

厚生労働省科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

「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」に関する研究

課題番号：H21-トランスー 一般-012

平成21～23年度 総合研究報告書

研究代表者

畠 清 彦

(公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科 部長)

平成24(2012)年5月

厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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
に関する研究

平成 21 ～ 23 年度 総合・分担研究報告書

目 次

I. 総合研究報告	
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 に関する研究 …………… 皇 清彦	5
II. 分担研究報告	
1. 骨転移症例における bisphosphonate または抗体医薬の評価に関する研究 …… 高橋 俊二	13
2. 悪性リンパ腫をはじめとする臨床データの提供に関する研究 …………… 照井 康仁	17
3. 前立腺癌、腎臓癌における分子標的薬剤の評価に関する研究 …………… 湯浅 健	21
4. CTC, CEC, CEP を用いた固形がんにおけるバイオマーカー研究に 関する研究 …………… 松阪 諭	29
5. 検体からの細胞精製、ADCC 測定、イメージング画像記録に関する研究 …… 三嶋 雄二	35
6. 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に 関する研究 …………… 石川 雄一	39
7. 悪性リンパ腫、肺癌における ALK など分子標的の解析に関する研究 …… 竹内 賢吾	41
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………	71

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総合研究報告書

研究題名 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) に関する研究

研究代表者 畠清彦 公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科 部長

研究要旨

がんにおける新規薬剤の開発研究における、臨床試験に入る前に、開発を進行するかどうかを決定するために、臨床例における標的分子の分子疫学調査を行う系を確立した。検体の収集、保存、分離、解析のための免疫組織染色、ex vivoの系を用いた抗体の評価、を、末梢血、骨髄、または生検、手術標本から行った。これによって、まれな標的分子の疾患における頻度がわかり、臨床試験が開始できたものがあった。この方法によって、まれながんに対する開発から臨床試験までのロードマップの例となった。具体的には、ALK, STAT阻害剤などの開発を推進した。

研究分担者

- ・ 高橋俊二（公財）がん研究会有明病院化学療法科・担当部長
- ・ 照井康仁（公財）がん研究会有明病院血液腫瘍科・担当部長
- ・ 湯浅健（公財）がん研究会有明病院泌尿器科・医長
- ・ 松阪諭（公財）がん研究会有明病院消化器センター消化器内科・医員
- ・ 三嶋雄二（公財）がん研究会がん化学療法センター臨床部・研究員
- ・ 石川雄一（公財）がん研究会がん研究所病理部・部長
- ・ 竹内賢吾（公財）がん研究会がん研究所病理部・主任研究員

B. 研究方法

手術検体やリンパ節生検、末梢血標本からの腫瘍細胞を入手し標的分子に関する遺伝子や蛋白を検討した。特に低分子化合物に効果や抗体医薬の評価系を確立した。また分子疫学調査として、癌関連蛋白質の発現頻度解析、生検・保存検体を用いた免疫組織染色、癌関連変異の頻度解析、生検由来DNAを用いたシーケンス解析・FISH解析。FISHについては1個の末梢循環幹細胞からも解析した。バイオマーカー研究として、患者組織を用いたバイオマーカー測定法確立として生検・CTC・肺洗浄液・PBMC等を用いた遺伝子変異、蛋白質発現等の解析、ex vivoでの薬剤応答性評価を目標とした。標的分子は、ALK (anaplastic large cell lymphoma kinase)、pALK, pSTAT5, pERK, pAKT, 膵臓癌において Smad4, RAF/MEK, 肺癌、大腸結腸癌、胃癌、乳癌、血液癌におけるFGFR, pFGFR, FGFR1, 2 & 3, 膵臓癌・乳癌・肺癌・胃癌・骨髄腫におけるAx1を検討した。がん研究所にアーカイブされていた2例の従来免疫染色法によるALK陰性IMTを高感度法、intercalated antibody-enhanced polymer (iAEP) 法で再検討した。そのうえで、凍結保存検体を用いた5'-RACE法にて新規ALK融合遺伝子の同定を試みた。

A. 研究目的

がん治療の新規薬剤導入の早期実現のためのCritical pointは臨床試験である。製薬企業や基礎研究者がin vitro、動物実験によるpreclinical dataから臨床に行くためにも臨床検体を用いたex vivo研究は重要である。そこで我々は、種々のまれな標的分子に対する分子疫学調査を行える、基盤を整備し測定系を確立した。これによって標的分子の評価系、頻度を種々のがんで評価した。

現在2社との共同研究によって、ALKについては肺癌において第1相試験が行われて、奏効した例がでていいる。またSTAT3/5阻害剤については第1相試験が開始されているので、具体的な成果が出ていると考えられる。またADCCおよびCDCの評価系において、抗体産生株からもっとも適切な株を選択するのに使用された。AxLについてはELISAから消化器がんの予後不良群において、高値を示す事がわかった。

1998年から2003年にがん研病院で外科的に

切除された浸潤性原発性肺腺癌212例を用いた。Stat経路の活性化状況は、Cell Signaling社のリン酸化Stat3単クローン抗体 (pStat3 Ab, D3A7) を用いた。

癌の症例では、年齢、性別、喫煙指数、癌遺伝子変化 (EGFR変異, KRAS変異, ALK融合遺伝子)、PI3K-AKT経路のシグナルタンパクのリン酸化 (pAkt, pmTOR, pS6K, pGSK3B, pFoxO1/03a)、RAS-ERK経路タンパクのリン酸化 (pERK)、細胞系列マーカーとしてTTF-1および予後を調べ、それぞれの相関を解析した。

(検体処理) 臨床検体 (切除腫瘍、末梢血、骨髓穿刺生検、内視鏡リンパ節生検、胸水、腹水など) を採取後逐次迅速に処理性、腫瘍生細胞を取得しex vivo解析試料を調製する。

(1) 抗体医薬の適応のある腫瘍 (B細胞性リンパ腫、乳癌、転移性大腸癌) については、ADCC感受性の評価を実施する。評価結果について、同検体のCDC感受性および治療効果との相関を解析し、生体内でのADCCの治療効果への影響を解析する。

(2) 大腸癌、胃癌、骨髓腫由来の検体について、腫瘍細胞に発現するがん幹細胞マーカー、新規標的分子候補タンパク質の発現をフローサイトメーター、蛍光イメージングを用いて評価する。評価を行った細胞試料はその一部をspheroid培養に供し、臨床試料の長期維持と評価 (spheroid bank) の構築を目指す。

(3) 消化器系腫瘍由来 (胃癌) 末梢血標本は、非上皮系細胞の高度な除去を行った後、蛍光イメージングを用いてCTCの同定を行い、CTCにおける遺伝子異常をFISHを組み合わせて解析をする手法を開発する。また本計画により確立した手法を用いて、胃癌CTCにおけるHer-2、FGFR-2の遺伝子異常を解析する。

(倫理面への配慮)

検体は、ICの取られたものを使用し、研究計画が癌研究会のIRBで承認された後に実施した。個人情報漏洩しないよう、実験室では連結可能匿名化を実施した。

C. 研究結果

1. 病理検体バンクからの症例の概要は以下の通りである。性別はF:M= 106:106、年齢は70才以上:70才未満= 59:153、腫瘍径は30mm以下:30mm超= 122:90、喫煙歴はSI400以上:未満= 87:125、病理病期I期:II期以上= 129:83、高分化:中低分化= 93:119、組織学的に乳頭状:腺房状充実= 180:32、胸膜浸潤あり:なし= 72:139、リンパ管侵襲あり:なし= 63:141、血管侵襲あり:なし= 109:98であった。

pStat3の発現は、陽性:陰性= 149:63 (70%)であった。性別、年齢では有意差はなく、腫瘍径が小さい、喫煙指数が少ない、

病理病期がI期、分化度が高い、乳頭状の組織像、胸膜浸潤なし、リンパ管侵襲なし、血管侵襲なし、TTF-1陽性の群で、それぞれ有意にpStat3の発現が高度であった。

癌遺伝子変化との関係では、pStat3の発現は、EGFR変異あり症例で野生型に比べ有意に高く、ALK転座ありの群ではなしの群とくらべて有意に低かった。KRAS変異肺癌では、有意差がなかった。すなわち、pStat3の発現は遺伝子変異と有意に相関していた。

上記の因子を用いて、相関を多変量解析で調べたところ、乳頭状の組織像、非ないし軽度喫煙だけが独立してpStat3発現と相関していた。その他の因子、たとえば腫瘍径、EGFR変異、病期、分化度、脈管侵襲などは残らなかった。

D. 考察

これまでStat経路は、主として免疫系の細胞などで使われていると考えられてきた。本研究により、肺腺癌でも70%の腫瘍で使われていることが判明した。腫瘍の種類では、非喫煙者、早期、TTF-1細胞系列の癌で主として亢進していた。

新規薬剤を開発していくための評価を早くして、適切な化合物や抗体を選択し、標的分子の存在する患者群を早く選択できるようにさらにスピードアップする。これによって、第1相試験へ次々と進行させることができれば、薬剤開発はさらにスピードアップ化される。CTCやその他の病理組織についても研究を行えるようにして、一般的に実用可能な試験または検査方法を確立することができる。

分子疫学調査として、癌関連蛋白質の発現頻度解析:生検・保存検体を用いた免疫組織染色。癌関連変異の頻度解析:生検由来DNAを用いたシーケンス解析・FISH解析。バイオマーカー研究として、患者組織を用いたバイオマーカー測定法確立:生検・CTC・肺洗浄液・PBMC等を用いた遺伝子変異、蛋白質発現等の解析、ex vivoでの薬剤応答性評価を行ったデータは、今後具体的な薬剤が得られてからも利用できる。

特区で実施される臨床研究の検体を用いてこの研究を実施することによって特区プロジェクト全体での開発を加速化することが出来る。

(1) 抗体医薬ADCC活性の評価。B細胞性リンパ腫に対する抗体医薬、rituximab (抗CD20抗体) について、臨床由来検体に対するADCC、CDCの評価を2006年より継続して実施している。本研究課題では、ADCCの解析手法として、独自に開発した再現性の高い解析手法を採用しているが、本手法を用いてADCCとCDCの生体内での作用に関し、それぞれの作用がお互いの作用に与える影響について詳細に解析を行った。その結果、生体内のようにADCCとCDCが同時に誘導され得る条件においては、rituximabが低濃度、あるいは

は補体因子が十分ではない場合は、ADCCが誘導されるが、それ以外の条件ではCDCが誘導されるかわりにADCCは抑制されることが判明した。(関連論文1報)

(2) 臨床腫瘍細胞を用に対するバイオマーカー探索。平成23年度は大腸癌13症例(手術検体5例、胸水or腹水 8例)胃癌20症例(胸水or腹水21例)骨髄腫8症例(骨髄生検8例)乳癌4症例(胸水4例)についてバイオマーカー探索のためタンパク質発現解析を実施した。

・大腸癌では、EGFR+例が13/13例(13例中13例)、CD133+細胞が20%を超える腫瘍が4/13例、Ax1の発現がある症例が、7/14例、FGFR2の発現がある細胞が6/13例であった。

・胃癌においてはCD133+細胞が20%を超える腫瘍が8/20例、EGFR陽性例が16/20例、AXL陽性例が11/20例、FGFR2陽性例が4/20例、Her2陽性例が5/20例であった。

・骨髄腫におけるFGFR3陽性例は、3例中8例(1例解析不能)であった。

解析に供した検体試料の一部は、さらに3次元培養を実施し、長期間維持培養を継続している。十分なspheroidが形成された検体は、フィブリンクロットを作成後、パラフィンに包埋した(24例)。

2010年度の血液がん新規患者数380例中、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫182例と最も多く、次いでろ胞性リンパ腫52例、MALTリンパ腫44例であった。一方、T細胞性リンパ腫は10%程度であった。

(3) 胃癌患者CTCでの遺伝子異常の解析手法の構築と評価 昨年度に引き続き、CTCによる低侵襲な遺伝子異常解析を実施した。評価手法は昨年度報告を行った、免疫磁気分離と免疫染色(IHC)とFISH法を同時に実施しCTCを識別しつつ、Her-2(+CEP17)およびFGFR2(+CEP10)の2-color FISHをそれぞれ実施し、共焦点レーザー走査型顕微鏡の疑似多重チャンネル機能を用いることで5チャンネル蛍光イメージを3次的に評価する方法を採用した。本プロトコールにより本年度は111例の胃癌症例についてHer-2、FGFR-2の遺伝子解析を実施し、CTCの遺伝子増幅の有無を解析した。

多くの研究機関では病院が隣接していても、臨床データのある検体が新鮮なうちに検討することができずにいる。当院では、手術室、病理部、細胞療法部、外来治療センターと近傍にあって、検体とデータのリンクは密に行われている。臨床検体を用いた分子標的の評価として、頻度や薬剤に対する効果、proof of conceptを示す研究などを行いやすい環境が整備できている。

島と松阪は、主に、手術検体やリンパ節生検、末梢血標本からの腫瘍細胞を入手して、標的分子に関する遺伝子や蛋白の検討、低分子化合物に効果や抗体医薬の評価系を確立して、外部からも受託できるようにする。三嶋は得られた検体から、癌幹細胞に

も注目し、CD20抗体による染色での精製や新鮮時からの短期培養と、末梢血では、末梢循環腫瘍細胞、末梢内皮細胞、末梢内皮前駆細胞、を分離して、薬剤暴露前後に標的分子解析、活性化蛋白などの変化などを検討する。標的分子は、現在いくつかの企業で標的とされている、ALK(anaplastic large cell lymphoma kinase)、pALK、pSTAT5、pERK、pAKT、膵臓癌においてSmad4、RAF/MEK、種々の癌、肺癌、大腸結腸癌、胃癌、乳癌、血液癌におけるFGFR、CTCにより、直接1個の細胞からFISHでの解析およびK-RAS変異の解析が可能となるようシステムを作成した。いくつかの標的分子における頻度などの分子疫学的データが得られた。

石川、竹内は、肺癌や胃癌について、それぞれ標的分子の解析を行った。ALKについては、非小細胞肺癌の3%に認められた。点変異はなく、ファイザー化合物による点変異の耐性機序については現在開発中の薬剤が有効である事がわかった。神経芽細胞腫でも発現過剰している可能性が認められた。Smad4の膵臓癌、大腸癌における変異を検出したが、RONについての検査系はまだできていない。

三嶋はFGFR1-4については、骨髄腫でのFISHの検出系を確立した。胃癌のCTC、腹水中の細胞などからcancer spheroidを培養した。

AXLについては血中可溶性AXLについて測定系を決めて、血液、尿検体でのスクリーニングができるかどうかを検討している。

ADCCの系を作成した。

またCTCを用いたFISHの系を確立した。特許申請中である。

照井は悪性リンパ腫における臨床データと臨床検体を収集し、組織バンクとデータを融合させた。

血液、胸水、リンパ節細胞浮遊液などの臨床検体からリンパ腫細胞によるリツキシマブの感受性試験ではCD20の発現増強と感受性が正の相関を示した。またCD20遺伝子変異で、CD20タンパクの発現低下に関する遺伝子変異がみとめられた。

CD20の点変異についても新たなモノクローナル抗体を作成し、特許申請予定である。検査会社とも共同して、製品化する方向である。

AxLについては、血清、胸水、腹水からの検体をELISAで測定できることがわかり、胃癌、大腸癌例で測定し、予後不良群で高値であるFGFRについては測定系が確立できたので、骨髄腫などで具体的に測定し、ex vivoでの腫瘍細胞に阻害効果があるかどうかを検証し、開発の価値があるかどうかを検定する。

STAT3/5阻害剤についてはいよいよ第1相試験が開始された。骨髄腫、白血病、リンパ腫で行われている。

また、将来的な運用を企図した spheroid bank の維持、拡充をめざし、spheroid microarray の作成を企図し、spheroid のパラフィンブロックを作成したが、現在のところ予定検体数に到達せず、microarray化は実施していない。

E. 結論

多くのまれな標的分子の分子疫学的研究を行い、評価のための方法論も種々評価した。評価方法が間違っていると正しく頻度を評価できないだけでなく、薬剤の評価にまでたどり着かない。評価ができるシステムが開発されると、本成果は ALK 阻害剤の本格的実用化に向け、ALK 陽性腫瘍の革新的な同定法・同定理論を提示した報告ということになる。本研究課題で取得した個々の解析データは、検体を提供していただいた症例の臨床情報と照会することで多くの臨床上有用な知見を提供するものである。現在まで取得したデータをもって、他分担研究者の所有する臨床情報との解析に供される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E. Phase I Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Sci.* 2012 Feb 15. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02241.x. [Epub ahead of print]
2. Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, Hatake K, Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A. Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial. *Int J Clin Oncol.* 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
3. Harada Y, Ishii I, Hatake K, Kasahara T. Pyruvate inhibits proliferation of myeloma/erythroleukemia cells by suppressing mitochondrial respiratory complex I and STAT3. *Cancer Lett.* 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
4. Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Matsumoto-Mishima Y, Matsusaka S, Utsubo-Kuniyoshi R and Hatake K. The identification of irreversible rituximab-resistant lymphoma caused by CD20 gene mutations. *Blood Cancer Journal* (2011) 1, e15
5. Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, Hatake K. Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab. *Cancer.* 2011 Sep 1;117(17):4026-32.
6. Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K, Hatake K. Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci.* 2011 Nov;102(11):2058-64.
7. Fukutomi A, Hatake K, Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tani H, Kobayashi K, Yamamoto N. A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2011 in press.
8. Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Kuniyoshi R, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2011 Jun;102(6):1188-92.
9. Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating endothelial cells predict for response to bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Sep;68(3):763-8.
10. Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, Terui Y, Nomura K, Marutsuka K, Nunomura M, Fukushima N, Yagyuu T, Nakamine H, Akiyama F, Hoshi K, Matsue K, Hatake K, Oshimi K. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathological entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood.* 116(25):5631-7. 2010
11. 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.* 101(8):1840-5.2010
12. 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 foetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high

- frequency. J Biochem. Jul;148(1):85-92. 2010
13. 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. 101(4):1067-71. 2010
 14. Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. A n imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. Clin Cancer Res. 15;15(10):3624-32. 2009
 15. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

1. 特許出願

1) 「 METHOD OF ANALYZING GENETICALLY ABNORMAL CELLS」

(米国 13/290231) (欧州 11008830.9)

2. 実用新案登録

記載可能なものなし。

3. その他

II. 研究分担報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

研究分担課題名 骨転移症例における bisphosphonate または抗体医薬の評価

研究分担者 高橋俊二 公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科 担当部長

研究要旨 ビスフォスフォネートまたはその他の骨特異的薬剤の効果を評価するバイオマーカーを探索するため、早期乳癌患者における術前ビスフォスフォネート投与を行い、CTC, CEC 等のバイオマーカーとしての可能性が示された。

A. 研究目的

ビスフォスフォネート、デノスマブなどの骨特異的薬剤の開発が進み、骨転移のみならず原発腫瘍／骨外転移に対する効果も示唆されているが、そのメカニズム、効果のバイオマーカーについては明らかになっていない。乳癌骨転移患者あるいは早期乳癌患者におけるビスフォスフォネートまたはその他の骨特異的薬剤の効果を評価するためのバイオマーカーを探索する。

B. 研究方法

1) 早期乳癌で術前化学療法予定の患者に対して化学療法にゾレドロン酸 4mg/3-4w 6ヶ月投与を併用し、病理学的効果を検討すると共に CTC, CEC, DTC(disseminated tumor cells, 骨髄微小転移)等の変化を測定し、治療効果のマーカーになるかを検討する。

2) ビスフォスフォネート以外の新たな骨特異的薬剤の治療効果とそのバイオマーカーを検討する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び GCP の精神に則り実施し、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。また患者個人情報に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

1) H22-23 年度において 30 例の早期乳癌患者に対してゾレドロン酸併用の術前化学療法を行い、病理学的効果が明らかになった 12 例中 2 例で Grade 3, 2 例で Grade

2a が得られた。CTC は治療開始前 25 例中 3 例で陽性であったが 3 例とも治療後消失した。CEC は治療前 108±92 から治療後 496±404 で有意な変動はなかったが、grade 0 または 1a の効果が低い患者では増加する傾向があった。

2) 破骨細胞抑制剤でもある SRC 阻害剤ダサチニブの骨代謝マーカーに対する影響を固形癌患者の第 1 相試験において検討し、骨吸収マーカーである尿 NTx、血清 TRACP-5 が 46.3%、22.2%低下していた。

D. 考察

臨床試験の中間解析であり少数例での検討であるが、化学療法とゾレドロン酸の併用による術前化学療法で高い病理学的効果が得られる可能性がある。また CEC の変動が治療効果のバイオマーカーになる可能性があるが多数例の検討が必要である。

E. 結論

ビスフォスフォネートの骨以外への効果を CEC のようなバイオマーカーにより予測できる可能性がある。今後症例を蓄積し、またその他の骨特異的薬剤についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Dana Rathkopf, Glenn Liu, Michael

A Carducci, Mario A Eisenberger, Aseem Anand, Michael J Morris, Susan F Slovin, Yasutsuna Sasaki, Shunji Takahashi, Seiichiro Ozono, Nga Kit Eliza Fung, Shinta Cheng, Jinping Gan, Marco Gottardis, Mary T. Obermeier, Jyotsna Reddy, Steven Zhang, Blisse J. Vakkalagadda, George Wilding, and Howard I. Scher. Phase I Dose-Escalation Studies of BMS-641988 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2011 Feb 15;17(4):880-7.

Yoshinori Ito, Koichi Nagasaki, Yoshio Miki, Takuji Iwase, Futoshi Akiyama, Masaaki Matsuura, Rie Horii, Masujiro Makita, Nahomi Tokudome, Masaru Ushijima, Masataka Yoshimoto, Shunji Takahashi, Tetsuo Noda and Kiyohiko Hatake. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Science* 2011 Jan; 102(1):130-6

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*. 2010 Aug 1;101(8):1840-5. Epub 2010 Apr 23.

Mitsuhashi J, Hosoyama H, Tsukahara S, Katayama K, Noguchi K, Ito Y, Hatake K, Aiba K, Takahashi S, Sugimoto Y. In vivo expansion of MDR1-transduced cells accompanied by a post-transplantation chemotherapy regimen with mitomycin C and methotrexate. *J Gene Med*. 2010 Jul;12(7):596-60

Osako T, Ito Y, Ushijima M, Takahashi S, Tokudome N, Sugihara T, Iwase T, Matsuura M, Hatake K. Predictive factors for efficacy of capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Apr;63(5):865-71.

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*. 2010 Jun;21(6):1163-7.

Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, Yonese J, Saito K, Takahashi S, Hatake K, Fukui I. Treatment outcome and prognostic factors in renal cell cancer patients with bone metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2011 Apr;28(4):405-11.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2011 Oct 10.

Tokudome N, Ito Y, Takahashi S, Kobayashi K, Taira S, Tsutsumi C, Oto M, Oba M, Inoue K, Kuwayama A, Masumura K, Nakayama Y, Watanabe C, Hatake K. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of heavily treated metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2011 Jul;18(3):195-202.

Yuasa T, Takahashi S, Hatake K, Yonese J, Fukui I. Biomarkers to predict response to sunitinib therapy and

prognosis in metastatic renal cell cancer. Cancer Sci. 2011 Nov;102(11):1949-57.

Takahashi S, Iwase T, Kohno N, Ishikawa T, Taguchi T, Takahashi M, Horiguchi J, Nakamura S, Hozumi Y, Fukunaga M, Noguchi S. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. Breast Cancer Res Treat. 2012 Feb 4.

2. 学会発表

M Miyazaki, S Takahashi, I Okamoto, Y Ito, K Ueda, T Seriu, K Hatake, K Nakagawa. Phase I study of Dasatinib in

Japanese patients with advanced solid tumors. 22nd International Congress on anti-cancer treatment, 1-4, Feb. 2011

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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

研究課題名 悪性リンパ腫をはじめとする臨床データの提供

研究分担者 照井康仁 公益財団法人がん研究会有明病院 血液腫瘍科 担当部長

研究要旨 悪性リンパ腫をはじめとする臨床データバンクを構築し、臨床検体を用いた様々な解析と照らし合わせながら、疾患の病態、予後に関する結果に導いた。

A. 研究目的

悪性リンパ腫は年々増加しており、WHO 分類による組織型の多様性が指摘されてきているが、様々な多剤併用療法の開発や新規分指標的薬剤の進歩により、リンパ腫患者の予後は改善されてきた。特に B 細胞表面上にある CD20 抗原に対するマウスヒトキメラ型モノクローナル抗体である rituximab は抗悪性腫瘍薬との併用にて有効な成績が報告されている。しかし日本におけるリンパ腫疾患の病態や予後に迫る報告は数少ない。

本研究の目的は、臨床データバンクを構築し、リンパ節や血液、胸水などの臨床検体のデータを効率的に融合し、日本におけるリンパ腫疾患の病態や予後などの関連性を見いだすことである。

B. 研究方法

2009 年度から 2011 年度の血液がん新規患者数約 900 例を対象に臨床データバンクを構築し、リンパ節や血液、胸水などの臨床検体データと融合させた。

研究方法

I. 臨床データバンクの構築

新規患者の年齢、性別、臨床症状、血算と生化学検査などの検査値、病理診断（細胞表面マーカー、遺伝子再構成、染色体異常

を含む）を PC 内に匿名で入力、保存した。

II. 臨床検体データバンクの構築

血液、胸水、リンパ節細胞浮遊液などの臨床検体からリンパ腫細胞を分離し、リツキシマブの感受性試験、CD20 遺伝子変異解析などが施行された。

（倫理面への配慮）

本研究は、Cancer Board の審議を経て調査計画書がまとまった後、Tumor Board に提出する。その後 Scientific Review Board (SRB)にて化学療法専門医による審査が通過された後、Institutional Review Board (IRB)にて弁護士など一般人を含む機関にて本研究の倫理性を審議され承認された上で、研究が開始することになる。

C. 研究結果

I. 臨床データバンク

2009 年度から 2011 年度の血液がん新規患者数約 900 例中、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫約 450 例と最も多く、次いでろ胞性リンパ腫約 150 例、MALT リンパ腫約 120 例であった。一方、T 細胞性リンパ腫は約 10%程度であった。

II. 臨床検体データバンク

血液、胸水、リンパ節細胞浮遊液などの臨床検体からリンパ腫細胞によるリツキシマブの感受性試験では CD20 の発現増強と感受性が正の相関を示した。また CD20 遺伝子変異で、CD20 タンパクの発現低下に関する遺伝子変異がみとめられた。

D. 考察

臨床データベースを構築し、リンパ節や血液、胸水などの臨床検体のデータを効率的に融合を試みた。日本におけるリンパ腫疾患の病態や予後などの関連性を見いだすことにおいて有用であった。

E. 結論

今後、臨床データベースと臨床検体のデータベースを広げることで、様々な解析が可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K. High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in PTCLs treated by CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]
- Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Matsumoto-Mishima Y, Matsusaka S, Utsubo-Kuniyoshi R and Hatake K. The identification of irreversible rituximab-resistant lymphoma caused by CD20 gene mutations. *Blood Cancer Journal* (2011) 1, e15
- Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, Hatake K. Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):4026-32.
- Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Kuniyoshi R, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2011 Jun;102(6):1188-92.
- Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating endothelial cells predict for response to bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Sep;68(3):763-8.
- Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, Terui Y, Nomura K, Marutsuka K, Nunomura M, Fukushima N, Yagyuu T, Nakamine H, Akiyama F, Hoshi K, Matsue K, Hatake K, Oshimi K. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathological entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood*. 116(25):5631-7. 2010
- Asai H, Yokoyama M, Terui Y, Ennishi D, Takeuchi K, Hatake K. Is Statin Use Really Associated With Efficacy of Rituximab? *J Clin Oncol*. 20;28(24):e424-5 2010
- 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.* 101(8):1840-5.2010
- Matsusaka S, Chìn 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.* 101(4):1067-71. 2010
 - Kodaira M, Takahashi S, Takeuchi K, Yuasa T, Saotome T, Yonese J, Fukui I, Hatake K. Ann Oncol. Sorafenib-induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma. 21(7):1563-5. 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.* (6):1163-7. 2010
 - Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. A n imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 15;15(10):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
2. 学会発表
(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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

研究分担課題名：前立腺癌、腎臓癌における分子標的薬剤の評価に関する研究

研究分担者 湯浅 健 （公財）がん研究会有明病院泌尿器科・医長

研究要旨 転移性腎細胞がんに対する分子標的治療薬スニチニブの効果予測因子について、臨床的側面からおよび *in vitro*, *in vivo* での実験から検討した。スニチニブは *in vitro* の血清濃度では増殖阻害は示さないが、*in vivo* で骨転移増殖阻害を示した。破骨細胞阻害や血管新生阻害などの間接効果が示唆された。臨床症例の後方視的観察では、標的腫瘍と腫瘍縮小率の逆相関を認め、治療前の MSKCC 因子は予後不良の危険因子となることが示唆された。

A. 研究目的

転移性腎細胞癌に対する治療アルゴリズムの設立のために、① 分子標的治療薬の効果と副作用に関する因子、② 治療効果に関するバイオマーカーの同定、③ 臨床にて評価が困難な骨転移に関する効果を *in vivo* にて評価することを目的とする。

B. 研究方法

臨床症例からの後方視的観察および腎細胞がん細胞株を用いて *in vitro* および *in vivo* にて解析した。臨床材料を用いる実験では「泌尿器科腫瘍組織での遺伝子異常と発現解析」として IRB に申し承認を得た。

C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

- 1) ヒト腎細胞癌細胞株は、血清濃度レベル(100-200nM)ではスニチニブは直接的な細胞増殖抑制を認めなかった。
- 2) ヒト腎癌細胞株を臨床血清濃度 200nM にて長期間(10日間)培養し、mirVana miRNA Labeling kit, Isolation kit および Bioarray を用いて臨床血清濃度のスニチニブにより誘導される microRNA の検出を行った。hsa_miR_187 や hsa_miR_194 などの誘導がみられた。
- 3) ACHN^{LUC} 細胞株を樹立し、スニチニブによる腫瘍増殖を抑制を *in vivo* にて確認した($P < 0.001$)。骨転移巢の TRAP) 染色

では、スニチニブ投与群で破骨細胞数があきらかに減少していた。

- 4) 分子標的治療が行われた転移性腎細胞癌症例について後方視的に解析を行った。治療前の腫瘍サイズと腫瘍縮小率は負の相関を認め(相関係数 $r = -0.441$, $P < 0.0001$)、PS 不良、Hb 低下、血清 LDH 上昇、高 Ca 血症および 1 年以内の腎細胞癌診断から初期全身治療までの期間や、腎摘除歴無しと脳転移が予後不良因子として抽出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【原著】

【英文】

- 1 Maita S, Yuasa T, Tsuchiya N, Mitobe M, Narita S, Horikawa Y, Hatake K, Fukui I, Kimura S, Maekawa T, Habuchi T. Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. *Int J Cancer* 2012;130:677-84.
- 2 Yuasa T, Tsuchiya N, Horikawa Y, Narita S, Inoue T, Urakami S, Yamamoto S, Yonese J, Takahashi S, Hatake K, Fukui I, Habuchi T. Clinical Efficacy and Prognostic Factors for Overall Survival in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Treated with Sunitinib. *BJU int.* (in press).
- 3 Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, Yonese J, Takahashi S, Hatake K, Fukui I.

- Treatment Outcome and Prognostic Factors of the Patients with Renal Cell Cancer Bone Metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 405-11.
- 4 Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, Yonese J, Nakano K, Kodaira M, Takahashi S, Hatake K, Inamura K, Ishikawa Y, Fukui I. Tumor Size is a Potential Predictor of the Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal Cell Cancer. *Urology* 2011; 77: 831-5.
 - 5 Sugawara S, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y, Takeuchi K. Identification of ALK fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer* (in press).
 - 6 Urakami S, Yonese J, Yamamoto S, Yuasa T, Kitsukawa S, Numao N, Kubo Y, Ito M, Sukegawa G, Yasuda Y, Ishikawa Y, Fukui I. Outcome of Antegrade Radical Prostatectomy with Intended Wide Resection in Prostate Cancer Patients with a Preoperative Serum PSA Level >100 ng/ml. *Urol Int.* 2011;87:175-81.
 - 7 Ito M, Saito K, Yasuda Y, Sukegawa G, Kubo Y, Numao N, Kitsukawa S, Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S, Yonese J, Fukui I. Prognostic Impact of C-reactive Protein for Determining Overall Survival of Patients With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Docetaxel. *Urology.* 2011;78:1131-5.
 - 8 Narita S, Tsuchiya N, Yuasa T, Maita S, Obara T, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Satoh S, Habuchi T. Outcome, clinical prognostic factors and genetic predictors of adverse reactions of intermittent combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin for castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2011 (in press).
 - 9 Saito M, Tsuchiya N, Maita S, Numakura K, Obara T, Tsuruta H, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Yuasa T, Satoh S, Habuchi T. What Is the Most Preferred Wound Site for Laparoscopic Donor Nephrectomy?: A Questionnaire Assessment. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 511-5.
 - 10 Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Uemura H, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. Overall Survival and Updated Results from a Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40: 1166-72.
 - 11 Kodaira M, Takahashi S, Takeuchi K, Yuasa T, Saotome T, Yonese J, Fukui I, Hatake K. Erythema multiforme induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma in Japanese patients. *Ann Oncol.* 2010; 21, 1563-5.
 - 12 Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, Huang M, Obara T, Narita S, Horikawa Y, Tsuruta H, Saito M, Satoh S, Ogawa O, Habuchi T. Clinical Significance of Polymorphism and Expression of Chromogranin A and Endothelin-1 in Prostate Cancer. *J Urol.* 2010; 184, 1182-8.
 - 13 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* 2010; 75, 1131-7.
 - 14 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; 40: 194-202.

- 15 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*. 2009; 125: 2836-43.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Yuasa T, Takahashi S, Hatake K, Yonese J, Fukui I. Biomarkers to Predict Response to Sunitinib Therapy and Prognosis in Metastatic Renal Cell Cancer. *Cancer Science*;102:1949-57.
- 21 Yuasa T, Fujii Y, Takahashi S, Fukui I, Yonese J. Molecular targeted therapies for patients with metastatic renal cell cancer. *Translational Med* (in press).
- 22 Numakura K, Tsuchiya N, Yuasa T, Saito M, Obara T, Tsuruta H, Narita S, Horikawa Y, Satoh S, Habuchi T. A case study of metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma effectively treated with sunitinib. *Int J Clin Oncol* 2011;16:577-80.
- 学会報告
【海外】
- 1 Wang W, Yuasa T, et al. The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression, and clinical significance. The 103rd Annual meeting of the American Urological Association. Chicago, 2009.
- 2 Narita N, Yuasa T, et al. A genetic polymorphism of the osteoprotegerin gene is associated with an increased risk of advanced prostate cancer. The 103rd Annual meeting of the American Urological Association. Chicago, 2009.
- 3 Maita S, Yuasa T, et al. Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. The 104th Annual Meeting of American Association of Urology. San Francisco, 2010.
- 4 Yuasa T, Maita S, et al. Relationship between bone mineral density and androgen-deprivation therapy in Japanese prostate cancer patients. The 104th Annual Meeting of American Association of Urology. San Francisco, 2010.
- 5 Yuasa T, Maita S, Tsuchiya N, Hatake K, Fukui I, Kimura S, Maekawa T, Habuchi T. Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. The 8th Asia Pacific Oncology Summit Tokyo, 2011.
- 6 Numakura K, Tsuchiya N, Yuasa T, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Hatakeyama S, Ohyama C, Inoue T, Mimata H, Saito H, Arai Y, Kanno T,

- Kamba T, Ogawa O, Habuchi T. Clinical Characteristics of Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma in Adult Japanese Patients. The 105th Annual Meeting of American Association of Urology. Washington DC, 2011.
- 7 Yasuda Y, Saito K, Sukegawa G, Ito M, Kubo Y, Yano A, Kitsukawa S, Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, Yonese J, Takahashi S, Fukui I. Prognostic Impact of Pretreatment C-Reactive Protein for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. The 105th Annual Meeting of American Association of Urology. Washington DC, 2011.
- 【国内】
- 8 湯浅健、米田真也、土谷順彦、羽瀧友則 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの効果 日本臨床腫瘍学会総会 名古屋 2009年
- 9 土谷順彦、成田伸太郎、熊澤光明、馬智勇、堀川洋平、鶴田大、齋藤満、湯浅健、佐藤滋、齋藤誠一、荒井陽一、小川修、羽瀧友則 骨転移を有する前立腺癌の予後における hGH、IGF、IL-6 ならびにその受容体遺伝子多型の関与 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 10 鶴田大、成田伸太郎、齋藤満、熊澤光明、堀川洋平、湯浅健、佐藤滋、土谷順彦、羽瀧友則膀胱癌における RANTES 多型の影響 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 11 熊澤光明、鶴田大、齋藤満、成田伸太郎、堀川洋平、湯浅健、土谷順彦、佐藤滋、羽瀧友則 ハイリスク前立腺癌に対するネオアジュバント内分化学療法を試み 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 12 成田伸太郎、鶴田大、齋藤満、熊澤光明、堀川洋平、湯浅健、佐藤滋、土谷順彦、羽瀧友則 ホルモン抵抗性前立腺癌に対する Docetaxel、Estramustine phosphate、Carboplatin 併用療法の治療成績 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 13 齋藤満、佐藤滋、三浦喜子、鶴田大、熊澤光明、成田伸太郎、堀川洋平、湯浅健、土谷順彦、羽瀧友則ドナー側因子から見た移植後早期腎機能発現遅延についての検討 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 14 佐藤滋、齋藤満、鶴田大、熊澤光明、成田伸太郎、堀川洋平、湯浅健、土谷順彦、三浦昌朋、加賀谷英彰、鈴木敏夫、羽瀧友則移植早期の高齢者レシピエントにおけるタクロリムス(TAC)、セルセプト(MMF)、プレドニゾロン(PDS)の薬物動態 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 15 湯浅健、米田真也、土谷順彦、馬智勇、鶴田大、齋藤満、成田伸太郎、熊澤光明、堀川洋平、佐藤滋、羽瀧友則 日本人前立腺癌患者における内分泌療法による骨密度変化 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 16 馬智勇、土谷順彦、湯浅健、成田伸太郎、堀川洋平、熊澤光明、鶴田大、齋藤満、河田真子、井上高光、佐藤滋、小川修、羽瀧友則 前立腺癌における chromogranin A ならびに endothelin-1 の臨床的意義 第 97 回日本泌尿器科学会総会、2009年4月、岡山
- 17 湯浅健、米田真也、土谷順彦、畠清彦、木村晋也、前川平、羽瀧友則 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの効果 第 13 回日本がん分子標的学会総会、2009年6月 徳島米田真也、湯浅健、土谷順彦、馬智勇、鶴田大、齋藤満、熊澤光明、成田伸太郎、堀川洋平、畠清彦、木村晋也、

- 前川平, 羽瀧友則 腎細胞癌骨転移に対するスニチニブの効果 (Sunitinib demonstrates growth inhibition in renal cell cancer bone metastases)(英語) 第 66 回日本癌学会学術総会, 2009 年 10 月, 横浜
- 18 湯浅健, 王尉, 米田真也, 土谷順彦, 成田伸太郎, 堀川洋平, 熊澤光明, 井上高光, 鶴田大, 齋藤満, 福井巖, 畠清彦, 羽瀧友則 前立腺癌における新規腫瘍抑制因子 Mel-18 機能的多様性、発現、臨床的意義(Novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression and clinical significance)(英語) 第 66 回日本癌学会学術総会, 2009 年 10 月, 横浜
- 19 土谷順彦, 湯浅健, 堀川洋平, 成田伸太郎, 熊澤光明, 鶴田大, 小原崇, 沼倉一幸, 米田真也, 佐藤滋, 羽瀧友則 秋田大学における進行性腎細胞癌に対する sunitinib の初期使用経験 第 47 回 日本癌治療学会総会, 2009 年 横浜
- 20 浦上慎司, 米瀬淳二, 山本真也, 湯浅健, 齋藤一隆, 吉川慎一, 須山太助, 久保雄一, 伊藤将也, 助川玄, 福井巖 転移性尿路上皮癌に対する GEP 療法 第 47 回 日本癌治療学会総会, 2009 年 横浜
- 21 湯浅健, 米田真也, 土谷順彦, 成田伸太郎, 馬智勇, 米瀬淳二, 福井巖, 羽瀧友則 日本人前立腺癌患者の内分泌療法と骨密度 第 47 回 日本癌治療学会総会, 2009 年 横浜
- 22 湯浅健、仲野兼司、高橋俊二, 畠清彦, 米瀬淳二, 福井巖 癌研有明病院における進行性腎細胞癌に対する分子標的治療の初期経験 第 8 回日本臨床腫瘍学会総会、2010 年 3 月、東京
- 23 湯浅健, 浦上慎司, 吉川慎一, 山本真也, 沼尾昇, 久保雄一, 伊藤将也, 仲野兼司, 公平誠, 高橋俊二, 畠清彦, 米瀬淳二, 福井巖 癌研有明病院における進行性腎細胞癌に対する分子標的治療の初期経験 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月、盛岡
- 24 高橋正幸, 藤元博行, 植村天受, 篠原信雄, 富田善彦, 庭川要, 湯浅健, 長谷川淑博, 麦谷莊一, 野々村祝夫, 三木恒治, 内藤誠二, 赤座英之 日本人腎細胞癌患者におけるスニチニブ単剤投与の全生存期間 第 II 相臨床試験(第 2 報) 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月、盛岡
- 25 堀川洋平, 土谷順彦, 小原崇, 沼倉一幸, 鶴田大, 齋藤満, 成田伸太郎, 湯浅健, 佐藤滋, 羽瀧友則 進行性腎細胞癌に対するスニチニブの腫瘍縮小効果と副作用との関連 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月、盛岡
- 26 沼尾昇, 山本真也, 安田庸輔, 助川玄, 伊藤将也, 久保雄一, 吉川慎一, 湯浅健, 浦上慎司, 米瀬淳二, 石川雄一, 福井巖 生検 Gleason score 8 以上の前立腺癌に対する前立腺全摘術の治療成績 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月、盛岡
- 27 米田真也, 湯浅健, 土谷順彦, 馬智勇, 鶴田大, 齋藤満, 熊澤光明, 成田伸太郎, 堀川洋平, 畠清彦, 木村晋也, 前川平, 羽瀧友則 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、2010 年 4 月、盛岡
- 28 伊藤将也, 齋藤一隆, 湯浅健, 安田庸輔, 助川玄, 久保雄一, 沼尾昇, 吉川慎一, 浦上慎司, 山本真也, 米瀬淳二, 福井巖 内分泌不応性前立腺癌に対するドセタキセル化学療法における予後因子の検討 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010 年 4 月、盛岡
- 29 米瀬淳二, 山本真也, 浦上慎司, 吉川慎一, 沼尾昇, 湯浅健, 福井巖 再燃前立腺癌の治療戦略 再燃前立腺癌の治療戦略 骨転移への対応 第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010