

平 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) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 難治性がんの間質を標的にした分子イメージング法の開発  
(英語) Development of molecular imaging for targeting tumor stroma  
in refractory cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター  
新薬開発分野・ユニット長 安永 正浩

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Exploratory Oncology Research and Clinical Trial  
Center, Division of Developmental Therapeutics. Unit leader. Masahiro  
Yasunaga

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター  
新薬開発分野・特任研究員 生内 寿文

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Exploratory Oncology Research and Clinical Trial  
Center, Division of Developmental Therapeutics. Researcher. Tpsifumi  
Obonai

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター  
新薬開発分野・特任研究員 高島 大輝

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Exploratory Oncology Research and Clinical Trial  
Center, Division of Developmental Therapeutics. Researcher. Hiroki  
Takashima

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 肝胆膵外科  
科長 小西 大  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital East, Department of Hepatobiliary and  
Pancreatic Surgery. Chief. Masaru Konishi

実施期間: 平成28年 4月1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 肝胆膵外科  
医員 杉本 元一  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital East, Department of Hepatobiliary and  
Pancreatic Surgery. Staff. Motokazu Sugimoto

実施期間: 平成28年 4月1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院・脳脊髄腫瘍科  
科長 成田 善孝  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Neurosurgery  
and Neuro-Oncology. Chief. Yoshitaka Narita

実施期間: 平成28年 4月1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院・脳脊髄腫瘍科  
医員 高橋 雅道  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Neurosurgery  
and Neuro-Oncology. Staff. Masamichi Takahashi

実施期間: 平成28年 4月1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院・放射線診断科  
医長 栗原 宏明  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Diagnostic Radiology.  
Chief physician. Hiroaki Kurihara

実施期間: 平成29年 1月25日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) がん間質を標的にしたイムノ PET・SPECT 診断法の開発  
開発課題名: (英語) Development of immune-PET/SPECT imaging for targeting tumor stroma  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所  
チームリーダー 辻 厚至

所属 役職 氏名： (英 語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology,  
Team leader. Atsushi Tsuji

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) がん間質を標的にしたイムノ MRI 診断法の開発

開発課題名： (英 語) Development of immuno-MRI imaging for targeting tumor stroma

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 伊藤細胞制御化学  
専任研究員 眞鍋 史乃

所属 役職 氏名： (英 語) RIKEN, Synthetic Cellular Chemistry Laboratory, Senior research  
scientist. Shino Manabe.

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) 脳腫瘍のトランスレーショナル研究

開発課題名： (英 語) Translational research in brain tumor

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 医学部脳神経外科  
助教 黒田 順一郎

所属 役職 氏名： (英 語) Graduate School of Medical Science Kumamoto University, Department  
of Neurosurgery, Assistant professor. Jun-Ichiro Kuroda.

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) イムノ PET・SPECT の市場調査

開発課題名： (英 語) Market research of immune-PET/SPECT

研究開発分担者 (日本語) 株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット  
部長 小国 哲

所属 役職 氏名： (英 語) Hitachi Ltd., Healthcare Business Unit, Senior Manager, Satoshi Oguni.

実 施 期 間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

研究開発分担者 (日本語) 株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット  
部長代理 豊田 孝一

所属 役職 氏名： (英 語) Hitachi Ltd., Healthcare Business Unit, Manager, Kouichi Toyoda.

実 施 期 間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

診断用 PET、PET/CT 及び PET/MRI のハード面での整備・開発が進んでおり、腫瘍サイズの解像度向上からがん検診・早期診断への応用も進むものと期待されている。しかしながら、がん細胞の代謝亢進を指標にした FDG やメチオニンがプローブとして用いられているが、脳腫瘍 Glioblastoma multiforme (GBM)・膵臓がんなど間質が多く細胞成分の少ない難治性がんでの偽陰性の多さと、炎症や良性腫瘍との鑑別が問題視されている。また、脳腫瘍に対するメチオニンプローブの場合には、Grade II、IIIでも陽性所見が見られるなど質的診断には不向きとされている。そのため実臨床では、新規 PET プローブに対するニーズが高い。そこで、難治性がんの少ない細胞成分ではなく、むしろ豊富な間質を標的にした PET プローブが有効との判断で、抗間質(組織因子=TF 或いはフィブリン)抗体の分子イメージングへの応用を目指した。

### (1) トランスレーショナル研究

脳腫瘍では、組織学的悪性度との相関性、特に Grade IV の GBM において TF とフィブリンの陽性所見が強くなる結果が得られた。GBM が他の Grade の腫瘍と比較し著しい血管破壊や組織障害を伴っている病理像を反映しているものと理解された。膵臓がんでは、がん細胞での強い TF の発現に加えて、がん細胞周囲や腫瘍辺縁の間質においても TF の陽性所見を認めた。フィブリンに関しては、間質線維化反応が強い領域や腫瘍辺縁・浸潤部で、強い陽性所見を認めた。フィブリンと TF の臨床病理学的特徴と共に、イメージング用分子マーカーとしての有用性を明らかにすることができた。

### (2) イムノ PET・SPECT 診断法

ヒトがん病態と同様の間質線維化反応を示し、フィブリン陽性の膵臓がん遺伝子改変モデル(GEM)マウスを評価系に導入した。抗フィブリン抗体を蛍光標識或いは  $^{111}\text{In}$  で標識し、膵臓がん GEM マウスに投与して、in vivo 蛍光/SPECT イメージングを行い、病変部への高い集積性を確認した。同抗体のイメージングプローブとして有用性が示された。抗 TF 抗体に関しては、 $^{111}\text{In}$  標識し、脳腫瘍 GBM 同所移植モデルマウスで SPECT イメージングを行った。その結果、脳腫瘍部に高集積し強いシグナルを検出できた。臨床で脳腫瘍イメージングに使われているメチオニンプローブよりも抗 TF 抗体が腫瘍部に高集積することが示された。間質標的の分子イメージングが、従来の細胞標的プローブと比較して、病変部の検出感度向上に優れていることを実証した。

### (3) イムノ MRI 診断法の研究開発

検出感度向上のため、抗体に MRI 造影剤 Gd を付加するためのマルチサイトリンカーの開発を行った。抗体 1 分子に Gd を最大 24 個付けることに成功したが、MRI 検査では病変検出の感度は十分とは言えなかった。(2)の成功をうけて、最近のマルチモーダル分子イメージングの進歩で、PET/MRI 機を用いることで、PET/SPECT プローブの MRI 診断への応用が可能になった。

(1)-(3)の結果を踏まえて、抗組織因子(TF)抗体 PET/SPECT プローブについて、臨床応用を進めることになった。イムノ PET 臨床研究に関しては、 $^{64}\text{Cu}$  標識法について実施体制が確立しており、十分な実績を積んでいる。しかしながら、 $^{64}\text{Cu}$  の半減期 13 時間であり、抗体の場合は半減期 3 日の  $^{89}\text{Zr}$  の方が感度が高く、有用性が高いと考えた。開発が進む欧米でも  $^{89}\text{Zr}$  が広く使われるようになってきていることもあり、 $^{89}\text{Zr}$  標識法を用いたイムノ PET 診断法を抗 TF 抗体 PET プローブ用に新たに開発することにした。そのために、臨床応用に向けて、抗 TF 抗体のオプチマイゼーション及び  $^{89}\text{Zr}$  標識実験を行った。さらに、臨床研究のための体制・基盤作りを開始した。

The unique and functional information provided by PET with CT or MRI has become essential for evaluating the presence and severity of cancers. Moreover, enhanced contrast sensitivity and improved spatial resolution are likely to improve the early detection of cancer. However, serious problems remain when using PET imaging with  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{11}\text{C}$ -methionine probes targeting metabolic dependencies of tumor cells, such as false-negative results for detecting glioblastoma multiforme (GBM) and pancreatic cancer (PC) and false positive results in inflammatory condition or benign tumors. Both GBM and PC have dense stroma that hinders the penetration of the probes into the tumor cells. Therefore, there is a strong need for the development of new PET probes to address these problems.

Here, we have developed a tumor-stroma-targeting molecular imaging by using anti-tissue factor (TF) monoclonal antibody (mAb) or anti-fibrin mAb that can accumulate in tumor stroma efficiently than conventional cell-targeting PET/SPECT probes.

#### (1) Translational research

In immunohistochemistry (IHC) of brain tumor, TF-expression or fibrin-deposition in grade 4 gliomas (GBM) was significantly higher than that in grade 2 and grade 3 gliomas, which was most likely to represent the grading and quantification of tumor aggressiveness manifested as tissue invasion and destruction. In IHC of PC, in addition to the high TF-expressing tumor cells, strong staining of TF was observed in the stroma, especially in the tumor invasion front. The fibrin deposition was also associated with tumor invasion and desmoplastic reaction. We concluded that both TF and fibrin would be useful biomarkers for molecular imaging of GBM and PC.

#### (2) Immuno-PET/SPECT imaging

We prepared a genetically engineered mouse model of PC with fibrin-positive desmoplasia histologically closely resembling human PC for the evaluation. In the imaging studies, anti-fibrin mAb labeled with fluorescence or  $^{111}\text{In}$  efficiently accumulated in the tumors. We also conducted SPECT/CT imaging study following the administration of  $^{111}\text{In}$  labeled anti-TF antibody in orthotopic glioblastoma xenograft model. It showed stronger and more specific accumulation in the tumor than the cell-targeting methionine probe widely used in clinics. It was demonstrated that tumor-stroma-targeting molecular imaging was superior for detection of stroma-rich GBM or PC to the cell-targeting imaging.

#### (3) Immuno-MRI imaging

To increase the sensitivity, we have developed a multi-site linker to conjugate gadolinium (Gd) with antibody for MRI imaging. Although an antibody was well conjugated with 24 Gds at the maximum via the linker, the signal sensitivity was not enough to allow MRI study efficiently. However, SPECT/PET prove would be applicable to PET/MRI study with advances in multimodal molecular imaging.

Finally we decided to use anti-TF antibody to develop immune-PET for clinical study.

We previously established an immuno-PET imaging system using  $^{64}\text{Cu}$  (13-hour half-life)-labeled mAbs. However,  $^{89}\text{Zr}$  (3-day half-life) has been widely used and exhibits favorable physiological properties for mAb-based imaging, enabling a higher signal-noise ratio (SNR) to be achieved at 3 days after the administration of the mAb. Therefore,  $^{89}\text{Zr}$  was selected for the development of an anti-TF mAb PET probe for the clinical development. We then conducted optimization of anti-TF antibody and labeling with  $^{89}\text{Zr}$ . We have begun to establish a research infrastructure for clinical study.

### 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 件、国際誌 件）

1. Fujiwara Y, Furuta M, Manabe S, Koga Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Imaging mass spectrometry for the precise design of antibody-drug conjugates. *Sci Rep.* 2016, 6, 24954.
2. Obonai T, Fuchigami H, Furuya F, Kozuka N, Yasunaga M, Matsumura Y. Tumour imaging by the detection of fibrin clots in tumour stroma using an anti-fibrin Fab fragment. *Sci Rep.* 2016, 6, 23613.
3. Sugaya A, Hyodo I, Koga Y, Yamamoto Y, Takashima H, Sato R, Tsumura R, Furuya F, Yasunaga M, Harada M, Tanaka R, Matsumura Y. “Utility of epirubicin-incorporating micelle tagged with anti-tissue factor antibody clone with no anticoagulant effect” *Cancer Sci.* 2016, 107, 335-340.
4. Sugyo A, Tsuji AB, Sudo H, Nomura F, Satoh H, et al. Uptake of <sup>111</sup>In-labeled fully human monoclonal antibody TSP-A18 reflects transferrin receptor expression in normal organs and tissues of mice. *Oncol Rep* 2017, 37, 1529–1536.
5. Aung W, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Ukai Y, et al. Radioimmunotherapy of pancreatic cancer xenografts in nude mice using <sup>90</sup>Y-labeled anti-α6β4 integrin antibody. *Oncotarget* 2016, 7, 38835-38844.
6. Aung W, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Furukawa T, et al. Immunotargeting of Integrin α6β4 for Single-Photon Emission Computed Tomography and Near-Infrared Fluorescence Imaging in a Pancreatic Cancer Model. *Mol Imaging* 2016, 15, 153601211562491.
7. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Miyahara R, Ohno M, Takahashi M, Nonaka M, Kanemura Y, Nakajima S, Fujinaka T. Health-related quality of life in outpatients with primary central nervous system lymphoma after radiotherapy and high-dose methotrexate chemotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2016, 5, 179-85
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.
9. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocialkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016, 42, 279-90.
10. Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, Matsushita Y, Otsuka A, Tomiyama A, Niwa T, Takami H, Nakamura T, Suzuki T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Mishima K, Nakazato Y, Hosoda F,

- Narita Y, Shibui S, Yoshida A, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Kobayashi K, Shimizu S, Nagane M, Iuchi T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Sakai K, Kanemura Y, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Kawahara N, Takayama T, Yao M, Kato M, Nakamura H, Hama N, Sakai R, Ushijima T, Matsutani M, Shibata T, Nishikawa R, Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis C. Recurrent neomorphic mutations of MTOR in central nervous system and testicular germ cell tumors may be targeted for therapy. *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 889-901.
11. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun.* 2016, 4, 79.
  12. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y, for the JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *The Lancet.* 2016, 388, 248-57.
  13. 大久保悟志, 小西大. 2. 膵癌の診断(1)腫瘍マーカー、膵液診断. *コンセンサス癌治療.* 2016, 14, 2, 65-6.  
北口和彦, 高橋進一郎, 小林達伺, 相澤栄俊, 工藤雅史, 大久保悟志, 高橋大五郎, 中山雄介, 西田保則, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 小西大. Hepatomesenteric type の総肝動脈分岐変異と上腸間膜動脈起始部閉塞を伴う膵頭部癌の1切除例. *膵臓.* 2016, 30, 796-804.
  14. 眞鍋史乃, 安永正浩, 松村保広. 抗体薬物複合体で使用されるリンカーの機能とタイプ. 次世代のがん治療・診断のための研究開発～免疫療法・遺伝子治療・がん幹細胞 2016.
  15. Tsumura R, Sato R, Furuya F, Koga Y, Yamamoto Y, Fujiwara Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Feasibility study of the Fab fragment of a monoclonal antibody against tissue factor as a diagnostic tool. *Int J Oncol.* 2015, 47, 2107-14.
  16. Koga Y, Manabe S, Aihara Y, Sato R, Tsumura R, Iwafuji H, Furuya F, Fuchigami H, Fujiwara Y, Hisada Y, Yamamoto Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Antitumor effect of antitissue factor antibody-MMAE conjugate in human pancreatic tumor xenografts. *Int J Cancer.* 2015, 137, 1457-66.
  17. Yamamoto Y, Hyodo I, Koga Y, Tsumura R, Sato R, Obonai T, Fuchigami H, Furuya F, Yasunaga M, Harada M, Kato Y, Ohtsu A, Matsumura Y. Enhanced antitumor effect of anti-tissue factor antibody-conjugated epirubicin-incorporating micelles in xenograft models.

- Cancer Sci. 2015, 106, 627-34.
18. Ahn J, Miura Y, Yamada N, Chida T, Liu X, Kim A, Sato R, Tsumura R, Koga Y, Yasunaga M, Nishiyama N, Matsumura Y, Cabral H, Kataoka K. Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer. *Biomaterials*. 39, 23-30.2015.
  19. 安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、藤原悠起、松村保広、MS イメージングを用いたドレッジイメージング法の開発と創薬への応用 日本分子イメージング学会機関紙 2015, 9, 15-22.
  20. 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 抗体 DDS BIO Clinica DDS 技術の医療応用への新展開 北隆館 2015, 30, 41-46.
  21. Narita Y, Shibui S. Committee of Brain Tumor Registry of Japan Supported by the Japan Neurosurgical S: Trends and Outcomes in the Treatment of Gliomas Based on Data during 2001-2004 from the Brain Tumor Registry of Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015, 55, 286-95.
  22. Narita Y. Bevacizumab for glioblastoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2015, 11, 1759-65.
  23. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2015, 32, 79-89.
  24. Sugimoto M, Takahashi S, Kobayashi T, Kojima M, Gotohda N, Satake M, Ochiai A, Konishi M. Pancreatic perfusion data and post-pancreaticoduodenectomy outcomes. *J Surg Res*.2015, 194, 441-9.
  25. Kitaguchi K, Kato Y, Kojima M, Okubo S, Takahashi D, Okada R, Nakayama Y, Nishida Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M. A resected case of intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: report of a case. *Int Surg*. 2015, 100, 281-6.
  26. Kato Y, Takahashi S, Gotohda N, Konishi M. Risk Factors for Malignancy in Branched-Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas During the Follow-Up Period. *World J Surg*. 2015, 39, 244-50.
  27. Sugimoto M, Takahashi S, Kobayashi T, et al. Pancreatic perfusion data and post-pancreatectomy outcomes. *Journal of Surgical Research*. 2015, 441-9.
  28. 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 間質を標的とした治療法開発と展望 がんと間質 文光堂 病理と臨床 2014, 32, 57-63.
  29. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain tumor pathology*. 2014.
  30. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, Arita H, Matsushita Y, Nakamura T, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Narita Y, Ichimura K. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry-A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. *Brain Pathol*. 2014.

31. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Gotohda N, Kato Y, Kawano S, Ochiai A, Konishi M. What is the nature of pancreatic consistency? Assessment of the elastic modulus of the pancreas and comparison with tactile sensation, histology, and occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2014, 156, 1204-11.
32. Sugimoto M, Mitsunaga S, Yoshikawa K, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Ikeda M, Kojima M, Ochiai A, Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer*. 2014, 50, 1900-8.
33. 高橋進一郎, 大野泉, 小西大, 池田公史. Borderline resectable 膵癌に対する集学的治療. 癌の臨床.2014, 60, 81-9.
34. 高橋進一郎, 小西大, 池田公史, 小林達伺, 秋元哲夫, 小嶋基寛. V.術前補助療法の適応と効果 4.Borderline resectable 膵癌に対する術前 S-1 併用放射線療法. 膵癌治療 up-to-date2015. 2014, 279-84.
35. Sugimoto M, Mitsunaga S, Yoshikawa K, et al. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer*. 2014, 1900-8.  
Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, et al. What is the nature of pancreatic consistency? Assessment of the elastic modulus of the pancreas and comparison with tactile sensation, histology, and occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2014, 1204-11.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 分子イメージングを駆使した難治性がんに対する antibody-drug conjugate の開発, 口頭, 安永正浩、眞鍋史乃、辻厚至、古田大、緒方是嗣、高島大輝、藤原悠起、古賀宣勝、佐賀恒夫、松村保広, 日本分子イメージング学会, 2016/5/28, 国内.
2. がん間質のフィブリン沈着を標的とした抗フィブリン Fab による腫瘍イメージング, ポスター, 生内寿文、淵上弥史、古屋文昭、高塚直幸、安永正浩、松村保広, 日本分子イメージング学会, 2016/5/29, 国内.
3. 難治性がんに対する antibody-drug conjugate (ADC)の開発, 口頭, 安永正浩、眞鍋史乃、辻厚至、古田大、緒方是嗣、高島大輝、藤原悠起、古賀宣勝、松村保広, 第 32 回 日本 DDS 学会 学術集会, 2016/7/1, 国内.
4. 安永正浩、松村保広. 口頭, Development of antibody-drug conjugate against refractory cancer by utilizing molecular imaging. 日本微小循環学会, 2016/9/23, 国内.
5. 安永正浩、古賀宣勝、高島大輝、菅谷明德、内藤 健一郎、松村保広. 口頭, Novel targeted chemotherapy by using anti-tissue factor antibody conjugated micelle.日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
6. 安永正浩, 口頭, 「抗体 DDS」情報計算化学生物学会 2016 年大会・分子ロボティクス研究会シンポジウム, 2016/10/25, 国内.

7. Yasunaga M, Manabe S, Tsuji A, Furuta M, Ogata K, Fujiwara Y, Koga Y, Matsumura Y, ポスター, Development of CAST therapy by utilizing molecular imaging. World Molecular Imaging Congress, 2016/9/10, 国外.
8. Yasunaga M, Manabe S, Tsuji A, Furuta M, Ogata K, Fujiwara Y, Koga Y, Matsumura Y. ポスター, Development of ADC utilizing molecular imaging. 27th Antibody Engineering & Therapeutics, 2016/12/13, 国外.
9. Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y, 口頭, Development of antibody-drug conjugates against refractory cancer. Protein & Peptide Conference 2017/3/23, 国内.
10. 抗組織因子抗体-薬物複合体の悪性グリオーマへの治療応用の可能性とそのコンパニオン診断としての抗体イメージング, 口頭, 高島大輝, 辻厚至, 佐賀恒夫, 眞鍋史乃, 淵上弥史, 古賀宣勝, 安永正浩, 黒田順一郎, 倉津純一, 松村保広, 日本 DDS 学会, 2016/7/1, 国内.
11. Takashima H, Tuji A, Saga T, Manabe S, Yasunaga M, Fuchigami H, Koga Y, Kuroda J, Kuratsu J, Matsumura Y, 口頭, Immuno-SPECT of tissue factor in malignant glioma. 日本癌学会, 2016/10/8, 国内.
12. 成田善孝, 宮北康二. 脳腫瘍全国統計 2005-2008 にみるグリオーマの予後不良の要因. 第 15 回日本脳腫瘍学会. 2016:甲府市.
13. 宮北康二, 大野誠, 高橋雅道, 成田善孝. 中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療成績と脳機能評価. 第 15 回日本脳腫瘍学会. 2016:甲府市.
14. 高橋雅道, 成田善孝, 市村幸一. TERT を標的とした新規膠芽腫治療の開発. 第 15 回日本脳腫瘍学会. 2016:甲府市.
15. 超高齢膵癌患者に対する膵切除, 口頭, 高橋進一郎, 後藤田直人, 杉本元一, 中山雄介, 西田保則, 小西大, 日本臨床外科学会総会, 2016/ 11/24-26, 国内.
16. 化学療法が奏功し病理学的CRが得られた膵頭部癌、同時性多発肝転移の1例, ポスター, 高橋大五郎, 後藤田直人, 相澤栄俊, 工藤雅史, 大久保悟志, 中山雄介, 西田保則, 北口和彦, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 日本消化器関連学会週間, 2016/ 11/3-11/6, 国内.
17. 浸潤性膵管癌に対する外科切除:膵切除 469 例の予後因子解析, ワークショップ, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 杉本元一, 日本癌治療学会学術集会, 2016/ 10/20-22, 国内.
18. Frequency of lymph node metastasis and prognosis of pts with positive nodes according to each lymph node station in pancreatic ductal adenocarcinoma, Forum, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Konishi M, 日本膵臓学会, 2016/ 8/4-7, 国内.
19. 膵癌手術症例における周術期炎症性マーカーの意義についての検討, ポスター, 中山雄介, 後藤田直人, 工藤雅史, 相澤栄俊, 大久保悟志, 高橋大五郎, 西田保則, 北口和彦, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 日本肝胆膵外科学会, 2016/6/2-4, 国内.
20. 局所進行膵癌に対する化学療法奏効後切除:化学放射線療法は切除率を向上させるか, ポスター, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 小西大, 池田公史, 日本肝胆膵外科学会, 2016/ 6/2-4, 国内.
21. FOLFIRINOX, GEM+nab-PTX の臨床導入は局所進行膵癌の切除割合を向上させたか, 口頭, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 池田公史, 小西大, 日本外科学会定期学術集会, 2016/ 4/14-16, 国内.

22. 眞鍋史乃, 口頭, 「糖化学からの展開: 切断機構の解明からバイオ医薬品へ」第 14 回有機合成化学談話会 (湯河原セミナー) 2016/9/23, 国内
23. 抗組織因子 (Tissue factor, TF) 抗体によるグリオーマイメージング, ポスター, 高島大輝, 安永正浩, 古賀宣勝, 津村遼, 生内寿文, 古屋文昭, 菅谷明德, 黒田順一郎, 倉津純一, 松村保広, 日本 DDS 学会, 2015/7/2, 国内.
24. 抗フィブリン Fab による腫瘍イメージング, ポスター, 生内寿文, 淵上弥史, 花岡慎吾, 高塚直幸, 安永正浩, 松村保広, 日本 DDS 学会, 2015/7/3, 国内.
25. 組織因子抗体を用いた悪性グリオーマの新規イメージング法の開発, ポスター, 高島大輝, 安永正浩, 古賀宣勝, 津村遼, 生内寿文, 古屋文昭, 菅谷明德, 黒田順一郎, 倉津純一, 松村保広, 日本癌学会, 2015/10/10, 国内.
26. Molecular imaging of drug delivery by using high resolution microscopic mass spectrometry, ポスター, Yasunaga M, Furuta M, Ogata K, Fujiwara Y, Koga Y, Matsumura Y, World Molecular Imaging Congress, 2015/9/5, 国外.
27. Anti-fibrin antibody as agent carrier for cancer therapy and diagnostic imaging, ポスター, Obonai T, Yasunaga M, Matsumura Y, Antibody Engineering & Therapeutics, 2015/12/9, 国外.
28. Developmental strategy of CAST (Cancer stromal targeting) therapy, 口頭, Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y, Antibody Engineering & Therapeutics, 2015/12/9, 国外.
29. 膵癌手術症例における周術期好中球数リンパ球数比の意義についての検討, 口頭, 中山雄介, 後藤田直人, 工藤雅史, 相澤栄俊, 大久保悟志, 高橋大五郎, 西田保則, 北口和彦, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 日本臨床外科学会, 2015/11/26, 国内.
30. 膵がん治療の最前線～国立がん研究センター東病院の取り組み, 口頭, 小西大, 東海外科学会, 2015/10/11, 国内.
31. 膵癌術後の短期, 長期成績における骨格筋量評価の意義, ポスター, 西田保則, 加藤祐一郎, 大久保悟志, 高橋大五郎, 岡田嶺, 中山雄介, 北口和彦, 後藤田直人, 高橋進一郎, 小西大, 日本消化器外科学会, 2015/7/17, 国内.
32. Borderline resectable 膵癌に対する術前 S-1 併用放射線療法: 動脈系 BR と門脈系 BR の比較, 口頭, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 池田公史, 日本消化器外科学会総会, 2015/ 7/15-17, 国内.
33. 浸潤性膵管癌患者における年齢と術後予後の相関, 口頭, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 日本膵臓学会大会, 2015/ 6/19-20, 国内.
34. Borderline resectable 膵癌に対する S-1 併用放射線療法後切除: R0 切除を目指した SMA 周囲リンパ節・神経叢郭清, 口頭, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 池田公史, 小林達伺, 秋元哲夫, 日本外科学会, 2015/4/17, 国内.
35. Development of novel diketopiperazine-forming spacer: Gly-Pro, 口頭, Manabe S, Aihara Y, Machida H, Yasunaga M, Ito Y, Matsumura Y, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/17, 国外.
36. 悪性グリオーマの凝固機能異常に着目した新規イメージング及び治療法の開発, ポスター, 黒田順一郎, 高島大輝, 安永正浩, 松村保広, 倉津純一, 日本脳神経外科学会総会, 2015/10/14, 国内.

37. The development of novel imaging and treatment that focuses on coagulation dysfunction of malignant gliomas, ポスター, Kuroda J, Takashima H, Yasunaga M, Matsumura Y, Kuratsu J, EANS2015, 2015/10/18-21, 国外.
38. Development of CAST (Cancer stromal targeting) therapy. Yasunaga M, Manabe S, Tarin D, Matsumura Y. Antibody Engineering & Therapeutics. 2014-12/8-12/10, 国外.
39. Kitaguchi K, Kato Y, Gotohda N, Shibasaki H, T.kinoshita, Takahashi S, Konishi M. A resected case of intraductal tubelopapillary neoplasm of the pancreas, and the revieww of intraductal neoplasms of the pancreas experienced in our institution. IHPBA2014(International Hepato-Pancreato-Biliary Association) 2014/3/22-27, 国外.
40. 化学放射線療法後の Borderline resectable 膵癌に対する SMA 周囲廓清, 口頭, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 日本臨床外科学会総会, 2014/11/20-22, 国内.
41. 第 5 因子欠乏症合併膵頭部癌に対し亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した 1 例, ポスター, 高橋大五郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西大, 日本肝胆膵外科学会学術集会, 2014/6/11-13, 国内.
42. 残膵再発切除症例に対する検討, ポスター, 廣方玄太郎, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 小西大, 日本肝胆膵外科学会学術集会, 2014/6/11-13, 国内.
43. 膵癌・門脈合併切除例の短期及び長期成績～分枝温存及び門脈切除距離の意義, ポスター, 高橋進一郎, 小西大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 日本肝胆膵外科学会学術集会, 2014/6/11-13, 国内.
44. A resected case of intraductal tubelopapillary neoplasm of the pancreas, and the revieww of intraductal neoplasms of the pancreas experienced in our institution, Poster, Kitaguchi K, Kato Y, Gotohda N, Shibasaki H, kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, IHPBA2014, 2014/3/22-27, 国外.
45. 黒田順一郎, 倉津純一 悪性脳腫瘍治療のこれから 熊本脳神経外科懇話会 2014/11/15, 国内.
46. Manabe S, Machida H, Aihara Y, Yasunaga M, Ito Y, Matsumura Y. Development of Diketopiperazine-Forming Dipeptidy Pro-Gly Spacer for Preparation of Antibody-Drug Conjugate. PEGS in Boston, Seaport World Trade Center, Boston, 2014/5/ 8-9, , 国外.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんナノテクノロジー研究が目指すところ, 安永正浩, 千葉県柏市 (国立がん研究センター東病院オープンキャンパス) , 2014/10/18, 国内.
2. がんナノテクノロジー研究が目指すところ, 安永正浩, 千葉県柏市 (国立がん研究センター東病院オープンキャンパス) , 2015/10/24, 国内.
3. EPR 効果から抗体医薬の開発へ, 安永正浩, 千葉県柏市 (国立がん研究センター東病院オープンキャンパス) 2016/10/15, 国内.

### (4) 特許出願