療センター、東京都立駒込病院、愛知がんセンター、神奈川県立がんセンターの各々の倫理委員会の承認を得て実施する。また測定施設・解析施設にあっても、施設内の倫理委員会の承認を得た後、測定を実施する。研究代表者らの研究グループは、既に乳がん患者を対象としたファルマコゲノミクス研究を経験しており、検体の匿名化や管理法などの具体的方法は熟知している。臨床検体の処理・管理は国立がん研究センター中央病院支援施設内で行う。

臨床材料に関しては、疫学研究に関する倫理指針に従い、患者から文書による同意を得た臨床材料を使用し、手術材料等の残余材料の研究利用については、診断等に一切の不都合を来さないこと、連結可能匿名化を行った後に解析を行うこと等を実施した。

C. 研究結果

①TNBにおけるmTOR阻害剤 (エベロリムス) の感受性を規定する分子の同定

TNB9株中3株において、エベロリムスに対して高感受性 ($IC_{50}=1nM$ range) であった。TNB9株中2株において中等度感受性 ($IC_{50}<100nM$) をみとめた。残りTNB9株中4株は薬剤抵抗性 ($IC_{50}>200nM$) であった。(図1) エベロリムスに対する感受性は、標的分子であるmTORの発現量やリン酸化レベル、mTORのシグナル系上流、下流のタンパク質の発現量、従来報告のあったPTENの欠失とは相関しなかった(図2A)。ただし、高感受性株も低感受性株も低濃度より、mTORの下流のpS6を阻害しているため(図2B) mTORの阻害は等しく作用していた。高感受性株又は感受性株の5株では、EGFR陽性もしくはCK5/6陽性であり、いわゆるBasal marker陽性であった(図3A, B, C)。がん幹細胞のマーカーであるsnail, twistは、薬剤抵抗性株で発現量が多い傾向にあった。TNB 細胞株を用いてPTENをsiRNAで抑制しても(図4A)、EGFR強制発現させても(図4B) エベロリムスの感受性は変化しなかった(図4)。

②TNBにおけるPARP阻害剤 (オラパリブ) の感受性を規定する分子の同定

MBA-MB-436は、BRCA1変異株、Basal marker陰性、がん幹細胞のマーカーであるtwistが強く発現しているが、PARP阻害剤に対しては高感受性であった。

③乳がん組織検体での特異的なタンパク質の発現量と術前化学療法のパCRとの相関

II, III期、原発性乳がん530例(術後)の患者背景は、50歳以上が63%、閉経後が58%、組織学的G3以上が46%(図5A)、Luminal A (HR+/HER2-/Ki67-)が46%、Luminal B (HR+/HER2-/Ki67+, or HR+/HER+)が21%、HER2-enriched (HR-/HER2+)19%、TNBC (HR-/HER2-)が14%であった(図5B)。Disease-free survivalでは、Luminal Aが統計学的有意に延長し(図6A)、Overall Survivalでは、TNBが有意に短い結果となった(図6B)。Cox単変量解析によると、Disease-free survivalの延長に相関する因子として、エストロゲン受容体陽性、Ki67低値、組織グレードの低いもの、NSAS criteriaがeligibleのものが挙げられ、Cox多変量解析では、Ki67低値、NSAS criteriaが残った(図7)。

II, III期、原発性乳がん474例(術前化学療法症例)の解析においては、TIL (Tumor-infiltrating lymphocytes)の発現量(score)とJBCRGの判定基準におけるpCRとの間には強い相関を認めた(P=0.008)(図8)。又、特に、TNBにおいては、他の亜型と比較して、TIL scoreとapoptosis indexとpCRとの間には強い相関を認める傾向があった。

④TNBの術前化学療法のパCRとnon-pCRを規定する因子の病理学的探索

TNBの術前化学療法におけるpCR(増悪:化学療法抵抗性)症例、対照として術後化学療法症例のTissue arrayの作成を開始した(図9, 10, 11)。

⑤TNBにおけるBRCA1/2変異, PTEN欠失, PI3CAの変異, BRCA, PTENのメチル化異常の同定。

AFPE 5検体から抽出したゲノムDNAの電気泳動の結果を、凍結組織から抽出したゲノムDNAと比較した。凍結組織由来のDNAは、高分子量を中心を持つスミア上の泳動パターンを呈するのに対し(図12A)、AFPE検体由来のDNAは、高分子量のDNAが高密度に存在した(図12B)。

BRCA1遺伝子、及びAKR1B1遺伝子について、臨床検体を用いたqMSPのアッセイの確立を試みた。検出され

たコピー数(メチル化DNAのコピー数と非メチル化DNAのコピー数の総和)を図13に示す。AFPE検体由来ゲノムDNAは、十分量のコピー数を示し、qMSPへ利用できる良好な品質であることを確認した。

BRCA2及びPTEN遺伝子について、測定条件を決定した。メチル化DNA、非メチル化DNAいずれも、転写開始点直上のヌクレオソームフリー領域にプライマーを設計、コントロールDNAを用いて条件検討を行った。その結果、いずれの遺伝子とも、メチル化DNA、非メチル化DNAの各条件で、良好な測定条件を決定できた(図14)

少数のTNB及びLuminal A (LUA)乳がん検体を用い、BRCA1、BRCA2及びPTEN遺伝子についてqMSPによりメチル化レベルを測定した(図15)。BRCA2及びPTEN遺伝子はいずれもメチル化レベル上昇を示さなかった。一方、BRCA1遺伝子については、解析したTNB検体7例中2例(29%)でメチル化レベルの上昇を認め、TNBでBRCA1のメチル化が高頻度に存在していることが示唆された。

⑥TNBの術前化学療法のパCRを予測する遺伝子群の探索(RNAを用いた30000probeマイクロアレイ解析)

トレーニングデータ120例、テストデータ60例の計180例の術前化学療法の症例を用いた。腫瘍検体にクラスタリングでは、比較的きれいにsubtype(enrich, HER2/Luminal B, Luminal A, TNB)に分かれることが確認できた(図16)。HER2陰性乳がんを対象とした判別解析では、pCRを予測する遺伝子群として、subtype(Luminal Aに対しTNBであること)に加え、STAT, PML, WARS, CHKAなどが同定された(テストエラー7%:図17)。Gene Ontology解析、KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)のデータベース解析を行った(図18A)。このことにより、HER2陰性乳がんに関しては、関連する遺伝子のパスウェイマップを作成することが可能であった(図18B)。クラスタリング解析の精度を検証するため、トレーニングデータ(N=120)とテストデータ(N=60)を比較した。HER2陰性乳がんに関しては、トレーニングデータの発現パターンは、テストデータにて極めて忠実に再現された(図19)。

⑦Nucleostemin(NS)及び、類似タンパク質であるGNL3Lの機能解析

免疫沈降法にて内在性レベルでのTERTとNSの物理的相互作用を確認した(図20)。TERT, NS, GNL3Lに対する truncation mutant を作製し物理学的相互作用の責任領域を決定したところ、TERTではN末端側がまたNSとGNL3Lでは共通のmotifであることが知られている。G4-G5領域がこれらの物理的相互作用に必須の領域であることが確認された(図21)。脳腫瘍がん幹細胞として知られる細胞株(0308)を用いてNSの発現を抑制したところ、がん幹細胞形質の指標となる球状形成能が有意に低下した。これと同時にがん幹細胞マーカーであるCD133およびSOX2の発現量も低下することを確認した(図23)。逆にNS/GNL3Lを人為的に過剰発現させた場合、colony formationと免疫不全マウスを用いての造腫瘍能が有意に亢進することを確認した(図24)。また、CD133やCD44などのがん幹細胞マーカーもNS/GNL3Lの発現上昇に伴い有意に上昇することが確認した(図24)。

⑧乳がん組織検体でのNS発現量の測定 (RT-PCR, 免疫組織染色)

術前化学療法の前向き臨床試験より得られた乳がん組織45例を用いた。9例のpCRを得た。臨床背景との解析では、ホルモン陰性乳がんにおいて、陽性乳がんと比較してpCRが得られやすい結果となった(図25)。NSのmRNA発現量が低いこととpCRとは相関があった(図26)。多変量解析の結果、NSのmRNA発現量が低いことは、ホルモン受容体の有無、HER2受容体の有無、組織学的グレード、病期、腫瘍径から独立するpCRを予測する分子マーカーであった(図27, 28)。NSに対する特異抗体を用いてNSの乳がんでの発現量を免疫組織染色法により測定した(図29)。NSの免疫組織染色法によるタンパク発現量はHER2陰性乳がんが多く見られ、特に、TNBCにおいてはそれが顕著であった(図30)。又、同一サンプルにおける、NSのmRNA発現量とタンパク発現量はよく相関した(図31)。

⑨TNBにおける白金製剤の有用性を検証と感受性を規定する分子マーカーの同定

HER2過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法におけるCarboplatin/Weekly Paclitaxel→CEFとWeekly Paclitaxel→CEFのランダム化第II相試験(医師主導治験)(図32)を開始した。又、これに連動する付随

研究を計画し開始した。付随研究の中で、乳がん検体の、BRCA1, ERCC1, XRCC1, p53, p63, p73, NS・GNL3L, STAT3の発現量とPI3K変異を測定する。また、血液検体でSTAT3, IL-6, CXCL3, JAK2, IGF-BP7の発現量を測定する。又、Affymetrix GeneChipを用いたマイクロアレイ発現解析を行う。現在、医師主導治験の登録数142例、付随研究の登録数82例である。(予定目標症例数: 200例)

D. 考察

トリプルネガティブ乳がん(TNB)は、エストロゲン受容体、HER2受容体の両方が陰性の乳がんの総体であり、非常にヘテロな集合体であることが予想される。本研究班の、様々な取り組みを結果により、大きく3つのグループに分類されることが示唆された。1つ目は、1) Basal marker 陽性 TNB であり、エベロリムスに対する感受性は非常に高い結果となった。TNB に対して高感受性を示す分子標的薬剤がほとんどない現状では、この結果は期待できるものである。2つ目は、2) BRCA の機能が低下した TNB であり、PARP 阻害剤に高い感受性を示した。TNB 臨床検体を用いた解析では、TNB では *BRCA1* のメチル化が高頻度に存在していることが判明し、必ずしも、BRCA 胚細胞変異がある「家族性乳がん」でなくとも、PARP 阻害剤などの DNA 修復酵素を標的分子とした薬剤が期待できることが予想された。3つ目は、3) がん幹細胞、EMT-rich な TNB であり、従来型の抗がん剤、シグナル伝達系タンパク質阻害剤、PARP 阻害剤などにもきわめて抵抗性である。これらの創薬に直結する機能的な分類が次第に判明してきたことは、本研究班の大きな成果である。

TNB で *BRCA1* 遺伝子のメチル化が高頻度であることは米国のグループが既に報告しており (Vecek *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 28:e563, 2010)、日本人の TNB での再現性が得られた。qMSP によるメチル化の定量は高精度であり、他の方法よりも正確な腫瘍の性質の測定が可能である。今後、PARP 阻害剤の治療効果の有無を、*BRCA1* メチル化の有無で層別化できるか否かが検討課題である。一方、*BRCA1* 不活化を認めない TNB の本体解明はより重要な課題である。化学療法抵抗性 TNB の形質を与える分子の同定には、PD 症例を対象とした Tissue array

の作成を開始しており、本研究班の3年目にはこれを用いいくつかの分子のスクリーニングを検討している。

乳がんの術前化学療法のモデルは、薬剤の効果予測バイオマーカーの同定において、理想的な臨床モデルである。乳がんの術前化学療法における大規模レトロスペクティブ研究や、プロスペクティブ研究により、NSのmRNA・タンパク発現量が、TNBのpCRと強い相関があることがわかった。本研究班の主目的である、抗悪性腫瘍薬に対する「効果予測バイオマーカー」の同定に繋がる成果である。又、マイクロアレイ解析においても、HER2陰性乳がんのpCRを予測する遺伝子として、STAT, PML, WARS, CHKAなどが同定された。今後、個々の遺伝子の機能とTNBの病態との関連性について研究を進める。

染色体末端の構造維持に関わることが知られているテロメラーゼは発がん過程に関与すると同時に幹細胞機能維持に関わることが示唆されている。本年度の研究成果から、これまで知られていなかった複合体としてTERT-NS/GNL3Lを同定した。この複合体はがん幹細胞の機能維持に直接的に関わることが示されたことから、臨床検体を用いてNS/GNL3Lの発現状況と臨床経過の相関を検討することが重要と考えられた。また、がん幹細胞は造腫瘍能及び転移能の亢進を認めること、ES細胞様の遺伝子発現パターンを呈すること (Nagahama *et al.*, Cancer Research 2010) や、乳がんにおけるがん幹細胞分画がEMT関連タンパク質を高発現していること (Mani *et al.*, Nature)、がん幹細胞の放射線療法抵抗性の分子機序としてDNA損傷応答機構の亢進が関わる (Bao *et al.*, Nature 2006) などの報告があり、今後は転移能の亢進およびES細胞様の遺伝子発現プロファイル、放射線療法抵抗性とNS/GNL3Lの機能に関しての分子基盤の解析を継続し新たなトランスレーショナル研究のシーズの開発が期待される。

E. 結論

TNBが、1) EGFRやサイトケラチン5/6などの上皮系マーカーが陽性な腫瘍、2) BRCA1の異常がある腫瘍、3) がん幹細胞マーカー陽性、EMTの形質をもつ腫瘍の3つに大きく分類されることが示唆された。又、TNBの術前化学療法のpCRを予測する遺伝子、遺伝子群を

絞りこむことに成功した。今後は、1) qMSPによるメチル化の定量を用いTNBのエピゲノム解析をすること、2) HER2陰性乳がんのpCRを予測する遺伝子同定遺伝子の機能とTNBの病態との関連性を検討すること、3) TNBにおける白金製剤の有用性を検証と感受性を規定する分子マーカーの同定すること、4) *In vitro*, *In vivo*で、TNBにおけるがん幹細胞マーカー (特に、NS・GNL3L TERT) を標的とした新規薬剤のスクリーニングを行いlead compoundを同定すること、5) Tissue arrayを用い、多くのタンパク質発現解析を行い、TNBの分類、および、薬剤感受性のバイオマーカーの探索に繋げること、6) TNBを対象としたPARP阻害剤を用いた前向き研究 (未承認薬PARP阻害剤: Olaparib (アストラゼネカ社) とエリブリン (エーザイ: 2011年上半旬、乳がん領域にて承認予定) の併用試験: 医師主導治験) を計画し、トランスレーショナル研究を行うことを計画している。このことにより、最終的には、TNBの分子生物学的な異常を指標とした個別化治療の確立を目標とする。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimizu K, Ishibashi Y, Umezawa S, Izumi H, Akizuki N, Ogawa A, Fujiwara Y, Ando M, Katsumata N, Tamura K, Kouno T, Shimizu C, Yonemori K, Yunosawa M, Uchitomi Y

Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice. *Psychooncology*, 19:718-725, 2010

2) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hirakawa A, Ono M, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Tamura K, Hasegawa T, Kinoshita T, Fujiwara Y. Immunohistochemical expression of HER1, HER3, and HER4 in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*, 101:222-227, 2010

- 3) Yonemori K, Kouno T, Ando M, Hirakawa A, Yamamoto H, Ono M, Hirata T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Influence of suboptimal treatment in patients with mediastinal primary nonseminomatous germ cell tumors. *Oncology*. *Oncology*, 78: 34-39, 2010
- 4) Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Shimizu C, Hirakawa A, Hirata T, Kouno T, Tamura K, Ando M, Fujiwara Y. Prediction of progressive disease using tumor markers in metastatic breast cancer patients without target lesions in first-line chemotherapy. *Ann Oncol*, 21: 2195-200. 2010
- 5) Hashimoto K, Fujimoto H, Kouno T, Koseki M, Yonemori K, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Ando M, Takeuchi M, Nakanishi H, Komiyama M, Nakagawa T, Fujiwara Y. The incidence and management of metachronous testicular germ cell tumors in patients with extragonadal germ cell tumors. *Urol Oncol*. 2010 May 14. [Epub ahead of print]
- 6) Kurata T, Yamamoto N, Komiya T, Tsurutani J, Miyazaki M, Tamura K, Takeda K, Nakagawa K, Fukuoka M. A phase I study of gemcitabine plus irinotecan for advanced NSCLC: Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9904). *Jpn J Clin Oncol*, 40:992-994, 2010
- 7) Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, Yoshimura K, Tamura K, Kouno T, Ando M, Katsumata N, Tsuda H, Kinoshita T, Fujiwara Y. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*, 103:297-302, 2010
- 8) Hashimoto K, Yonemori K, Shimizu C, Hirakawa A, Yamamoto H, Ono M, Hirata T, Kouno T, Tamura K, Katsumata N, Ando M, Fujiwara Y. A retrospective study of the impact of age on patterns of care for elderly patients with metastatic breast cancer. *Med Pncol*. Mar 31. [Epub ahead of print], 2010
- 9) Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi - Tanaka S, Kinosita T, Yonemori K, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Aogi K, Koizumi F, Nishio K, Fujiwara Y. Fc γ R 2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2 positive breast cancer. *Ann Oncol*, 2010. *Ann Oncol*. 2010 Nov 25. [Epub ahead of print], 2010
- 10) Hashimoto K, Tamura K. Breakthrough breast cancer treatment--PARP inhibitor, BRCA, and triple negative breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 37:1187-1191, 2010
- 11) Tamura K. Development of new molecular target drug Gan To Kagaku Ryoho. 37:1467-1470, 2010
- 12) Tamura K, Fujiwara Y. Pemetrexed for malignant pleural mesothelioma: Is it a standard second-line therapy? *Asia Pac J Clin Oncol*. 6:248-250, 2010
- 13) Tanioka M, Katsumata N, Yonemori K, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Fujiwara Y. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Epub ahead of print], 2010
- 14) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Asami K, Hiraishima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Miyazaki M, Tamura K, Kurata T, Fukuoka M, Nakagawa K. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol*, 28:5240-5246, 2010.
- 15) Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y. Compliance with Good Clinical Practice in oncology

- gy registration trials in Japan. *Ann Oncol.* [Epub ahead of print], 2010.
- 16) Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yonokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y.
The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* [Epub ahead of print], 2010.
- 17) Ono M, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Hirata T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y.
Second-line chemotherapy in patients with primary unknown cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* [Epub ahead of print], 2010
- 18) Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Takiguchi Y, Tanzawa H, Fujiwara Y.
Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* [Epub ahead of print], 2010
- 19) Hirata T, Yonemori K, Hirakawa A, Shimizu C, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Tanimoto M, Fujiwara Y.
Efficacy of pleurodesis for malignant pleural effusions in breast cancer patients. *Eur Respir J.* [Epub ahead of print], 2010
- 20) Ando Y, Maida Y, Morinaga A, Burroughs AM, Kimura R, Chiba J, Suzuki H, Masutomi K, Hayashizaki Y. Two-step cleavage of hairpin RNA with 5' overhangs by human DICER. *BMC Molecular Biology* 2011;12:6
- 21) Maida Y, Masutomi K. RNA-dependent RNA polymerase in RNA Silencing. *Biological Chemistry* 2011; 392: 299-304
- 22) Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Aogi K, Koizumi F, Nishio K, Fujiwara Y.
Fc{gamma}R2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Nov 25. [Epub ahead of print]
- 23) Katanasaka Y, Ishii T, Asai T, Naitou H, Maeda N, Koizumi F, Miyagawa S, Ohashi N, Oku N.
Cancer antineovascular therapy with liposome drug delivery systems targeted to BiP/GRP78. *Int J Cancer.* 127(11):2685-98, 2010.
- 24) 温泉川真由・小泉史明: ADCC活性と抗体医薬の臨床効果、腫瘍内科 6巻、45-52、2010.
- 25) Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, Ota T, Kurosumi M, Miyamoto K, Yamamoto Y, Iwase T.
Clinicopathological analyses of triple-negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer.* 2010; 17(2): 118-24.
- 26) Yoshida M, Mouri Y, Yamamoto S, Yorozuya K, Fujii K, Nakano S, Fukutomi T, Hara K, Tsuda H.
Intracystic invasive papillary carcinoma of the male breast with analyses of loss of heterozygosity on chromosome 16q. *Breast Cancer.* 2010; 17(2): 146-50.
- 27) Kobayashi T, Tsuda H, Moriya T, Yamasaki T, Kikuchi R, Ueda S, Yamamoto J, Matsubara O.
Expression pattern of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) chemokine in invasive breast cancer is correlated with estrogen receptor status and patient prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(3):733-45.
- 28) Tsuda H, Kurosumi M, Umemura S, Yamamoto S, Kobayashi T, Osamura RY.
Validation of HER2 tests in core needle biopsy specimens from primary breast cancers in terms of interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer.* 2010; 10(1): 534.
- 29) Ueda S, Tsuda H, Saeki T, Fukatsu K, Osaki A, Shigekawa T, Ishida J, Tamura K, Abe Y, Omata J,

- Moriya T, Yamamoto J. Early reduction in standardized uptake value after one cycle of neoadjuvant chemotherapy measured by sequential FDG PET/CT is an independent predictor of pathological response of primary breast cancer. *Breast J.* 2010; 16(6): 660-2.
- 30) Seki K, Tsuda H, Iwamoto E, Kinoshita T. Histopathological therapeutic effect of radiofrequency ablation to primary breast cancer: with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer.* 2011; 18(1): 20-3.
- 31) Tsuda H, Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, Shibata T, Iwamoto E, Kinoshita T. A histopathological study of radiofrequency ablation to breast cancer. *Breast Cancer.* 2011; 18(1): 24-32.
- 32) Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S. Estrogen-related receptor γ modulates cell proliferation and estrogen signaling in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 123(1-2): 1-7.
- 33) Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H, Kinoshita T, Akashi-Tanaka S, Ando M, Nakano S, Hojo T, Fujiwara Y. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: Prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(2): 180-9.
- 34) Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Fujiwara Y. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor cell apoptosis as predictive markers for response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* In press
- 35) Yoshida M, Kinoshita T, et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2011, 41(2): 180-189.
- 36) Seki K, Kinoshita T, et al. Histopathological effect of radiofrequency ablation therapy for primary breast cancer, with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and a comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer.* 2011, 18: 18-23.
- 37) Kinoshita T, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer.* 2011, 18: 10-17.
- 38) Nakahara I, Kinoshita T, et al. Up-regulation of PSF1 promotes the growth of breast cancer cells. *Genes Cells.* 2010, 15: 1015-1024.
- 39) Okada N, Kinoshita T, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2010, 41: 960-970.
- 40) Hasebe T, Kinoshita T, et al. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts forming and not forming fibrotic foci in invasive ductal carcinoma of the breast. *Modern Pathology.* 2010, 23: 662-672.
- 41) Hojo T, Kinoshita T, et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *The Breast.* 2010, 19: 210-213.
- 42) Hasebe T, Kinoshita T, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli: significant outcome predictor for invasive ductal carcinoma of the breast. *Human PATHOLOGY.* 2010, 41(5): 706-715.
- 43) Hasebe T, Kinoshita T, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli: significant outcome predictor for patients with invasive ductal carcinoma of the breast who received neoadjuvant therapy. *Modern Pathology.* 2010, 23: 581-592.
- 44) Yonemori K, Kinoshita T, et al. Immunohistochemical expression of HER1, HER3, and HER4 in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology.* 2010, 101: 222-227.
- 45) Hasebe T, Kinoshita T, et al. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts is closely associated with the nodal metastasis and outcome of patients with invasive ductal carcinoma who received

neoadjuvant therapy. Human PATHOLOGY, 2010, 41: 262-270.

2. 学会発表

国際学会

1. Tamura K, Yamamoto H, Koizumi F, Masutomi K et al. Low expression level of nucleostemin (GNL3), stimulator of cancer stem cell feather, is a promising biomarker to predict pathologic complete response (pCR) in neoadjuvant treatment with breast cancer. 198P, 35th ESMO Congress, Milano, Italy 8-12 October 2010.
2. Hattori, N, Okochi-Takada, E, Yamashita, S, Watanabe, N and Ushijima, T. Identification of a gene silenced in rat mammary carcinomas by combination of DNA methylation microarray and chemical genomic screening. 101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Washington, D.C., April, 2010.
3. Hattori, N, Okochi-Takada, E, Takeshima, H, Wakabayashi, M, Yamashita, S and Ushijima, T. Screening of promoter CpG islands methylated in human mammary epithelial cells. NSFC A3 foresight program 2010 seminar. Beijing, September, 2010.
4. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Possemato R, Fukami K, Hahn WC, Masutomi K. "Induction of tumor initiating cell behavior of defined genetic composition by a complex composed of nucleostemin, hTERT and BRG1" Keystone Symposia "Stem Cells, Cancer and Metastasis" Keystone Resort, Keystone, Colorado, March 6 - March 11, 2011
5. Eguchi T, Yoshida H, Taniguchi H, Masutomi K, Shimoda T, Yamada Y. "Immunohistochemical analysis of CD133/44 expression in surgical specimens of squamous cell carcinoma of the esophagus after neoadjuvant chemotherapy"

AACR 101st Annual meeting 2010, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, April 17-21, 2010

6. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Possemato R, Fukami K, Hahn WC, Masutomi K. "A complex of hTERT, Brg1 and the nucleolar GTP-binding proteins GNL3L and nucleostemin regulates tumor initiating cell behavior" Cold Spring Harbor Asia Conferences "James Watson Symposium on Cancer" Suzhou Dushu Lake Conference Center, Suzhou, China, April 6 - 11, 2010
7. Yamamoto H, Tamura K, Koizumi F, Masutomi K et al. Low expression level of nucleostemin (GNL3), stimulator of cancer stem cell feather, is a promising biomarker to predict pathologic complete response (pCR) in neoadjuvant treatment with breast cancer. 198P, 35th ESMO Congress, Milan, Italy 8-12 October 2010.
8. Kinoshita T. A multicenter study of image-guided radiofrequency ablation of small breast carcinomas. 35th ESMO Congress. Poster Presentation, Milan, Italy, 2010.
9. Kinoshita T. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients. 7th European Breast Cancer Conference. Poster Session, Barcelona, Spain, 2010.

国内学会

1. Hattori, N, Okochi-Takada, E, Kikuyama, M, Wakabayashi, M, Yamashita, S, Watanabe, N and Ushijima, T. Identification of five genes with promoter methylation in rat mammary carcinomas by a combination of DNA methylation microarray and expression microarray. XVIIIth International Workshop on Genetic Systems in the Rat. Kyoto,

- December, 2010.
2. 服部奈緒子、大河内(高田)江里子、菊山みずほ、若林美香、山下聡、渡邊直子、牛島俊和、網羅的DNAメチル化解析および遺伝子発現解析を用いたラット乳がんでの異常DNAメチル化の同定、第4回日本エピジェネティクス研究会年会、2010年5月(鳥取)
 3. 大河内(高田)江里子、塚本徹哉、若林美香、山村義孝、立松正衛、牛島俊和、*ANGPTL4*はヒト胃がんにおいてプロモーターCpGアイランドのメチル化により不活化を受けるがん抑制遺伝子である、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月(大阪)
 4. 服部奈緒子、大河内(高田)江里子、竹島秀幸、若林美香、山下聡、牛島俊和、ヒト正常乳腺上皮細胞でのメチル化CpGアイランドによる発現抑制遺伝子の探索、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月(大阪)
 5. 大河内(高田)江里子、若林美香、牛島俊和、*ANGPTL4*は血管新生抑制を介してヒト胃がんの進展抑制遺伝子として機能する、第33回日本分子生物学会、2010年12月(兵庫)
 6. 服部奈緒子、大河内(高田)江里子、竹島秀幸、若林美香、山下聡、牛島俊和、ヒト正常乳腺上皮細胞でメチル化されたプロモーター領域CpGアイランドの同定、第33回日本分子生物学会年会、2010年12月(兵庫)
 7. 増富健吉、がん幹細胞と放射線療法抵抗性、第69回日本癌学会総会、大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪、2010年9月22日~24日
 8. 岡本奈緒子、安川麻美、Christine Nguyen、Kasim Vivi、深見希代子、William C. Hahn、増富健吉、hTERT、BRG1、核小体GTP結合タンパク質GNL3L/NSからなる複合体は腫瘍形成能を制御する、第69回日本癌学会総会大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪、2010年9月22日~24日
 9. 増富健吉、ヒトRNA依存性RNAポリメラーゼとクロマチン構造維持、第2回日本RNAi研究会、グランドプリンスホテル広島、2010年8月27日~28日
 10. 増富健吉、テロメラーゼ、がん幹細胞、転移、第19回日本がん転移学会学術集会・総会金沢市文化ホール、2010年6月16日~17日
 11. 増富健吉、Human RNA dependent RNA polymerase and chromatin structure、第62回日本細胞生物学会大会、大阪国際会議場、2010年5月19日~20日
 12. Sakai K, Arao T, Furuta K, Nagai T, Kudo K, Kaneda H, Tamura D, Aomatsu K, Fujita Y, Matsumoto K, Koizumi F, Nishio K. Expression levels of EGFR-ligands are up-regulated in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant cell line. The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sept 22-24, Osaka
 13. Yunokawa M, Katanasaka Y, Kitamura Y, Otuka A, Fujiwara Y, Koizumi F, Tamura K. Sensitivity of everolimus in triple negative breast cancer (TNBC). The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sept 22-24, Osaka
 14. Katanasaka Y, Yunokawa M, Kitamura Y, Morimoto T, Koizumi F. Combination therapy of BGT226, a novel PI3K/mTOR inhibitor and gefitinib in non small cell lung cancer. The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sept 22-24, Osaka
 15. Iwasa S, Kanda S, Suzuki G, Ohide A, Nakayama M, Otsuka A, Aita Y, Goto K, Kunitoh H, Sekijima M, Nishio K, Tamura T, Koizumi F. Association of single nucleotide polymorphism with EGFR-TKI-induced severe interstitial lung disease in NSCLC patients. The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sept 22-24, Osaka
 16. Nakadate Y, Yunokawa M, Aita Y, Kitamura Y, Tamura K, Koizumi F. Inter-individual difference in trastuzumab-mediated ADCC

- activity of PBMC. The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sept 22-24, Osaka
17. 岩佐 悟、神田慎太郎、鈴木玄樹、大出明、中山麻里、大塚綾香、會田雪絵、後藤功一、國頭英夫、関島勝、西尾和人、田村友秀、小泉史明。EGFR-TKIにおける急性肺障害への遺伝子多型の関与の検討。第51回日本肺癌学会総会、広島、11月3-4日、2010年
 18. Mukai H, Watanabe T, Mitsumori M, Tsuda H, Nakamura S, Masuda N, Yamamoto N, Shibata T, Sato A, Aogi K. Final analysis of a safety and efficacy trial of preoperative sequential chemo-radiation therapy for the nonsurgical treatment (NST) in early breast cancer (EBC): Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0306). 2010ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 552)
 19. 小野麻紀子、津田 均、清水千佳子、平岡伸介、田村研治、山本春風、平田泰三、米盛勸、河野勤、安藤正志、勝俣範之、木下貴之、藤原康弘。トリプルネガティブ乳癌(TNBC)における病理学的治療効果予測因子：組織亜型と腫瘍浸潤リンパ球(TIL)。第18回日本乳癌学会学術総会、2010. 6. 24-25. 札幌市
 20. 津田 均、上田重人、小林隆之、小野麻紀子、清水千佳子、山本順司、木下貴之、藤原康弘。乳がん個別化治療のための病理診断および分子病理診断。第69回日本癌学会学術総会 2010. 9. 22-24. 大阪市
 21. 小野麻紀子、津田均、清水千佳子、平岡伸介、田村研治、山本春風、米盛勸、安藤正志、勝俣範之、木下貴之、藤原康弘。トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) における病理学的治療効果予測因子。第69回日本癌学会学術総会 2010. 9. 22-24. 大阪市
 22. 棟近永子、澁木康雄、津田均。乳癌の液状細胞診におけるDual color In situ hybridization法の検討。第49回日本臨床細胞学会秋期大会 2010. 11. 21-22. 神戸市
 23. Kinoshita T. New UICC staging system for cancer (TNM-7) : problems and future perspectives in breast cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. International Sessions, Osaka, Japan, 2010.
 24. Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, et al. Optimal selection of neoadjuvant therapy using multigene expression profile and Ki67 for hormone sensitive breast cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Oral Sessions, Osaka, Japan, 2010.
 25. Ono M, Kinoshita T, et al. Predictive markers for response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Oral Sessions, Osaka, Japan, 2010.
 26. Kikuyama M, Kinoshita T, et al. Search for novel tumor-suppressor genes in human breast cancers. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Poster Sessions, Osaka, Japan, 2010.
 27. Tsuda H, Kinoshita T, et al. Molecular pathological diagnosis for personalized medicine for patients with breast cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Symposia on Specific Tumors, Osaka, Japan, 2010.
 28. Hasebe T, Kinoshita T, et al. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts forming fibrotic foci in invasive ductal carcinoma of the breast. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Poster, Osaka, Japan, 2010.
 29. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他。10cm 大に広がった非浸潤性小葉癌の1例。第7回日本乳癌学会関東地方会, 一般演題, 大宮市, 2010年12月
 30. 堀 周太郎, 木下 貴之, 他。乳がんセンチネルリンパ節における微小転移、isolated tumor cellsの臨床的意義—腋窩リンパ節郭清は省略可能か?—。第12回SNNS研究会学術集会, 一般演題, 横浜市, 2010年11月
 31. 北條 隆, 木下 貴之, 他。乳がんに対する蛍光法によるセンチネルリンパ節生検における輝度値の検討。第12回SNNS研究会学術集会, 一般演題, 横浜市, 2010年11月
 32. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他。

- OSNA (One-step Nucleic acid Amplification) 法での乳癌センチネルリンパ節至適摘出個数の検討. 第12回 SNNS 研究会学術集会, 一般演題, 横浜市, 2010年11月
33. 木下 貴之, 他.
乳癌に対する術前化学療法と低侵襲化治療の最前線. 第48回日本癌治療学会学術集会, 口演, 京都市, 2010年10月
 34. 北條 隆, 木下 貴之, 他.
乳癌術前アロマターゼ阻害剤の投与期間に関する新しい知見. 第48回日本癌治療学会学術集会, 口演, 京都市, 2010年10月
 35. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他.
センチネルリンパ生検で腋窩郭清範囲を規定できるか. 第48回日本癌治療学会学術集会, 口演, 京都市, 2010年10月
 36. 津田 均, 木下 貴之, 他.
乳房温存療法とセンチネルリンパ節生検における病理診断. 第18回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 札幌市, 2010年6月
 37. 加賀美 芳和, 木下 貴之, 他.
治療期間が短縮される乳房温存療法での3D-CRTによる加速乳房部分放射線治療 (APBI). 第18回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 札幌市, 2010年6月
 38. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他.
局所再発因子からみた乳房切除後放射線治療の検討. 第18回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 札幌市, 2010年6月
 39. 木下 貴之, 他.
術前化学療法後乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検の長期成績に基づく諸問題. 第18回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 札幌市, 2010年6月
 40. 枝園 忠彦, 木下 貴之, 他.
転移性乳癌の治療戦略としての原発巣切除の意義. 第18回日本乳癌学会学術総会, ワークショップ, 札幌市, 2010年6月
 41. 菅野 康吉, 木下 貴之, 他.
遺伝相談外来を受診したBRCA1/2 遺伝子変異を有する遺伝性乳がん卵巣がん家系の臨床遺伝学的特徴. 第18回日本乳癌学会学術総会, ワークショップ, 札幌市, 2010年6月
 42. 北條 隆, 木下 貴之, 他.
術前術後内分泌療法からみたサブタイプ別の治療効果の検討と展望. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 43. 河野 晶子, 木下 貴之, 他.
 44. StageIVホルモン受容体陽性 (HR+) 乳癌におけるホルモン療法 (ET) の効果予測因子. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 45. 田村 宜子, 木下 貴之, 他.
各種ノモグラムの検証からみたセンチネルリンパ節生検陽性例への非郭清の可能性. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 46. 岡田 菜緒, 木下 貴之, 他.
若年性乳癌患者の好孕性温存に対する意識と治療方針選択. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 47. 北川 美智子, 木下 貴之, 他.
Invasive micropapillary carcinoma 74例の臨床病理学的検討. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 48. 長谷 部孝裕, 木下 貴之, 他.
リンパ管腫瘍塞栓組織異型度. 術前薬物療法浸潤性乳管癌患者の重要な予後因子. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 49. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他.
術前化学療法後乳房温存療法の長期成績と問題点. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 50. 尾上 俊介, 木下 貴之, 他.
乳房 Paget's 病に対する乳房温存療法の可能性. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 51. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他.
乳腺 Matrix-producing carcinoma 7例の臨床病理学的検討. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 52. 小野 麻紀子, 木下 貴之, 他.
トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) における病理学的治療効果予測因子: 組織亜型と腫瘍浸潤リンパ球 (TIL). 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 53. 菊山 みずほ, 木下 貴之, 他.
高頻度の CpG アイランドの DNA メチル化と HER2 過剰発現の強い関連. 第18回日本乳癌学会学術総会, 口演, 札幌市, 2010年6月
 54. 岩本 恵理子, 木下 貴之, 他.
乳癌早期発見に対する画像診断とそのアプローチ. 第18回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 札幌市, 2010年6月
 55. 中村 ハルミ, 木下 貴之, 他.
乳癌における非浸潤癌成分比率の違いを生じる

背景因子としての年齢と乳腺症. 第 18 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 札幌市, 2010 年 6 月

56. 土井 淳司, 木下 貴之, 他.
破骨細胞様巨細胞を伴う乳癌の 12 症例. 第 18 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 札幌市, 2010 年 6 月
57. 木下 貴之, 他.
高度医療に係る早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, シンポジウム, 名古屋市, 2010 年 4 月
58. 明石 定子, 木下 貴之, 他.
21 遺伝子発現プロファイルを用いたリスク分類は乳癌術前内分泌療法の効果予測において病理診断を超えられるか. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, パネルディスカッション, 名古屋市, 2010 年 4 月
59. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他.
乳癌センチネルリンパ節生検における至適摘出個数の検討ー生検と郭清の境界は?ー. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 一般口演, 名古屋市, 2010 年 4 月
60. 與田 幸恵, 木下 貴之, 他.
乳癌家族歴を持つ乳癌患者の臨床・病理学的検討. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, サージカルフォーラム, 名古屋市, 2010 年 4 月

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

TNB細胞株





