

201118008B

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

レトロウイルス技術と高集積がん組織アレイを利用した癌抗原同定と  
がんの早期診断治療への応用に関する研究

平成21-23年度 総合研究報告書

研究代表者 北村俊雄

平成24(2012)年5月

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

レトロウイルス技術と高集積がん組織アレイを利用した癌抗原同定と  
がんの早期診断治療への応用に関する研究

平成21-23年度 総合研究報告書

研究代表者 北村俊雄

平成24(2012)年5月

## 目次

I. 総合研究報告	
レトロウイルス技術と高集積がん組織アレイを利用した癌抗原同定と がんの早期診断治療への応用に関する研究	北村俊雄..... 1
II. 分担研究報告	
1. レトロウイルス技術と高集積がん組織アレイを利用した癌抗原同定と がんの早期診断治療への応用に関する研究	北村俊雄.....18
2. 多種がんの高集積アレイを用いた分子標的抗体薬候補の特異性検討、 および全身がんにおける横断的分布の観察と機能の評価に関する研究	福岡順也.....30
3. ユーイング肉腫における新規膜抗原・分泌蛋白の探索に関する研究	野阪哲哉.....39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....42
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	.....43



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
平成21-23年度総合研究報告書

レトロウイルス技術と高集積がん組織アレイを利用した癌抗原同定と  
がんの早期診断治療への応用に関する研究

研究代表者 東京大学医科学研究所 細胞療法分野  
教授 北村俊雄

### 研究要旨

本研究プロジェクトにおいて、1年目は主に難治疾患性の高い膵臓がんについて、2年目は前立腺がん、膵臓がん、胃がん、グリオブラストーマ、膀胱がん、そして3年目は腎臓がんと大腸がんを加え、さらに全がん種についての解析数を増やし、よりよいがん細胞マーカーを見つける事を目的とした。3年間の継続解析の結果、総計3804クローンの解析を行い、のべ963種類の遺伝子同定を行った。これらがん細胞マーカー候補分子の一部に対して抗体を作製した。

また、SST-REX法で得られるSSTクローン（ヒトがん細胞由来の膜蛋白質あるいは分泌蛋白質を一種類ずつ細胞膜上に発現しているマウス細胞）を利用することによって効率良くモノクローナル抗体を作製できることが確認され、さらには得られた抗体が抗腫瘍活性などの生理活性機能を有する事が確認された。つまり、膜蛋白質や分泌蛋白質といったターゲットを探索しそれと同時に免疫原となるSSTクローンを樹立できるSST-REX法、さらにはSSTクローンの特徴である、動物細胞由来の翻訳後修飾、マウス細胞(Ba/F3)表面へのヒト蛋白質の発現などから、native proteinを認識し、生理活性を持つモノクローナル抗体を効率よく作製できるのである。

また、組織に特異的に発現を認める蛋白質、あるいはがん診断に適した抗体を探索する目的で、分担研究者である研究分担者福岡らが作製した高集積がん組織アレイによる、正常組織、がん組織における発現プロファイリングを行った。

これらの研究を通じて、がん種特異的な染色パターンを示し、担がんモデルマウスにおける動物試験においてがん細胞増殖抑制効果を有する抗体を2種樹立することができた。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、がん疾患を対象とした抗体を用いた治療、診断を目指している。  
in vitroでの培養細胞系での機能試験、あ

るいは担がんモデルマウス等を用いた in vivo試験により治療効果を評価する。

平成23年度は、開発したモノクローナル抗体の薬効機能を評価した。また、平成

22年度までの結果で、取得したモノクローナル抗体が固定標本である高集積がん組織アレイでは使用できないことが多く、平成22年度は免疫法に工夫をしてモノクローナル抗体を再度作製したが、平成23年度はこれらの抗体の高集積がん組織アレイでの解析も併せて行なった。

## B. 研究方法

研究代表者の北村は、SST-REX法を利用して各種癌抗原に対するモノクローナル抗体を網羅的に作製し、これらの抗体の染色特異性、がん細胞株に対する増殖抑制効果を調べる。

分担研究者の福岡は患者がん細胞高集積アレイを作製し、上記のモノクローナル抗体の各種癌に対する染色性と予後との関連を解析する。

<シグナルシーケンストラップ法 SST-REX を利用した網羅的モノクローナル抗体作製法>

本研究では、研究代表者らが開発した高効率かつ正確なシグナルシーケンストラップ法 SST-REX を利用して、がん特異的抗原を同定し、モノクローナル抗体を網羅的に作成する。特定のがん細胞からシグナルシーケンストラップ用のライブラリーを作成し SST-REX 法でスクリーニングを行うと、マウス pro-B 細胞株 Ba/F3 にヒトがん細胞由来の膜蛋白質あるいは分泌蛋白質がサイトカインレセプターMPL との融合蛋白質として一種類ずつ発現する細胞カタログが得られる。SST-REX 法では、IL-3 依存性 Ba/F3 細胞の自律増殖能獲得を指標としてライブラリーをスクリーニングする。

実験の原理は、シグナルシーケンスを有する分泌蛋白質あるいは膜蛋白質が恒常的活性型サイトカインレセプターMPL と融合して Ba/F3 表面に発現された場合は細胞の自律増殖が誘導されることである。自律増殖能を獲得した細胞に挿入されている cDNA は PCR で容易に回収できる。シグナルシーケンスを持たない蛋白質が恒常的活性型 MPL と融合しても細胞の自律増殖は誘導できない。

<サンプリングと組織アレイ作成>

富山大学附属病院の病理アーカイブより 1150 症例が収集され、組織アレイ用アーカイブとして整理されているが、これに加え、96 症例の脳腫瘍を集積、食道癌、子宮頸部癌、皮膚癌、頭頸部がんなどの扁平上皮癌 350 例を収集した。これらから径 0.6mm コアの組織片を抜き出し、アレイブロックへ移植し、組織アレイブロックを作成した。テープトランスファー法にて 4 $\mu$  厚の切片を薄切し、HE 染色および免疫染色を行った。

<モノクローナル抗体の *in vitro* 細胞増殖抑制活性の検定>

取得したモノクローナル抗体の各種がん細胞株に対する増殖抑制公開を評価するため、培養系に抗体を添加しがん細胞株の増殖に対する影響を WST 法で調べた。がん細胞株は、各がん種について下記の細胞株を選択した。

脳腫瘍細胞：U251、U87MG、T98G

すい臓がん細胞：BxPC3、AsPC1

胃がん細胞：MKN1

スキルス胃がん細胞：GCIY

前立腺がん細胞：PC3、Du145

膀胱がん細胞：T24

各細胞株を 3000 個/well になるように、96well マイクロプレートに播種後、1 晩培養し細胞の接着を確認した。培養液に抗体の培養上清を添加し、抗体添加後 3 日間培養した後、培養液をアスピレーターで除去し、WST-1 試薬入りの培地に培地交換した。5% CO<sub>2</sub>/37°C インキュベーターで 4 時間培養し、吸光度 A450nm を測定した。3 日間培地のみで培養したウェルを陰性コントロールとして使用し、吸光度を 100% として抗体添加ウェルならびに陽性コントロール添加ウェルの吸光度の割合を計算した。

#### <モノクローナル抗体の *in vivo* 細胞増殖抑制活性の検定>

上記試験で活性を認めたモノクローナル抗体について、担がんモデルマウスによる動物試験を行なった。SCID マウスを購入後 1 週間、環境馴化のため飼育した。その後各細胞株をマウス頸背部皮下に接種し、約 5mm 角の腫瘍形成を認めるまで 3~4 週間飼育した。5mm 角の腫瘍を確認し、ネガティブコントロール、ポジティブコントロール、抗体治療群の各群の均等性を保つため、群分けを行った。

ネガティブコントロールとして生理食塩水、ポジティブコントロールとして抗がん剤 (Taxotere) を使用し、抗体を 10mg/kg の投与量で 1 週間に 1 回ずつ 3 週間 (合計 3 回) 投与し、治療した。

投与開始を 0 週として計算し、ノギスでの短径、長径測定による体積変化を測定し、最終治療の 1 週間後に剖検した。

#### <再度作製した抗体の高集積がん組織アレイでの検定>

本プロジェクトによって作製したモノクローナル抗体は生細胞を免疫源としているために高率に機能抗体が含まれているという利点がある一方で、固定した標本を染色しにくいという欠点がある。そこで昨年度、固定した細胞を免疫源として再度作製したモノクローナル抗体および各ドメイン毎に発現して免疫を行なって作製したモノクローナル抗体が分担研究者の福岡が作製した高集積がん組織アレイに使用可能かを検定した。

#### <がん遺伝子の発現クローニングとその解析>

本年度は各種がん細胞から作成した発現型ライブラリーから機能性発現クローニング法によってオンコジーンとしてホメオボックス分子 RHOXF2 を同定し、高集積がんマイクロアレイを利用して発現、予後との相関などを調べた。

## C. 研究成果

### 1. 各種がん細胞株のシグナルシークエンストラップ法(SST-REX 法)の実施

平成 21-23 年度で膵臓がん、前立腺がん、グリオーマ、胃がん、膀胱がん、腎臓がん、大腸がんなど、7 種類のがん種について、細胞株 22 種のシグナルシークエンストラップを行い、3804 クロウンを解析した。その結果、それぞれの細胞株に発現する膜蛋白質・分泌蛋白質として、合計 963 種類の同定を行った。下記にがん種ごとの内訳並びに Table1 で一覧表を示す。

前立腺ガンについて、Du145、PC3、

LNCap の 3 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、518 クローンを得て、145 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

膵臓がんについては、AsPC1、BxPC3、Capan1 の 3 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、602 クローンを得て、106 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

グリオーマについては、T98G、U251、U87MG の 3 種類の cDNA ライブラリーを

腎臓がんについては、Caki1、KMRM-M1、KMRC2 の 3 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、620 クローンを得て、130 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

大腸がんについては、HCT116、DLD1、SW480、WiDr の 4 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、508 クローンを得て、154 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

ガン種	細胞種	解析クローン数	遺伝子数
前立腺ガン	Du145, PC3, LNCap	518	145
膵臓ガン	AsPC1, BxPC3, Capan1	602	106
グリオーマ	T98G, U251, U87MG	442	99
胃ガン	MKN1, GCIY, KATOIII	532	114
膀胱ガン	T24, UM-UC-3, 5637	582	215
腎臓ガン	Caki1, KMRM-M1, KMRC2	620	130
大腸ガン	HCT116, DLD1, SW480, WiDr	508	154
合計		3804	963

Table1. 各がん種における SST-REX 法の解析クローンおよび同定遺伝子数

作製、解析を行い、442 クローンを得て、99 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

胃ガンについては、GCIY、MKN1、KATOIII の 3 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、532 クローンを得て、114 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

膀胱がんでは、T24、UMUC3、5637 の 3 種類の cDNA ライブラリーを作製、解析を行い、582 クローンを得て、215 種類の膜蛋白質・分泌蛋白質の遺伝子発現リストを作成した。

## 2. がん細胞由来膜蛋白質あるいは分泌蛋白質に対するモノクローナル抗体作製

本研究プロジェクトの特徴は、マウス細胞がヒト癌細胞由来の膜蛋白質あるいは分泌蛋白質を一種類ずつ細胞表面に発現している SST クローンを免疫原として簡便にマウスモノクローナル抗体を作製する点である。上記の SST クローンを細胞免疫法を用いてマウスへ免疫し、マウスミエローマ細胞と PEG 法を用いて細胞融合を行い、抗体産生ハイブリドーマクローンを得た。得られた抗体の特異性確認は、抗原とした SST クローンに反応し、非免疫現発現のコント

ロール細胞(Mock クローン)には反応しない事を指標に、フローサイトメトリー法にて解析を行った。

前立腺がんに対して 21 遺伝子(75 クローン)、膵臓がんに対して 12 遺伝子(34 クローン)、グリオーマに対して 7 遺伝子(14 クローン)、胃がんに対して 7 遺伝子(17 クローン)の特異的モノクローナル抗体を得た。

Table2 作製したモノクローナル抗体一

ガン種	抗体数	抗体作製遺伝子数
前立腺ガン	75	21
膵臓ガン	34	12
グリオーマ	14	7
胃ガン	17	7
合計	140	47

覧

### 3. 樹立したモノクローナル抗体の Characterization

各がん由来膜蛋白質および分泌蛋白質に対して作製したモノクローナル抗体 47 種類について、native protein への反応性などについて、フローサイトメトリー法、細胞染色法、ELISA 法などで確認し、細胞株を用いた *in vitro* の機能解析として、予備的な *characterization* を行った。そのうち前立腺がん細胞株に対して、4 種類、膵臓がん細胞株に対して 5 種類、グリオーマに対して 8 種類、胃がんに対して 9 種類の抗体は、各がん細胞株の増殖を抑制する事が明らかとなった。それぞれの抗体については、SCID マウス(重度免疫不全マウス)にヒトガン細胞を移植・定着させた担がんモデルマウスを作製し、*in vivo* における抗腫瘍効果について検討を行った。その結果、3

種類の抗体で *in vivo* における抗腫瘍効果を発揮する事が明らかとなった。

Table3 抗体の Characterization

がん種	<i>in vitro</i> 活性	<i>in vivo</i> 活性
前立腺がん	4	2
すい臓がん	5	0
脳腫瘍	8	1
胃がん	9	0

### D. 考察

SST-REX 法における膜蛋白質・分泌蛋白質の同定ならびにターゲット検索、SST クローン免疫法によるモノクローナル抗体作製は、一定の成果を得る事ができたと考えている。SST-REX 法の実施は、ハイスループットな解析が可能であり、本プロジェクト期間で 3800 クローン以上を解析し、1000 種類近い遺伝子を同定した。また、モノクローナル抗体開発では、既存法に比べての効率化が認められ、*in vitro*、*in vivo* でがんの増殖抑制活性を有する抗体を開発した。さらに、パラフィン切片染色用の抗体作製などにも応用できることが明らかとなった。

SST-REX 法における膜蛋白質・分泌蛋白質の同定および、モノクローナル抗体の開発との連動は、高い効果を有する事を、*in vitro*、*in vivo* 機能試験のレベルで裏付ける結果となった。また、いくつかの抗体で統計有意に抗がん作用を認めたことは、機能抗体創出技術として優位なテクノロジーと考えられる。また、いずれのモデルも Taxotere に見られる体重減少のような副作用が見られなかった。このことから、抗体医薬品に期待される、副作用の少ない特異的な治療薬としての可能性を裏付けるものとなった。



## E. 結論

我々は SST-REX を様々ながん細胞株から樹立したライブラリーで行い、効率良く SST クローン（がん細胞由来膜蛋白質あるいは分泌蛋白質とヒトサイトカインレセプターMPLの細胞内、膜貫通ドメインの融合蛋白質を発現している Ba/F3 細胞）を樹立した。これらの SST クローンのうち一部をマウスに免疫することにより、効率良くモノクローナル抗体を作製することができた。作製した抗体の一部は、がん細胞の増殖を *in vitro*, *in vivo* で抑制する機能を有しており、がんの治療用抗体シーズとして期待の持てる成果を得た。

これまでの検討の結果から、SST-REX 法を利用したターゲット探索と SST クローンを用いたモノクローナル抗体作製では、単に作製効率が良いというだけでなく、機能を有する抗体の取得にも有効な手段である事が示唆された。

今後は、本結果に満足することなく、より多くのがんマーカー候補分子に対するモノクローナル抗体を樹立することによって、がんの早期診断法の開発およびがん治療の分子標的となりうる分子の同定を目指すと共に、本プロジェクトの成果を臨床現場に活かせるよう、臨床応用へ向けた研究を継続したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文

1. Kawashima, T., Bao, Y.C., Minoshima, Y., Nomura, Y., Hatori, T., Hori, T.,

Fukagawa, T., Takahashi, N., Nosaka, T., Inoue, M., Sato, T., Kukimoto-Niino, M., Shirouzu, M., Yokoyama, S., and Kitamura, T. (2009) A Rac GTPase activating protein MgcRacGAP is an NLS-containing nuclear chaperone in the activation of STAT transcription factors. **Mol Cell Biol.**, 29:1796-1813.

2. Shibata, F., Goto-Koshino, Y., Morikawa, Y., Komori, T., Ito, M., Fukuchi, Y., Hauchins, JP., Tsang, M., Kitamura, T., and Nakajima, H. (2009) Roundabout 4 is expressed on hematopoietic stem cells and potentially involved in the niche-mediated regulation of the side population phenotype. **Stem cells** 27:183-190.
3. Islam, S.M., Shinmyo, Y., Okafuji, T., Su, Y., Naser, I.B., Ahmed, G., Zhang, S., Chen, S., Ohta, K., Kiyonari, H., Abe, T., Tanaka, S., Nishinakamura, R., Terashima, T., Kitamura, T., and Tanaka, H. (2009) Draxin, a novel repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. **Science** 323:388-393.
4. Komeno, Y., Kitaura, J. and Kitamura, T. (2009) Molecular bases of myelodysplastic syndromes: Lessons from animal models. **J Cell. Physiol.** 219:529-534.
5. Watanabe-Okochi, N., Oki, T., Komeno, Y., Kato, N., Yuji, K., Ono, R., Harada, Y., Harada, H., Hayashi, Y., Nakajima, H., Nosaka, T., Kitaura, J., and Kitamura, T. (2009) Possible involvement of RasGRP4 in leukemogenesis. **Int J. Hematology** 89: 470-481.

6. Izawa, K., Kitaura, J., Yamanishi, Y., Matsuoka, T., Kaitani, A., Sugiuchi, M., Takahashi, M., Maehara, A., Enomoto, Y., Oki, T., Takai, T. and Kitamura, T. (2009) Activating and inhibitory signals from an inhibitory receptor LMIR3/CLM-1: LMIR3 augments LPS response through association with FcRg in mast cells. **J. Immunol.** 183:925-936.
7. Doki, N., Kawashima, T., Nomura, Y., Tsuchiya, A., Oneyama, C., Akagi, T., Nojima, Y. and Kitamura, T. (2009) A Rac GTPase activating protein MgcRacGAP is constitutively phosphorylated on serine 387 in the v-Src-transformed NIH3T3 cells. **Cancer Science**, 100:1675-1679.
8. Miyazaki, K., Yamasaki, N., Oda, H., Kuwata, T., Kanno, Y., Miyazaki, M., Komeno, Y., Kitaura, J., Honda, Z., Warming, S., Jenkins, N.A., Copeland, N.G., Kitamura, T., Nakamura, T., and Honda, H. (2009) Enhanced expression of p210BCR/ABL and aberrant expression of Zfp423/ZNF423 induce blast crisis of chronic myelogenous leukemia. **Blood** 113:4702-4710.
9. Nakajima, H., Ito, M., Morikawa, Y., Komori, T., Fukuchi, Y., Shibata, F., Okamoto, S., and Kitamura, T. (2009) Wnt modulators, SFRP-1 and SFRP-2 are expressed in osteoblasts and differentially regulate hematopoietic stem cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 390:65-70.
10. Oki, T., Eto, K., Izawa, K., Yamanishi, Y., Inagaki, N., Frampton, J., Kitamura, T., and Kitaura, J. (2009) Evidence that integrin alpha 2b beta 3-dependent interaction of mast cells with fibrinogen exacerbates chronic inflammation. **J. Biol. Chem.** 284:31463-31472.
11. Ono, R., Kumagai, H., Nakajima, H., Hishiya, A., Taki, T., Horikawa, K., Takatsu, K., Satoh, T., Hayashi, Y., Kitamura, T., and Nosaka T. (2009) Mixed-lineage-leukemia (MLL) fusion protein collaborates with Ras to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. **Leukemia** 23:2197-2209.
12. Wada, T., Kikuchi, J., Nishimura, N., Shimizu, R., Kitamura, T., and Furukawa, Y. (2009) Expression levels of histone deacetylases determine the hematopoietic progenitors. **J. Biol. Chem.** 284:20673-30683.
13. Kubagawa, H., Oka, S., Kubagawa, Y., Torii, I., Takayama, E., Kang, D.W., Gartland, G.L., Bertoli, L.F., Mori, H., Kitamura, T., Ohno, H., and Wang, J-Y. (2009) Identity of the elusive IgM Fc receptor (FcμR) in humans. **J. Exp. Med.** 206:2773-2793.
14. Jin G, Matsushita H, Asai S, Tsukamoto H, Ono R, Nosaka T, Yahata T, Takahashi S, and Miyachi H. (2009) FLT3-ITD induces ara-C resistance in myeloid leukemic cells through the repression of the ENT1 expression. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 390: 1001-1006.
15. Yoshizawa A, Fukuoka J, Shimizu S, Shilo K, Franks TJ, Hewitt SM, Fujii

- T, Cordon-Cardo C, Jen J, Travis WD. Overexpression of phospho-eIF4E is associated with survival through AKT pathway in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 16(1): 240-8, 2009.
16. Kadota M, Sato M, Duncan B, Oshima A, Yang HH, Diaz-Meyer N, Gere S, Kageyama S, Fukuoka J, Nagata T, Tsukada K, Dunn BK, Wakefield LM, Lee MP. Identification of novel gene amplifications in breast cancer and coexistence of gene amplification with an activating mutation of PIK3CA. *Cancer Res.* 69(18): 7357-65, 2009.
  17. Tsuna M, Kageyama S, Fukuoka J, Kitano H, Doki Y, Tezuka H, Yasuda H. Significance of S100A4 as a prognostic marker of lung squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 29(7): 2547-54, 2009.
  18. Ozbudak IH, Shilo K, Tavora F, Rassaei N, Chu WS, Fukuoka J, Jen J, Travis WD, and Franks TJ. : Glucose transporter-1 in pulmonary neuroendocrine carcinomas: expression and survival analysis. *Mod Pathol.* 22(5): 633-8, 2009.
  19. Shibuya K, Fukuoka J, Fujii T, Shimoda T, Shimizu T, Sakai H, and Tsukada K. Increase in ouabain-sensitive K(+)-ATPase activity in hepatocellular carcinoma by overexpression of Na(+),K(+)-ATPase alpha3-isoform. *Eur J Pharmacol.* 638(1-3) 42-6, 2009.
  20. Lordier, L., Chang, Y., Jalil, A., Aurade, F., Garçon, L., Lécluse, Y., Larbret, F., Kawashima, T., Kitamura, T., Larghero, J., Debili, N. and Vainchenker, W. (2010) Aurora B is dispensable for megakaryocyte polyploidization, but contributes to the endomitotic process. **Blood** 116:3245-3255.
  21. Nakajima, H., Ito, M., Smookler, D.S., Shibata, F., Fukuchi, Y., Morikawa, Y., Ikeda, Y., Arai, F., Suda, T., Khokha, R. and Kitamura, T. (2010) TIMP-3 recruits quiescent hematopoietic stem cells into active cell cycle and expands multipotent progenitor pool. **Blood** 116:4474-4482.
  22. Enomoto, Y., Yamanishi, Y., Izawa, K., Kaitani, A., Takahashi, M., Maehara, A., Oki, T., Kajikawa, M., Takai, T., Kitamura, T., and Kitaura, J. (2010) Characterization of leukocyte mono-Ig receptor 7 (LMIR7)/CLM3 as an activating receptor: Its similarities to and differences from LMIR4/CLM5. **J. Biol. Chem.** 285: 35274-35283.
  23. Minobe, K., Ono, R., Matsumine, A., Shibata-Minoshima, F., Izawa, K., Oki, T., Kitaura, J., Iino, T., Iwamoto, S., Hori, H., Komada, Y., Uchida, A., Hayashi, Y., Kitamura, T. and Nosaka, T. (2010) Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. (2010) **Int. J. of Oncol.** 37:569-581.

24. Yamanishi, Y., Kitaura, J., Izawa, K., Kaitani, A., Komeno, Y., Nakamura, M., Yamazaki, S., Enomoto, Y., Oki, T., Akiba, H., Komori, T., Morikawa, Y., Kiyonari, H., Takai, T., Okumura, K., and Kitamura, T. (2010) TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b and LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury. **J. Exp. Med.** 207:1501-1511.
25. Ikeya, M., Fukushima, K., Kawada, M., Onishi, S., Furuta, Y., Yonehara, S., Kitamura, T., Nosaka, T., and Sasai, Y. (2010) Cv2, functioning as a pro-BMP factor via twisted gastrulation, is required for early development of nephron precursors. **Dev. Biol.** 337:405-414.
26. Nakahara, F., Sakata-Yanagimoto, M., Komeno, Y., Kato, N., Uchida, T., Haraguchi, K., Kumano, K., Harada, Y., Harada, H., Kitaura, J., Ogawa, S., Kurokawa, M., \*Kitamura, T., and \*Chiba, S. (2010) Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. **Blood** 115: 2872-2881.
27. Komeno, Y., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Kato, N., Oki, T., Nakahara, F., Harada, Y., Harada, H., Shinkura, R., Nagaoka, H., Hayashi, Y., Honjo, T., and Kitamura, T. (2010) AID-induced T-lymphoma or B-leukemia/lymphoma in a mouse BMT model. **Leukemia** 24:1018-1024.
28. Kitano H, Kageyama S, Hewitt S.M, Hayashi R, Doki Y, Ozaki Y, Fujino S, Takikita M, Kubo H, Fukuoka J, Podoplanin in Cancerous Stroma Induces Lymphangiogenesis and Predicts Lymphatic Spread and Patient Survival. **Arch Pathol Lab Med.** 134:1520-7, 2010.
29. 中村さやか, 河岸由紀男, 加藤慎平, 辻博, 高川清, 福岡順也. (2010) 無治療で長期生存した Lambert-Eaton 症候群合併肺小細胞癌の 1 例 日呼吸会誌, 48(12),918-922,2010.
30. 古賀孝臣, 福岡順也 (2010) 【プロテオミクス-病理との関わり】病理組織標本に展開可能なプロテオーム 解析新技術組織アレイ研究の現状と展望 病理と臨床 28:481-489.
31. Yoshimi, Y., Goyama, S., Watanabe-Okochi, N., Yoshiki, Y., Nannya, Y., Nitta, E., Arai, S., Sato, T., Shimabe, M., Nakagawa, M., Imai, Y., Kitamura, T. and Kurokawa, M. (2011) Evf1 represses PTEN expression by interacting with polycomb complexes and activates PI3K/AKT/mTOR signaling. **Blood** 117:3617-3628.
32. Kato, N., Kitaura, J., Doki, N., Komeno, Y., Watanabe-Okochi N., Togami, K., Nakahara, F., Oki, T., Enomoto, Y., Fukuchi, Y., Nakajima, H., Harada, Y., Harada, H., and Kitamura, T. (2011) Two types of C/EBPα mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models. **Blood** 117:221-233.
33. Zhang C, Elkahloun AG, Robertson M, Gills JJ, Tsurutani J, Shih JH,

- Fukuoka J, Hollander MC, Harris CC, Travis WD, Jen J, and Dennis PA. (2011) Loss of cytoplasmic CDK1 predicts poor survival in human lung cancer and confers chemotherapeutic resistance. *PLoS One*. 6(8):1-15, 20.
34. Kubo A, Koh Y, Kawaguchi T, Isa S, Okamoto I, Fukuoka J, Kusunoki Y, Kitaichi M, Takada M, and Nakagawa M. (2011) Malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma treated by gefitinib. *Internal Medicine*. 50(7):745-748.
35. 岡澤成祐, 河岸由紀男, 猪又峰彦, 山田 徹, 三輪敏郎, 林 龍二, 松井祥子, 菓子井達彦, 土岐善紀, 長田啓史, 福岡順也, 戸邊一之 (2011) 肺過誤腫を合併した若年発症肺癌の1例 日呼吸会誌 2011 49(5):349-354.
36. Nishimizu T, Minemura M, Kajiura S, Tokimitsu Y, Itaya Y, Yamawaki H, Kawai K, Tajiri K, Nakayama Y, Hosokawa A, Takahara T, Yasumura S, Shimizu S, Fukuoka J, Ishizawa S, Sawasaki T, Yanagisawa A, and Sugiyama T. (2011) A case of pancreatic acinar cell carcinoma with a giant liver metastasis successfully treated with combination of gemcitabine and peroral s-1 癌と化学療法, 38(2): 309-312.
37. Komori, K., Doi, A., Nosaka, T., Furuta, H., Akamizu, T., Kitamura, T., Senba, E., and Morikawa, Y. Regulation of AMP-activated protein kinase signaling by AFF4, a member of the AF4 (ALL1-fused gene from chromosome 4) family of transcription factors, in hypothalamic neurons. *J. Biol. Chem.* in press.
38. Doki, N., Kitaura, J., Inoue, D., Kato, N., Kagiya, Y., Uchida, T., Togami, K., Isobe, M., Ito, S., Maehara, A., Izawa, K., Oki, T., Harada, Y., Nakahara, F., Harada, H., and Kitamura, T. (2012) Fyn is not essential for Bcr-Abl-induced leukemogenesis in mouse bone marrow transplantation models. *Int. J. Hematol.* 95:167-175.
39. Oki, T., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Nishimura, K., Maehara, A., Uchida, T., Komeno, Y., Nakahara, F., Harada, Y., Sonoki, T., Harada, H., and Kitamura, T. (2012) Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. *Leukemia* in press.
40. Tran, P.T., Bendapudi, P.K., Lin, H.J., Choi, P., Koh, S., Chen, J., Horng, G., Hughs, N.P., Schwartz, L.H., Miller, J.H., Kawashima, T., Kitamura, T., Paik, D., and Felsher, D.W. (2012) Survival and death signals can predict tumor response to therapy after oncogene inactivation. *Science Translational Medicine*, in press.
41. Nakamura, M., Kitaura, J., Enomoto, Y., Lu, Y., Nishimura, K., Isobe, M., Ozaki, K., Komeno, Y., Nakahara, F., Oki, T., Kume, H., Homma, Y., and Kitamura, T. (2012) TSC-22 is a negative-feedback regulator of Ras/Raf signaling: Implications for tumorigenesis. *Cancer*



- Science** 103:26-33.
42. Suzuki, K., Ono, R., Ohishi, K., Masuya, M., Kataoka, I., Liu, B., Nakamori, Y., Ino, K., Monma, F., Hamada, H., Kitamura, T., Katayama, N., and Nosaka, T. (2012) IKAROS isoform 6 enhances BCR-ABL-mediated proliferation of human CD34+ hematopoietic cells on stromal cells. **Int J Oncology** 40:53-62.
  43. Shibata-Minoshima, F., Oki, T., Doki, N., Nakahara, F., Kageyama, S., Kitaura, J., Fukuoka, J. and Kitamura, T. (2012) Identification of RHOXF2 (PEPP2) as a cancer-promoting gene by expression cloning. **Int J Oncology** 40:93-98.
  44. Kawamura, S., Sato, I., Wada, T., Yamaguchi, K., Li, Y., Li, D., Zhao, X., Ueno, S., Aoki, H., Tochigi, T., Kuwahara, M., Kitamura, T., Takahashi, K., Moriya, S., and Miyagi, T. (2012) Plasma membrane-associated sialidase (NEU3) regulates progression of prostate cancer to androgen-independent growth through modulation of androgen receptor signaling. **Cell Death and Differentiation** 19:170-179.
  45. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. and Napsin A, (2012) A new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. **Arch Pathol Lab Med.** 136(2):163-171.
  46. Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. **Arch Pathol Lab Med.** 136(2):155-62, 2012
  47. Kanazawa Y, Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Tachino H, Watanabe Y, Tomizawa G, Kawabe H, Shojaku H, Seto H, Otani K, Fukuoka J. An essential dose of cisplatin for super-selective intra-arterial infusion concomitant with radiotherapy in patients with maxillary squamous cell carcinoma. **Eur Arch Oto-phino-l.** 10.1007/s00405-011-1857-70 2011
  48. Fukuoka J, Hofer MD, Hori T, Tanaka T, Ishizawa S, Nomoto K, Saito M, Uemura T, Chirieac LR Spiral Array. A New High-Throughput Technology Covers Tissue Heterogeneity. **Arch Pathol Lab Med.** in press
  49. Farris, AB III, Demicco EG, Le LP, Finberg KE, Miller J, Mandal R, Fukuoka J, Cohen C, Gaissert HA, Zukerberg LR, Lauwers GY, Iafrate. AJ, Mino-Kenudson, M. Clinicopathologic and Molecular Profiles of Microsatellite Unstable Barrett Esophagus-associated. **Am J**

- Surg Pathol in press
50. E G Demicco, A B Farris, Y Baba, B A-Etang, K Bergethon1, Mandal, D Daives, J Fukuoka, M Shimizu, D D-Santagata, S Ogino, A J Iafrate, H A Gaissert, and MM-Kenudson. The Dichotomy in Carcinogenesis of the Distal Esophagus and Esophagogastric Junction: Intestinal-Type vs. Cardiac-Type Mucosa-Associated Adenocarcinoma. Modern Pathology, in press.
  51. Nagata T, Shimada Y, Sekine S, Hori R, Matsui K, Okumura T, Sawada S, Fukuoka J, Tsukada K. Prognostic significance of NANOG and KLF4 for breast cancer. Breast Cancer. DOI.10.1007 /s12282-012-0357-y, 2012

## 2. 学会発表

1. 吉見昭秀、渡辺-大河内直子、合山進、南谷泰仁、仁田英里子、荒井俊也、佐藤智彦、島辺宗健、中川正宏、今井陽一、北村俊雄、黒川峰夫（2009年10月京都） EVI1 Downregulates PTEN Transcription and Activates AKT/mTOR Through Interaction with Polycomb Group. 第71回日本血液学会学術集会、口演
2. 中島秀明、森川吉博、小森忠介、福地由美、柴田文、岡本真一郎、北村俊雄（2009年10月京都） Wnt modulators, SFRP-1 and SFRP-2 differentially regulate hematopoietic stem cells. 第71回日本血液学会学術集会、口演
3. 土岐典子、川島敏行、殿塚行雄、箕嶋幸範、北村俊雄（2009年10月京都） Constitutive phosphorylation of a RacGAP is involved in v-Src-induced transformation of NIH3T3 cells. 第71回日本血液学会学術集会、口演
4. 小埜良一、榊屋正浩、宮田恵里、中島秀明、上迫努、伊藤守、鈴木圭、片山直之、北村俊雄、野阪哲哉（2009年10月京都） MLL-ENL 融合遺伝子は造血幹細胞のみを標的として形質転換を生じる. 第71回日本血液学会学術集会、口演
5. 加藤菜穂子、米野由希子、渡辺直子、中原史雄、土岐典子、原田浩徳、原田結花、北浦次郎、北村俊雄（2009年10月京都） Analysis of C/EBPA mutations in AML, MDS by a mouse BMT model. 第71回日本血液学会学術集会、口演
6. 中原史雄、北浦次郎、坂田-柳本麻美子、米野由希子、加藤菜穂子、黒川峰夫、千葉滋、北村俊雄（2009年10月京都） Hes1 confers self-renewal capability on committed progenitors and induces CML BC-like disease. 第71回日本血液学会学術集会、口演
7. 中原史雄、坂田-柳本麻美子、米野由紀子、加藤菜穂子、黒川峰夫、千葉滋、北村俊雄（2009年10月横浜） Hes1 による骨髓前駆細胞への自己複製能付与と、慢性骨髓性白血病における急性転化の誘導. 第68回日本癌学会学術総会、口演
8. 小埜良一、榊屋正浩、宮田恵里、中島秀明、上迫努、伊藤守、鈴木圭、片山直之、北村俊雄、野阪哲哉（2009年10月横浜） MLL-ENL 融合遺伝子による形質転換は造血幹細胞のみを標的として生じ

- る。第68回日本癌学会学術総会、口演
9. 土岐典子、川島敏行、小根山千歳、赤城剛、北村俊雄 (2009年10月横浜) MgcRacGAPの恒常的リン酸化はv-SrcによるNIH3T3細胞のtransformに關与する。第68回日本癌学会学術総会、ポスター
  10. 吉見昭秀、渡辺-大河内直子、合山進、南谷泰仁、仁田英里子、荒井俊也、佐藤智彦、島辺宗健、中川正宏、今井陽一、北村俊雄、黒川峰夫 (2009年10月横浜) EVI1はポリコーム群を介してPTENの転写を抑制しAKT/mTORシグナルを活性化する。第68回日本癌学会学術総会、口演
  11. 山西吉典、北浦次郎、伊沢久未、貝谷綾子、榎本豊、沖俊彦、秋葉久弥、高井俊行、北村俊雄 (2009年12月大阪) LMIR5のリガンドとしてTIM1およびTIM4を同定した。第39回日本免疫学会総会・学術集会、口演
  12. 伊沢久未、北浦次郎、山西吉典、沖俊彦、高井俊行、北村俊雄 (2009年12月大阪) LMIR3ノックアウトマウスの解析; LMIR3欠損はマウス腹膜炎モデルにおける致死率を改善する。第39回日本免疫学会総会・学術集会、口演
  13. 沖俊彦、北浦次郎、山西吉典、北村俊雄 (2009年12月大阪) マスト細胞上のインテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3と慢性炎症。第39回日本免疫学会総会・学術集会、口演
  14. 高橋まり子、北浦次郎、山西吉典、伊沢久未、榎本豊、貝谷綾子、沖俊彦、高井俊行、北村俊雄 (2009年12月大阪) ヒトLMIR/CD300ファミリー分子の解析: CD300CはFcR $\gamma$ と会合して活性化シグナルを伝達する。第39回日本免疫学会総会・学術集会、口演
  15. 貝谷綾子、北浦次郎、山西吉典、伊沢久未、沖俊彦、高井俊行、北村俊雄 (2009年12月大阪) LMIR8/CLM-6はpDCマーカーである。第39回日本免疫学会総会・学術集会、口演
  16. 榎本豊、北浦次郎、山西吉典、伊沢久未、沖俊彦、高井俊行、北村俊雄 (2009年12月大阪) 活性化レセプターLMIR7とLMIR4の比較解析: FcR $\gamma$ との会合から得られた知見。第39回日本免疫学会総会・学術集会、ポスター
  17. 前原明絵、伊沢久未、山西吉典、貝谷綾子、高橋まり子、榎本豊、沖俊彦、高井俊行、北浦次郎、北村俊雄 (2009年12月大阪) An activating and inhibitory signal from an inhibitory receptor LMIR3/CLM-1: LMIR3 augments LPS response through association with FcR $\gamma$  in mast cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、ポスター
  18. Ono R, Masuya M, Miyata E, Nakajima H, Kamisako T, Ito M, Suzuki K, Katayama N, Kitamura T, Nosaka T. (2009年10月1日横浜) Malignant transformation by *MLL-ENL* fusion gene arises selectively from long-term hematopoietic stem cells. 第68回日本癌学会学術総会。
  19. 小埜良一、榎屋正浩、宮田恵里、中島秀明、上迫努、伊藤守、鈴木圭、片山直之、北村俊雄、野阪哲哉. (2009年10月24日京都) *MLL-ENL*融合遺伝子は造血幹細胞のみを標的として形質転換を生じる。第71回日

- 本血液学会学術集会.
20. 北川敬之、坂口直、仁儀明納、西村廣明、伊奈田宏康、駒田洋、鶴留雅人、野阪哲哉、保富康宏、河野光雄。(2009年10月26日 東京) パラインフルエンザ2型ウイルスベクターを用いたアトピー性疾患に対する遺伝子免疫療法. 第57回日本ウイルス学会学術集会.
21. 西尾真智子、大塚順平、鶴留雅人、野阪哲哉。(2009年10月27日 東京) ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス (hPIV2) P 蛋白質上の核移行シグナル (NLS) と核外移行シグナル (NES) の同定. 第57回日本ウイルス学会学術集会.
22. Kitamura, T. "Learning from mouse BMT models for MDS and MPD" MDS/MPD シンポジウム 招待講演 ヒューストン 2009年4月
23. Kitamura, T. "Lessons from mouse BMT models for leukemia, MDS and MPD" 日米血液腫瘍ワークショップ 招待講演 ハワイ島 2009年3月
24. Yamanishi, Y., Kitaura, J., Izawa, K., and Kitamura, T. 「TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury」第14回国際免疫学会議 ワークショップ 2010年8月神戸
25. Enomoto, Y., Kitaura, J., Yamanishi, Y., Izawa, K., Takai, Y., and Kitamura, T. 「Comparative analysis of leukocyte mono-Ig-like receptor 7 (LMIR7)/CLM-3 with LMIR4/CLM-5 as an activating receptor: lessons from association with FcRg.」第14回国際免疫学会議 ワークショップ 2010年8月神戸
26. Kitamura, T., Nakahara, F., Kato, N., Watanabe-Okochi, N., Komeno, Y., Doki, N., Togami, K., Uchida, T., Kagiya, Y., Inoue, D., Enomoto, Y., Oki, T., Harada, H., and Kitaura, J. Molecular Basis for AML, MDS and MPN 第39回国際実験血液学会招待講演 2010年9月16日メルボルン
27. 榎本豊、北浦次郎、園木孝志、中熊秀喜、北村俊雄「A functional analysis of microRNA aberrantly expressed in leukemic cells」第16回日本遺伝子治療学会学術集会 ポスター 2010年7月栃木
28. 榎本豊、北浦次郎、西村耕太郎、北村俊雄「Development of new pMXs-based retrovirus vectors expressing shRNA」第16回日本遺伝子治療学会学術集会 ポスター 2010年7月 栃木
29. 榎本豊、島貫栄弥、畠山金太、谷脇雅史、麻生範雄、中熊秀喜、北村俊雄、園木孝志「MiR125 induces hematological malignancies in vivo」第72回日本血液学会学術集会 プレナリー 2010年9月 横浜
30. 中村真樹、北村俊雄「TSC-22 の発現は Ras/MAPK の活性化により上昇する」第69回日本癌学会学術総会 ポスター 2010年9月22日~24日 大阪
31. 福岡順也。「Inter-observer agreement -Lung Cancer と IIPs-.」 Shiga Chest Disease Conference, 2010, 7, 滋賀.

32. 福岡順也. 「NSCLC の治療を考慮した病理診断の標準化について.」 NSCLC Treatment Forum, 2010, 9, 福岡
33. 福岡順也. 「肺がん治療における病理組織診断の重要性と標準化について.」 第69回日本癌学会学術総会ランチョンセミナー, 2010, 9, 大阪
34. 北村俊雄 Lessons from mouse models for myelodysplastic syndromes/overt leukemia and chronic myelogenous leukemia in blast crisis: Insertional mutagenesis induced Evi-1 expression but not Hes1 expression 日本学術振興会 二国間交流事業セミナー (2011年7月14日 九州大学 百年講堂)
35. 北村俊雄 Animal models for AML, MDS and MPN 日本遺伝子治療学会教育講演 (2011年7月14日 九州大学 百年講堂)
36. Oki, T., Watanabe-Okouchi, N., Nishimura, N., Komeno, Y., Nakahara, F., Kitaura, J., and Kitamura, T. “The Roles of RasGRPs in Hematological Malignancies” 40th Annual Scientific Meeting of International Society of Experimental Hematology (2011年8月25日28日 Westin Bavshore Hotel, Vancouver, Canada)
37. 北村俊雄 Two types of C/EBPa mutations collaborate in inducing leukemia in a mouse BMT model. 第25回 IACRLRD (2011年9月15-17日 東京大学本郷キャンパス)
38. 北村俊雄 Molecular basis of leukemia,MPN and MDS 第70回日本癌学会学術総会 (2011年10月3-5日名古屋国際会議場)
39. 中原史雄、北村俊雄 Molecular mechanisms of blast crisis in chronic myelogenous leukemia 第70回日本癌学会学術総会 (2011年10月3-5日名古屋国際会議場)
40. 北村俊雄 Mouse models for MDS/overt leukemia and CML-BC 第73回 日本血液学会学術集会 (2011年10月14-16日 名古屋国際会議場)
41. 伊沢久未、北浦次郎、山西吉典、沖俊彦、奥村康、北村俊雄 LMIR3 ノックアウトマウスにおけるアレルギー反応の亢進 日本免疫学会 (2011年11月29日 幕張メッセ)
42. 福岡順也. 「肺がんの組織分類と一致率および治療への影響」 臨床細胞学会広島県支部会 2010, 11, 広島
43. 福岡順也. 「肺癌の個別化医療と組織型診断」第26回京滋肺癌研究会 2011, 02, 京都
44. Demicco E G, Farris A B, Iafrate A J, Gaissert H A, Fukuoka J, Cohen C, Zukerberg L R, Lauwers G Y, Mino-Kenudson M. Microsatellite Unstable Barrett's Esophagus-Associated Adenocarcinomas Are Rare, but Clinicopathologically Similar to the Colonic Counterpart. 99th USCAP Annual Meeting, 2010, 3, 20-26, Washington DC, USA.
45. Demicco E G, Farris A B, AgborEang



- B, Fukuoka J, Daives D, Snimizu M, Gaissert H A, Mino-Kenudson M. Validation of Topographic-Anatomic Subclassification for Adenocarcinoma of the GE Junction(GEJ). 99th USCAP Annual Meeting, 2010, 3, 20-26, Washington DC, USA.
46. Tominaga S, Ohsawa R, Tanaka T, Shimizu S, Hori T, Fukuoka J. Spiral Tissue Microarray Covers Tissue Heterogeneity of NSCLC. 99th USCAP Annual Meeting, 2010, 3, 20-26, Washington DC, USA.
47. Osawa S, Shimada Y, Sekine S, Sawada S, Kashima S, Fukuoka J, Okumura T, Tsukada K. Prognostic significance of Aquaporin(AQP) expression in gastric and colorectal cancer. AACR Annual Meeting, 2010, 4, 17-21, Washington DC, USA.
48. Shimada Y, Okumura T, Osawa S, Sekine S, Moriyama M, Sawada S, Nagata T, Takahashi H, Fukuoka J, Takano Y, Fukumoto M, Tsukada K. Micro RNA profiling of gastric cancer patients from formalin-fixed paraffin-embedded (FPE) samples. AACR Annual Meeting, 2010, 4, 17-21,
49. Kubo A, Koh Y, Hori T, Isa S, Fukuoka J, Kawaguchi T, Ando M, Okamoto I, Kitaichi M, Takada M, PHAME Study Group. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and phase II study of gefitinib in patients with malignant pleural effusion from non-small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting, 2010, 6, 4-8, Chicago, Illinois, USA.
50. Fukuoka J, Hori T. Application of Spiral Array® technique for the core needle biopsy from breast cancer patients. CAP, 2010, 9, 26-28, Chicago, Illinois, USA.
51. Whithaus K, Fukuoka J, Jagirdar J. Evaluation of Napsin A, CK 5/6, p63, and TTF-1 in Adenocarcinoma (ACA) vs. Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Lung. 100th USCAP Annual meeting, Mar 1-3, 2011, San Antonio, USA
52. Fukuoka J, Sano H, Tanaka T. Central vs. Peripheral Squamous Cell Carcinoma. Are they really different morphologically?. Pulmonary Pathology Society, Biennial Meeting, 2011, 8, 18-20, New York City, USA
53. Fukuoka J, Hori T. Ki-67 is a strong prognostic marker for NSCLC when tissue heterogeneity is considered. 101th USCAP Annual meeting, Mar 19-21, 2011, Vancouver, Canada
54. Sano H, Tanaka T, Saito M, Otani K, Hori T, Nunomura S, Fukuoka J. Difference of morphology and molecular expression between central and peripheral squamous cell carcinoma 101th USCAP Annual meeting, Mar 19-21, 2011, Vancouver, Canada
55. Arora K, Zhang W, Fukuoka J, Kitano H, Jagirdar J. Detection of EGFR mutations in lung adenocarcinoma by immunohistochemistry using mutant

specific antibodies: Are we there yet?  
101th USCAP Annual meeting, Mar  
19-21, 2011, Vancouver, Canada

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし