

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) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発  
(英語) Development of advanced medical technology for cancer, psychiatric disorders and renal diseases by multi-omics analyses

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 脂質シグナリングプロジェクト長 清水 孝雄

所属 役職 氏名： (英語) Takao Shimizu, Project Leader of Lipid Signaling, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成 28 年 8 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 糖尿病腎症の疾患標的分子の探索と重症化予防を目指した新規治療法、診断法の構築

開発課題名： (英語) Development of predictive and prognostic molecular markers for diabetic nephropathy

研究開発分担者 (日本語) 研究所 糖尿病研究センター 臓器障害研究部長 鏑木 康志

所属 役職 氏名： (英語) Yasushi Kaburagi, Director, Department of Diabetic Complications, Diabetes Research Center, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

疾患拠点1では、中外製薬株式会社と分担研究者のグループが連携して、がん組織の多層オミックス解析・免疫解析に基づく、がん免疫微小環境の分子機序の解明に取り組んだ。バイオバンク試料を用いた多層オミックス解析・免疫解析の研究実施計画書を策定し、中外製薬及び国立がん研究センター

の研究倫理審査委員会での承認を得て、肺がん・膵がんの外科切除標本の解析を開始した。役割分担として、がん組織標本中の免疫細胞の解析は中外製薬で行い、多層的オミックス解析は各解析拠点で行った。まず、Feasibility 検討として、サンプルの処理・保管・輸送方法、免疫細胞の分離方法や DNA/RNA の抽出方法を検討し SOP を策定した。ついで、SOP 化されたプロトコールに則って、H28 年度は 77 症例の外科切除標本（腫瘍と正常組織）の解析を実施、データを蓄積しデータベース化を開始した。また、本研究で得られる診断・治療シーズの検証を行うために、前向き臨床試験の計画の概要を検討し、また生検標本等の少量検体を用いた免疫細胞プロファイリング解析を行うための技術開発も進めた。

疾患拠点 2 では、がん患者新鮮試料を利用した新規 Ex vivo 免疫応答評価システムの構築、及び前向き臨床研究検体の治療前後の検体のオミックス解析によって、新規がん免疫賦活剤とバイオマーカーを開発することを目的とする。H28 年度は、合計 30 症例の胃がんおよび卵巣がん患者試料中のがん細胞の割合と HLA-ABC や PD-L1 の発現及び、CD4/8 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞、メモリー T 細胞、NK 細胞などの免疫チェックポイント関連因子の FACS 解析を体系的に行った。さらに、がん細胞と免疫担当細胞の三次元共培養系の構築を進めた。前向き臨床研究とオミックスデータベースの構築については、H29 年 10 月から 50 例の胃がん患者の治療前後の臨床検体を集め、オミックス解析を行うことを決定した。また、統合オミックス解析プログラムの作成のため、胃がん自家樹立細胞株の 4 層オミックスデータ（ゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノム、及びプロテオーム）を得た。

疾患拠点 3 では、新規抗がん剤の標的対象分子を明らかにする目的で、大腸がん、胆道がん、乳がんの手術検体を用いる *in vitro* / *in vivo* 評価系の構築とこれらを用いるオミックス解析を開始した。*In vitro* 系としては 3 次元培養法を含む手法を用いて、*in vivo* 系としては高度免疫不全マウスに組織片を直接移植することにより PDX 株の樹立を進めた。H28 年度は樹立した *in vitro* 系に対し、エーザイ株式会社から供与された候補物質の反応性評価を開始した。オミックス解析については、*in vitro* / *in vivo* 評価系が樹立できた症例のがん組織について遺伝子変異解析を進めている。また、同様に選別した総 RNA を用いるマイクロアレイ解析、2DICAL 法によるプロテオーム解析も並行して行っている。

疾患拠点 4 では、「精神疾患バイオリソース収集とオミックス解析」として、H28 年度は、前向き臨床研究（バイオリソース収集）を継続し、精神疾患患者や健常者の脳脊髄液、血液を採取し、被験者の詳細な臨床情報や検査データを収集した。H28 年度中に 116 人から 166 検体の脳脊髄液を収集し、オミックス解析としてエピゲノム、メタボローム（親水性、疎水性）について解析拠点への検体送付が終了した。microRNA アレイ、プロテオームについては条件検討を行った。親水性メタボローム解析については既に測定結果が得られ、統合失調症、双極性障害で健常者と有意差のある分子を同定した。既存のプロテオミクスデータとゲノムの解析により、protein quantitative trait loci (pQTLs) 解析を行い、CSF 中のタンパク濃度を規定する一塩基多型(SNPs)についてのデータベースを構築した(Hum Mol Genet, 2016)。また、脳脊髄液中のドーパミン代謝産物（ホモバニリン酸）が大うつ病性障害の状態依存性マーカーとなることを示した(J Clin Psychiatry, in press)。また「精神疾患治療薬候補化合物の薬理的解析」として既に同定されている新しい向精神薬として有望な化合物群について、上記の脳脊髄液のオミックス解析を活用した薬効の指標となる層別化分子の同定や動物・細胞を用いた薬理的解析を行った。

疾患拠点 5 では、慢性腎臓病の疾患解析拠点として、腎組織のオミックス解析を中心とした探索的パネル(パネル 1 研究)と、糖尿病腎症の重症化に関連するバイオマーカー探索を目的とする前向き経時的コホート(パネル 2 研究)を構築し、臨床試料、及び情報の収集を開始した。また、オミックス解析の実施に向けた feasibility study を実施し、解析プロトコールを確立した。

In Disease core center 1, Chugai Pharmaceutical Co. LTD. (Chugai) and National Cancer Center Research Institute (NCCRI) cooperatively tackled a clarification of molecular mechanism in cancer microenvironment based on the integrative Omics and immune analyses of cancer tissues. The research project was approved by Ethics Committees in both Chugai and NCCRI. The Chugai analyzed characteristics of tumor infiltrating lymphocytes in surgical specimens such as lung and pancreatic cancers and Omics analyses were performed at Analysis Cores. As a feasibility study, we examined the methods of processing, storage and transport of clinical samples, preparation of immune cells and extraction of DNA/RNA, leading to the formulation of SOP. In this year, we analyzed 77 clinical samples with the established SOP, and started to construct the database. In addition, we determined the outline of a prospective clinical study for verification of clinical usefulness of diagnostic and therapeutic seeds identified in this study.

In the disease-2 group, development of new drugs for tumor-immunotherapy and biomarkers through construction of innovative ex vivo systems and omics data from pre- and post-treatment clinical samples is the aim. In 2016, we obtained FACS data of HLA-ABC and PD-L1 in tumor cells and of immuncheckpoint associated molecules in CD4/8-positive T cells, regulatory T cells, memory T cells, and NK cells in clinical samples from a total of 30 gastric and ovarian cancer patients. We also proceeded with development of ex vivo systems by 3D co-culture between tumor and immunocompetent cells. For omics analyses of pre- and post-treatment clinical samples, we decided to conduct a clinical study enrolled 50 gastric cancer patients from October, 2017, and we obtained 4 layers of omics data of our originally established gastric cancer cell lines to construct programs for integrative analyses.

In the disease-3 group, in order to clarify the molecular target of anticancer drug candidates, *in vitro/in vivo* systems using surgical specimens of colorectal/bile-duct and/or breast cancer patients were established, and omics data analyses have been conducted. As an *in vitro* and *in vivo* systems, 3D-culture and patient-derived xenograft (PDX) models are established, respectively. In this fiscal year, dose-response analyses of a drug candidate provided by Eisai Co., Ltd. were in progress. In addition, using the established models, omics analyses including gene-mutation, gene expression analyses using microarray, and proteome (2DICAL) analyses are on going.

In the disease-4 group, for the first theme ‘Collection of bioresource and omics analyses in psychiatric diseases’, we have been collecting bioresource, i.e., cerebrospinal fluid (CSF) and blood as well as detailed clinical information from patients with psychiatric disorders and healthy controls. In the 2016 fiscal year, we collected 166 CSF samples from 116 individuals. As a part of the omics analyses, the samples have been sent to each institution which would conduct epigenomics or metabolomics (hydrophilic or hydrophobic molecules). Methods for microRNA array and proteome analyses have been determined. The

hydrophilic metabolomics analysis has been done, and several molecules have been identified to show a significant difference between schizophrenia or bipolar patients and controls. Based on previous proteomics and genomic data, we performed protein quantitative trait loci (pQTLs) analysis and made a database showing the list of single nucleotide polymorphisms (SNPs) that regulate protein expression in the CSF (Hum Mol Genet, 2016). Further, we reported that CSF levels of a dopamine metabolite (homovanillic acid: HVA) are a state-dependent marker for major depressive disorder (J Clin Psychiatry, in press). For the second theme ‘Pharmacological analysis on the candidate compounds for psychiatric disorders’, we conducted pharmacological studies on the candidate compounds that had already been identified for psychiatric disorders. We searched for molecules useful for the stratification of the drug efficacy by using the omics approach and performed preclinical studies in animal models and cell biology.

In the disease group-5, as the core centers of the research on chronic kidney diseases, we designed the exploratory research panel of human kidneys, blood, and urine for multi-omics analyses (Panel 1), and the prospective cohort of diabetic patients aimed to search for biomarkers related to the development of diabetic nephropathy (Panel 2), and started the collection of human samples and clinical information. We also performed feasibility studies for omics analyses using a very limited amount of samples including biopsied kidney tissues, and established the operation protocol.

### 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 2 件、国際誌 4 件)

1. Okumura A, Unoki-Kubota H, Yoshida-Hata N, Yamamoto-Honda R, Yamashita S, Iwata M, Tobe K, Kajio H, Noda M, Katai N, Yamagoe S, Kaburagi Y. Reduced serum level of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with the presence of diabetic retinopathy. Clin Chim Acta. 2016, 463, 145-149.
2. Okumura A, Unoki-Kubota H, Takahashi E, Kaburagi Y. A novel angiogenic peptide,  $\Delta$ ADT: A truncated adrenotensin peptide revealed by secretory peptidome analysis of human retinal pericytes. Biosci Trends. 2017, 10(6), 500-506.
3. Sakai M, Tujimura-Hayakawa T, Yagi T, Yano H, Mitsushima M, Unoki-Kubota H, Kaburagi Y, Inoue H, Kido Y, Kasuga M, Matsumoto M. The GCN5-CITED2-PKA signalling module controls hepatic glucose metabolism through a cAMP-induced substrate switch. Nat Commun. 7, 13147, 2016.
4. Takahashi E, Unoki-Kubota H, Shimizu Y, Okamura T, Iwata W, Kajio H, Yamamoto-Honda R, Shiga T, Yamashita S, Tobe K, Okumura A, Matsumoto M, Yasuda K, Noda M, Kaburagi Y. Proteomic analysis of serum biomarkers for prediabetes using the Long-Evans Agouti rat, a spontaneous animal model of type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig, in press.

5. 鐫木康志. 糖尿病合併症研究における質量分析装置の有用性. 糖尿病合併症 2016, 31, 62-65.
6. 鐫木康志, 南野直人. バイオマーカー探索とバイオバンクの役割. 臨床化学 2016, 45, 341-347.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. プロテオミクスを用いた糖尿病, ならびに糖尿病性細小血管症診断マーカー探索研究の現状と課題, 口頭, 鐫木康志, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内
2. 非標識定量プロテオーム解析による糖尿病腎症の尿中関連蛋白質探索, 口頭, 高橋枝里, 久保田浩之, 本田律子, 志賀智子, 奥村彰規, 梶尾裕, 野田光彦, 鐫木康志, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内
3. 新規鎖長ペプチド  $\Delta$ ADT の網膜毛細血管内皮細胞に対する機能解析, 口頭, 奥村彰規, 高橋枝里, 久保田浩之, 鐫木康志, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内
4. Tuberosclerosis complex 2 の糸球体上皮細胞における役割の検討, 口頭, 久保田浩之, 岩田和希子, 加藤秀樹, 清水章, 松本道宏, 南学正臣, 春日雅人, 鐫木康志, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内
5. 糸球体上皮細胞における tuberosclerosis complex 2 の役割と腎機能への影響の解析, ポスター, 岩田和希子, 久保田浩之, 松本道宏, 寺内康夫, 春日雅人, 鐫木康志, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/15-16, 国内
6. Podocyte-Specific Deletion of Tubular Sclerosis Complex 2 Causes Focal segmental Glomerular Sclerosis and Progressive Renal Failure. 口頭, Unoki-Kubota H, Iwata W, Kato H, Shimizu A, Quaggin SE, Matsumoto M, Nangaku M, Kasuga M, Kaburagi Y. American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, 国外
7. 糖尿病合併症研究における質量分析装置の有用性, 口頭, 鐫木康志, 第 31 回日本糖尿病合併症学会, 2016/10/7-8, 国内
8. 非標識定量プロテオミクス法による糖尿病腎症関連尿蛋白質の同定, 口頭, 高橋枝里, 久保田浩之, 本田律子, 奥村彰規, 梶尾裕, 山下滋雄, 野田光彦, 鐫木康志, 第 31 回日本糖尿病合併症学会, 2016/10/7-8, 国内
9. 糸球体上皮細胞における mTORC1 の役割と腎機能への影響の解析, ポスター, 岩田和希子, 久保田浩之, 加藤秀樹, 清水章, 松本道宏, 寺内康夫, 南学正臣, 春日雅人, 鐫木康志, 第 31 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2017/2/10-11, 国内

(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

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) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療  
技術開発  
(英語) Development of advanced medical technology for cancer, psychiatric  
disorders and renal diseases by multi-omics analyses

研究開発担当者所属 役職 氏名：  
(日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所  
脂質シグナリングプロジェクト長 清水 孝雄  
(英語) Takao Shimizu, Project Leader of Lipid Signaling, Research Institute,  
National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成28年 5 月 20 日 ～ 平成29年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：  
(日本語) 多層的オミックスデータベース構築による腫瘍免疫システムの解明と医薬  
品開発への応用  
(英語) Drug Development Base on Clarification of Tumor Immune System Using  
Construction of Integrative Omics Database

研究開発分担者 所属 役職 氏名：  
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 副所長 落合 敦志  
(英語) National Cancer Center Research Institute, Deputy Director, Atsushi  
Ochiai.  
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所  
分子細胞治療研究分野 分野長 青木 一教  
(英語) National Cancer Center Research Institute,  
Division of Molecular and Cellular Medicine, Chief, Kazunori Aoki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター研究所・脂質シグナリングプロジェクト長・清水孝雄  
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 2 件、国際誌 2 件）

### 国内誌

1. 青木一教 がん根治に向けた免疫療法の開発 先端治療技術の実用化と開発戦略 日本術情報協会, 311-318, 2017.
2. 青木一教 がん免疫微小環境のシングルセル解析で何がわかってきたか. 実験医学. 35: 552-556, 2017.

### 国際誌

3. Shoji H, Heike Y, Tada K, Kitano S, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, Aoki K, Hiraoka N, Honma Y, Iwasa S, Takashima A, Kato K, Boku N, Honda K, Yamada T, Hamaguchi T: The peripheral immune status of granulocytic myeloid-derived suppressor cells correlates the survival in advanced gastric cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. **Oncotarget** (in press)
4. Tada T, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, Aoki K, Hiraoka N, Honma Y, Iwasa S, Okita N, Takashima A, Kato K, Yamada Y, Katayama N, Boku N, Heike Y, Hamaguchi T: Relationship between pre-treatment immune status and progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy. **Cancer Immunol Res** 4:592-599, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shibasaki C, Hashimoto H, Ueda R, Narumi K, Aoki K. Intratumoral IFN- $\alpha$  gene transfer reduces trafficking of Tregs into tumor by inhibition of CCL17 expression in tumors. 第 22 回日本遺伝子治療学会学術集会. July 28-30, 2016.
2. Aoki K, Shibasaki C, Hashimoto H, Narumi K, Ueda R. Intratumoral IFN- $\alpha$  expression reduces trafficking of Tregs into tumor by inhibition of CCL17 expression in tumors. 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜、10 月 6-8 日、2016 年.
3. Henmi M, Ogiwara Y, Toyoura M, Aoki K, Kudo C. Targeting FSTL1 is a new approach to treatment of pediatric cancers. 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜、10 月 6-8 日、2016 年.
4. Shibasaki C, Hashimoto H, Ueda R, Narumi K, Aoki K. Intratumoral IFN- $\alpha$  gene transfer reduces trafficking of Tregs into tumor by inhibition of CCL17 expression in tumors. AACR Tumor Immunology and Immunotherapy, Boston, October, 2016

5. Aoki K, Shibasaki C, Hashimoto H. Intratumoral IFN- $\alpha$  expression reduces trafficking of Tregs into tumor by inhibition of CCL17 expression. 第45回日本免疫学会、宜野湾、12月5-7日、2016年.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特になし

(4) 特許出願  
特になし

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) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名：(日本語) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発  
(英語) Development of advanced medical technology for cancer, psychiatric disorders and renal diseases by multi-omics analyses

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所  
脂質シグナリングプロジェクト長 清水 孝雄  
(英語) Takao Shimizu, Project Leader of Lipid Signaling, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

実施期間：平成28年5月20日 ～ 平成29年3月31日

分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試料に基づくがん免疫療法剤の評価システムの構築とその応用  
(英語) Clinical material-based development of innovative ex vivo systems for evaluating cancer-immunotherapeutic drugs and its applications

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 副所長 落合 敦志  
(英語) National Cancer Center Research Institute, Deputy Director, Atsushi Ochiai.  
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所  
バイオマーカー探索部門 部門長 佐々木 博己  
(英語) National Cancer Center Research Institute,  
Department of Translational Oncology, Chief, Hiroki Sasaki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター研究所・脂質シグナリングプロジェクト長・清水孝雄  
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）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 未分化型胃がんの腹水中がん細胞を対象とした多層オミックス解析、ポスター、小松将之、坂本裕美、千脇史子、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己、第75回日本癌学会総会、2016/10/6、国内。
2. 基盤的研究開発推進のためのアジアがん100細胞株プロジェクト（未分化型胃がんパネル）、ポスター、千脇史子、坂本裕美、小松将之、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己、第75回日本癌学会総会、2016/10/7、国内。
3. 未分化型胃がん患者の腹膜転移細胞を対象にしたオミックス解析、ポスター、小松将之、坂本裕美、千脇史子、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己、第89回日本胃癌学会総会、2017/3/9、国内。
4. 革新的研究開発推進のためのアジアがん100細胞株プロジェクト（未分化型胃がんパネル）、ポスター、千脇史子、坂本裕美、小松将之、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己、第89回日本胃癌学会総会、2017/3/9、国内。
5. 肺癌免疫治療 Update, シンポジウム, 口頭, 吉村清, 第56回日本呼吸器学会学術講演会（京都府）, 2016/4/8, 国内。
6. Emerging immunotherapy—免疫チェックポイント阻害剤の開発とその先にあるもの—, 特別講演2, 口頭, 吉村清, 第37回がん免疫外科研究会（埼玉）, 2016/5/13, 国内。
7. 最新の腫瘍免疫療法に関する知見, 招待講演, 口頭, 吉村清, Taiwan Joint Cancer Conference（腫瘍免疫セッション）（台湾）2016/5/14, 国外。
8. 免疫療法の幕開け～免疫チェックポイント阻害剤の開発とその未来, ランチョンセミナー, 口頭, 吉村清, 第16回日本抗加齢医学会総会（神奈川）2016/6/10, 国内。
9. 免疫チェックポイント阻害剤の開発とその先にあるもの, セッション2, 口頭, 吉村清, 第46回大腸疾患外科療法研究会（大阪）2016/6/30, 国内。
10. From Biology to Therapeutics, International Session, 口頭, 吉村清, 第20回日本がん免疫学会総会（大阪）, 2016/7/27, 国内。
11. 免疫療法の変遷と未来—マイノリティからの進化を紐解く—, ランチョンセミナー, 口頭, 吉村清, 第5回日本免疫・細胞治療学会学術集会（東京都）2016/12/3, 国内。
12. 反省からの大逆転—免疫チェックポイント阻害剤の開発の歴史から学ぶ今後の方向性—, ランチョンセミナー, 口頭, 吉村清, 第14回日本免疫治療学会研究会学術集会（東京都）, 2017/2/11, 国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 日本の著名な研究者等による最先端・技術の紹介, 吉村清, 第 88 回 JMAC ワーキンググループ会議 (東京都), 2016/5/20, 国内.
2. 免疫チェックポイント阻害薬に関する最先端研究動向, 吉村清, 技術情報協会セミナー: 免疫チェックポイント阻害薬の先端開発動向と適応拡大戦略 (東京都), 2016/5/31, 国内.
3. 免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 療法を基軸とした免疫療法の新展開, 吉村清, 福島県立医科大学第 3 回臨床腫瘍セミナー (福島県), 2016/6/21, 国内.
4. 免疫療法の変遷と未来, 吉村清, Lung cancer young opinion' s meeting (東京都), 2016/10/ 29, 国内.
5. 肺癌治療における免疫療法一次の戦略, 吉村清, 平成 28 年度国際がん研究シンポジウム (東京都), 2017/2/18, 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) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発  
(英語) Development of advanced medical technology for cancer, psychiatric disorders and renal diseases by multi-omics analyses.

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所  
脂質シグナリングプロジェクト長 清水 孝雄  
(英語) Takao Shimizu, Project Leader of Lipid Signaling, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成28年 6月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究開発課題名：

(日本語) 微小環境の解析に基づく新規抗がん剤の開発  
(英語) Development of new anticancer drugs based on evaluation of their effects on cancer microenvironment

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 副所長 落合 敦志  
(英語) National Cancer Center Research Institute, Deputy Director, Atsushi Ochiai.  
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所  
動物実験支援施設 施設長 今井 俊夫  
(英語) National Cancer Center Research Institute,  
Central Animal Division, Chief, Toshio Imai

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター研究所・脂質シグナリングプロジェクト長・清水孝雄  
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）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(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) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療  
技術開発  
(英語) Development of advanced medical technology for cancer,  
psychiatric disorders and renal diseases by multi-omics analyses

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長 清水孝雄  
所属 役職 氏名： (英語) Takao Shimizu, Project Leader of Lipid Signaling, Research Institute,  
National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成 28 年 6 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発  
開発課題名： (英語) Identification of therapeutic target molecules and development of novel  
treatment for psychiatric diseases

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部部长 功刀浩  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Kunugi, Director at the Department of Mental  
Disorder Research, National Institute of Neuroscience,  
National Center of Neurology and Psychiatry

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立国際医療研究センター研究所・脂質シグナリングプロジェクト長・清水孝雄  
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. Yoon HS, Hattori K, Ogawa S, Sasayama D, Ota M, Teraishi T, Kunugi H: Relationships of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with clinical variables in major depressive disorder. J Clin Psychiatry, in press
2. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Noda T, Yoshida S, Teraishi T, Hori H, Ota M, Kunugi H: Cerebrospinal fluid neural cell adhesion molecule levels and their correlation with clinical variables in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2017) 76, 12-18.
3. Sasayama D, Hattori K, Ogawa S, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Kunugi H: Genome-wide quantitative trait loci mapping of the human cerebrospinal fluid proteome. Hum Mol Genet (2017) 26: 44-51.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 服部功太郎、篠山大明、太田深秀、宮川友子、横田悠季、松村亮、秀瀬真輔、朽木友紀恵、吉田寿美子、功刀浩: うつ病の脳脊髄液バイオマーカーの開発、口頭、第13回日本うつ病学会総会、名古屋、2016/8/5, 国内.
2. Yoon HS, Hattori K, Kunugi H, Ogawa S, Ota M, Sasayama D, Teraishi T: Altered balance between monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid with major depressive disorder. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, Seoul, poster, 2016/7/3, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

功刀浩：バイオマーカー. こころの元気+plus, 10(4):22-23, 2016年4月  
(精神疾患患者を会員とするNPO法人の雑誌への投稿)

(4) 特許出願

なし