

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業 (インキュベートタイプ)
(英語) LEading Advanced Projects for medical innovation (LEAP)

研究開発課題名：(日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科 教授 間野博行
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,
Professor, Hiroyuki Mano

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 機能スクリーニングと配列解析によるがん遺伝子同定
開発課題名：(英語) Identification of oncogenes through functional analyses and genome
sequencing

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科 教授 間野博行
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,
Professor, Hiroyuki Mano

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

間野博行教授 (東京大学 大学院医学系研究科) は深山正久教授 (東京大学 大学院医学系研究科)、宮園浩平教授 (東京大学 大学院医学系研究科)、瀬戸泰之教授 (東京大学 大学院医学系研究科)、佐田尚宏教授 (自治医科大学 医学部)、碓彰一教授 (山口大学 医学部)、末原義之准教授 (順天堂大学 医学部) らと共同で、がんゲノム解析と機能スクリーニングを組み合わせることで発がんの本質的原因分子同定を試みている。肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、白血病、悪性リンパ腫等について検討しているが、今年度は以下の様な成果を得た。

ELF4 は ETS ファミリーに属する転写因子であり、白血病においてがん遺伝子として働くことが知られている。我々の固形腫瘍におけるエクソンシーケンスの結果、ELF4 は様々な非同義体細胞変異を生じることが明らかになり、しかも nonsense/frameshift 変異も多い。例えば ELF4(L211M) 変異体は扁平上皮がん細胞株 T3M1-c110 で見つかったが、同細胞株に野生型 ELF4 を戻すと増殖が抑制され、ELF4(L211M)にはその作用は認められなかった。また ELF4 に変異の無い細胞株 HT1080, MCF10A も同様な結果であったことから、上皮性腫瘍においては ELF4 はがん抑制遺伝子として働くこと示された。また ELF ファミリーの中で ELF1 と ELF2 には同様な増殖抑制効果が示された。次にがんのゲノム変異データの中で ELF1/2/4 の変異の有無を調べると、ELF1/2/4 非同義体細胞変異が相互排他的であった。これらから、ヒト上皮性腫瘍には ELF1/2/4 ががん抑制遺伝子として働く一群があることが明らかになった。また ELF4 の細胞死誘導には、下流の HRK および DLX3 が重要であることも明らかにした。

中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) は中枢神経系に限局する稀な悪性リンパ腫であり、病理学的にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) に分類されている。PCNSL が末梢原発か中枢神経系原発かは長きにわたって謎であった。また脳内再発に対して有効な薬剤はなく、発がん機構も不明なままであった。

我々はこれらの疑問に答えるべく 41 症例の PCNSL 腫瘍組織と末梢血単核球を用いて全エクソン解析を行い、さらに 30 症例の PCNSL 腫瘍組織を用いて RNA-seq 解析を行った。その結果、全身性の DLBCL と同様に aberrant somatic hypermutation (aSHM) が生じており、しかも PIM1 は全例で aSHM が生じていた。また BTG2 も 9 割以上で aSHM が生じており、遺伝子変異の上からは PCNSL は比較的均質な腫瘍群と考えられた。また aSHM 以外の頻度の高い非同義変異としては MYD88 のアミノ酸置換変異 (L265P 変異) が 80%以上に認められることが特徴的である。興味深いことに MYD88 変異をサポートするリードは、腫瘍部のみならず、ペア正常部 (末梢血単核球) にも低い頻度に認められた。デジタル PCR 手法により、末梢血での MYD88 変異を高感度に測定したところ、MYD88 変異陽性腫瘍の患者末梢血の約 1/3 に MYD88 変異が確認された。一方、腫瘍において MYD88 変異よりもアレレル頻度の高い変異について末梢血で測定するとそれらは存在しなかった。以上のことより、まず二次リンパ組織のある末梢血で MYD88 変異リンパ球 (前がん細胞) が生じ、それが中枢神経系に入って付加変異を生じて PCNSL が発症すると考えられた。

英文

By combining genomic analyses and functional screening approaches, we aim to pin-point the essential growth drivers in every cancer. We are studying mainly for lung cancer, colorectal cancer, gastric cancer, leukemia and lymphoma, and have obtained the results as listed below.

ELF4 is a transcriptional factor belonging to the ETS family of proteins, and is known to act as an oncoprotein in leukemia. Through extensive exome sequencing of various solid tumors, we revealed a wide array of somatic, nonsynonymous (mainly frameshifts and indels) mutations within *ELF4*. A squamous carcinoma cell line, T3M1-c110, for instance, carries *ELF4* (L211M) mutation, and artificial expression of its wild-type induced apoptosis. Since similar data were obtained for HT1080 and MCF10A cell lines that carry the wild-type *ELF4*, *ELF4* is presumed act as a tumor-suppressor gene in epithelial cells. Within the ELF family, ELF1 and ELF2 were also shown to possess such growth-suppressive activity. Interestingly, in the cancer genome

database, nonsynonymous mutations for *ELF1/2/4* are present in a mutually exclusive manner. These results suggest that, in epithelial tumors, there is a subgroup that has in common the inactive ELF1/2/4 pathway. We also revealed that ELF4-mediated apoptosis signaling exerts its effects, partly, through downstream HRK and DLX3.

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare form of malignant lymphoma confined to CNS, and is pathologically classified into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). There has been a debate as to whether PCNSL arises in CNS or peripheral lymphoid organs, and there are few modalities effective against relapsed PCNSL.

We here conducted exome sequencing for 41 PCNSL tumors and their paired peripheral blood, and also carried out RNA-seq for 30 tumor specimens. As for DLBCL, PCNSL has frequent aberrant somatic hypermutations (aSHM), and, interestingly, has a highly frequent aSHM within *PIMI* (100%) and *BTG6* (>90%), suggesting that PCNSL seems to be a rather uniform disease entity. One of frequent, non-aSHM somatic mutations was MYD88 (L265P), and exome reads for this mutation were occasionally identified in peripheral blood. Droplet digital PCR analyses for *MYD88 (L265P)* sensitively detected this mutation in ~1/3 of peripheral blood for MYD88 (L265P)-positive tumors. In contrast, gene mutations at a higher allele frequency than *MYD88 (L265P)* in tumors could not be captured in peripheral blood. Taken together, the following lymphomagenesis is proposed: pre-lymphoma cells carrying *MYD88 (L265P)* first arise in peripheral lymphoid organs, and then enter CNS and acquire additional mutations, finally giving rise to PCNSL.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 7件)

1. Ando M, Kawazu M, Ueno T, Koinuma D, Ando K, Koya J, Kataoka K, Yasuda T, Yamaguchi H, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Sai E, Yamashita Y, Asakage T, Miyazaki Y, Kurokawa M, Miyazono K, Nimer SD, Yamasoba T, Mano H. Mutational Landscape and Antiproliferative Functions of ELF Transcription Factors in Human Cancer. *Cancer Res.* 2016, 76, 1814-24.
2. Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Sai E, Soda M, Ueda H, Yasuda T, Yamaguchi H, Lee J, Shishido-Hara Y, Sasaki A, Shirahata M, Mishima K, Ichimura K, Mukasa A, Narita Y, Saito N, Aburatani H, Nishikawa R, Nagane M, Mano H. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 865-75.
3. Mukaihara K, Suehara Y, Kohsaka S, Akaike K, Tanabe Y, Kubota D, Ishii M, Fujimura T, Kazuno S, Okubo T, Takagi T, Yao T, Kaneko K, Saito T. Protein Expression Profiling of Giant Cell Tumors of Bone Treated with Denosumab. *PLoS One.* 2016, 11, e0148401.
4. Mukaihara K, Suehara Y, Kohsaka S, Kubota D, Toda-Ishii M, Akaike K, Fujimura T, Kobayashi E, Yao T, Ladanyi M, Kaneko K, Saito T. Expression of F-actin-capping protein subunit beta, CAPZB, is associated with cell growth and motility in epithelioid sarcoma. *BMC Cancer.* 2016, 16, 206.

5. Toda-Ishii M, Akaike K, Suehara Y, Mukaiharu K, Kubota D, Kohsaka S, Okubo T, Mitani K, Mogushi K, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T. Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2016, 29, 1424-32.
6. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet*. 2016, 48, 569-74.
7. 河津正人、急性骨髄性白血病における最近のゲノム研究の進展、「日本臨床」（日本臨床社）74 (増刊号 10), 441-445, 2016.
8. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T, Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2017, 133, 321-4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Targeting Essential Growth Drivers in Cancer, 口頭, 間野博行, 第 21 回国際脳腫瘍治療研究会議, 2016/4/11, 国内.
2. ALKoma: A cancer subtype with a shared target, 口頭, 間野博行, AACR Annual Meeting 2016, 2016/4/18, 国外.
3. AYA 世代急性リンパ性白血病原因遺伝子の発見, 口頭, 間野博行, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016/6/1, 国内.
4. The microsatellite instability analysis by the Promega panel in lung adenocarcinoma, 口頭, Kazuya Takamochi, Fumiyuki Takahashi, Yoshiyuki Suehara, Shigehisa Kitano, Eiichi Sato, Shinji Kohsaka, Kenji Suzuki, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 Annual Meeting, 2016/6/3-7, 国外.
5. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K/AKT pathway mutations, ポスター, Shinji Kohsaka, Neerav Shukla, Marc Ladany, and Hiroyuki Mano, 第 41 回内藤コンファレンス, 2016/7/5-8, 国内.
6. Targeting Essential Growth Drivers in Cancer, 口頭, 間野博行, 第 41 回内藤コンファレンス, 2016/7/6, 国内.
7. 本質的な発がん機構解明がもたらす治療革新, 口頭, 間野博行, 第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2016/7/14, 国内.
8. Discovery of DUX4-IGH Fusion-Type Oncogene In B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Of AYA Generation, 口頭, 間野博行, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, 2016/7/15, 国内.

9. 新しいRNA-seq法により広がるFFPEの活用法, 口頭, 高阪真路, 間野博行, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
10. 病理組織学的アプローチによるNon-TRUタイプ肺腺癌のNKX2-1遺伝子変異の同定, 口頭, 松原大祐, 曾田学, 吉本多一郎, 天野雄介, 上野敏秀, 小島進也, 間野博行, 仁木利郎, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
11. 本質的発がん原因遺伝子の解析がもたらす個別化医療, 口頭, 間野博行, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
12. 思春期・若年成人急性リンパ性白血病における新規融合型がん遺伝子DUX4-IGHの発見, 口頭, 安田貴彦, 都築忍, 河津正人, 早川文彦, 小島進也, 上野敏秀, 清井仁, 直江知樹, 間野博行, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
13. AYA世代急性リンパ性白血病における網羅的融合遺伝子解析, 口頭, 安田貴彦, 都築忍, 河津正人, 早川文彦, 小島進也, 上野敏秀, 清井仁, 直江知樹, 間野博行, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
14. 本質的発がん原因分子解明がもたらす分子標的療法, 口頭, 間野博行, 第56回国際治療談話会総会, 2016/11/10, 国内.
15. 本質的発がん原因解明がもたらすゲノム医療, 口頭, 間野博行, 第36回医療情報学連合大会, 2016/11/22, 国内.
16. Targeting oncogenic fusion genes in cancer therapy, 口頭, 間野博行, 第21回がん研究会-国際がん化学療法シンポジウム, 2016/12/15, 国内.
17. 形態学的アプローチに基づくNon-TRU type肺腺癌の解析:TTF-1とTTF-1の相互排他的な関係性について, ポスター, 松原大祐, 曾田学, 吉本多一郎, 天野雄介, 上野敏秀, 小島進也, 間野博行, 仁木利郎, 第57回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/21, 国内.
18. Mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of rhabdomyosarcoma, ポスター, Shinji Kohsaka, Alberta-AMED conference, 2017/2/24-25, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 本質的発がん遺伝子の解明がもたらすPrecision Medicine, 口頭, 間野博行, TOBIRA第5回研究交流フォーラム, 2016/5/23, 国内.
2. ゲノム医療を元にした個別化医療, 口頭, 間野博行, 第54回日本癌治療学会学術集会PALセミナー1, 2016/10/20, 国内.
3. 本質的発がん原因の解明がもたらすゲノム医療, 口頭, 間野博行, Science Harmony vol.3, 2016/10/28, 国内.
4. がん研究が導くゲノム医療, 口頭, 間野博行, JBICプロジェクト研究成果報告会, 2016/12/9, 国内.
5. 戦略事業がもたらしたがん医療革新, 間野博行, JST20周年記念戦略的創造研究推進事業シンポジウム「未来共創イノベーション～ネットワーク型研究所の挑戦」, 2017/1/27, 国内.

(4) 特許出願

公表を希望する出願なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)
(英語) LEADING Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行
- 所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD
Professor
Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 遺伝子変異陽性がんの臨床病理学的解析
開発課題名 : (英語) Clinicopathological analysis of mutation-positive cancers
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野
教授 深山 正久
- 所属 役職 氏名 : (英語) Masashi Fukayama, MD, PhD
Professor
Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野 博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Matsusaka K, Ishikawa S, Nakayama A, Ushiku T, Nishimoto A, Urabe M, Kaneko N, Kunita A, Kaneda A, Aburatani H, Fujishiro M, Seto Y, Fukayama M. Tumor content chart-assisted HER2/CEP17 digital PCR analysis of gastric cancer biopsy specimens. PLoS One. 2016, 11, e0154430.
2. Saito R, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. Mod Pathol. 2017, 30, 427-439
3. Urabe M, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M. Pathologic response of HER2-positive gastric cancer to Trastuzumab-based chemotherapy. Am J Surg Pathol. 2016, 40, 1326-1333

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. EBV 関連胃癌における PD-L1 の高率な発現と予後への影響，口頭、西東瑠璃，阿部浩幸，国田朱子，深山正久，第 105 回日本病理学会総会，2016/5/14，国内
2. びまん型胃癌における RHOA 変異と CLDN18-ARHGAP 転座の意義．口頭、田中淳，牛久哲男，国田朱子，石川俊平，深山正久，第 105 回日本病理学会総会，2016/5/12，国内
3. びまん型胃癌における RHOA 変異と CLDN18 転座の臨床病理学的意義，口頭、田中淳，牛久哲男，国田朱子，石川俊平，深山正久，第 75 回日本癌学会学術総会，2016/10/7，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんの分子病理診断への取り組みと展開，深山正久，杏林シンポジア（ラジオ NIKKEI 第 1），2017/4/3

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)
(英語) LEADING Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行

所属 役職 氏名： (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD
Professor
Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) がんの分子診断法開発
開発課題名： (英語) Development of Molecular Diagnosis Methods of Cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学 教授
宮園 浩平

所属 役職 氏名： (英語) Kohei Miyazono, MD, PhD
Professor
Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野 博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Ando M, Kawazu M, Ueno T, Koinuma D, Ando K, Koya J, Kataoka K, Yasuda T, Yamaguchi H, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Sai E, Yamashita Y, Asakage T, Miyazaki Y, Kurokawa M, Miyazono K, Nimer SD, Yamasoba T, Mano H. Mutational landscape and antiproliferative functions of ELF transcription factors in human cancer. *Cancer Res.* 2016, 76 (7), 1814-1824.
2. Sakurai T, Isogaya K, Sakai S, Morikawa M, Morishita Y, Ehata S, Miyazono K, Koinuma D. RNA-binding motif protein 47 inhibits Nrf2 activity to suppress tumor growth in lung adenocarcinoma. *Oncogene.* 2016, 35 (38), 5000-5009.
3. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016, 8 (5), pii: a021873.
4. Arase M, Tamura Y, Kawasaki N, Isogaya K, Nakaki R, Mizutani A, Tsutsumi S, Aburatani H, Miyazono K, Koinuma D. Dynamics of chromatin accessibility during TGF- β -induced EMT of Ras-transformed mammary gland epithelial cells. *Sci Rep.* 2017, 7 (1), 1166.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TGF- β ファミリーからみた内科学 (特別講演), 口頭, 宮園浩平, 第 113 回日本内科学会総会・講演会 (東京), 2016/4/15~17, 国内
2. 小細胞肺癌の進展における TGF- β の機能解析, ポスター, 江幡正悟, 宮園浩平, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会 (米子), 2016/7/21~22, 国内
3. TGF- β signaling: Mechanisms of action and clinical application (教育講演), 口頭, Miyazono K, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会 (東京), 2016/7/28~30, 国内
4. Autocrine BMP-4 accelerates proteasomal degradation of Bim and protects colorectal cancer cells from apoptosis, ポスター, Yokoyama Y, Ehata S, Watanabe T, Miyazono K. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6~8, 国内
5. EZH2 promotes progression of small cell lung cancer by suppressing the TGF- β -Smad-ASCL1 pathway, ポスター, Ehata S, Murai F, Koinuma D, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Miyazono K, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6~8, 国内
6. TGF- β ファミリー: その多彩な作用とがん (特別講演), 口頭, 宮園浩平, 第 2 回 AMED がん若手研究者ワークショップ (東京), 2016/11/29~30, 国内
7. TGF- β ファミリーとがん: その多彩な作用と臨床応用 (プレナリーセミナー) 口頭, 宮園浩平, 第 39 回日本分子生物学会年会 (横浜), 2016/11/30~12/2, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. TGF- β ファミリーシグナルから疾患を解き明かす, 宮園浩平, 第 27 回科学技術交流フォーラム「基礎生物学の極み」(東京), 2017/2/17, 国内.
2. アカデミアと企業が描くアカデミアシーズ実用化の未来について (パネルディスカッション), 宮園浩平, ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト平成 28 年度企業向け成果発表会 (東京), 2017/3/3, 国内.

(4) 特許出願

該当なし。

平成 29年 5月 24日

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)
(英語) LEADING Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行
- 所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD
Professor
Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) がん検体の臨床像解析
開発課題名 : (英語) Clinicopathological analysis of cancer specimens
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科消化管外科学 教授
瀬戸 泰之
- 所属 役職 氏名 : (英語) Yasuyuki Seto, MD, PhD
Professor
Department of Gastrointestinal Surgery, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野 博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 高齢者社会における胃癌診療、口頭、瀬戸 泰之、日本成人病(生活習慣病)学会、2016/1/16、国内.
2. 臨床検体が切り拓く新たな消化器疾患病態研究 ヒト食道癌切除検体を用いたペプチダーゼプローブによるがんスクリーニング技法の開発、口頭、小野山 温那、愛甲 丞、瀬戸 泰之、日本消化器病学会、2016/4/21、国内.
3. 胃癌、食道胃接合部癌および背景粘膜における DNA メチル化異常の蓄積、口頭、浦辺 雅之、松坂 恵介、牛久 哲男、福世 真樹、山下 裕玄、瀬戸 泰之、深山 正久、金田 篤志、日本癌学会、2016/10/6、国内.
4. 若年発症胃癌の臨床病理学的特徴について、ポスター、三輪 快之、山下 裕玄、八木 浩一、愛甲 丞、西田 正人、竹中 芳治、野村 幸世、瀬戸 泰之、日本消化器外科学会、2016/7/14、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 最新のがん手術療法、口頭、瀬戸 泰之、日本癌学会市民公開講座、2016/10/8、国内.

(4) 特許出願

該当なし。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)
(英語) LEading Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行

所属 役職 氏名： (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD
Professor
Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) がん検体の臨床像解析
開発課題名： (英語) Clinical analysis of cancer specimens

研究開発分担者 (日本語) 山口大学医学部 先端がん治療開発学講座 教授 裕 彰一
所属 役職 氏名： (英語) Shoichi Hazama MD, PhD
Professor
Department of Translational Research and Developmental Therapeutics against Cancer, Yamaguchi University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

研究開発代表者： 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野 教授 間野博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 9件）

1. Tamura K, Hazama S, Yamaguchi R, Imoto S, Takenouchi H, Inoue Y, Kanekiyo S, Shindo Y, Miyano S, Nakamura Y, Kiyotani K. Characterization of the T cell repertoire by deep T cell receptor sequencing in tissues and blood from patients with advanced colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2016,11,3643-3649.
2. Nakajima M, Ueno T, Suzuki N, Matsui H, Shindo Y, Sakamoto K, Tokuhisa Y, Tokumitsu Y, Takeda S, Yoshino S, Hazama S, Nagano H. Novel Indications for Surgical Resection of Metachronous Lung Metastases From Pancreatic Cancer After Curative Resection. *J Clin Gastroenterol*. 2016, 31. [Epub ahead of print]
3. Usui T, Sakurai M, Enjoji S, Kawasaki H, Umata K, Ohama T, Fujiwara N, Yabe R, Tsuji S, Yamawaki H, Hazama S, Takenouchi H, Nakajima M, Tsunedomi R, Suzuki N, Nagano H, Sato K. Establishment of a Novel Model for Anticancer Drug Resistance in Three-Dimensional Primary Culture of Tumor Microenvironment. *Stem Cells Int*. 2016,7053872.
4. Suehiro Y, Sakai K, Nishioka M, Hashimoto S, Takami T, Higaki S, Shindo Y, Hazama S, Oka M, Nagano H, Sakaida I, Yamasaki T. Highly sensitive stool DNA testing of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for detection of colorectal tumours in a Japanese population. *Ann Clin Biochem*. 2017,54,86-91.
5. Kijima T, Hazama S, Tsunedomi R, Tanaka H, Takenouchi H, Kanekiyo S, Inoue Y, Nakashima M, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Ueno T, Yamamoto S, Yoshino S, Okuno K, Nagano H. MicroRNA-6826 and -6875 in plasma are valuable non-invasive biomarkers that predict the efficacy of vaccine treatment against metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2017,37,23-30.
6. Suehiro Y, Zhang Y, Hashimoto S, Takami T, Higaki S, Shindo Y, Suzuki N, Hazama S, Oka M, Nagano H, Sakaida I, Yamasaki T. Highly sensitive faecal DNA testing of TWIST1 methylation in combination with faecal immunochemical test for haemoglobin is a promising marker for detection of colorectal neoplasia. *Ann Clin Biochem*. 2017 [Epub ahead of print]
7. Sakamoto K, Takeda S, Kanekiyo S, Nishiyama M, Kitahara M, Ueno T, Yamamoto S, Yoshino S, Hazama S, Okayama N, Nagano H. Association of tumor necrosis factor- α polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017,6,125-129.
8. Shindo Y, Hazama S, Suzuki N, Iguchi H, Uesugi K, Tanaka H, Aruga A, Hatori T, Ishizaki H, Umeda Y, Fujiwara T, Ikemoto T, Shimada M, Yoshimatsu K, Takenouchi H, Matsui H,

Kanekiyo S, Iida M, Koki Y, Arima H, Furukawa H, Ueno T, Yoshino S, Fujita T, Kawakami Y, Nakamura Y, Oka M, Nagano H. Predictive biomarkers for the efficacy of peptide vaccine treatment: based on the results of a phase II study on advanced pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017,36,36.

- Inoue Y, Hazama S, Suzuki N, Tokumitsu Y, Kanekiyo S, Tomochika S, Tsunedomi R, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Takeda S, Ueno T, Yoshino S, Nagano H. Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2017,108,455-460.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 大腸がんペプチドワクチン療法における負の免疫機構解明と新たな複合免疫療法の開発戦略, 口頭, 裕 彰一、鈴木 伸明、井上 由佳、兼清 信介、松井 洋人、中島 正夫、新藤 芳太郎、来嶋 大樹、坂本 和彦、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、杉浦 史哲、奥野 清隆、河上 裕、玉田 耕治、間野 博行、中村 祐輔、永野 浩昭, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
- 抗 EGFR 抗体による癌局所へのリンパ球誘導と新規複合免疫療法の開発, 口頭, 裕 彰一、井上 由佳、新藤 芳太郎、兼清 信介、鈴木 伸明、松井 洋人、中島 正夫、竹之内 寛子、坂本 和彦、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、杉浦 史哲、奥野 清隆、藤田 知信、河上 裕、中村 祐輔、永野 浩昭, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/12, 国内.
- 肝細胞癌 (HCC) に対する HSP70 mRNA 導入樹状細胞療法, 口頭, 松井 洋人、裕 彰一、中島 正夫、松隈 聡、井上 由佳、徳光 幸生、新藤 芳太郎、徳久 善弘、坂本 和彦、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、永野 浩昭, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/12, 国内.
- 進行再発大腸癌に対するペプチドワクチン療法における抗ペプチド抗体の誘導と予後解析, 口頭, "兼清 信介、裕 彰一、竹之内 寛子、井上 由佳、松井 洋人、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、杉浦 史哲、奥野 清隆、河上 裕、伊東 恭吾、永野 浩昭, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/12, 国内.
- 切除不能・再発膵癌に対する標準治療+新規ペプチドワクチン療法第 I/II 相試験における効果予測バイオマーカーの探索, 口頭, 鈴木 伸明、裕 彰一、新藤 芳太郎、竹之内 寛子、中島 正夫、井上 由佳、松井 洋人、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、田中 浩明、有賀 淳、石崎 秀信、榎田 祐三、島田 光生、吉松 和彦、奥野 清隆、藤田 知信、河上 裕、永野 浩昭, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/13, 国内.
- ペプチドワクチン療法効果予測バイオマーカーとしての血中新規 miR の探索, ポスター, 来嶋 大樹、裕 彰一、恒富 亮一、井上 由佳、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、杉浦 史哲、奥野 清隆、河上 裕、永野 浩昭, 第 37 回癌免疫外科研究会, 2016/5/13, 国内.
- ペプチドワクチン療法効果予測バイオマーカーとしての血中 cell-free DNA integrity, ポスター, 北原 正博、裕 彰一、恒富 亮一、中島 正夫、田中 宏典、来嶋 大樹、井上 由佳、松井 洋人、兼清 信介、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂

- 文、杉浦 史哲、奥野 清隆、河上 裕、永野 浩昭，第 37 回癌免疫外科研究会，2016/5/13，国内。
8. miRNA 発現解析に基づく大腸癌免疫療法の治療効果予測～Laser capture microdissection 法による癌細胞・間質細胞分離の応用～，ポスター，田中 宏典、碓 彰一、来嶋 大樹、北原 正博、松井 洋人、井上 由佳、徳光 幸生、兼清 信介、新藤 芳太郎、恒富 亮一、徳久 善弘、飯田 通久、坂本 和彦、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、奥野 清隆、河上 裕、永野 浩昭，第 37 回癌免疫外科研究会，2016/5/13，国内。
 9. Novel biomarkers for immunotherapy: from the results of phase I and II study of five therapeutic peptides for advanced colorectal cancer，公開，Hazama S，Tanaka H，Inoue Y，Kanekiyo S，Shindo Y，Suzuki N，Takeda S，Ueno T，Yamamoto S，Yoshino S，Nakamura Y，Sugiura F，Okuno K，Fujita T，Kawakami Y，Nagano H，2016 ASCO Annual Meeting，2016/6/3，国外。
 10. 大腸がんペプチド療法における免疫病態解析と次世代型がん複合免疫・ペプチド療法の構築と臨床展開，口頭，碓 彰一、鈴木 伸明、友近 忍、井上 由佳、松井 洋人、田中 宏典、中島 正夫、永野 浩昭，第 20 回日本がん免疫学会総会，2016/7/29，国内。
 11. 肝細胞癌 (HCC) に対する HSP70-mRNA 導入樹状細胞療法と新規エピトープペプチドの探索，口頭，松井 洋人、碓 彰一、玉田 耕治、宇高 恵子、中島 正夫、松隈 聡、井上 由佳、徳光 幸生、新藤 芳太郎、徳久 善弘、坂本 和彦、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、永野 浩昭，第 20 回日本がん免疫学会総会，2016/7/28，国内。
 12. miRNA 発現解析に基づく大腸癌免疫療法の治療効果予測～ Laser capture microdissection 法による癌細胞・間質細胞分離の応用～，口頭，田中 宏典、碓 彰一、松井 洋人、井上 由佳、徳光 幸生、兼清 信介、新藤 芳太郎、恒富 亮一、徳久 善弘、飯田 通久、坂本 和彦、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、奥野 清隆、河上 裕、永野 浩昭，第 20 回日本がん免疫学会総会，2016/7/28，国内。
 13. 大腸癌ペプチドワクチン療法における治療効果予測マーカーの検討，口頭，中島 正夫、碓 彰一、井上 由佳、兼清 信介、松井 洋人、桑原 太一、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、藤田 知信、河上 祐、奥野 清隆、永野 浩昭，第 20 回日本がん免疫学会総会，2016/7/28，国内。
 14. バイオマーカーによる膵癌ペプチド療法の効果予測，口頭，鈴木 伸明、碓 彰一、新藤 芳太郎、竹之内 寛子、中島 正夫、井上 由佳、松井 洋人、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、田中 浩明、有賀 淳、石崎 秀信、榎田 祐三、島田 光生、吉松 和彦、奥野 清隆、藤田 知信、河上 裕、永野 浩昭，第 20 回日本がん免疫学会総会，2016/7/29，国内。
 15. 抑制性免疫の解析によるその制御法や有効例選択バイオマーカーの探索と変異遺伝子を標的とする複合がん免疫療法の開発，口頭，碓 彰一、玉田 耕治、奥野 清隆、間野 博行、宇高 恵子、河上 裕、永野 浩昭，第 44 回日本臨床免疫学会総会，2016/9/9，国内。
 16. 肝転移能亢進を示す癌幹細胞様細胞における CD44 isoforms の発現，口頭，恒富 亮一、松隈 聡、坂本 和彦、徳久 善弘、徳光 幸生、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、碓 彰一、永野 浩昭，第 27 回日本消化器癌発生学会総会，2016/9/15，国内。
 17. 膵癌幹細胞様細胞に高発現する分子の同定と同分子の臨床的意義に関する検討，口頭，松隈 聡、吉村 清、小賀 厚徳、井上 萌子、倉増 敦朗、布施 雅規、渡邊 裕策、恒富 亮一、長岡

慧、江口 英利、松井 洋人、徳光 幸生、徳久 善弘、坂本 和彦、近藤 智子、上野 富雄、吉野 茂文、裕 彰一、伊藤 浩史、永野 浩昭, 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 2016/9/15, 国内.

18. Liquid biomarkers for immunotherapy: results from the analysis of phase II study of immune-chemotherapy against mCRC, 口頭, 裕 彰一、恒富 亮一、田中 宏典、兼清 信介、中島 正夫、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、永野 浩昭, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
19. 癌間質における miR221 および miR222 の過剰発現は大腸癌の悪性度と相関する, ポスター, 飯田 通久、裕 彰一、恒富 亮一、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、永野 浩昭, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
20. 大腸がんにおける負の免疫病態解析に基づく次世代型複合がん免疫療法の開発, 口頭, 裕 彰一、鈴木 伸明、友近 忍、井上 由佳、田中 宏典、兼清 信介、徳光 幸生、徳久 善弘、飯田 通久、坂本 和彦、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、吉永 榮一、永野 浩昭, 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016/11/18, 国内.
21. 大腸癌ペプチドワクチン療法における治療効果予測マーカーの検討, 口頭, 中島 正夫、裕 彰一、鈴木 伸明、井上 由佳、兼清 信介、松井 洋人、桑原 太一、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、藤田 知信、河上 祐、永野 浩昭, 第 29 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2016/12/2, 国内.
22. 進行膵癌に対するペプチドワクチン療法における免疫学的バイオマーカー探索, 口頭, 鈴木 伸明、裕 彰一、竹之内 寛子、中島 正夫、田中 宏典、北原 正博、松井 洋人、兼清 信介、友近 忍、武田 茂、上野 富雄、吉野 茂文、田中 浩明、有賀 淳、石崎 秀信、吉松 和彦、奥野 清隆、藤田 知信、河上 裕、永野 浩昭, 第 29 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2016/12/2, 国内.
23. がんの微小環境制御を目的とした複合免疫療法第 I 相試験, 口頭, 裕 彰一、鈴木 伸明、井上 由佳、友近 忍、兼清 信介、松井 洋人、田中 宏典、中島 正夫、桑原 太一、徳光 幸生、坂本 和彦、武田 茂、上野 富雄、山本 滋、吉野 茂文、藤田 知信、河上 祐、奥野 清隆、玉田 耕治、永野 浩昭, 第 29 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会, 第 29 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2016/12/2, 国内.
24. 癌免疫療法の温故知新—既存薬のリポジショニングによる大腸がんに対する新規複合免疫・ペプチド療法の開発と展望, 口頭, 裕 彰一、鈴木 伸明、友近 忍、田中 宏典、兼清 信介、松井 洋人、中島 正夫、坂本 和彦、武田 茂、吉野 茂文、上野 富雄、永野 浩昭, 第 50 回制癌剤適応研究会, 2017/3/17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 特記事項なし

(4) 特許出願

- 該当なし

平成 28 年 5 月 17 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベータータイプ)
(英語) LEADING Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行
- 所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD
Professor
Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
開発課題名 : (英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人自治医科大学 消化器外科学部門 教授
佐田 尚宏
- 所属 役職 氏名 : (英語) Naohiro Sata, MD, PhD
Professor
Department of Surgery, Jichi Medical University

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野 博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. Ohzawa H, Miki A, Teratani T, Shiba S, Sakuma Y, Nishimura W, Noda Y, Fukushima N, Fujii H, Hozumi Y, Mukai H, Yasuda Y. Usefulness of miRNA profiles for predicting pathological responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Oncol Lett.* 2017 Mar;13(3):1731-1740.
2. 田原真紀子, 北條宣幸, 森嶋 計, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, Alan Lefor, 佐田尚宏, 安田是和, 福嶋敬宜. 腹膜播種をきたした 10mm の未分化型粘膜内胃癌の 1 例. *日本外科系連合学会誌* 41(1) : 52-57, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 芝 聡美, 三木 厚, 大澤英之, 寺谷 工, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 佐田尚宏. 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 大阪市, 2016 年 4 月 15 日, 国内.
2. 金丸理人, 齋藤 心, 宇井 崇, 倉科憲太郎, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏, 天野雄介, 仁木俊郎. 第 70 回日本食道学会学術集会, 東京, 2016 年 7 月 5 日, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 芝 聡美, 三木 厚, 大澤英之, 寺谷 工, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏. 第 15 回自治医科大学シンポジウム, 下野市, 2016 年 9 月 16 日, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業(インキュベータータイプ)
(英語) LEading Advanced Projects for medical innovation (LEAP), Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) がん治療標的探索プロジェクト
(英語) Project for Exploration of Cancer Therapeutic Targets
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授
間野 博行
- 所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Mano, MD, PhD Professor Department of Cellular Signaling,
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 融合遺伝子の網羅的探索解析
開発課題名 : (英語) Exploration of fusion genes
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究科 整形外科学講座 准教授 末原 義之
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshiyuki Suehara, MD, PhD Associate Professor Department of
Orthopedics, Graduate School of Medicine, Juntendo University

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野 博行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 28 件）

1. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, Mogushi K, Saito T, Hara K, Mitani K, Kogo Y, Yamanaka Y, Kawai J, Hayashizaki Y, Oh S, Suzuki K, Kawaji H. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer*. 2016 Sep 29;16(1):760.
2. Tajima K, Yae T, Javaid S, Tam O, Comaills V, Wittner B, Morris R, Liu M, Engstrom A, Takahashi F, Black J, Ramaswamy S, Shioda T, Hammell M, Haber DA, Whetstine JR, Maheswaran S. SETD1A modulates cell cycle progression through a miRNA network that regulates p53 target genes. *Nature Commun* 23;6:8257. (2015)
3. Yagishita S, Fujita Y, Kitazono S, Nakadate Y, Sawada T, Kitamura Y, Shimoyama T, Takahashi F, Takahashi K, Tamura T, Koizumi F. Chemotherapy induced microRNA-125/HER2 pathway as a novel therapeutic target for trastuzumab-mediated cellular cytotoxicity in small-cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 14(6):1414-23. (2015)
4. Itoigawa Y, Harada N, Harada S, Katsura Y, Makino F, Ito J, Nurwidya F, Kato M, Takahashi F, Atsuta R, Takahashi K. TWEAK enhances TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. *Respir Research* 8;16:48. (2015)
5. Kobayashi I*, Takahashi F*, Nurwydia F, Nara T, Hashimoto M, Murakami A, Yagishita S, Tajima K, Hidayat M, Shimada N, Suina K, Yoshioka Y, Sasaki S, Moriyama M, Moriyama H, Takahashi K. Oct4 plays a crucial role in the maintenance of gefitinib-resistant lung cancer stem cells. (*First two authors contributed equally to this work.) *Biochem Biophys Res Commun*. 22;473(1):125-32. (2016)
6. Kato M, Shukuya T, Mori K, Kanemaru R, Honma Y, Nanjo Y, Muraki K, Shibayama R, Koyama R, Shimada N, Takahashi F, Takahashi K. Cerebral infarction in advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 10;16(1):203. (2016)
7. Suina K, Shukuya T, Koyama R, Asao T, Honma Y, Kato M, Muraki K, Shibayama R, Shimada N, Takahashi F, Sakuraba A, Takahashi K. Risk factors for serious adverse events due to cytotoxic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment and Research Communications* in press (2016)
8. Jiang L, Konishi H, Nurwidya F, Takahashi F, Ebinuma H, Fujimura K, Takasu K, Jiang M, Bujo H, Daida H. Deletion of smooth muscle cell migration regulator LR11 attenuates the hypoxia-induced pulmonary arterial remodeling with medial thickening in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36(9):1972-9. (2016)

9. Hoshika Y, Takahashi F, Togo S, Hashimoto M, Takeshi N, Kobayashi T, Nurwidya F, Kataoka H, Kurihara M, Kobayashi E, Ebana H, Kikkawa M, Ando K, Nishino K, Hino O, Takahashi K, Seyama K. Haploinsufficiency of the folliculin gene leads to impaired functions of lung fibroblasts in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Physiological Reports* 4(21). pii: e13025. (2016)
10. Ihara H, Tajima K, Yoshikawa H, Tajima M, Harada N, Takahashi F, Uekusa T, Nagaoka T, Takahashi K. Autofluorescence imaging bronchoscopy as a novel approach to the management of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J Thorac Dis* 8(10):E1195-E1198. (2016)
11. Tomohiko A, Yuri M, Tabe Y, Kakimoto A, Morishita S, Tsuchiya K, Takamochi K, Kodama Y, Takahashi F, Shigeki M, Horii T, Suzuki K, Takahashi K, Miida T, Ohsaka A. A comparison of the analytical performance between cobas EGFR assay and PCR-Clamp methods in the detection of EGFR mutations in Japanese non-small cell lung cancer patients. *Clin Lab* in press (2017)
12. Johtatsu T, Tajima K, Yagishita S, Takahashi F, Mogushi K, Hidayat M, Wirawan A, Ko R, Kanemaru R, Shimada N, Mitani K, Saito T, Takamochi K, Suzuki K, Kohsaka S, Kojima S, Mukae H, Yatera K, Takahashi K. LSD1/KDM1 isoform, LSD1+8a, contributes to neural differentiation in small cell lung cancer. *Biochem Biophys Report*. in press (2017)
13. Saito T, Akaike K, Tomomasa R, Suehara Y, Takagi T, Kaneko K, Yao T. A case of epithelioid hemangioma of the right third rib in a 55-year-old man. (*International journal of clinical and experimental pathology*. 2016 9(9): 9681-9686)
14. Tomomasa R, Akaike K, Asahina M, Toda-Ishii M, Yashiro D, Suehara Y, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T. A case of secondary chondrosarcoma with TP53 mutation arising from fibrous dysplasia. (*International journal of clinical and experimental pathology*. 2016; 9(7): 7230-7236)
15. Kageyama S, Yamaguchi S, Ito S, Suehara Y, Saito T, Akaike K, Miura K, Kato S. A case report of using nivolumab for a malignant melanoma patient with rheumatoid arthritis (*Int Canc Conf J*. 2016 5(4) 192-196)
16. Kim Y, Kobayashi E, Kubota D, Suehara Y, Mukaihara K, Akaike K, Ito A, Kaneko K, Chuman H, Kawai A, Kitano S. Reduced argininosuccinate synthetase expression in refractory sarcomas. (*Oncotarget*. 20167(43) 70832-70844)
17. Toda-Ishii M, Akaike K, Suehara Y, Mukaihara K, Kubota K, Kohsaka S, Okubo T, Mitani K, Mogushi K, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T. Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors (*Modern Pathology*. 2016 29, 1424-1432)
18. Akaike K, Toda-Ishii M, Suehara Y, Takagi T, Kaneko K, Yao T, Saito T. Paget's sarcoma with sarcoma-specific TP53 mutation arising from a Japanese patient. *International journal of clinical and experimental pathology*. (*International journal of clinical and experimental pathology*. 2016 9(3): 3978-3986)
19. Mukaihara K, Suehara Y, Kohsaka S, Kubota D, Toda-Ishii M, Akaike K, Fujimura T, Kobayashi E, Yao T, Ladanyi, M, Kaneko K, Saito T. Expression of F-actin-capping protein subunit

- beta is associated with cell growth and motility in epithelioid sarcoma. (*BMC cancer*. 2016 16(1):206.)
20. Mukaihara K, Suehara Y, Kohsaka S, Kubota D, Akaike K, Ishii M, Fujimura T, Okubo T, Takagi T, Yao T, Kaneko K, Ladanyi M, Saito T. Protein expression profiling of giant cell tumors of bone treated with denosumab. (*PLoS ONE*. 2016 11(2): e0148401.)
 21. Saito T, Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Toda-Ishii M, Mukaihara K, Suehara Y, Takagi T, Kaneko K, Yao T. TERT promoter mutations are rare in bone and soft tissue sarcomas of Japanese patients. (*Molecular and Clinical Oncology*. 2016 4(1):61-64.)
 22. Nasirden A, Saito T, Fukumura Y, Hara K, Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Asahina M, Yamashita A, Tomomasa R, Hayashi T, Arakawa A, Yao T. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma *TERT* promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAFV600E mutation. (*Virchows Arch* 2016 469(6): 687-696.)
 23. Sato T, Okuda T, Saito T, Yonezawa I, Onda S, Shimamura Y, Yoshikawa K, Takano H, Kaneko K. A rare case of cervical dumbbell meningioma with the C2 spinous process preservation. (*Open J Orthopedics*. 2016 6(4):98-102.)
 24. Mamat O, Fukumura Y, Saito T, Takahashi M, Mitomi H, Sai J, Kawasaki S, Yao T. Fundic gland differentiation of oncocytic/pancreatobiliary subtype of pancreatic of intraductal papillary mucinous neoplasms. (*Histopathology*. 2016, 69(4):570-81.)
 25. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, Chen F, Oto T, Miyoshi S, Shiraishi T, Iwasaki A, Hara K, Saito T, Ando K, Kobayashi E, Gunji-Niitsu Y, Kunogi M, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Clinicopathologic and molecular analyses of explanted lungs from patients with lymphangiomyomatosis: airway wall destruction and lack of hypoxia inducible factor 1 alpha expression. (*Human Pathol* 2016, 50:34-42.)
 26. Gushima R, Yao T, Kurisaki-Arakawa A, Hara K, Hayashi T, Fukumura Y, Saito T, Arakawa A, Yao K, Sasaki Y. Expression of adipophilin in gastric epithelial neoplasia and its association with tumorigenesis. (*Virchows Arch*. 2016 468(2):169-177.)
 27. Imanishi J, Yazawa Y, Saito T, Shimizu M, Kawashima H, Ae K, Matsumine A, Torigoe T, Sugiura H, Joyama S. Atypical and malignant granular cell tumors in Japan; Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. (*Int J Clin Oncol*. 2016 21(4):808-16.)
 28. Murakami T, Yao T, Mitomi H, Morimoto T, Ueyama H, Matsumoto K, Saito T, Osada T, Nagahara A, Watanabe S. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases. *Gastric Cancer*. (2016 19(2):498-507.)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 口演, 高持一矢、今清水恒太、福井麻里子、前屋舗龍男、鈴木未希子、上田琢也、松永健志、王 志明、鈴木健司「トパーズ」を用いた肺切除後胸腔内圧の経時的推移パターンの解析とその臨床的意義 第33回日本呼吸器外科学会総会・京都・2016/5/12-13, 国内
2. ポスター, Kazuya Takamochi, Fumiyuki Takahashi, Yoshiyuki Suehara, Shigehisa Kitano,

- Eiichi Sato, Shinji Kohsaka, Kenji Suzuki A microsatellite instability analysis using the Promega panel in lung adenocarcinoma. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会・神戸・2016/7/28-30, 国内
3. ポスター, 高持一矢, 王志明, 松永健志, 鈴木健司, 肺腺癌切除例における EGFR 遺伝子変異の有無, EGFR 遺伝子変異タイプの予後因子としての意義, 第 57 回日本肺癌学会学術集会・福岡・2016/12/19-21, 国内
 4. ポスター, Hidayat M, Takahashi F, Nurwidya F, Kobayashi I, Tajima K, Yagishita S, Shimada N, Murakami A, Ko R, Kanemaru R, Suina K, Asao T, Fujimoto Y, Jotatsu T, Takahashi M, Ohashi R, Yoshioka Y, Sasaki S, Takahashi K. Oct4 is involved in IGF1-induced epithelial mesenchymal transition in NSCLC. 56th annual meeting of Japan Lung Cancer Society 2016 国内
 5. 口演, Takamochi K, Imashimizu K, Maeyashiki T, Suzuki M, Ueda T, Oh S, Suzuki K, The clinical utility of objective chest tube management after pulmonary resection based on the digital monitoring of air leak flow and intrapleural pressure. 30th EACTS・Barcelona・2016/10/1-5, 国外
 6. ポスター, Takamochi K, Hattori A, Maeyashiki T, Matsunaga T, Banno T, Oh S, Suzuki K, Are the criteria indicating patients to be “medically inoperable” that are used in clinical trials on stereotactic body radiotherapy appropriate for patients with early stage non-small cell lung cancer? ESMO・Copenhagen・2016/10/7-11, 国外
 7. ポスター, Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, Kitano S, Sato E, Kohsaka S, Suzuki K, A microsatellite instability analysis using the Promega panel in lung adenocarcinoma. CHEST・Los Angeles・2016/10/22-26, 国外
 8. ポスター, Takamochi K, Oh S, Matsunaga T, Suzuki K, The prognostic impact of EGFR mutation status and mutation subtypes in patients with surgically resected lung adenocarcinomas. 17th WCLC・Vienna・2016/12/4-7, 国外
 9. ポスター, Kato M, Takahashi F, Ihara H, Baskoro H, Suina K, Asao T, Kanemaru R, Fujimoto Y, Muraki K, Sato T, Shimada N, Takahashi M, Takahashi K. Tranilast inhibits pulmonary fibrosis in mice, Congress of American Thoracic Society (ATS) 2016 国外
 10. ポスター, Nurwidya F, Takahashi F, Tajima K, Hidayat M, Kobayashi I, Wirawan A, Shimada N, Takahashi K. Knockdown of Oct4 reverses epithelial-mesenchymal transition induced by insulin-like growth factor 1 in lung cancer. Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR) 2016 国外
 11. ポスター, Kato M, Sasaki S, Shukuya T, Sekimoto Y, Ihara H, Shibayama R, Koyama R, Shimada N, Nagashima O, Takahashi F, Tominaga S, Takahashi K. Surfactant protein-D level as a predictor of prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer. Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR) 2016 国外
 12. ポスター, Kato M, Sasaki S, Izumi K, Nakamura K, Sekimoto Y, Hayakawa D, Wirawan A, Koinuma Y, Ihara H, Shimada N, Nagashima O, Yoshioka Y, Takahashi M, Takahashi F, Tominaga S, Takahashi K. Development of Acute Respiratory Failure after Initiation of Nijutsu-to:

A Report of 2 Cases. Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR) 2016
国外

13. ポスター, Kato M, Sasaki S, Nakamura K, Sekimoto Y, Hayakawa D, Wirawan A, Koinuma Y, Ihara H, Shimada N, Nagashima O, Yoshioka Y, Takahashi M, Takahashi F, Tominaga S, Takahashi K. Diagnostic Significance of Biomarkers for Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias (Usual Interstitial Pneumonia vs Non-Specific Interstitial Pneumonia). Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR) 2016 国外
14. ポスター, Kato M, Sasaki S, Shukuya T, Sekimoto Y, Ihara H, Shibayama R, Koyama R, Shimada N, Nagashima O, Takahashi F, Tominaga S, Takahashi K. Surfactant protein-D level as a predictor of prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer. Congress of the European Respiratory Society (ERS) 2016 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし