

新たなパラダイムに基づく悪性腫瘍の 個別化診断・治療法の研究基盤構築

平成 24 年度～平成 28 年度
『私立大学戦略的研究基盤形成支援事業』

研究成果報告書概要

平成 29 年 3 月

学校法人名 : 学校法人 昭和大学

大学名 : 昭和大学

研究組織名 : 腫瘍分子生物学研究所

研究代表者 : 片桐 敬

(名誉学長)

昭和大学 戦略的研究基盤形成事業終了にあたって

腫瘍分子生物学研究所を中心とした昭和大学のハイテクリサーチセンター整備事業として、平成9年度から平成13年度「細胞増殖・分化制御の分子メカニズムに基づくがんの診断と治療法の開発」（代表者：黒木 登志夫教授）、平成14年度から平成18年度「シグナル伝達とゲノム解析による三大疾患（がん、心疾患、脳卒中）の病因解析と治療法開発」（代表者：野瀬 清教授）、平成19年度より平成23年度戦略的研究基盤形成事業「悪性腫瘍の分子的理解に基づく個別化診断・治療法の基盤構築」（代表者：片桐 敬）の課題で、医学部、歯学部、薬学部に属する複数の研究者が参加して活発に研究を行ってきた。これらの研究基盤の上に、平成24年度より平成28年度の5ヶ年に渡り、今回の戦略的研究基盤形成事業「新たなパラダイムに基づく悪性腫瘍の個別化診断・治療法の研究基盤構築」をテーマに研究を続けてきた。

研究は次の3本のプロジェクトに従って進められ、腫瘍分子生物学研究所をはじめ本学の代表的な研究者が参加した。

- (1) 新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索
- (2) がん個別化学療法を目指した抗がん剤感受性、耐性の分子機構の解析
- (3) 個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発

本邦においてがんが死亡原因の1位を占めるようになって久しいが、その治療法は分子標的治療薬の登場により近年長足の進歩を遂げ、化学療法による長期生存例も認められるようになってきている。本事業の研究期間は、標準的ながんの治療法として認知された分子標的治療の選択肢が飛躍的に増え、更にごん医療のひとつの転換点と考えられる免疫チェックポイント阻害剤が驚くべき成果を上げてきた時期と一致する。本研究に携わった臨床系、基礎系の研究者にとっては、これらの成果を目の当たりにしながら研究を推進することができ、非常に時宜を得たテーマであったと思われる。本報告書に見るように、本事業においてはがんの細胞生物学的な特性について様々な方向から分子機序を解析し、個別化治療に向けた新規分子標的、腫瘍マーカーの開発について5年間に相当の研究成果を上げることができた。これらの成果を臨床につなげるためには多くの課題が残されているが、今回の研究組織をもとに、医療系総合大学としての本学の特性を生かした研究連携をさらに充実させ、これらの研究が発展することに期待したい。

「昭和大学 戦略的研究基盤形成事業」の終了にあたり、このような機会を与えていただいた文部科学省、私学事業団ならびに学校法人昭和大学 小口 勝司理事長に改めて感謝の意を表すものである。

平成29年3月

昭和大学 戦略的研究基盤形成事業 代表

片桐 敬 (名誉学長)

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

平成 24 年度～平成 28 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

1 学校法人名 昭和大学 2 大学名 昭和大学

3 研究組織名 腫瘍分子生物学研究所

4 プロジェクト所在地 東京都品川区旗の台1-5-8

5 研究プロジェクト名 新たなパラダイムに基づく悪性腫瘍の個別化診断・治療法の研究基盤構築

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
片桐 敬		名誉学長

8 プロジェクト参加研究者数 7 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
柴沼質子	腫瘍分子生物学研究所・教授(兼担、薬学部・腫瘍分子細胞学教室)	1. 新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索 ミトコンドリア呼吸不全を基礎とする細胞悪性化形質誘導機構の解明と臨床応用の可能性	ミトコンドリア呼吸鎖の遺伝子における突然変異の探索と、がん悪性度との関連
宮崎 章	医学部・生化学教室・教授	細胞接着斑分子を標的としたがん治療戦略の構築	がん組織間質における Hic5 の発現と、がん発生に対する生理活性の分子機構解析
大森 亨	腫瘍分子生物学研究所・准教授(兼担、医学部・内科学・呼吸器・アレルギー内科学分野)	2. がん個別化学療法を目指した抗がん剤感受性、耐性の分子機構の解析 ヒト上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)の耐性機構およびその克服法の開発	非小細胞肺がんの抗がん剤耐性・転移の分子機構解析と耐性克服法の開発
中村清吾	医学部・外科学・乳腺外科分野・教授	乳がんの個別化医療を目指して—特に治療抵抗性乳がんの分子的理解—	Triple negative 乳がん と BRCA 蛋白質の関連性に関する解析と薬剤耐性因子の探索
佐々木康綱	医学部・内科学・腫瘍内科学分野・教授(兼担、腫瘍分子生物学研究所・所長代行)	3. 個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発 非小細胞肺がん患者に対する EGFR-TKI エルロチニブおよびゲフィチニブによる間質性肺炎と薬物動態	EGFR-TKI 誘導間質性肺炎と薬物動態・薬物輸送担体 ABCG2 遺伝子多型解析
代田 達夫	歯学部・口腔外科学・顎顔面口腔外科学部門・教授	口腔がんにおけるメチル化遺伝子、miRNA を用いた腫瘍マーカーによる早期診断法の開発	口腔がん組織メチル化遺伝子、miRNA の網羅的解析
大滝博和	医学部・解剖学・顕微解剖学・講師	培養ヒトグリオーマ細胞における PACAP および PACAP 受容体の発現と幹細胞マーカーとの相関性	グリオーマ細胞における PACAP、PACAP 受容体発現と機能解析
(共同研究機関等)			

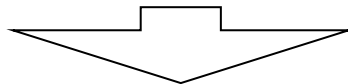
法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	学長(研究所長代行)	片桐 敬	研究代表者・研究の統括

(変更の時期:平成 25 年 7 月 28 日 退職による所属・職名の変更)



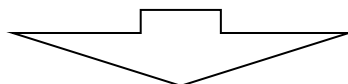
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
学長(研究所長代行)	名誉学長	片桐 敬	研究代表者・研究の統括

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
口腔がんにおけるメチル化遺伝子、miRNAを用いた腫瘍マーカーによる早期診断法の開発	口腔制御外科学・教授	新谷 悟	口腔がん組織メチル化遺伝子、miRNA の網羅的解析

(変更の時期:平成 25 年 12 月 31 日 退職による変更)



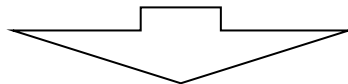
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	歯学部・口腔外科学・顎顔面外科学部門・教授	代田 達夫	口腔がん組織メチル化遺伝子、miRNA の網羅的解析

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
培養ヒトグリオーマ細胞における PACAP および PACAP 受容体の発現と幹細胞マーカー尾の相関性	腫瘍分子生物学研究所・教授(兼担、医学部・第一解剖学)	塩田清二	グリオーマ細胞における PACAP、PACAP 受容体発現と機能解析

(変更の時期:平成 27 年 3 月 31 日 退職による変更)



新

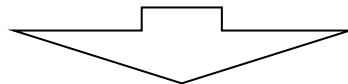
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	医学部・解剖学講座・顕微解剖学・講師	大滝博和	グリオーマ細胞における PACAP、PACAP 受容体発現と機能解析

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Met増幅EGFR-TKI獲得耐性における2次治療としての新規治療戦略の確立	医学部・内科学講座・呼吸器アレルギー内科学部門	廣瀬 敬	新規EGFR阻害剤耐性機構の解析と耐性克服法の開発

(変更の時期:平成 24 年 7 月 1 日 診療体制の改変により変更)



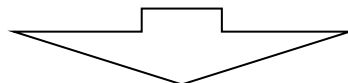
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	医学部・内科学・腫瘍内科学分野・教授(兼担、腫瘍分子生物学研究所・所長代行)	佐々木康綱	EGFR-TKI 誘導間質性肺炎と薬物動態・薬物輸送担体 ABCG2 遺伝子多型解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	消化器内科学教室・講師	小西和夫	DNA メチル化解析を用いた大腸発癌過程の解明

(変更の時期:平成 24 年 7 月 1 日 診療体制の改変により変更)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	医学部・内科学・腫瘍内科学分野・教授(兼担、腫瘍分子生物学研究所・所長代行)	佐々木康綱	EGFR-TKI 誘導間質性肺炎と薬物動態・薬物輸送担体 ABCG2 遺伝子多型解析

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

【目的】がんの heterogeneity という性質から、単一の増殖シグナルを標的とする分子標的治療の限界が明らかとなり、がんの個性を多角的にとらえた医療技術の開発が求められている。患者個人に対する最適医療を実施するためには、がん細胞の個性を判定し、エビデンスに基づいた治療を行う必要がある。最近の分子生物学的技術の進歩により、がん細胞の迅速な個性判別が可能になり、がんの進化に応じた precision medicine を目指した医療が進められているが、これにはがんの生物学的特性に関する情報の更なる蓄積が必要である。本研究では、治療抵抗性の肺がん、乳がん、さらに個別化が遅れている肝臓がん、大腸がん、口腔がん、脳腫瘍などの悪性腫瘍を対象とし、臨床材料と培養細胞を用いた分子生物学的解析を通じて、がんの診療に資する診断・治療技術の開発を目的とする。

【意義】本研究では、新しい切り口でがんの生物学的特性を捉え、これを用いた新たな治療標的を開発するため肝臓がん・大腸がん・脳腫瘍をモデルとした新規分子機構を解明する。また、肺がん・乳がんにおける抗がん剤耐性・有害事象に関する分子生物学的・薬理的解析を行い、これらの成果を治療技術向上へ発展させることに重点を置く。さらに、これまで分子の実態の解析が十分に進んでいない口腔がんに焦点を当て、早期診断に資する腫瘍マーカーの探索を行う。これらの知見から診断法・治療法を開発を行おうとするものであり、がんの治療・予防に新たな対策方法を与えることが期待される。

【計画】本プロジェクトでは1. 新規がん標的分子の検出、2. 抗がん剤耐性の分子機構解析と克服法の開発、3. 個別化診断・有害事象予測における腫瘍マーカーの開発を行い、これらの知見の上に、診断・治療戦略を構築する。新規がん標的分子の探索では柴沼、宮崎が、それぞれがん組織におけるミトコンドリア DNA の遺伝子変異、がん間質の接着斑分子に焦点を当て、その生物学的意義について解析する。大森、中村は、それぞれ肺がん、乳がんを対象に抗がん剤分子機構の解析を行い、がんの分子生物学的個性に基づいた耐性克服法の開発を目指す。個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発では、佐々木は EGFR-TKI による間質性肺炎と薬物動態・薬物輸送担体遺伝子多型との相関について解析する。代田は、口腔がんの DNA メチル化、miRNA の網羅的解析を行い早期診断に有用なバイオマーカーを探索する。さらに、大滝は神経細胞の分化における下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) の機能に焦点を当て、脳腫瘍悪性度との相関について解析する。

(2) 研究組織

研究代表者 片桐は、プロジェクト全体の進捗状況を把握するとともに、統括を行った。研究班は医学部2、歯学部1の臨床系3教室、医学部2、薬学部1、研究所の基礎系4教室で構成した(本学大学病院臨床組織の改編により悪性腫瘍の内科的治療が腫瘍内科学教室に集約されたため、分担予定2教室が腫瘍内科学教室に変更となった)。研究内容では柴沼、宮崎は1. **新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索**、大森、中村は2. **がん個別化学療法を目指した抗がん剤感受性、耐性の分子機構の解析**、佐々木、代田、大滝は3. **個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発**の分野について研究を行った。さらに、それぞれの研究者に数名の賛助研究者(計30名)および大学院生(約20名)が属し、本研究組織を構成した。本研究班では研究会議および研究報告書の提出を行い、各研究分担者の連携を図った。各部署の研究者が他の研究室で実験を行うことで、実験手技の共有および研究技術の向上を図り、円滑に実施された。また DNA 組み替え実験、動物実験については各共同実験室担当者と綿密に連絡を取り、研究を遂行した。

(3) 研究施設・設備等

それぞれの研究者は各教室に研究遂行に不足のない研究施設を有している。柴沼、塩田、大森の研究室は本学1号館にそれぞれ230 m²以上の、足立、中村、岡井、友安、井廻の研究室は6号館にそれぞれ75 m²以上の、新谷は本学付属歯科病院に75 m²以上の研究室を有しており、各研究室で5から10名の研究者が使用した。LC-MS (稼働時間 約80時間), FACScan (稼働時間 約80時間), 次世代 DNA

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

sequencer, (稼働時間 約 200 時間)、共焦点顕微鏡、real time PCR 等の器機については、本学共同研究室並びに各部署の器機を共同で使用した。本学共同研究室臨床検体の採取については昭和大学付属病院、歯科病院において行った。アイソトープ使用、遺伝子操作、実験動物操作に関しては、RI 実験室、臨床系共同研究室、DNA 組み換え実験室、および動物実験室の各共同実験室が使用した。

(4) 研究成果の概要

1. 新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索

ミトコンドリア呼吸不全を基礎とする細胞悪性化形質誘導機構の解明と臨床応用の可能性

薬学部分子腫瘍細胞学教室 柴沼 質子

殆どのヒトがん細胞でミトコンドリア DNA (mtDNA) に変異が見つかるが、mtDNA が核 DNA に比べて変異原に対して脆弱であるためとされ、様々な変異原存在下でミトコンドリアは容易に DNA に傷害を受けて機能障害に陥る。柴沼らは、DNA 傷害を生じるような酸化ストレス下に細胞において、実際、ミトコンドリアの機能(呼吸鎖)が低下することを観察した(業績 *Free Radical Res.* 45: 672-680 (2011))。変異の多くは mtDNA の転写と複製の制御領域である D-loop におこり、mtDNA のコピー数と転写の低下を招くことで、最終的にはミトコンドリアの機能低下を引き起こす。しかし、この変異が多くのがんで維持され、ホモプラスミーの状態にまでなることから、D-loop 領域の変異とがん化との関わりを具体的に解明することを目的として研究を行った。D-loop の変異により mtDNA の複製/転写が抑制されることから、*¹ミトコンドリアを欠落させた条件下で上皮細胞の形質変化を観察した。その結果、悪性化形質として[上皮-間充織転換 (EMT)]様の変化が引き起こされることが明らかとなった(業績 *Cancer Sci.*, 103:1803-1810 (2012))。これは、mtDNA の複製/転写阻害が、悪性化形質誘導の積極的要因となることを強く示唆するものである。一方、ミトコンドリアによる呼吸鎖機能の不全下では通常細胞の増殖は顕著に抑えられることから、mtDNA に変異を生じた細胞ががん化するに当たっては、悪性化形質を獲得する一方で、この増殖抑制を克服しなければならない。*² のことから、呼吸鎖不全による増殖抑制に関するメカニズムについて解析し、この抑制が E2F 転写因子による転写制御ネットワークを標的とするものであることを明らかとした(業績 *Cancer Sci.*, 107: 963-971 (2016))。具体的には、呼吸鎖不全下では E2F の転写機能が低下し、その結果、下流の転写標的である一連の細胞周期制御因子の発現が低下することで、増殖が抑制されると考えられた。次いで、肝臓がん細胞を用いてこの増殖抑制機構に対する克服メカニズムを解析した。その結果、転写調節因子 high mobility group A2 (HMGA2) と Forkhead box M1 (FOX M1) という細胞周期制御転写複合体 DREAM の構成因子が、呼吸鎖機能が低下しているがん細胞内で高発現していること、これら遺伝子機能を抑制するとがん細胞内で E2F 転写ネットワーク機能が呼吸鎖不全下のように低下し、がん細胞は老化形質の誘導とも増殖が阻害されることが明らかとなった。肝臓がん患者より得られた 40 検体の腫瘍組織を用いた検討においても、半数以上の症例で正常部と比較してミトコンドリア機能が低下しているとともに、HMGA2 の発現が検出され、それら間には正の相関が認められた。以上の結果から、実際の生体内のがん化過程でも、呼吸鎖機能の不全を背景とする場合、多くの例で HMGA2 の発現上昇を伴うことが示された。以上の結果は、HMGA2、或いは FOX M1 の高発現が、呼吸鎖不全による E2F 機能低下を克服、もしくは代償するのに必須であり、その発現を抑制することができれば、がん細胞に老化様形質を誘導し、その増殖を不可逆的に抑制できることを示している。今後、HMGA2、FOX M1 の詳細な機能を明らかすると共に、がん細胞内で HMGA2 と FOX M1 の発現を上方制御しているシグナルを同定し、そのシグナルを遮断することでがん細胞の増殖を阻止できるかどうか検討する予定である。それらの成果を基に、ミトコンドリア機能不全を背景とする腫瘍を対象とした新規個別化がん治療戦略の構築を目指したい。

細胞接着斑分子を標的としたがん治療戦略の構築

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

医学部生化学教室 宮崎 章

癌組織の約半分は間質細胞から成る。すなわち癌細胞の形質は細胞外微小環境制御を受けており、間質細胞および細胞外マトリクス (extracellular matrix : ECM) の重要性が認識されている。^{*1}ECM と細胞間の相互作用に重要な役割を果たしているのが、インテグリンを軸として形成される細胞接着斑 (focal adhesion: 接着斑) 装置である。宮崎らは細胞接着斑構成分子の一つである Hic-5 (hydrogen peroxide-inducible clone-5) に着目し、発癌への関与および役割について解析を行った。

大腸癌患者由来組織を用い非癌部および癌部間での Hic-5 発現量を検討したところ、癌部で Hic-5 の顕著な発現上昇が認められた。そこで Hic-5 高発現細胞を同定するためヒト大腸腺癌 9 例を用いて Hic-5 の組織免疫染色を行ったところ、Hic-5 は全ての症例で癌間質線維芽細胞 (CAF: Cancer associated fibroblast) に発現しており、特に癌化上皮細胞と隣接している CAF で Hic-5 の高発現が確認された。次に Hic-5 の発癌過程への積極的な関与の有無を明らかにするため、Hic-5 欠損マウスを用いて Azoxymethane 投与によるマウス大腸癌発癌頻度を検討した。その結果、Hic-5 欠損マウスで発癌頻度の顕著な抑制が観察された。次に、Hic-5 欠損マウスで観察された発癌抑制メカニズムを解析するため、大腸癌患者非癌部から分離培養した線維芽細胞をヒト大腸癌細胞株 Caco-2 の培養上清で刺激したところ Hic-5 の発現が誘導された。そこで大腸癌細胞から放出されることが知られる複数のサイトカインを用いて同様の実験を行ったところ、TGF- β 刺激で線維芽細胞内の Hic-5 発現量増加が認められた。TGF- β は癌間質の ECM リモデリングに深く関与することから、Hic-5 過剰発現系を用いてコラーゲンや MMPs などの発現解析を行ったところ、I 型コラーゲンとエラスチンの架橋を行う lysyl oxidase (LOX) の発現が Hic-5 により発現誘導されることを見出した。正常部位の間質に比べて癌間質はその硬度を増すと共に、ECM は癌細胞と並行に線状集積する。癌細胞生存に有利な線状集積した硬い ECM を形成するためには ECM 分子間の架橋が重要でありそれを担うのが LOX である。このことから、癌細胞が周囲の間質細胞に向けて放出した TGF- β に応答して CAF 内の Hic-5 発現が上昇し、それにより LOX 発現が誘導される癌細胞の分裂増殖に有利な ECM 環境、強いては癌ニッチが形成されるのではないかと想定される。現在 siHic-5 を用いてヒト CAFs の Hic-5 発現抑制による癌間質線維芽細胞形質のさらなる変化について、LC/MS を用いた網羅的解析、同時に細胞外環境リモデリングの観点から ECM 産生量および MMPs 活性変化も詳細な検討を加えている。

またこの間、並行して解析を行ってきた肝線維化と肝細胞がん発症への Hic-5 の関与が明らかとなった。肝線維化、殊に肝硬変は肝細胞癌発症と深く関わっている。肝臓での筋線維芽細胞の主な供給源は肝臓星状細胞 (HSCs : Hepatic stellate cells) であると考えられており、我々はヒト線維化肝の組織解析および肝線維化モデルマウスを用いた解析より、^{*2}Hic-5 は活性型 HSCs で線維化の進行に伴い発現が上昇することや、野生型マウスと比較して Hic-5 欠損マウスでは顕著に肝線維化が抑制されることを報告した。そのメカニズムとして、通常 Hic-5 は TGF- β による HSCs の活性化に伴った Smad7 の抑制を介して、コラーゲン I の発現を誘導することが明らかとなっている。

本研究における細胞接着斑分子 Hic-5 を介した細胞外微小環境制御シグナルの解析結果から、大腸癌治療の新規治療標的分子として Hic-5 が提唱できたと考える。現在 Hic-5 機能阻害シード化合物の探索を目的として、タンパク構造の X 線結晶構造解析に着手しており、本研究は大腸癌治療への展開を図る新規創薬ターゲットを発掘する重要な意義を持つ研究となった。

2. がん個別化学療法を目指した抗がん剤感受性、耐性の分子機構の解析

ヒト上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) の耐性機構およびその克服法の開発

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

肺がんはがん死で最も多い原因であり、このうち約 60%の患者では診断時に転移を伴う進行期であることが知られる。このような進行期肺がん症例は化学療法の適応となるが、治療時に有効であった症例も全例が抗がん剤耐性となり再発する。このことから、がん細胞の耐性や転移に関する分子機構を解析することは、がんの治療成績を向上させるうえで極めて重要である。我々は、非小細胞肺がんを対象として、特にヒト上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)の耐性機構解析およびその克服法の研究を行っている。本研究課題「新たなパラダイムに基づく悪性腫瘍の個別化診断・治療法の研究基盤構築」においては、(1)がんの耐性に関与する TGF- β 1 誘導上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)に及ぼす Syndecan-4(SDC-4)の影響とその分子機構解析、(2)afatinib に対する耐性非小細胞肺がんにおける耐性機序の解析、(3)afatinib、抗インスリン様受容体リガンド抗体の併用による EGFR-TKI 耐性克服法の開発について研究を行った。この他、平成 27 年 11 月より東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンターと共同で、小細胞肺癌患者の末梢血より循環腫瘍細胞(CTC)を回収し、これらの分子レベルの解析により治療効果の発現や小細胞肺癌の生物学的特性に関する検討を実施している(昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会承認番号:227 号、東京大学医科学研究所倫理審査委員会承認番号:27-43-1030)。

1. がん組織において上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)は、がん細胞が腫瘍組織を離れ転移をきたす過程、また抗がん剤に対する高度耐性の形質であるがん幹細胞への変換に関与することが報告されている。Syndecan(SDC)は、細胞膜表面に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカン群で、4 種(SDC1-4)が知られている。この中で SDC-4 は、integrin を介した接着装置に高濃度で存在し、接着シグナル、actin stress fiber の構築に関与することで、細胞の形態調節ならびに細胞移動に関与している。SDC-4 は肝細胞がん、悪性中皮腫で高発現することが報告されているが、EMT に対する役割はこれまで明らかとなっていない。ヒト非小細胞肺がん(NSCLC)株 A549 を用いて TGF- β の刺激による EMT 誘導を行ったところ、他の EMT マーカーの変化(E-cadherin 低下、vimentin、Snail、Slug 上昇)とともに SDC-4 も増加することが明らかとなった。SDC-4 siRNA を用いて knockdown を行ったところ、TGF- β 刺激による vimentin、Snail の上昇が抑えられ、細胞の移動度、浸潤性が有意に低下した。一方、SDC-4 の knockdown は、Slug の発現には影響を与えず、また細胞の形態、actin stress fiber の構造は変化しなかった。以上の観察から、*¹SDC-4 は Snail 誘導シグナルの上流に存在し、TGF- β 刺激により SDC-4 発現が上昇することで Snail の発現が増加し、結果として細胞の移動度、浸潤性を亢進させる。一方、Slug は SDC-4 を介するシグナルと独立して TGF- β 刺激により発現上昇をきたし、Snail と協調的に actin stress fiber の構築することで EMT を誘導することが明らかとなった。今後、肺がん患者の臨床検体を用いた検討を行うことで、SDC-4 発現と予後、薬剤感受性、転移の頻度との相関について解析を進めたい。

2. 上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)に対する耐性化は NSCLC 治療の上で大きな障壁となっている。可逆的 EGFR-TKI(gefitinib, erlotinib)の耐性については、EGFR の 2 次突然変異(T790M)が約 50%を占め、そのほか MET、IGF-1R 等のバイパスシグナルの亢進、小細胞肺がんへの細胞形質の変化等の分子機構が明らかにされている。第 2 世代の afatinib は、汎 EGFR family 受容体に対する不可逆的 EGFR-TKI としての特徴を有し、活性化突然変異 EGFR を発現する NSCLC に対する治療薬として臨床応用されているが、本薬剤に対する耐性機序については十分に明らかにされていない。大森らは、活性化突然変異 EGFR を発現し EGFR-TKI に高感受性のヒト NSCLC 細胞株 PC-9 を用いて、親株に比して afatinib に 1000 倍以上耐性となった獲得耐性株 3 株(PC-9AFR1、PC-9AFR2、PC-9AFR3)を樹立し、それぞれの耐性機序について解析を行った。PC-9AFR1、PC-9AFR2 では活性化 EGFR 突然変異アレルが減少し、代わりに野生型 EGFR の発現が亢進した。一方、PC-9AFR3 では T790M EGFR 突然変異が認められ、3 世代 EGFR-TKI (osimertinib、rociletinib)に対する感受性が認められたことから、2 次突然変異が afatinib 耐性に寄与していることが明らかとなった。PC-9AFR1 では野生型 KRAS の遺伝子増幅及

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

び、バイパスシグナルとしてリン酸化 IGF-1R の発現増加を認めた。本細胞株では、1) IGF-1R 阻害剤 (OSI906) と MEK 阻害剤 (selumetinib) の併用により AKT, ERK のリン酸化が低下し apoptosis が誘導される。2) 薬剤非接触条件での培養した細胞株において、耐性度の低下に伴って KRAS 発現も低下することから、野生型 KRAS の遺伝子増幅、IGF-1R 活性化が協調的に afatinib 耐性に寄与していると考えられた。PC-9AFR2 ではリン酸化 IGF-1R の活性化を認め、IGF-1R が耐性に寄与することが明らかとなったが、興味深いことに、IGF-1R リガンド結合蛋白質 IGF1R3 の発現亢進を認めた。増加した IGF1R3 は IGF1R と AKT の持続性のリン酸化に関与し、同蛋白質の knockdown により afatinib による耐性が部分的に解除されることから、afatinib 耐性に寄与していると考えられた。今回の検討で、*²afatinib 耐性は多因子性に誘導されることが明らかとなった。今後、これらの新しい耐性メカニズムについて、EGFR-TKIs に感受性を回復した患者材料を含む臨床検体での評価を行い、個別がん化学療法に向けた新規治療法の開発を目指した研究につなげたい。

3. インスリン様成長因子 (IGF-1, IGF-2) は、細胞増殖と生存を促進する。IGF-1R に対する両リガンドの結合は、IRS タンパク質をリン酸化し、Akt/mTOR と下流のシグナル伝達経路を活性化する。IGF-1R 及び IGF-1R-インスリン受容体 (IR) との複合型受容体は肺がん、乳がん、前立腺がんを含む多くの腫瘍組織で発現し、患者の予後不良因子としての関連性が知られている。BI 836845 は IGF-1 と IGF-2 のヒト化中和抗体であり、IGF-1R シグナルを標的とした新規抗がん剤として臨床試験が進められている。大森らは NSCLC を対象として afatinib と BI 836845 の併用療法の効果と分子機構について検討した。EGFR-TKI 耐性株を含む NSCLC 細胞株パネルを用いて、afatinib と BI 836845 の組合せ効果を評価した結果、BI 836845 は単独ではほとんど細胞毒性を持たないが、EGFR-TKI 耐性株を含む大部分の NSCLC 株で相乗的な抗腫瘍効果を示した。EGFR-TKI 耐性株を用いた in vitro, in vivo の検討で、この併用療法はそれぞれを単独で使用するのに比して、Akt/mTOR シグナル経路を強く抑制し、これに伴ってアポトーシスが誘導されることが確かめられた。以上から、afatinib と BI 83684 を用いた併用化学療法は、NSCLC に対する新たな治療的戦略であると考えられる。

乳がんの個別化医療を目指して —特に治療抵抗性乳がんの分子的理解—

医学部外科学講座乳腺外科学分野 中村 清吾

原発乳がんの治療は、局所療法 (手術、放射線治療) による局所コントロールと全身療法 (薬物療法) による再発予防で行われている。効果的な薬物治療のためには乳がんの生物学的特徴による治療薬の選択がなされており、これが乳がんの個別化治療の核心である。中村らは、特に殺細胞性抗癌剤に対して治療抵抗性を有する割合が高いトリプルネガティブ (TN) 乳がん、さらにこの TN 乳がんに関連のある遺伝性乳がんを対象とした研究を行っている。遺伝性乳がんの原因遺伝子としては遺伝腫修復に係わる BRCA 遺伝子の変異が最も多く、約 28% に認められる。BRCA1 遺伝子変異を持つ乳がん患者においては TN 乳がんが約半数を占めており、BRCA 遺伝子と TN 乳がんは非常に関連が深いことが報告されている。当院ブレストセンターにおいて、遺伝性乳がんを疑う患者に対して積極的に遺伝カウンセリングを施行し、2015 年 12 月 31 日までに BRCA1 遺伝子変異 43 人、BRCA2 遺伝子変異 28 人が集積された。この中で *¹TN である者は BRCA1 遺伝子変異で 28 人、BRCA2 遺伝子変異では 3 人であり、これまでの諸家の報告と同様に BRCA1 変異と TN 乳がんとの関係は非常に高い相関があると考えられた。

TN 乳がんの一部は通常使用される殺細胞性抗がん剤に対して感受性が低いことが臨床的に知られているが、その機序に関してはいまだ解明されていない。TN 乳がんは BRCA1 変異を持つことが多く認められるが、遺伝子変異を持たない患者でも BRCA の機能不全 (BRCAness) をきたしていることが知られる。これらは BRCA 遺伝子変異を持つ腫瘍と同様に遺伝子を標的とする殺細胞性抗がん剤の効果が期待できる。

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

そこで TN 乳がんに対する BRCAness の殺細胞性抗がん剤感受性予測因子としての意義を検証した。凍結もしくはホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本より DNA を抽出し、MLPA 法を用いてターゲット領域の遺伝子 copy 数を解析してスコア化し、BRCAness の有無を判定した。術前化学療法施行後の手術症例 50 例に対して測定を行ったところ、6 例(12%)に BRCAness が認められた。そのうち TN 乳がん 13 例では 5 例(38%)で BRCAness が認められた。さらに従来の術前化学療法に対して抵抗性を示した症例に対して解析を行ったところ、BRCA 変異陽性 2 例および変異陰性 1 例で BRCAness が認められた。以上の結果より、TN 乳がんと BRCAness は強く相関する可能性があること、BRCAness が化学療法抵抗性の指標になる可能性があることが示唆された。再発乳がんに対する治療として gemcitabine-carboplatin 療法を施行した症例についても同様に BRCAness の測定を行ったところ、3 例に BRCAness を認めた。これら 3 例は臨床経過として従来の化学療法の効果は高くなかったが、gemcitabine-carboplatin 療法は従来の化学療法に比して比較的長期間にわたり使用することが可能であった。以上より*²BRCAness の測定による、白金製剤の効果予測因子としての可能性が示された。

この他、タキサン系抗癌剤(docetaxel, nab-paclitaxel)による術前化学療法を施行した TN 乳癌のうち病理学的部分奏効を認めた 3 症例に対して Next Generation Sequence を用いた解析を行い、化学療法に対する治療効果や治療抵抗性に関連する遺伝子変異を同定した。3 症例の術前・術後の臨床検体より、9 種類の遺伝子に変異が検出され、化学療法感受性に寄与している可能性があると考えられる TP53、FOXL2、PIK3CA 遺伝子の変異を同定した。また、nab-Paclitaxel の血管外輸送に係わる因子として、Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine(SPARC)、caveolin-1 と感受性の関連性について検討を行っている。

3. 個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発

非小細胞肺癌患者に対する EGFR-TKI エルロチニブおよびゲフィチニブによる間質性肺炎と薬物動態

医学部内科学講座腫瘍内科学部門 佐々木 康綱

可逆的上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)のエルロチニブとゲフィチニブは、転移・再発非小細胞がんの治療に用いられている。これらの治療では、皮疹や下痢が高頻度に認められ、頻度は低いが高篤かつ時として致死的な間質性肺炎が惹起される。佐々木らはエルロチニブやゲフィチニブの体内動態には大きな個体差が認められることから、非小細胞肺癌患者(エルロチニブ投与例 25 名、ゲフィチニブ投与例 35 名)について EGFR-TKI により惹起される間質性肺炎と薬物体内動態との関係を調査した。また、エルロチニブとゲフィチニブは肝細胞からの胆汁排出に関与する薬物輸送担体 ABCG2 の基質であることが知られ、ABCG2 遺伝子には、蛋白の発現量低下を引き起こす遺伝子多型 421C>A の存在が報告されていることから、本多型とエルロチニブおよびゲフィチニブによる間質性肺炎、および体内動態の関係についても検討した。

エルロチニブを投与した 25 名の患者のうち 3 名で投与開始の 8 日以内に重篤な間質性肺炎(≥ グレード 4)の発症を認めた。このうち 2 名の投与開始から 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)は、最も高い値(AUC 123 μM・h)と 3 番目に高い値(AUC 112 μM・h)を示した[中央値 69.1 μM・h(範囲, 35.5-123 μM・h)]。一方、残る一人は最も低い値(AUC 35.5 μM・h)を示したが、本患者血漿中濃度は投与開始以降持続的に上昇し、24 時間後に最高値を示した。この特異な体内動態はエルロチニブの蓄積を惹起し、エルロチニブの投与開始後 8 日のトラフ血漿中濃度は、調査した 21 名の患者の中で 3 番目に高かった。この患者は ABCG2 421C>A のホモ接合体であることから、エルロチニブの胆汁排泄が低下したために血漿中濃度が上昇し、間質性肺炎の惹起に繋がったと考えられた。ゲフィチニブを投与例では 1 名が重篤な間質性肺炎(≥ グレード 4)を発症した。本患者におけるゲフィチニブの AUC は最も高く、投与開始後 8 日目のトラフ血漿中濃度は 2 番目に高かった。本患者における ABCG2 の遺伝子型は野生型であつ

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

た。以上の結果は、*¹エルロチニブおよびゲフィチニブの暴露量が高い場合に重篤な間質性肺炎をきたす可能性を示唆する。また、エルロチニブを投与した患者 A の結果は、間質性肺炎と ABCG2 421C>A との関係を示唆する。結論を導くためにはさらに患者数を増やした検討が必要である。

口腔がんにおけるメチル化遺伝子、miRNA を用いたバイオマーカーによる早期診断法の開発

歯学部・口腔外科学・顎顔面外科学部門 代田 達夫

近年、口腔癌に最も多いとされる扁平上皮癌の悪性化に関与する遺伝子制御機構の解明が進み、その遺伝子産物を標的とした分子標的治療の可能性が模索されている。しかしながら、既存の分子標的治療が必ずしも満足のゆく治療成績を挙げているとは言い難い。この点に鑑みて代田らは① 口腔扁平上皮癌におけるエピジェネティック修飾、② microRNA の網羅的解析による早期診断法の開発を行った。

① DNA のメチル化に代表されるエピジェネティックな制御機構は、発生、分化、老化の調節、染色体の構造の安定化、遺伝子量の補償など生命現象に深く関与している。口腔癌の癌化の過程において特定の遺伝子のメチル化の異常の報告はなされているが、網羅的なメチル化の異常についての詳細な報告は少ない。このため本研究では、口腔扁平上皮癌細胞株(3 株)および臨床検体の口腔扁平上皮癌組織(59 例)、口腔正常粘膜上皮(3 例)、頬粘膜 Swab(6 例)を用いて、網羅的メチル化プロファイルを検討した。階層的クラスタ解析の結果、約 2000 遺伝子においてメチル化プロファイルを行った所、大きく 2 群に分類された。一方は、正常組織と比較してメチル化の変化の少ない癌症例が含まれており(ClusterA)、もう一方のグループは正常組織と比較してメチル化の異常が多く蓄積していた(ClusterB)。ClusterB 群において高度にメチル化される遺伝子としては、CDH2, MLH1 などの既知の浸潤転移や血管新生に関与する因子が含まれていた。メチル化プロファイルと臨床病理学的情報との相関について統計学的に検討を行ったところ、ClusterB には頸部リンパ節転移を伴う症例、病期分類では高度進行症例、組織学的には低分化癌が多く含まれていた。さらにこの 2 群間の予後について Kaplan Myer 法を用いて解析を行ったところ、ClusterB に分類される症例は有意な差をもって予後不良であることが判明した。以上の結果より、口腔扁平上皮癌はメチル化プロファイルによって 2 群に分類出来ることが明らかとなった。また、このなかで口腔癌の予後マーカーとなり得る候補遺伝子群、EPHA5, CYB5R1 を抽出した。

② 癌の発生過程において miRNA の発現異常に起因する遺伝子発現制御機構の破綻が生じているとの報告があるが、口腔癌の癌化における miRNA の役割は明らかとなっていない。本研究は、口腔癌における miRNA の網羅的発現解析を行い、扁平上皮細胞の悪性化に関与する miRNA を同定する事を目的として、口腔扁平上皮癌細胞株(3 株)、口腔正常上皮細胞株(1 株)、口腔癌組織(29 症例)、口腔正常粘膜上皮(3 例)のそれぞれから抽出された Total RNA を対象に解析した。*¹細胞株からの miRNA の発現プロファイルは臨床検体からは特異的高発現する miRNA を 72 個、逆に発現が減弱する miRNA を 31 個同定した。その中で癌組織において高発現していたものは miR-221, miR203, miR429 であった。さらに転移を認めた臨床検体で高発現していたのは miR-20a, miR-18a, miR-429 であった。この新規に見いだされた miRNA 群は扁平上皮細胞の発癌や悪性化に重要な役割を果たしている可能性がある。現在、これら同定された数種類の miRNA について各 miRNA を癌細胞株へ遺伝子導入し、細胞増殖能、細胞遊走能等の変化の解析を行っている。この解析により、口腔がん治療の新たな標的分子の同定が期待される。

培養ヒトグリオーマ細胞における PACAP および PACAP 受容体の発現と幹細胞マーカーとの相関性

医学部解剖学講座顕微解剖学部門 大滝 博和

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)は、1989 年宮田らによってヒツジの視床下部

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

から単離・同定された神経ペプチドであり、38 アミノ酸残基からなる PACAP38 とその N 末の 27 アミノ酸残基からなる PACAP27 の 2 つのフォームが存在する。PACAP の受容体は 3 種見出されており PACAP と相同性の高い VIP と同等の親和性で結合する VPAC 受容体 (VPAC1R, VPAC2R) と、PACAP が VIP に対し高い親和性を有する PAC1 受容体 (PAC1R) が存在する。これまで PACAP はこれらの受容体と結合して神経保護作用、抗炎症作用および血管、気管支の拡張作用が報告されている。これらに加え、PACAP およびその受容体は発生期の初期から遺伝子が発現していることも見出されており、細胞の増殖や分化に対して役割を有することが報告されている。グリオーマは中枢神経系で神経細胞を支持するグリア細胞が腫瘍化したものである。主なグリオーマとして星細胞腫 (アストロサイトーマ) があり、原発性脳腫瘍のおよそ 8%、全グリオーマの約 30% を占めている。生存期間は中央値 7-8 年、5 年生存率 50-70% でありもともと悪性度の高い腫瘍であるが、悪性転化して膠芽腫 (グリアブラストーマ) となると生存期間中央値は約 1 年程度、2 年生存率 30% 以下、5 年生存率 8% 以下という最も悪性度が高い腫瘍のひとつとなる。このように星細胞腫の早期診断は脳腫瘍治療における重要な課題である。大滝はこれまで神経幹/前駆細胞やアストロサイト初代培養細胞へ PACAP 添加により細胞増殖が促進することを明らかにしてきた。しかし、PACAP のグリオーマへの影響は不明である。そこで、グリオーマの PACAP とその受容体の発現量を調べるとともにグリオーマの細胞増に及ぼす影響を解析し、早期発見のための腫瘍マーカーとして意義について検討を行った。

4 種のヒトグリオーマ細胞 (SF-126, YH-13, KINGS-1, KNS-81) を用いて、悪性度の指標となる CD44、90、133 mRNA の発現量を比較したところ、KNS-81 はどれも発現量が多く、逆に YH-13 は全て発現量が他と比較して少なかった。この結果より、4 種のグリオーマ細胞の中で KNS-81 が最も悪性度が高く、YH-13 は最も悪性度が低いと考えられた。これらの細胞株における PACAP 及び PACAP 受容体の発現量を比較したところ、PACAP、PAC1R、VPAC1R mRNA は全てのグリオーマ細胞で発現が認められたが、特に PAC1R、VPAC1R mRNA は悪性度の低いグリオーマ細胞 (YH-13, SF-126) に多く発現している傾向があった。一方、PACAP 投与による反応性は、SF-126、KINGS-1、KNS-81 に対しては有意な影響は見られなかったが、YH-13 細胞に対しては 10-11 M の濃度で投与したときに約 40% の顕著な細胞増殖促進作用が見られた。以上の結果から *1 PACAP 受容体の発現量が癌細胞の悪性度と相関性があることが示された。 また PACAP 投与によって YH-13 細胞のみの増殖が促進されたことから、PACAP がとくに悪性度の低い段階のグリオーマの増殖に深く関与していることが明らかとなった。

腫瘍の増殖や転移に関して末梢神経の神経投射による制御が着目されている。近年、PACAP は末梢神経にも発現していることが指摘され、免疫応答などに対し末梢神経の神経投射において機能していることが明らかとなってきた。実際に、神経逆行性トレーサーを投与により、脛骨に投射する神経節の交感神経細胞に PACAP が強く発現していること、さらに PACAP の末梢神経を介した涙や、汗などの外分泌腺制御作用を見出した。そこで、ヒト肺癌基底上皮腺癌細胞 A549 移植腫瘍モデルを用い、腫瘍組織もしくはその間質細胞に投射している末梢神経系を同定した。腫瘍の中心部は神経線維や交感神経系のマーカーでほとんど染色されないが、腫瘍周囲 (辺縁) 部には多くの陽性反応が認められた。現在、PACAP がこれら神経線維に存在しているか、またどの細胞に PACAP レセプターが発現しているか詳細に検討を行うとともに、PACAP 遺伝子欠損マウスにおける腫瘍の増殖や転移などに対する影響について検討する予定である。

<優れた成果が上がった点>

今回のプロジェクトでは、大きく 1. 新規がん標的分子の検出、2. 抗がん剤耐性の分子機構解析と克服法の開発、3. 個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発の分野に分かれ研究を行った。全体としては、以前の課題であったトランスレーショナルリサーチが多く行われるようになり、特に基礎研究室

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

においても多くが臨床講座と連携し、臨床検体を用いた検証を行った。このことで臨床応用の実現性の高い多くの成果が得られた。

新規がん標的分子の検出の分野では、ミトコンドリア変異 DNA、がん間質組織の接着斑に存在する分子に着目して独創性の高い研究が行われ、がんの新規標的分子の候補として HMGA2、FOX M1、Hic5 を同定した。前者は、がん細胞に広く認められる変異ミトコンドリア DNA と呼吸鎖活性の障害が、がんの生物学的特性を直接規定することを証明した非常に新規性の高いアプローチであり、これまでに検出されなかった治療標的分子を見いだす可能性は高いと考えられる。後者では、がん間質線維芽細胞に発現する Hic-5 が、大腸がんの発生・転移に大きく関与すること、またがん組織の特性に関与することを証明した。特に Hic-5 ノックアウトマウスモデルでの発がん実験では、大腸がんの発生が極めて低く抑えられており、大腸がんの発生を抑制する新規標的分子として大きな期待が持てる。現在 Hic-5 を標的としたシード化合物の探索を目的として、蛋白質の X 線構造解析が進行中である。

抗がん剤耐性の分子機構解析と克服法の開発の分野では、主にがん化学療法に抵抗性の非小細胞肺癌がん、triple negative (TN) 乳がんに焦点を当て、抗がん剤耐性に関与する新規分子機構を明らかにした。前者では、EGFR 阻害剤 afatinib 耐性が新規分子機構を含む多因子性に誘導されることを明らかにし、この耐性克服法として新規 IGF リガンド抗体を用いた併用療法が有効であることを証明した。後者では主に臨床材料を用いた遺伝子解析を行い、これまで明らかとなっていない遺伝子修復蛋白質 BRCA1 の機能不全 (BRCAness) と TN 乳がんの相関及び抗がん剤耐性・感受性との関連性を明らかにした。これらの成果は、がんの個別化治療を直接推進させるものであり、今後臨床検体での情報をさらに集積することにより、新規がん治療法の開発並びに治療技術の向上が期待できる。

個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発の分野では、EGFR 阻害剤による間質性肺炎、口腔がん、脳腫瘍に焦点を当て、研究を行った。EGFR 阻害剤による間質性肺炎は薬剤の暴露量が高い場合に重篤となり、胆汁排泄薬物輸送担体 (ABCG2) の遺伝子多型との関連性が示唆された。口腔がんでは DNA メチル化プロファイルにより悪性度、予後と相関するバイオマーカーの候補として、PHA5、CYB5R1 を抽出した。脳腫瘍の研究では PACAP 受容体の発現量がグリオブラストーマの悪性度、増殖に関与することを証明し、PACAP を発現する末梢神経からの、神経投射による腫瘍増殖制御に関する研究を開始している。これらの研究は症例数や情報の集積が少なく、十分な証明がなされていないが、それぞれがんやがん患者の個性を反映する分子を見出しており、今後の展開が期待される。

本研究事業は幅広いがん腫を対象としているが、がん治療戦略の上に立った基礎研究・トランレーショナルリサーチにより新規性の高いがんの治療標的分子の同定、バイオマーカーの開発を行なった。これらより、個別化診断・治療法の可能性が具体的に示唆される成果が得られたものと考えられる。

<課題となった点>

本プロジェクト開始後、本学大学病院の診療体制の改変が行われ、各診療科で臓器別に行われていた悪性腫瘍の内科的治療が、腫瘍内科学教室で集約して行われることとなった。このことから、特に臨床系の研究テーマについては腫瘍内科が各科と連携して研究の継続体制を整える必要があったが、十分に整備されず、そのいくつかは中止に至った。各科の特色を生かしたがん研究実施のための体制は、整備される必要がある。

「悪性腫瘍の個別化診断・治療」という観点でそれぞれのグループが成果を挙げているが、対象とするがん組織が異なることもあり、以前からの課題であった相互の連携が深化しなかったことは問題である。また、本事業の研究組織は医・歯・薬学部に渡る臨床・基礎の研究室でバランスよく構成されており、研究者が相互の研究室を行き来することで研究技術の共有化は円滑に行われたが、今後本研究組織の特徴を生かして各研究室の研究事業全体での役割をより明確にすることで、効率良く研究を展開する事ができると考えている。今回のプロジェクトでは得られた情報について臨床材料を用いたレトロスペクティブな検証

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

が多く行われてきているが、新規知見に基づくプロスペクティブな研究を立ち上げるには至らなかった。がんの個別化治療に向け今回の成果を臨床応用するためには、本研究分野を発展させることが必須であると考えられる。

<自己評価の実施結果と対応状況>

本プロジェクト参加研究室に対しては、研究報告会参加及び成果報告書の提出を義務付け、研究費分担金に見合った研究が行われているか相互評価を行った。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

外部評価委員を下記3名の諸先生方に委託し、終了年次に研究内容について外部評価を受けた。評価内容については各参加教室に通達し、それぞれの研究テーマの改善に努めた(評価内容については添付①をご参照ください)。

金沢大学大学院医学系血液呼吸器内科学

金沢大学附属病院呼吸器内科

明治薬科大学 分析化学教室

近畿大学医学部ゲノム生物学講座

笠原 寿郎先生

鈴木 俊宏先生

西尾 和人先生

<研究期間終了後の展望>

現在までの検討でがんの個別化治療・診断に向けた標的分子・バイオマーカーの候補がいくつか明らかにされており、今後動物実験モデルの構築や臨床材料の集積をさらに重ねることで詳細に分子機構を検討する。また、これらの分子機構に基づいたトランスレーショナルリサーチに重点をおき、がんの实地臨床に直接的に貢献する成果を目指す。

<研究成果の副次的効果>

実用化に直接つながる成果は、まだ挙がっていない。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

(1) 個別がん化学療法

(2) ミトコンドリア機能

(3) 接着斑

(4) がん間質線維芽細胞

(5) 分子標的治療薬

(6) 抗がん剤耐性

(7) バイオマーカー

(8) 間質性肺炎

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

柴沼 質子

1. ^{*2}Linkage of E2F1 transcriptional network and cell proliferation with respiratory chain activity in breast cancer cells.
K. Mori, T. Uchida, M. Fukumura, S. Tamiya, M. Higurashi, H. Sakai, F. Ishikawa and M. Shibamura
(Cancer Sci., 107: 963-971. 2016)
2. Loss of anchorage primarily induces non-apoptotic cell death in a human mammary epithelial cell line under atypical focal adhesion kinase signaling.
F. Ishikawa, K. Ushida, K. Mori, and M. Shibamura
(Cell Death & Dis. Jan 22;6:e1619. 2015)
3. A mitochondrial thioredoxin-sensitive mechanism regulates TGF- β -mediated gene expression associated with epithelial-mesenchymal transition.
F. Ishikawa, E. Kaneko, T. Sugimoto, T. Ishijima, M. Wakamatsu, A. Yuasa, R. Sampei, K.Mori, K. Nose, and M. Shibamura
(Biochem. Biophys. Res. Commun. 443: 821-827. 2014)
4. A HIC-5- and KLF4-dependent mechanism transactivates p21Cip1 in response to anchorage loss.
Mori, K., Hamanaka, H., Oshima, Y., Araki, Y., Ishikawa, F., Nose, K. and Shibamura, M.
(J. Biol.Chem., 287:38854-38865. 2012)
5. ^{*1}Critical roles of the cAMP-responsive element-binding protein-mediated pathway in disorganized epithelial phenotypes caused by mitochondrial dysfunction.
Shibamura, M., Ishikawa, F., Kobayashi, M., Katayama, K., Miyoshi, H., Wakamatsu, M., Mori, K., and Nose, K.
(Cancer Sci., 103:1803-1810. 2012)

宮崎 章

6. Terasaki M, Nagashima M, Watanabe T, Miyazaki A, Hirano T. Effects of PKF275-055, a dipeptidyl peptidase-4, on the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice. *Metabolism* 2012;61(7):974-977.
7. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, Shichiri M, Atsumi T, Kim-Kaneyama JR, Miyazaki A. Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(1):H96-H105.
8. ^{*1}Kim-Kaneyama JR, Miyauchi A, Lei XF, Arita S, Mino T, Takeda N, Kou K, Eto K, Yoshida T, Miyazaki T, Shioda S, Miyazaki A. Identification of Hic-5 as a novel regulatory factor for integrin α IIb β 3 activation and platelet aggregation in mice. *J Thromb Haemostat*. 2012;10(9):1867-1874.
9. Masunaga A, Nagashio R, Iwamoto S, Takeyama N, Sato Y, Miyazaki A, Mitsuya T. A case of pulmonary papillary adenoma: possible relationship between tumor histogenesis/tumorigenesis and fibroblast growth factor 2 IIIb. *Pathol Int*. 2012;62(9):640-645.

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

10. Kamiyama T, Watanabe H, Iijima M, Miyazaki A, Iwamoto S. Coexpression of CCR6 and CD146 (MCAM) is a marker of effector memory T-helper 17 cells. *J Dermatol.* 2012;39(10):838-842.
11. Sasabe N, Keyamura Y, Obama T, Inoue N, Masuko Y, Igarashi Y, Aiuchi T, Kato R, Yamaguchi T, Kuwata H, Iwamoto S, Miyazaki A, Hara S, Yoshikawa T, Itabe H. Time course-changes in phosphatidylcholine profile during oxidative modification of low-density lipoprotein. *Lipids Health Dis* 2014 Mar 14;13:48. doi: 10.1186/1476-511X-13-48.
12. Lei XF, Kim-Kaneyama JR, Arita-Okubo S, Offermanns S, Itabe H, Miyazaki T, Miyazaki A. Identification of hydrogen peroxide-inducible clone 5 as a novel scaffold for the mitogen-activated protein kinase kinase 4/p54 c-Jun N-terminal kinase pathway in the development of abdominal aortic aneurysms. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000747.
13. Kigawa Y, Miyazaki T, Lei XF, Nakamachi T, Oguchi T, Kim-Kaneyama JR, Taniyama M, Tsunawaki S, Shioda S, Miyazaki A. NADPH oxidase deficiency exacerbates angiotensin II-Induced abdominal aortic aneurysms in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2413-2420.
14. Arita-Okubo S, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Fu WG, Ohnishi K, Takeya M, Miyauchi A, Honda H, Itabe H, Miyazaki T, Miyazaki A. Role of Hic-5 in the formation of microvilli-like structures and the monocyte endothelial interaction that accelerates atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2015;105(3):361-371.
15. Miyazaki T, Taketomi Y, Saito Y, Hosono T, Lei XF, Kim-Kaneyama JR, Arata S, Takahashi H, Murakami M, Miyazaki A. Calpastatin counteracts pathological angiogenesis by inhibiting suppressor of cytokine signaling 3 degradation in vascular endothelial cells. *Circ Res.* 2015;116(7):1170-1181.
16. Jamba A, Kondo S, Urushihara M, Nagai T, Kim-Kaneyama JR, Miyazaki A, Kagami S. Hydrogen peroxide-inducible clone-5 regulates mesangial cell proliferation in proliferative glomerulonephritis in mice. *PLoS One* 2015;10(4):e0122773
17. Furukawa M, Kim-Kaneyama JR, Yamada M, Senda A, Manabe A, Miyazaki A. Cytotoxic effects of hydrogen peroxide on human gingival fibroblasts in vitro. *Oper Dent.* 2015;40-4:430-439.
18. *2Lei XF, Fu W, Kim-Kaneyama JR, Omoto T, Miyazaki T, Li B, Miyazaki A. Hic-5 deficiency attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through upregulation of Smad7 in mice. *J Hepatol.* 2016;64(1):110-117.
19. Sato C, Iso Y, Mizukami T, Otabe K, Sasai M, Kurata M, Sanbe T, Sekiya I, Miyazaki A, Suzuki H. Fibroblast growth factor-23 induces cellular senescence in human mesenchymal stem cells from skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;470(3):657-662.
20. Matsumoto M, Nakamachi T, Watanabe J, Sugiyama K, Ohtaki H, Murai N, Sasaki S, Xu Z, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is involved in adult mouse hippocampal neurogenesis after stroke. *J Mol Neurosci.* 2016;59(2):270-279
21. Miyazaki T, Tonami K, Hata S, Aiuchi T, Ohnishi K, Lei XF, Kim-Kaneyama JR, Takeya M, Itabe H, Sorimachi H, Kurihara H, Miyazaki A. Calpain-6 confers atherogenicity to macrophages by dysregulating pre-mRNA splicing. *J Clin Invest.* 2016 in press
22. Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Mukai N, Nakamachi T, Hannibal J,

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honda K, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion. *Br J Dermatol*. 2016 in press.

大森 亨

1. *²Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Arata S, Murata Y, Kusumoto S, Ando K, Ishida H, Ohnishi T, Sasaki Y. Distinct Afatinib Resistance Mechanisms Identified in Lung Adenocarcinoma Harboring an EGFR Mutation. *Mol Cancer Res*. 2017, in press.
2. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Arata S, Kishino Y, Murata Y, Kusumoto S, Ishida H, Shirai T, Hirose T, Ohnishi T, Sasaki Y.: Acquired Resistance Mechanisms to Combination Met-TKI/EGFR-TKI Exposure in Met-Amplified EGFR-TKI-Resistant Lung Adenocarcinoma Harboring an Activating EGFR Mutation. *Mol Cancer Ther*. 15(12):3040-3054 (2016)
3. Hirose T, Fujita K, Kusumoto S, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohmori T, Sasaki Y.: Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 93:69-76. (2016)
4. Ito H, Sato J, Tsujino Y, Yamaguchi N, Kimura S, Gohda K, Ito S, Murakami K, Onimaru M, Ohmori T, Ishikawa F, Inoue H.: Long-term prognostic impact of circulating tumour cells in gastric cancer patients. *World Journal of Gastroenterology*. (2016) in printing
5. Ito H, Yamaguchi N, Onimaru M, Kimura S, Ohmori T, Ishikawa F, Sato J, Ito S, Inoue H.: Change in number and size of circulating tumor cells with high telomerase activity during treatment of patients with gastric cancer. *Onco Lett* 電子版 (2016)
6. *¹Toba-Ichihashi Y, Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M.: Up-regulation of Syndecan-4 contributes to TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition in lung adenocarcinoma A549 cells. *Biochem Biophys Res* 5, 1-7 (2016)
7. Ito H, Inoue H, Kimura S, Ohmori T, Ishikawa F, Gohda K, Sato J.: Prognostic impact of the number of viable circulating cells with high telomerase activity in gastric cancer patients: a prospective study. *Int J Oncol*. 45(1):227-34. (2014)
8. Ishida K, Hirose T, Yokouchi J, Oki Y, Kusumoto S, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Ohnishi T, Ohmori T, Kagami Y.: Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and vinorelbine for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2(3):405-410 (2014).
9. Hirose T, Murata Y, Oki Y, Sugiyama T, Kusumoto S, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohnishi T, Ohmori T.: Relationship of circulating tumor cells to the effectiveness of cytotoxic chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Oncol Res* 20(2-3):131-7. (2012)
10. Okuda K, Hirose T, Oki Y, Murata Y, Kusumoto S, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Ohnishi T, Ohmori T.: Evaluation of the safety and efficacy of combination chemotherapy with vinorelbine and platinum agents for patients with non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 32(12):5475-80 (2012)

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

11. Sakai A, Kasahara K, Ohmori T, Kimura H, Sone T, Fujimura M, Nakao S.: MET increases the sensitivity of gefitinib-resistant cells to SN-38, an active metabolite of irinotecan, by up-regulating the topoisomerase I activity. *J Thorac Oncol.* 7(9): 1337-44. (2012)

中村清吾

- ① *¹Rena SHIGENAGA, Sadako AKASHI-TANAKA, Satoko UCHIDA, Murasaki IKEDA, Hiroto OYAMA, Reiko YOSHIDA, Kenya SUZUKI, Katsutoshi ENOKIDO, Terumasa SAWADA, Junko YOTSUMOTO, Seigo NAKAMURA
BRCA1/2 mutation frequency is high in Japanese triple negative breast cancer patients. The Showa university journal of medical science 26 2014
- ② *²Sadako Akashi-Tanaka, Chie Watanabe, Tomoko Takamaru, Takashi Kuwayama, Murasaki Ikeda, Hiroto Ohyama, Miki Mori, Reiko Yoshida, Rikako Hashimoto, Sawada Terumasa, Katsutoshi Enokido, Yuko Hirota, Hiromi Okuyama, Seigo Nakamura
BRCAness predicts resistance to taxane-containing regimens in triple negative breast cancer during neoadjuvant chemotherapy.
Clinical Breast Cancer 2015.2

佐々木康綱

1. Yuko Akiyama, Ken-ichi Fujita, Hiroo Ishida, Yu Sunakawa, Keishi Yamashita, Kaori Kawara, Keisuke Miwa, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: **Association of ABCC2 genotype with efficacy of first-line FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer.** *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **27(3)**, 325-335 (2012).
2. Ken-ichi Fujita, Minako Sugiyama, Yuko Akiyama, Kazuhito Hioki, Munetaka Kunishima, Kodai Nishi, Masato Kobayashi, Keiichi Kawai, Yasutsuna Sasaki: *N*-Isopropyl-*p*-iodoamphetamine hydrochloride (IMP) is predominantly metabolized by CYP2C19. *Drug Metab. Dispos.*, **40(5)**, 843-846 (2012).
3. Yu Sunakawa, Ken-ichi Fujita, Wataru Ichikawa, Hiroo Ishida, Keishi Yamashita, Kazuhiro Araki, Keisuke Miwa, Kaori Kawara, Yuko Akiyama, Wataru Yamamoto, Fumio Nagashima, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: A phase I study of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) in Japanese patients with advanced colorectal cancer who harbor *UGT1A1**1/*1, *1/*6, or *1/*28. *Oncology*, **82(4)**, 242-248 (2012).
4. Yuichi Ando, Kenji Kawada, Megumi Inada, Sachi Morita, Ayako Mitsuma, Yoshinari Yasuda, Mariko Hiramatsu, Yasushi Fujimoto, Ken-ichi Fujita: Pharmacokinetic study of S-1 in patients in whom inulin clearance was measured. *Oncology*, **83(1)**, 38-44 (2012).
5. Tetsuya Sasaki, Ken-ichi Fujita, Yu Sunakawa, Hiroo Ishida, Keishi Yamashita, Keisuke Miwa, Shigehira Saji, Yasuhisa Kato, Yasutsuna Sasaki: Concomitant polypharmacy is associated with irinotecan-related adverse drug reactions in patients with cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **18(4)**, 735-742 (2013).
6. Nao Setoguchi, Norito Takamura, Ken-ichi Fujita, Kenji Ogata, Jin Tokunaga, Toyotaka Nishio, Etsuo Chosa, Keiichi Kawai, Ryuichi Yamamoto: A diclofenac suppository-nabumetone combination therapy for arthritic pain relief and a monitoring method for the diclofenac binding capacity of HSA

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

- site II in rheumatoid arthritis. *Biopharm. Drug Dispos.*, **34(2)**, 125-136 (2013).
7. Brian D. Furmanski, Shuiying Hu, Ken-ichi Fujita, Lie Li, Alice A. Gibson, Laura J. Janke, Richard T. Williams, John D. Schuetz, Alex Sparreboom, Sharyn D. Baker: Contribution of Abcc4-mediated gastric transport to the absorption and efficacy of dasatinib. *Clin. Cancer Res.*, **19(16)**, 4359-4370 (2013).
 8. Ken-ichi Fujita, Tomoko Sugiura, Hidenori Okumura, Saki Umeda, Noritaka Nakamichi, Yusuke Watanabe, Hiromichi Suzuki, Yu Sunakawa, Ken Shimada, Kaori Kawara, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans. *Pharm. Res.*, **31(1)**, 204-215 (2014).
 9. Toshikado Kaneta, Ken-ichi Fujita, Yuko Akiyama, Kaori Kawara, Yu Sunakawa, Asuka Kawachi, Ken Shimada, Yasutsuna Sasaki: No pharmacokinetic alteration of docetaxel following coadministration of aprepitant 3 h before docetaxel infusion. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **74(3)**, 539-547 (2014).
 10. Kodai Nishi, Asuka Mizutani, Naoto Shikano, Ken-ichi Fujita, Masato Kobayashi, Masahiro Ono, Ryuichi Nishii, Yasutsuna Sasaki, Seigo Kinuya, Keiichi Kawai: *In Vivo* Radioactive Metabolite Analysis for Individualized Medicine: A Basic Study of a New Method of CYP Activity Assay using ¹²³I-IMP. *Nucl. Med. Biol.*, **42(2)**, 171-176 (2015).
 11. Wataru Ichikawa, Keisuke Uehara, Keisuke Minamimura, Chihiro Tanaka, Yasumasa Takii, Hideaki Miyauchi, Sotaro Sadahiro, Ken-ichi Fujita, Toshikazu Moriwaki, Masato Nakamura, Takehiro Takahashi, Akihito Tsuji, Katsunori Shinozaki, Satoshi Morita, Yuichi Ando, Yukihiro Okutani, Masahiro Sugihara, Toru Sugiyama, Yasuo Ohashi, Yuh Sakata: An internally and externally validated nomogram for predicting the risk of irinotecan-induced severe neutropenia in advanced colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*, **112(10)**, 1709-1716 (2015).
 12. Takahiro Amemiya, Masashi Honma, Yoshiaki Kariya, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Yoshihisa Kurachi, Ken-ichi Fujita, Yasutsuna Sasaki, Yukio Homma, Darrel R Abernethy, Haruki Kume, Hiroshi Suzuki: Elucidation of the molecular mechanisms underlying adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology. *npj Syst. Biol. Appl.*, Published online (2015).
 13. Ken-ichi Fujita, Etsuko Yoshino, Kaori Kawara, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusuhara, Yuichi Sugiyama, Taro Yokoyama, Toshikado Kaneta, Hiroo Ishida, Yasutsuna Sasaki: A clinical pharmacokinetic microdosing study of docetaxel with Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **76(4)**, 793-801 (2015).
 14. Ken-ichi Fujita, Yusuke Masuo, Hidenori Okumura, Yusuke Watanabe, Hiromichi Suzuki, Yu Sunakawa, Ken Shimada, Kaori Kawara, Yuko Akiyama, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Increased plasma concentrations of unbound SN-38, the active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure. *Pharm. Res.*, **33(2)**, 269-282 (2016).
 15. Takashi Shibata, Tomoki Ebata, Ken-ichi Fujita, Tomoya Shimokata, Osamu Maeda, Ayako Mitsuma, Yasutsuna Sasaki, Masato Nagino, Yuichi Ando: Optimal dose of gemcitabine for the treatment of biliary tract or pancreatic cancer in patients with liver dysfunction. *Cancer Sci.*, **107(2)**, 168-172 (2016).
 16. *¹Takashi Hirose, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Yasunari Oki, Yasunori Murata,

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

Tomohide Sugiyama, Hiroo Ishida, Takao Shirai, Masanao Nakashima, Toshimitsu Yamaoka, Kentaro Okuda, Tohru Ohmori, Yasutsuna Sasaki: Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **93**, 69-76 (2016).

17. Tomoyuki Okabe, Takeharu Ogura, Takashi Yoshimura, Yoshiyuki Tanaka, Hiromu Toyoda, Ken-ichi Fujita, Yasutsuna Sasaki: Bioequivalence studies of a generic formulation (SW651K) to the brand drug S-1 in tumor-bearing rat models. *J. Bioequiv. Availab.*, **8(3)**, 112-117 (2016).
18. Mototsugu Matsunaga, Toshikado Kaneta, Keisuke Miwa, Wataru Ichikawa, Ken-ichi Fujita, Fumio Nagashima, Junji Furuse, Masayoshi Kage, Yoshito Akagi, Yasutsuna Sasaki: A comparison of four methods for detecting *KRAS* mutations in formalin-fixed specimens from metastatic colorectal cancer patients. *Oncol Lett.*, **12(1)**, 150-156 (2016).
19. Ken-ichi Saito, Yutaka Inoue, Yoji Ikegami, Izumi Nanbo, Mari Onozuka, Kazumi Sano, Hisahiro Yoshida, Toshihiro Sakamoto, Emi Tatebayashi, Ken-ichi Fujita, Yasutsuna Sasaki, Takaki Kitazawa: Investigation of bioequivalence between brand-name and generic irinotecan products. *Anticancer Res.*, **39**, 5957-5964 (2016).
20. Kosuke Takata, Ken-ichi Fujita, Yutaro Kubota, Hiroo Ishida, Wataru Ichikawa, Ken Shimada, Takashi Sekikawa, Iori Taki-Takemoto, Daisuke Kamei, Shinichi Iwai, Yasutsuna Sasaki: Cost-minimization analysis of adjuvant chemotherapy regimens given to patients with colorectal cancer in Japan. *J. Pharm. Health Care Sci.*, in press (2016).

代田達夫

- 1) Motohashi H, Mukudai Y, Ito C, Kato K, Shimane T, Kondo S, Shirota T: Tumor protein D52 expression is post-transcriptionally regulated by intercellular antigen (TIA) 1 and TIA-related protein via mRNA stability. *Biochemical J* 474: 1669-1687, 2017.
- 2) Kato K, Mukudai Y, Motohashi H, Ito C, Kamoshida S, Shimane T, Kondo S, Shirota T: Opposite effects of tumor protein D (TPD) 52 and TPD-54 on oral squamous cell carcinoma cells. *Int J Oncol* 50: 1634-1646, 2017.
- 3) Mukudai Y, Zhang M, Shiogama S, Kondo S, Ito C, Motohashi H, Kato K, Fujii M, Shintani S, Shigemori H, Yazawa K and Shirota T: Methanol and butanol extracts of paeonia lutea leaves repress metastasis of squamous cell carcinoma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; Volume 2016; Article ID 6087213.
- 4) Nagasaki M, Kondo S, Mukudai S, Kamatani T, Akizuki A, Yaso A, Shimane T and Shirota T. Clinicopathological implications of vascular endothelial growth factor 165b expression in oral squamous cell carcinoma stroma. *Oncol Rep*, 36:573-81, 2016.
- 5) Kondo S, Mukudai Y, Soga D, Nishida T, Takigawa M, Shirota T.: Differential expression of vascular endothelial growth factor in high- and low-metastasis cell lines of salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Anticancer Research* 34:671-7, 2014.
- 6) *¹Soga D, Yoshiba S, Shiogama S, Miyazaki H, Kondo S, Shintani S.: microRNA expression profiles in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 30:579-83, 2013

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

1. Miyamoto K, Tsumuraya T, Ohtaki H, Dohi K, Satoh K, Xu Z, Tanaka S, Murai N, Watanabe J, Sugiyama K, Aruga T, Shioda S. PACAP38 suppresses cortical damage in mice with traumatic brain injury by enhancing antioxidant activity. *J Mol Neurosci.* 2014;54:370-9.
2. Tsuchida M, Nakamachi T, Sugiyama K, Tsuchikawa D, Watanabe J, Hori M, Yoshikawa A, Imai N, Kagami N, Matkovits A, Atsumi T, Shioda S. PACAP stimulates functional recovery after spinal cord injury through axonal regeneration. *J Mol Neurosci.* 2014 54:380-7.
3. *¹Nakamachi T, Sugiyama K, Watanabe J, Imai N, Kagami N, Hori M, Arata S, Shioda S. Comparison of expression and proliferative effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptors on human astrocytoma cell lines. *J Mol Neurosci.* 2014;54:388-94.
4. Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, Hori M, Ishizaka K, Shioda S. Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumors. *Andrologia.* 2014;46:465-71.
5. Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor. *Sci Rep.* 2016 6:22373.
6. Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Mark L, Lanekoff I, Kiss P, Farkas J, Reglodi D, Shioda S. PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun.* 2016 7:12034.
7. Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, Shioda S, Banks WA, Nakamura M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec (Hoboken).* 2016 299:1293-9.
8. Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honda K, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion. *Br J Dermatol.* 2016 Jul 25. doi: 10.1111/bjd.14885. [in press]

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

<図書>

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

柴沼質子

総説:

1. Intracellular redox and mitochondria regulation by transforming growth factor- β —its implication in induction of epithelial-mesenchymal transition. M. Shibamura, K. Mori and F. Ishikawa *J. Cell Signaling*, doi:10.4172/JCS.1000106. 2016).
2. 細胞接着斑タンパク質 Hic-5 による足場依存性細胞増殖の制御機構
柴沼質子 *生体の科学* **64**: 239-243. 2013
3. A mobile molecular scaffold regulating the anchorage dependence of cell growth. Shibamura, M., Mori, K., and Nose, K. *Int J. Cell Biol.*, 426138. 2012

宮崎 章

総説:

1. Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Arita S, Miyauchi A, Miyazaki T, **Miyazaki A**. Hydrogen peroxide-inducible clone 5 (Hic-5) as a potential therapeutic target for vascular and other disorders. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(7):601-607.
2. Miyazaki T, Koya T, Kigawa Y, Oguchi T, Lei XF, Kim-Kaneyama JR, **Miyazaki A**. Calpain and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(3):228-237.
3. Kigawa Y, Miyazaki T, Lei XF, Kim-Kaneyama JR, **Miyazaki A**. Functional heterogeneity of NADPH oxidases in atherosclerotic and aneurysmal diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016 in press.

大森 亨

著書

1. 大森 亨：薬剤耐性とその克服 新臨床腫瘍学【改訂第4版】日本臨床腫瘍学会編 南江堂 319-322 (2015)
2. 大森 亨：抗がん薬の薬理学（薬剤耐性とその克服）新臨床腫瘍学【改訂第3版】日本臨床腫瘍学会編 南江堂 231-234 (2012)

総説

1. 大森 亨：薬剤耐性研究—次世代シーケンサーを用いた抗がん剤感受性予測 特集 肺がんの診断と治療—最新の話 日本医師会雑誌 第142巻 第1号 52 (2015)

佐々木康綱

総説

1. 藤田健一, 佐々木康綱：乳がん治療におけるエベロリムその薬理作用・薬物動態 エベロリムによる乳がん治療の新展開 (野口眞三郎), メディカルレビュー社 査読無し, pp. 58-68 (2014).
2. 藤田健一, 佐々木康綱：肝がん 「腎と透析」2013年増刊号 特集：腎疾患治療薬マニュアル 2013-2014 (北岡建樹, 飯野靖彦, 木村健二郎, 秋澤忠男, 大塚基嗣, 服部元史), 東京医学社 査読無し, pp. 677-680 (2013).
3. 藤田健一, 佐々木康綱：肺がん 「腎と透析」2013年増刊号 特集：腎疾患治療薬マニ

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

アル 2013-2014 (北岡建樹, 飯野靖彦, 木村健二郎, 秋澤忠男, 大塚基嗣, 服部元史), 東京医学社 pp. 681-685 (2013).

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

<学会発表>

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

柴沼質子

1. Rac1 によるインテグリン発現制御とその再接着能への影響

森一憲、石川文博、柴沼質子

第 74 回 日本癌学会学術総会

2015 年 10 月 9 日 名古屋

2. ミトコンドリア活性はがん細胞の増殖に必須である(ミトコンドリア活性による新奇細胞周期制御機構)

柴沼質子、石川文博、森一憲

第 74 回 日本癌学会学術総会

2015 年 10 月 10 日 名古屋

3. TRAIL は p38MAPK の活性化を介して脱接着誘導性細胞死を制御する

石川文博, 森一憲, 柴沼質子

第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会

2015 年 12 月 1 日 神戸

4. Rac1 活性によるインテグリン $\beta 4$ 発現制御とその再接着能への影響

長谷川大三, 高橋亮伍, 森一憲、石川文博、柴沼質子

第 136 回 日本薬学会

2016 年 3 月 29 日 横浜

5. ミトコンドリア機能不全による HMGA2 誘導の意義: 肝細胞がんの増殖能維持と EMT 誘導への関与

柴沼質子, 石川文博, 森一憲

第 73 回 日本癌学会学術総会

2014 年 9 月 26 日 横浜

6. HIC-5 による TGF- β 誘導性 MMP-9 発現誘導と足場非依存性増殖能/転移能の抑制的制御

森一憲, 石川文博, 柴沼質子 第 73 回 日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 26 日 横浜

7. TRAIL は p38MAPK の活性化を介して脱接着誘導性細胞死を制御する

石川文博, 森一憲, 柴沼質子 第 73 回 日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 27 日 横浜

8. HMGA2 機能のがん化における意義—ミトコンドリアゲノムストレス誘導性増殖抑制機構の克服と悪性化形質誘導

柴沼質子, 石川文博, 森一憲 第 37 回 日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 27 日 横浜

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

9. TGF- β による HMGA2 と EMT 関連遺伝子の発現制御はチオレドキシン感受性を示す
石川文博, 森一憲, 柴沼質子 第 72 回 日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 3~5 日 横浜

10. FAK による足場依存性増殖制御機構
森一憲, 石川文博, 柴沼質子 第 72 回 日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 3~5 日 横浜

11. Phenotypic disruption of mammary epithelial cells caused by mitochondrial dysfunction and the underlying mechanisms.
Shibanuma, M., Mori, K., Ishikawa, F. Keystone Symposia 2012 年 Banff, Albert, Canada

12. ミトコンドリア転写/複製機構の下方制御による足場非依存性細胞増殖能の制御
石川文博, 森一憲, 柴沼質子 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 札幌

13. 細胞接着喪失応答性転写制御機構の解析
森一憲, 石川文博, 柴沼質子 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 札幌

14. 肝細胞がんにおけるミトコンドリア DNA 変異と悪性化形質誘導との関係について
川島彩耶, 佐藤祐弥, 原田佳弘, 柴沼質子 第 56 回日本薬学会関東支部大会 2012 年 10 月 東京

15. 接着喪失により誘導される細胞死のメカニズムに関する検討
厚芝光紀, 荘司明, 三浦徹也, 森一憲, 柴沼質子 第 56 回日本薬学会関東支部大会 2012 年 10 月 東京

大森 亨

国内学会

1. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Arata S, Murata Y, Kishino Y, Kusumoto S, Hiroo Ishida, Ohnishi T, Sasaki Y.: Mechanism underlying acquisition of dual resistance to EGFR and MET inhibitors by EGFR-mutant lung adenocarcinoma cells . 14th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Kobe, 2016
2. Ohmori T, Yamaoka T, Arata S, Ohba M, Murata Y, Kishino Y, Kusumoto S, Hirose T, Ohnishi T, Nishio K.: Combination effect of afatinib and BI 83845, a humanized IGF ligand-neutralizing antibody, on EGFR-TKI-resistant NSCLC. 75th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2016
3. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Arata S, Murata Y, Kishino Y, Kusumoto S, Hiroo Ishida, Ohnishi T, Sasaki Y.: Dual resistance of EGFR-mutant lung adenocarcinoma cells to EGFR and MET inhibitors. 75th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2016

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

4. Suzuki T, Nagasawa I, Yamaoka T, Ohmori T, Nishio K, Koyama K, Ogasawara Y.: The effect of ErbB3 phosphorylation for miR-205 regulation in gefitinib-resistant lung cancer cell lines. 74th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015
5. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Toya E, Kishino Y, Murata Y, Kusumoto S, Ishida H, Ohnishi T, Sagara H, Sasaki Y.: Mechanism underlying acquisition of dual resistance to EGFR & MET inhibitors by EGFR-mutant lung adenocarcinoma cells. 74th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015
6. Yamaoka T, Ohmori T, Oki Y, Murata Y, Kusumoto S, Ishida H, Shirai T, Hirose T, Ohnishi T, Sasaki Y.: EGFR transactivation by TNF protects EGFR-TKI, gefitinib induced pulmonary injury in SP-C/TNF transgenic mice. 73th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2014
7. Ito H, Hasegawa T, Hosomiti K, Hasegawa H, Inoue I, Kumura S, Ohmori T, Kudo S, Matsukawa M, Inoue H.: Development of simple blood test for diagnosis of gastrointestinal and pancreas cancer. 73th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2014
8. Ohba M, Toya E, Yamaoka T, Ohmori T, Sasaki Y.: PKC η controls the proliferation of lung adenocarcinoma cells via EGFR and MET endocytic trafficking. 73th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2014
9. Suzuki T, Nagasawa I, Yamaoka T, Ohmori T, Nishio K, Koyama K, Ogasawara Y.: The effect of kinase signaling for miR-205 regulation in gefitinib-resistan lung cancer cell lines. 73th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2014
10. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Toya E, Kishino Y, Murata Y, Kusumoto S, Ishida H, Ohnishi T, Sagara H, Sasaki Y.: TNF transactivation of EGFR protects EGFR-TKI induced pulmonary injury in SPC-TNF transgenic mice. 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, 2014
11. Hirose T, Fujita K, Kusumoto S, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohmori T, Sasaki Y.: Association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patient with advanced NSCLC. 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, 2014
12. Ohmori T, Yamaoka T, Toya E, Ohba M, Koizumi F, Nishio K, Akinaga S, Sasaki Y.: Tivantinib, shows a synergistic growth-inhibitory effect with erlotinib through enhanced degradation of c-MET protein. 12th Annual Meeting of Japanese Society of

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

Medical Oncology, Fukuoka, 2014

13. Toya E, Ohba M, Yamaoka T, Ohmori T, Sasaki Y.: Involvement of protein kinase C η in the migration and invasion of human lung adenocarcinoma cells. 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, 2014
14. Ohba M, Toya E, Yamaoka T, Ohmori T, Sasaki Y.: PKC η controls the proliferation of lung adenocarcinoma cells via EGFR and MET endocytic trafficking. 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Fukuoka, 2014
15. Hirose T, Fujita K, Kusumoto S, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohmori T, Sasaki Y.: Clinical benefit of 2nd EGFR-TKI retreatment on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. 11th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Sendai, 2013
16. Ito H, Hasegawa T, Inoue H, Sando N, Hasegawa K, Hasegawa Y, Inoue I, Ohmori T, Kumura S, Kudo S.: Novel methodology of integrated omics analysis by usint surface enhanced Raman scattering (SERS): A preliminary study. 72nd Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2012
17. Yamaoka T, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Okuda K, Toya E, Ohba M, Ohmori T, Sasaki Y.: The characteristics of dual resistance to EGFR & MET inhibitors in pulmonary adenocarcinoma, PC-9 cells. 72nd Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama, 2012
18. Ohmori T, Yamaoka T, Ichihashi Y, Hirose T, Saijo N.: HSP70 causes EGFR-TKIs resistance in a mutant EGFR expressed non-small cell lung cancer. 10th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, Osaka, 2012

国際学会

1. Ohmori T, Yamaoka Y, Ohba M, Murata Y, Kishida Y, Kusumoto S, Ishida H, Ohnishi T.: Combination effect of afatinib and BI836845, a fully human IGF ligand-neutralizing antibody, on EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. 107th American Association of Cancer Research Annual Meeting, New Orleans LA, USA 2016
2. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Murata Y, Kishino Y, Kusumoto S, Ishida H, Ohnishi T, Sagara H, Sasaki Y.: Mechanism underlying acquisition of dual resistance to EGFR and MET inhibitors by EGFR-mutant lung adenocarcinoma cells. 107th American Association of Cancer Research Annual Meeting, New Orleans LA, USA 2016
3. Suzuki T, Nagasawa I, Yamaoka T, Ohmori T, Nishio K, Koyama K, Ogasawara Y.: The

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

- effect of kinase signaling for miR-205 regulation in gefitinib-resistant lung cancer cell lines. 107th American Association of Cancer Research Annual Meeting, New Orleans LA, USA 2016
4. Suzuki T, Nagasawa I, Yamaoka T, Ohmori T, Nishio K, Koyama K, Ogasawara Y.: Contribution of miR-205 in gefitinib-resistant lung cancer cell lines. 105th American Association of Cancer Research Annual Meeting, San Diego CA, USA 2014
 5. Yamaoka T, Oki Y, Murata Y, Kusumoto S, Ishida H, Hirai T, Toya E, Ohba M, Fujita K, Arata S, Ohmori T, Ohnishi T, Sagara H, Sasaki Y.: TNF transactivation of EGFR protects EGFR-TKI, gefitinib induced pulmonary epithelial cell apoptosis and injury in TNF transgenic mice. 105th American Association of Cancer Research Annual Meeting, San Diego CA, USA 2014
 6. Nakashima M, Hirose T, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, Ishida H, Yamaoka T, Ohmori T, Ohnishi T.: Clinical benefit of second EGFR-TKI retreatment on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-mutation positive after failure of the initial EGFR-TKI treatment: A retrospective analysis. 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago IL, USA 2013
 7. Yamaoka T, Ichihashi Y, Murata Y, Oki Y, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Okuda K, Hirose T, Ohnishi T, Ohmori T.: The characteristics of an acquired dural resistance to EGFR & MET inhibitors in non-small cell lung cancer, harboring active mutation of EGFR. 104th American Association of Cancer Research Annual Meeting, Washington DC, USA 2014
 8. Hirose T, Noda H, Okuda K, Abe S, Oto Y, Kusumoto S, Sugiyama T, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Yamaoka T, Ohmori T, Yoshida K, Nakamura Y, Adachi M.: Cancer vaccination trial with novel multiple peptides in previously treated advanced non-small cell lung cancer. 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago IL, USA 2012
 9. Ohmori T, Kadofuku T, Ichihashi Y, Yamaoka T, Hirose T, Adachi M, Saijo N.: HSP70 may cause EGFR-TKIs-resistance due to inhibit drug binding to EGFR in the cells that expressed mutant EGFR. 102nd American Association of Cancer Research Annual Meeting, Chicago IL, USA 2012
 10. Yamaoka T, Frey M, Polk DB, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, Kusumoto S, Ishida H, Shirai T, Nakashima M, Okuda K, Ohnishi T, Hirose T, Ohmori T, Adachi M.: Specific epidermal growth factor receptor autophosphorylation sites promote epithelial cell chemotaxis and restitution. 102nd American Association of Cancer Research Annual Meeting, Chicago IL, USA 2012

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

中村清吾

①明石定子 桑山隆志 沢田晃暢 中村清吾

Significance of BRCA-1 like subtype in predicting chemotherapy response in TNBC.
第 72 回日本癌学会 2013.10.4

②明石定子 桑山隆志 渡邊知映 中村清吾ら

triple negative 乳癌における BRCAness 測定の意義と化学療法効果予測
第 21 回日本乳癌学会学術総会 2013.6

③明石定子 桑山隆志 中村清吾ら

Significance of BRCA-1 like subtype in predicting chemotherapy response in TNBC
第 51 回日本癌治療学会 2013.10

④桑山隆志 明石定子 中村清吾ら

原発性乳癌に対する術前化学療法と caveolin-1 の関係
第 21 回日本乳癌学会学術総会 2013.6

⑤吉田玲子 中村清吾 四元淳子ら

BRCA1 陽性者の背景・病理・臨床的特徴の後向視的解析
第 21 回日本乳癌学会学術総会 浜松 2013.6

⑥吉田玲子 中村清吾 四元淳子ら

日本人女性における BRCA1/2 遺伝子変異予測モデルの検討
第 58 回 人類遺伝学会 仙台 2013.11

⑦桑山隆志 中村清吾ら

Primary analysis of a randomized phase II, multicenter trial : Neoadjuvant weekly Nab-paclitaxel 100mg/m² followed by FE₁₀₀C compared with Docetaxel 75mg/m² followed by FE₁₀₀C for early breast cancer in Japan.
ASCO Breast cancer symposium 2015.9

⑧明石定子 桑山隆志 中村清吾ら

トリプルネガティブ乳癌における BRCAness による治療効果予測と予後
第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014.7

⑨吉田玲子 中村清吾ら

Evaluation of the BRCA1 and BRCA2 mutation prediction models in Japanese breast cancer patients.
ASCO Breast cancer symposium 2014.9

⑩吉田玲子 中村清吾ら

Analysis of Clinical Characteristics in Breast Cancer Patients with The Japanese Founder

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

Mutation of *BRCA1* “L63X”

ASCO 2015 Breast Cancer Symposium 2015.9

①森美樹 渡辺智子 明石定子 広田由子 中村清吾

術前化学療法後に病理学的完全奏功が得られたトリプルネガティブ症例の次世代シーケンスによる検討

第 24 回日本乳癌学会学術総会 2016.7

佐々木康綱

国際学会

1. Toshimitsu Yamaoka, Yasunari Oki, Yasunori Murata, Sojiro Kusumoto, Hiroo Ishida, Takao Shirai, Etsuko Toya, Motoi Ohba, Ken-ichi Fujita, Satoru Arata, Tohru Ohmori, Tsukasa Ohnishi, Hironori Sagara, Yasutsuna Sasaki: TNF transactivation of EGFR protects EGFR-TKI, gefitinib induced pulmonary epithelial cell apoptosis and injury in TNF transgenic mice. 105th American Association for Cancer Research annual meeting, San Diego, 2014, 4.
2. Ken-ichi Fujita, Hidenori Okumura, Yusuke Masuo, Yu Sunakawa, Ken Shimada, Kaori Kawara, Yuko Akiyama, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Change in plasma protein binding of SN-38, an active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure (SRF). **The 39th European Society for Medical Oncology annual meeting, Madrid, 2014, 9.**
3. Takashi Hirose, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Yasunari Oki, Yasunori Murata, Tomohide Sugiyama, Hiroo Ishida, Takao Shirai, Masanao Nakashima, Toshimitsu Yamaoka, Kentaro Okuda, Tsukasa Ohnishi, Tohru Ohmori, Yasutsuna Sasaki, Atsuhisa Tamura, Ken Ohta: Association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patients with recurrent advanced non-small cell lung cancer. **The 39th European Society for Medical Oncology annual meeting, Madrid, 2014, 9.**
4. Ritsuko Obuchi, Xiao-Pen Lee, Makiko Hirosawa, Hiroo Ishida, Ken-ichi Fujita, Susumu Nittono, Masato Yoshida, Yasutsuna Sasaki, Keizo Sato, Haruo Takahashi: Determination of tegafur and 5-fluorouracil in tear by HILIC-MS/MS. Asia-ARVO (The Association for Research in Vision and

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

Ophtalmology) 2015, Yokohama, 2015, 2.

5. Ken-ichi Fujita, Yusuke Masuo, Hidenori Okumura, Yasutsuna Sasaki and Yukio Kato: Optimization of the dose of irinotecan in cancer patients with severe renal failure (SRF) based on physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. **116th American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics annual meeting, New Orleans, 2015, 3.**
6. Ken-ichi Fujita, Etsuko Yoshino, Kawara Kawara, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusuhara, Yuichi Sugiyama, Taro Yokoyama, Toshikado Kaneta, Hiroo Ishida, Yasutsuna Sasaki: A clinical pharmacokinetic microdosing study of docetaxel with Japanese cancer patients. **The 40th European Society for Medical Oncology annual meeting, Wien, 2015, 9.**

国内学会

1. Keisuke Miwa, Ken-ichi Fujita, Wataru Ichikawa, Kaori Kawara, Fumio Nagashima, Junji Furuse, Yasutsuna Sasaki: A comparison for methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens. The 11th Japanese Society of Medical Oncology annual meeting, Sendai, 2013, 8
2. Takashi Shibata, Tomoki Ebata, Ken-ichi Fujita, Sachi Morita, Megumi Inoue, Mihoko Sugishita, Ayako Mitsuma, Yasutsuna Sasaki, Masato Nagino, Yuichi Ando: Clinical dose-finding study of gemcitabine in patients with biliary tract or pancreatic cancer with liver dysfunction. The 11th Japanese Society of Medical Oncology annual meeting, Sendai, 2013, 8
3. 金田聡門, 藤田健一, 秋山祐子, 河原香織, 河知あすか, 砂川優, 嶋田顕, 畝川芳彦, 佐々木康綱: 日本人固形がん患者におけるアプレピタント併用下のドセタキセル血漿中濃度曲線下面積の上昇効果. 第11回日本臨床腫瘍学会, 仙台, 2013, 8
4. Ken-ichi Fujita, Noritaka Nakamichi, Yu Sunakawa, Ken Shimada, Kaori Kawara, Yasutsuna Sasaki,

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

- Yukio Kato: Down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38 in humans. 72nd Japan Cancer Association meeting, Yokohama, 2013, 10
5. Hidenori Okumura, Ken-ichi Fujita, Yusuke Masuo, Tomoko Sugiura, Noritaka Nakamichi, Yusuke Watanabe, Hiromichi Suzuki, Yu Sunakawa, Ken Shimada, Kaori Kawara, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Direct Inhibition and Down-regulation by Uremic Plasma Components of Hepatic Uptake Transporter for SN-38, an Active Metabolite of Irinotecan, in Humans. 28th Japanese Society for the Study of Xenobiotics annual meeting, Tokyo, 2013, 10
 6. 金田聡門, 藤田健一, 秋山祐子, 河原香織, 河知あすか, 砂川優, 嶋田顕, 畝川芳彦, 佐々木康綱: 日本人の固形がん患者におけるアプレピタント併用下のドセタキセル血漿中濃度曲線下面積の上昇効果. 第34回日本臨床薬理学会, 東京, 2013, 12
 7. 廣瀬敬, 藤田健一, 楠本壮二郎, 白井崇生, 村田泰則, 大木康成, 杉山 智英, 石田博雄, 中嶋賢尚, 山岡利光, 奥田健太郎, 大西司, 大森亨, 佐々木康綱, 田村厚久, 大田健: 非小細胞肺癌に対するエルロチニブの毒性に影響を与える薬物動態, 薬理遺伝学的検討. 第54回日本呼吸器学会, 大阪, 2014, 4
 8. 藤田健一, 吉野悦子, 河原香織, 前田和哉, 杉山雄一, 佐々木康綱: 日本人がん患者におけるドセタキセル体内動態のマイクロドージング研究. 第12回日本臨床腫瘍学会, 福岡, 2014, 7
 9. Takashi Hirose, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Takao Shirai, Tomohide Sugiyama, Masanao Nakashima, Tohru Ohmori, Yasutsuna Sasaki, Atsuhisa Tamura, Ken Ohta: Association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patients with advanced NSCLC. The 12th Japanese Society of Medical Oncology annual meeting, Fukuoka, 2014, 7
 10. 小木達也, 増尾友佑, 藤田健一, 北村正典, 奥村英典, 中道範隆, 佐々木康綱, 国嶋崇隆, 加藤将夫: 尿毒症物質による肝膜輸送体OATP1B1の阻害様式. 第36回生体膜と薬物の相互

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

作用シンポジウム, 徳島, 2014, 11

11. 藤田健一, 増尾友祐, 奥村英典, 砂川優, 嶋田顕, 河原香織, 秋山祐子, 佐々木康綱, 加藤将夫: 極めて腎機能が低下したがん患者において, SN-38の血漿蛋白結合は低下し遊離形濃度が顕著に上昇する. 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014, 12
12. 澁谷俊紀, 増尾友祐, 藤田健一, 中道範隆, 佐々木康綱, 加藤将夫 : レゴラフェニブの体内動態への排泄トランスポーターの寄与. 第135回日本薬学会年会, 神戸, 2015, 3
13. Ken-ichi Fujita, Yusuke Masuo, Hidenori Okumura, Yasutsuna Sasaki and Yukio Kato: Appropriate dose of irinotecan in cancer patients with severe renal failure (SRF). The 13rd Japanese Society of Medical Oncology annual meeting, Sapporo, 2015, 7
14. Ken-ichi Fujita, Etsuko Yoshino, Kaori Kawara, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusahara, Yuichi Sugiyama, Taro Yokoyama, Toshikado Kaneta, Hiroo Ishida, Yasutsuna Sasaki: A clinical pharmacokinetic microdosing study of docetaxel with Japanese patients with cancer. 74th Japan Cancer Association meeting, Nagoya, 2015, 10
15. Koki Katayama, Saki Gotoh, Tatsuya Fukami, Hiroo Ishida, Yutaro Kubota, Sojiro Kusumoto, Ken-ichi Fujita, Yasutsuna Sasaki, Miki Nakajima: Comprehensive analysis of miRNA-variants in Japanese healthy subjects, non-small cell lung carcinoma and colorectal cancer patients. 30th Japanese Society for the Study of Xenobiotics annual meeting, Tokyo, 2015, 11
16. Tatsuya Kogi, Yusuke Masuo, Ken-ichi Fujita, Masanori Kitamura, Noritaka Nakamichi, Yasutsuna Sasaki, Munetaka Kunishima, Yukio Kato: Long-lasting inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 by endogenous uremic toxin indoxyl sulfate. 30th Japanese Society for the Study of Xenobiotics annual meeting, Tokyo, 2015, 11

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

17. 藤田健一, 増尾友祐, 奥村英典, 佐々木康綱, 加藤将夫: 極めて腎機能の低下したがん患者におけるイリノテカン塩酸塩の至適投与量の推定. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2015, 12
18. 高田昂輔, 石井麻菜, 竹本伊織, 亀井大輔, 藤田健一, 佐々木康綱, 岩井信市: 日本人の抗がん薬投与による認知機能評価法の確立に向けた検討. 第136回日本薬学会年会, 横浜, 2016, 3
19. 高田昂輔, 藤田健一, 滝伊織, 亀井大輔, 佐々木康綱, 岩井信市: 大腸がん術後補助化学療法レジメンの医療経済性の検討. 第26回日本医療薬学会年会, 京都, 2016, 9
20. Ken-ichi Fujita, Yusuke Matsuo, Yutaro Kubota, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Roles of BCRP and P-gp in disposition of regorafenib and active metabolites M-2 and M-5. 75th Japan Cancer Association meeting, Yokohama, 2016, 10
21. Erina Yamazaki, Yusuke Masuo, Ken-ichi Fujita, Toshiki Shibutani, Noritaka Nakamichi, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Involvement of ABC drug transporters in disposition of active metabolites of tyrosine kinase inhibitor regorafenib. 31st Japanese Society for the Study of Xenobiotics annual meeting, Matsumoto, 2016, 10
22. Natsumi Seba, Yusuke Masuo, Ken-ichi Fujita, Noritaka Nakamichi, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato: Inhibition of human hepatic transporter OATP1B1 by indole metabolites. 31st Japanese Society for the Study of Xenobiotics annual meeting, Matsumoto, 2016, 10
23. 藤田健一, 増尾友祐, 山崎絵里名, 澁谷俊紀, 中道範高, 佐々木康綱, 加藤将夫: レゴラフェニブと活性代謝物の体内動態解析とABC輸送担体の関与. 第37回日本臨床薬理学会学術総会, 米子, 2016, 12

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

24. 高田昂輔, 藤田健一, 滝伊織, 亀井大輔, 佐々木康綱, 岩井信市: 日本における大腸がん術後補助化学療法レジメン別医療経済評価. 第137回日本薬学会年会, 仙台, 2017, 3

代田達夫

- 1) 本橋宏美, 椋代義樹: TPD52 遺伝子の発現は TIA-1 及び TIAR によって mRNA の安定性を介して転写後制御される. 第 58 回日本歯科基礎学会学術大会 2016 年 8 月, 札幌.
- 2) 本橋 宏美, 椋代 義樹, 加藤 光佑, 伊藤 千洋, 近藤 誠二, 代田 達夫: PD52mRNA の転写後遺伝子発現制御機構の検索. 第 38 回日本分子生物学会年会合同大会 2015 年 12 月, 神戸.
- 3) 椋代 義樹, 伊藤 千洋, 加藤 光佑, 本橋 宏美, 近藤 誠二, 代田 達夫: TPD52 ファミリー遺伝子の軟骨細胞における増殖・分化に対する役割の検索. 第 34 回日本骨代謝学会学術集会 2016 年 7 月, 大阪.
- 4) 加藤 光佑, 椋代 義樹, 本橋 宏美, 伊藤 千尋: 口腔扁平上皮癌細胞の増殖・浸潤・転移に対する TPD52 ファミリーの相互作用の検索. 第 69 回日本口腔科学会学術集会 2015 年 5 月, 大阪.
- 5) 本橋 宏美, 椋代 義樹, 伊藤 千尋, 加藤 光佑, 近藤 誠二, 代田 達夫: TPD ファミリータンパクの遺伝子発現制御の検索. 第 69 回日本口腔科学会学術集会 2015 年 5 月, 大阪.
- 6) 椋代 義樹, 本橋 宏美, 代田 達夫, 近藤 誠二, 矢澤 一良, 繁森 英幸, Zhang Meilin: *Paeonia lutea* 葉の抽出物による扁平上皮癌の増殖・転移抑制効果. 第 57 回日本歯科基礎学会学術大会 2015 年 9 月, 新潟.
- 7) 宮崎 裕明, 近藤 誠二, 栗原 祐史, 鎌谷 宇明, 代田 達夫: 口腔癌における CD44 を介した癌幹細胞形質獲得機構の解明: 口腔癌における CD44 を介した癌幹細胞形質獲得機構の解明. 第 69 回日本口腔科学会学術集会 2015 年 5 月, 大阪.

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

各教室のホームページによる、研究成果の情報公開

昭和大学戦略的研究基盤形成事業 報告会

平成 25 年 9 月 21 日(土)

昭和大学入院棟 17 階 A 会議室

<これから実施する予定のもの>

特になし

14 その他の研究成果等

特になし

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

1. 個別の研究テーマの関連性
2. 前身の事業との差異の明確化

<「選定時」に付された留意事項への対応>

1. 個別の研究テーマの関連性

本プロジェクトには医学部2、歯学部1の臨床系 3 教室、医学部2、薬学部1、研究所の基礎系4教室で構成し、対象とするがん腫も乳がん、肺がん、口腔がん、神経腫瘍、肝臓がん、大腸がん等多岐に渡る。研究対象自体の関連性は希薄であるが、研究内容は大きく新規標的分子の探索、抗がん剤感受性・耐性分子機構解析、バイオマーカーの開発を目的としたトランスレーショナルリサーチに分けられることから、研究内容に沿って3分野を設定し技術共有などでの連携を図った。各研究分野は、いずれもがんの個別化に向けた新規治療法・診断法を開発する上で欠くことのできない関連性の強い領域であり、これらを組織化することにより効率の良いがん研究基盤を形成することができた。

2. 前身の事業との差異の明確化

前身の本事業において、トランスレーショナルリサーチ領域の研究が少なく、研究成果の実現性についての問題点が指摘された。このことから、本プロジェクトにおいては、基礎領域においても各臨床教室と連携して、臨床材料を用いた検証に重点を置き、多くの研究が行われた。この結果、臨床応用の実現性の高い標的分子並びにバイオマーカーの候補分子を発見することができた。

<「中間評価時」に付された留意事項>

1. 評価制度の整備・適切な時期の外部評価
2. 若手育成の組織形成
3. 社会に向けての情報公開
4. 具体的な各科の連携

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

1. 評価制度の整備・適切な時期の外部評価に対する対応

研究報告会並びに研究報告書の提出を義務付け、自己評価並びに相互評価に努めた。また、最終年度に 3 名の外部評価委員に依頼し、書面による報告書の外部評価を受けた。この結果については、各研究室に通達し改善に努めた。

2. 若手育成の組織形成

本プロジェクト全体としての教育システムを構築することができなかったが、各教室での大学院生・学部学生への指導、ならびにがん領域の招聘講師・学内講師によるセミナーを毎年 4 回以上開催し若手育成のための教育に努めた。

3. 社会に向けての情報公開

本プロジェクトの内容については、多くの論文発表・学会発表を行って情報公開をおこなった。一般へ向けた情報公開については、各教室のホームページにおいて行った。

4. 具体的な各科の連携

上に示したように、医学部・歯学部・薬学部・研究所の各臨床、基礎教室が参画しており、研究対象自体の関連性は希薄であるが、各分野における技術共有や臨床材料・臨床情報の共有化により参加教室の連携は円滑に行われた。

法人番号	131026
プロジェクト番号	S1201033

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成24年度	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	34,136	20,039	13,359	0	0	0	738 科研費
	研究費	20,000	10,000	10,000	0	0	0	0
平成25年度	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	6,894	3,083	3,811	0	0	0	0
	研究費	20,000	10,000	10,000	0	0	0	0
平成26年度	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	20,000	10,000	10,000	0	0	0	0
平成27年度	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	20,000	10,000	10,000				
平成28年度	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	20,000	10,000	10,000	0	0	0	0
総額	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	41,030	23,122	17,170	0	0	0	738
	研究費	100,000	50,000	50,000	0	0	0	0
総計	141,030	73,122	67,170	0	0	0	738	

17

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

_____ m²

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)							
DNAシーケンス解析装置一式	24	illumina MS-J-001	1	145	h 20,039	13,359	私学助成
マイクロマンピュレーターシステム	24	MMO-202ND	1	170	h 738	738	科研費
蛍光顕微鏡画像解析装置一式	25		1	255	h 6,894	3,811	私学助成
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 24 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	16,483	実験試薬	255
光 熱 水 費	0		
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	15	研究発表資料	15
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料	3,191	検査代	214
()			
計	19,689		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	0		
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	311	超音波破砕器	311
図 書	0		
計	311		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号

131026

年 度	平成 25 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
主 な 内 容			
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	19,368	マウス	414,676
光 熱 水 費	0		
通 信 運 搬 費	1	資料郵送代	1
印 刷 製 本 費	1	文献複写代	1
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料	630	マイクロアレイ解析代	491
()			
計	20,000		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	0		
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	0		
図 書	0		
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		
ポスト・ドクター	0		
研究支援推進経費	0		
計	0		

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
主 な 内 容			
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	17,306	実験用試薬	
光 熱 水 費	0		
通 信 運 搬 費	10	郵送代	
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料	2,500	検査代	
()	0		
計	19,816		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	0		
教 育 研 究 経 費 支 出	0		
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	184	phメーター	184
図 書	0		
計	184		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		
ポスト・ドクター	0		
研究支援推進経費	0		
計	0		

年 度		平成 27 年度		
		法人番号		131026
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	19,930	実験用試薬	2,195	試薬、実験用マウス
光 熱 水 費	0			
通 信 運 搬 費	0			
印 刷 製 本 費	0			
旅 費 交 通 費	0			
報 酬 ・ 委 託 料 (雑 費)	66	標本作製代、データ解析代		
計	19,996			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	0			
教 育 研 究 経 費 支 出	0			
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	0			
図 書	4	乳癌取扱い規約	4	
計	4			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0			
ポスト・ドクター	0			
研究支援推進経費	0			
計	0			

年 度		平成 28 年度		
		法人番号		131026
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	16,134	実験用マウス		試薬、実験用器具
光 熱 水 費	0			
通 信 運 搬 費	0			
印 刷 製 本 費	0			
旅 費 交 通 費	0			
報 酬 ・ 委 託 料 (雑 費)	2,325	変異解析料	1,046	実験用機器修理代、論文掲載料
計	18,459			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	0			
教 育 研 究 経 費 支 出	0			
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,541	超純水装置	1,541	
図 書	0			
計	1,541			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0			
ポスト・ドクター	0			
研究支援推進経費	0			
計	0			

添付①

評価体制

本プロジェクト参加研究室に対しては、研究報告会参加及び成果報告書の提出を義務付け、研究費分担金に見合った研究が行われているか相互評価を行った。外部評価委員を下記3名の諸先生方に委託し、終了年次に研究内容について外部評価を受けた。評価内容については、各参加教室に通達し、それぞれの研究テーマの改善に努めた。

金沢大学大学院医学系血液呼吸器内科学

金沢大学附属病院呼吸器内科

明治薬科大学 分析化学教室

近畿大学医学部ゲノム生物学講座

笠原 寿郎先生

鈴木 俊宏先生

西尾 和人先生

金沢大学大学院医学系血液呼吸器内科学

金沢大学附属病院呼吸器内科

笠原 寿郎

新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索については、どちらのテーマも極めて新規性が高く、臨床応用の可能性について着実な実証を重ねており、新しい切り口の悪性腫瘍治療法が開発されることが期待できる。特に接着斑分子である Hic-5 に関する研究は、がん組織の cancer associated fibroblast が新たな治療標的となる可能性を示した初めての事例であり、今後の発展が非常に期待される。がん個別化学療法を目指した抗がん剤感受性、耐性の分子機構の解析では、プロテオグリカン SDC-4 の TGF- β 誘導 EMT に関する解析は興味深い。課題である抗がん剤耐性の分子機構にどのように関与しているか証明していない。afatinib 耐性株における研究は着実な証明が行われており、これまで知られていない可逆的な耐性を含む分子機構の発見した点は評価できる。著者らが述べているように、今後臨床材料を用いた実臨床での証明が待たれる。抗がん剤抵抗性の TN 乳がんにおいて DNA 修復遺伝子である BRCA の機能不全 (BRCAness) が高率に認められるという、一見相反する現象に関する研究は興味深い。症例数が少なく網羅的遺伝子解析についても現象論にとどまっている感が否めない。個別化診断・有害事象予測におけるバイオマーカーの開発の研究については、総じてサンプル数が少なく、スクリーニングの域を出ていない。EGFR-TKI による間質性肺炎と薬物動態との関連性において、ABCG2 遺伝子多型の解析は興味深い。特異的な薬物体内動態が遺伝子多型によって誘導されるものか証明できておらず、更なる症例数の集積が待たれる。口腔がんの特性を反映するメチル化プロファイル、miRNA の網羅的解析についても、サンプル数が少なく、また抽出された因子がどのような分子機

構でがんの悪性形質に関与するか考察されていない。今後の展開の方向性が定まっていないうに思われる。グリオブラストーマの増殖に対する PACAP の作用に関する研究は、新規性が高い研究と考えられるが、*in vitro*、*in vivo* の解析のみでの証明は不十分であり、臨床材料を用いた解析によって実際の脳腫瘍での発現解析が必要である。

明治薬科大学 分析化学教室

鈴木 俊宏

本プロジェクトにおいては、医・歯・薬学部を有する昭和大学の特徴を生かし、また基礎と臨床の研究者がバランスよく分担して、それぞれの目的に沿って高いレベルの研究成果が得られていることは高く評価できます。また、悪性腫瘍の個別化診断・治療法の開発に結び付けるべく、臨床材料を用いたトランスレーショナルリサーチを意識した研究が多く行われていました。しかしながら、各分担者間の有機的な結びつきは乏しく、研究基盤形成という意味では、テーマを絞った集学的アプローチ、もしくは全体の研究協力体制を重視した取り組みについても考慮されるべきと感じました

1. ミトコンドリア呼吸不全を基礎とする細胞悪性化形質誘導機構の解明と臨床応用の可能性

がん細胞の特性としてミトコンドリア DNA 遺伝子変異による呼吸鎖不全と、これと関連する細胞周期制御機構を探索しており、新規性また学術的な意義の高い研究です。臨床材料を用いた検証行われており、この方向性で新たな標的分子が発見できることに期待します。

2. 細胞接着斑分子を標的としたがん治療戦略の構築

接着斑分子 Hic-5 による stroma による腫瘍発生制御のメカニズムを詳細に解明しており、臨床応用の実現性が非常に高い研究です。Hic-5 を標的とした分子標的薬は、新たなカテゴリーのがん治療薬としての期待が大きく、今後の発展を強く望みます。

3. ヒト上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) の耐性機構およびその克服法の開発

Afatinib 耐性機構について新規分子機構を発見しており、この克服法の方向性についても示していることは評価できます。IGF-1 受容体を標的とした抗体薬の臨床試験は既に失敗に終わっていますが、IGF リガンド抗体がこれとどのように異なった有用性がある

るかについて、今後の展開に期待します。

4. 乳がんの個別化医療を目指して ―特に治療抵抗性乳がんの分子的理解―

BRCAness を有する TN 乳がんに関する治療法開発のための臨床研究で、着目点は良いと思われませんが、症例数が少なく現時点で信憑性が問えません。網羅的遺伝子解析を行うのであれば、これでスクリーニングされた分子について基礎的な実証が行われることに期待します。

5. 非小細胞肺癌患者に対する EGFR-TKI エルロチニブおよびゲフィチニブによる間質性肺炎と薬物動態

著者らの結果からも、EGFR-TKI により引き起こされる間質性肺炎が薬物動態のみに依存するものではないことは明らかですが、薬物輸送分子 ABCG2 の遺伝子多型解析によりある程度予想がつくことは意義が大きいと思います。本研究も症例数が少なく信憑性は問えませんが、今後の症例集積に期待します。

6. 口腔がんにおけるメチル化遺伝子、miRNA を用いた腫瘍マーカーによる早期診断法の開発

口腔扁平上皮がんのメチル化遺伝子プロファイリングにより悪性度を反映するクラスターが得られたことは意義が大きいと思います。これらの網羅的解析から抽出された因子の抽出方法が十分に記載されておらず、また検証もなされていないことから評価できませんが、これらによる早期診断・治療法の開発の意義は大きいと思います。

7. 培養ヒトグリオーマ細胞における PACAP および PACAP 受容体の発現と幹細胞マーカーとの相関性

PACAP のアストロサイトへの増殖効果の知見から、幹細胞マーカーを用いたグリオーマの悪性度と同分子による増殖に関する検討が行われています。マーカーで得られた悪性度の評価は一面的で、培養細胞株の性質を本当に反映しているか疑問です。また、PACAP のグリオーマに対する増殖効果は必ずしも高く見えず、研究のデザインとして臨床材料での検証が必要ないように感じました。

本研究は5年間の研究機関で実施されたものです。

分担研究テーマは様々ですが、全体テーマに則した研究内容です。幅広いがん腫を対象として、医学部、歯学部、薬学部、腫瘍分子生物学研究所のがん研究者がそれぞれの特徴を生かしながら、到達目標を共有し、連携しながら研究が進められています。特に、新たなパラダイムに基づく新規癌標的分子の探索の分野では、創薬につながる可能性が具体的に示された標的分子が発見されており、本研究の大きな成果だと考えます。

また、その他の分野においても、乳がん、肺がん、口腔がん、神経腫瘍と多岐に渡るがん腫を対象に、それぞれ特色のある研究が進められ、がん分子標的治療の開発、バイオマーカーによる個別化の可能性が具体的に示唆される成果が得られています。

本研究報告書は最終報告ですが、研究の継続が望まれるとともに、ここで得られた成果が速やかに論文掲載等により公表されることが期待されます。