

23-A-2 基礎と臨床の橋渡しのための研究  
個別化医療実現のためのトランスレーショナル研究の推進

独立行政法人国立がん研究センター・研究所上席副所長・エピゲノム解析分野分野長 牛島 俊和

## 研究の分類・属性

基礎系

## 研究の概要

力強いトランスレーショナルリサーチ (TR) の推進は、国立がん研究センター (当センター) の重要なミッションである。当センターを中心として実施されている臨床研究で得られる試料や、研究所・臨床開発センターに蓄積した新しいバイオマーカーや治療法のシーズを活用することで、世界的にも競争力をもった TR が実施可能である。持続的に成果をあげるためには、計画段階、萌芽期、成果産出期の各種 TR がバランスよく実施されていることが必要である。

本研究班では、1) 萌芽期 TR 等が効率的に実施されるための基盤的支援と、2) TR を推進するためのインフラ整備とを行うことを目的とする。がん研究開発費が、がん医療向上のための基盤的研究に投資されるべき研究費であること、また、従前にも増した効果的な研究費活用が要請されていることを踏まえ、競争的資金を得るべき研究については最小限の支援にとどめる。同時に、良好な結果が得られる見込みの TR については十分な支援を行い、大型の外部研究資金を獲得、十分な数の症例の解析が必要な成果産出期の TR に移行できるようにする。更に、3 年間の本研究班の研究期間の途中でも、世界の研究状況の変化等に伴い、必要な TR であれば適時に開始する必要がある。これらの実現のために、小班からなる大型研究班として当班を設置することが、先端医療会議で決定されている。

## 推進の方法

上記の目的を効果的に達成するために、年 3 回の班会議を実施し、相互に助言・批判等を行うとともに、重点的な支援を行う有望な TR の選定等も行う。さらに、萌芽期 TR が数多く産出されるように、研究シーズと臨床研究のマッチング、研究計画策定の支援等の企画支援も行う。また、当センター全体のインフラ整備を行うことで、TR 推進の効率化を図る。

## 個別小班の選定と内容

個別小班として、a) 競争的に行うべき TR については萌芽的時期、または、一時的に外部資金が途絶したもの、b) 当センターのミッションとして基盤的に実施する必要があるもの (日本人症例の情報が必要、臨床導入を図ることが必要等) を、選定した。また、旧がん研究助成金からの連続性や、小班内の構成が分野融合的であることも考慮した。

具体的には、新規の診断法開発の臨床研究を 2 課題 (エピジェネティクスを用いたリスク診断の開発、遺伝子診断の臨床導入)、臨床試験に付随して行う効果・副作用予測マーカーの開発を 7 課題 (トリプルネガティブ乳がんにおける治療効果予測、5-FU 等の有害反応予測、膵がんにおける gemcitabine の有害反応予測、大腸がんにおける EGFR 阻害薬の効果予測、HER2 等による切除不能進行・再発胃がんにおける予後予測、HER2 陽性乳がんにおける治療効果予測、進行胃がんの予後予測)、新規の

治療法開発のための臨床研究を3課題（IFNを用いた遺伝子治療、ペプチドワクチンの臨床導入、難治性神経芽腫のエピジェネティック治療）、治療開発及びがん患者 QOL 改善のための基盤作成を3課題（難治性肺がん創薬標的の同定、がん幹細胞阻害薬の開発、悪液質改善薬の開発）選定した。

## 主な成果

平成23年度は、班員以外の TR・プロテオーム・ゲノムの専門家を交えた班会議を3回実施し、研究進展に関し相互に助言、資源の共有を討議した。平成23年度に実施した13課題のTRのうち2課題「大腸がんにおけるEGFR阻害薬の効果予測」及び「HER2陽性乳がんにおける治療効果予測」に重点支援を行い、前者は、外部大型研究資金の獲得に成功し、成果産出期TRへの移行を実現した。また、倫理審査関連の書類作成支援、レーザーマイクロダイセクションによる材料調製の支援がTRの効率的推進に必要であることも明らかになり、そのための人員配置を準備したが、予算の留保が発生したため実施できなかった。更に、既知のがん関連遺伝子の変異の網羅的な解析が新たな研究の基盤として必須になっていることから、低価格・高速にそれを実施可能とした。同時に、それぞれの萌芽期TRにおいても、新規の診断マーカーの同定・効果及び副作用予測マーカーの同定・新規治療法のシーズの同定及び有効性評価を行うなど着実に成果を挙げた。機器整備では、TR推進に有効な種々の研究機器を導入した。

## 平成23年度研究経費

261,687千円

## 研究班の組織

牛島俊和	国立がん研究センター 研究所エピゲノム解析分野 分野長	全体の総括 胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断。総括、及び、DNAメチル化の定量と新規マーカーの開発
島津太一	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター予防研究部 研究員	胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断。特に、生活習慣と胃粘膜DNAメチル化レベルとの関連に関する研究
一瀬雅夫	和歌山県立医科大学第二内科 教授	胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断。特に、症例収集と臨床病理学的解析
山道信毅	東京大学医学部附属病院消化器内科 助教	胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断。特に、症例収集と臨床病理学的解析
中島 健	国立がん研究センター 中央病院消化管内視鏡科 医員	遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究（総括） 胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断。特に、症例収集と臨床病理学的解析
関根茂樹	国立がん研究センター 研究所分子病理分野 ユニット長	遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究。特に、病理診断

赤須孝之	国立がん研究センター 中央病院大腸外科 医長	遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究。特に、外科手術症例収集
菅野康吉	栃木県立がんセンター研究所がん遺伝子研究室・がん予防研究室 技幹兼特別研究員	遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究。特に、遺伝子解析、遺伝相談外来
田村研治	国立がん研究センター 中央病院乳腺・腫瘍内科 医長	トリプルネガティブ乳がんの治療効果予測マーカーの開発
加藤 健	国立がん研究センター 中央病院消化管内科 医員	5-FU, cetuximab, panitumumabによる有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定（総括）
濱口哲弥	国立がん研究センター 中央病院消化管内科 医長	5-FU, cetuximab, panitumumabによる有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定。特に、データベースの構築
上野秀樹	国立がん研究センター 中央病院肝胆膵腫瘍科 医長	Gemcitabine 有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定（総括）
吉田輝彦	国立がん研究センター 研究所遺伝医学研究分野 分野長	Gemcitabine, 5-FU, erlotinib, gefitinib 有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定。特に標的遺伝子解析
吉野孝之	国立がん研究センター 東病院消化器内視鏡/消化管内科 医長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果（総括）
土原一哉	国立がん研究センター 東病院臨床開発センターがん治療開発部 室長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、遺伝子検査と中央診断の実施
藤井誠志	国立がん研究センター 東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 室長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、中央病理診断の実施
山崎健太郎	静岡県立静岡がんセンター消化器内科 医長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施
山口研成	埼玉県立がんセンター消化器内科 副部長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施
仁科智裕	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科 医師	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施
山中竹春	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター腫瘍統計学研究室 室長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、生物統計解析の実施
結城敏志	北海道大学消化器内科学 助教	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施

篠崎英司	癌研有明病院化学療法科 医員	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施
設楽紘平	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 医長	進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果。特に、プロトコール作成と治療の実施
向井博文	国立がん研究センター 東病院乳腺科・血液化学療法科 医長	HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索（総括）
穂積康夫	自治医科大学外科学 准教授	HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索。特に、臨床的特徴の探求
高島 勉	大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科 講師	HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索。特に、Ki67の意義の確立
山下 聡	国立がん研究センター 研究所エピゲノム解析分野 ユニット長	HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索。特に、HER2陽性乳癌の遺伝子解析
片井 均	国立がん研究センター 中央病院消化管腫瘍科上部消化 管外科 科長	予後不良な漿膜浸潤胃がんの治療向上を目指す多施設共同試験（総括）
北川雄光	慶應義塾大学大学院医学研究科 外科系専攻外科学 教授	予後不良な漿膜浸潤胃がんの治療向上を目指す多施設共同試験
寺島雅典	静岡がんセンター胃外科 部長	予後不良な漿膜浸潤胃がんの治療向上を目指す多施設共同試験
伊藤誠二	愛知県がんセンター中央病院消化器外科 医長	予後不良な漿膜浸潤胃がんの治療向上を目指す多施設共同試験
青木一教	国立がん研究センター 研究所遺伝子免疫細胞医学研究 分野 分野長	骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発（総括）
牧本 敦	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 科長	骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発。特に、骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の実施
平家勇司	国立がん研究センター 中央病院造血幹細胞移植科 医 長	骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発。特に、遺伝子治療後の免疫モニタリング
川井 章	国立がん研究センター 中央病院 骨軟部腫瘍科・リハ ビリテーション科 医長	骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発。特に、骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の実施
水野正明	名古屋大学医学部附属病院先端 医療臨床研究支援センター 准 教授	骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発。特に、遺伝子治療製剤の製造

山田康秀	国立がん研究センター 中央病院消化管腫瘍科 医長	切除不能進行・再発胃がんに対するペプチドワクチンの第 I 相試験 (総括)
伊東恭悟	久留米大学医学部免疫学講座 教授	切除不能進行・再発胃がんに対するペプチドワクチンの第 I 相試験。特に、ワクチン供給
河野隆志	国立がん研究センター 研究所ゲノム生物学研究分野 分野長	難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定 (総括)
十時 泰	国立がん研究センター 研究所がんゲノミクス研究分野 ユニット長	難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定。特にインフォマティクスの支援
蔦 幸治	国立がん研究センター 中央病院臨床検査科 医員	難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定。特に臨床情報の収集
古田 耕	国立がん研究センター 中央病院臨床検査科 医長	難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定。特に末梢血検体の収集
落谷孝広	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	がん幹細胞治療に有用な新規天然化合物の探索
上園保仁	国立がん研究センター 研究所がん患者病態生理研究分 野 分野長	がん患者の苦痛緩和の基盤的研究。総括、及び、 カナビノイド製剤の開発
浅川明弘	鹿児島大学大学院医歯学総合研 究科 准教授	がん患者の苦痛緩和の基盤的研究。特に大腸がん 接種悪液質モデルマウスを用いた水素水による症 状緩和の研究
鈴木 昇	三重大学生命科学研究支援セン ター 准教授	がん患者の苦痛緩和の基盤的研究。特に、遺伝子 改変悪液質モデルマウスを用いた Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) の臨床応用の基 礎的研究
樋上賀一	東京理科大学薬学部 教授	がん患者の苦痛緩和の基盤的研究。特に、胃がん 接種悪液質モデルラットを用いた IGF-1 による症 状改善の可能性の研究
光永修一	国立がん研究センター 東病院臨床開発センター臨床腫 瘍病理部 研究員	がん患者の苦痛緩和の基盤的研究。特に、膵がん 接種神経浸潤がん悪液質モデルマウスを用いた STAT3 阻害薬による症状改善効果の解析
北林一生	国立がん研究センター 研究所造血器腫瘍研究分野 分 野長	トランスレーショナル研究推進のためのインフラ 整備 (総括)

## 目的と到達目標及び実績要点

### 申請時の研究目的

力強い TR の推進は、当センターの重要なミッションである。特に、当センターを中心として実施されている臨床研究で得られる試料や、研究所・臨床開発センターに蓄積した新しいバイオマーカーや治療法のシーズを活用することで、世界的にも競争力をもった TR が実施可能である。持続的に TR の成果をあげるためには、計画段階、萌芽期、成果産出期の各種 TR がバランスよく実施されていることが必要である。がん研究開発費が、がん医療向上のために基盤的研究に投資されるべき研究費であること、また、独立行政法人化に伴い、従前にも増した効果的な研究費活用が要請されていることを踏まえ、本研究班では、1) 萌芽期 TR 等が効率的に実施されるための基盤的支援と、2) TR を推進するための機器整備とを行うことを目的とする。良好な結果が得られた TR については大型の外部研究資金を獲得、十分な研究費が必要な成果産出期の TR に移行できるようにする。更に、3 年間の本研究班の研究期間の途中でも、世界の研究状況の変化に伴い、必要な TR であれば適時に開始する必要がある。

萌芽期 TR 等として、(A)新規診断法開発のための臨床研究として、世界初のエピジェネティクスを用いたリスク診断の開発（牛島小班）、世界的には臨床的有用性が知られている遺伝子診断の臨床導入法の確立（中島小班）を行う。(B)臨床試験に付随して行う効果・副作用予測マーカーの開発として、治療抵抗性が問題となっているトリプルネガティブ乳がんにおける治療効果予測マーカーの開発（田村小班、外部大型資金獲得中）、各種がんにおける 5-FU 等の有害反応予測マーカーの開発（加藤小班）、膵がんにおける gemcitabine の有害反応予測マーカーの開発（上野小班）、大腸がんにおける EGFR 阻害薬の効果予測マーカーの開発（吉野小班、H23 年度で発展的解消）、切除不能進行・再発胃癌における HER2、EGFR や c-MET の発現率と予後の関連の探索（布施小班、H24 年度開始）、HER2 陽性乳がんにおける治療効果予測マーカーの開発（向井小班）、進行胃がんの予後予測マーカーの臨床試験（片井小班）を行う。(C)新規の治療法開発のための臨床研究として、IFN を用いた遺伝子治療の骨軟部腫瘍での臨床導入（青木小班）、難治性胃がんでのペプチドワクチンの臨床導入（山田小班）、難治性神経芽腫に対するエピジェネティック異常を標的とする維持療法の開発（河本小班、H24 年度開始）を行う。(D)薬剤開発やがん患者 QOL 改善のための基盤作成として、難治性肺がんでの新規創薬標的の同定（河野小班）、がん幹細胞阻害薬の開発（落谷小班）、悪液質改善薬の開発（上園小班）を行う（\*詳細は下記別添に記載）。

インフラ整備は、厚生労働省からの資金配分に応じ、TR に必要な、または、その効率が向上するような機器を導入する。投資効率が最大になるように十分な調整を行い、当センターでの TR が効果的に推進されるような環境を作る（北林小班、H23 年度のみ）。

### 到達目標

#### 第1年次

1. 各小班の研究内容を精査し、有望な研究が行われている小班に重点的な支援を実施、予備的な成果を上げる。その結果、大型の外部資金を獲得する小班を1つ以上だす。
2. TR 推進のための基盤となる、臨床検体での既知突然変異の解析、レーザーマイクロダイセクションを用いた優良な材料の調製、倫理審査委員会への申請支援などのシステム構築を開始する。
3. 「元気な日本復活特別枠」で認められた研究費を用いて、センター全体の TR 推進に役立つ機器について、適切な順位付けを行い、コアファシリティ用機器・共通機器として整備する。

### 実績要点

#### 第1年次

1. 班員以外の様々な分野の専門家を交えた班会議を3回開催した。第1回の班会議にて、症例集積状況、解析の準備状況

が良好と判断された吉野小班に、追加配分を実施した。その結果、次世代シーケンサーを用いた predictive marker の開発が加速され、外部大型資金を獲得した。また、臨床試験付随研究を計画中の向井小班に関しては、分子生物学的解析のために研究所からの技術支援を実施、マイクロアレイの購入資金を追加支援した。

2. TR 推進のための基盤とするために、Ion torrent Personal Genome Machine (半導体シーケンサー) を導入し、稼働準備を進めた。手術検体等に関し、既知のがん関連遺伝子 55 遺伝子について、750 個程度の既知突然変異の同時解析が可能となった。
3. 「元気な日本復活特別枠」で認められた 14,027.5 万円については、センター全体の TR 推進に役立つ機器を研究所分野長らにより採点し、コアファシリティ用機器・共通機器として整備した。
4. 個別の小班に関しては、がん研究助成金からの継続の 5 小班 (加藤小班、上野小班、吉野小班、向井小班、青木小班) に関しては、本研究費への謝辞が記載された論文を 2 小班が発表した。一時的な外部資金の途絶により救済した 1 小班 (牛島小班) については、順調に関連する論文を発表した。新規に研究を開始した小班については、平成 24 年度以降論文発表を求める。競争的な研究の萌芽的時期または一時的な外部資金の途絶に該当する小班については、引き続き競争的資金の確保を求め、本開発費では最小限の基盤的支援を実施する。

## 研究成果と考察

### 第 1 年次評価時点

#### 班全体の運営に関わる成果

1. 班員以外の TR・プロテオーム・ゲノムの専門家を交えて、班会議を、3 回実施した (第 1 回は平成 23 年 5 月 30 日に、第 2 回は平成 23 年 11 月 30 日に、第 3 回は平成 24 年 3 月 12 に実施した)。会議においては、各小班の分担研究課題に対して相互に助言・批判等を行い、各小班の研究推進につなげた。
2. 第 1 回の班会議にて、症例集積状況、解析の準備状況が良好と判断された吉野小班に、追加配分を実施した。その結果、次世代シーケンサーを用いた predictive marker の開発が加速され、外部大型資金を獲得した。また、臨床試験付随研究を計画中の向井小班に関しては、分子生物学的解析のために研究所からの技術支援を実施、マイクロアレイの購入資金を追加支援した。
3. TR 推進のための基盤とするために、Ion torrent Personal Genome Machine を導入し、稼働準備を進めた。手術検体等に関し、既知のがん関連遺伝子 55 遺伝子について、750 個程度の既知突然変異の同時解析が可能となった。また、倫理審査関連の書類の作成支援、解析材料準備のためのレーザーマイクロダイセクションに関する研究支援の必要性が高いことを見出し、そのための人員配置を準備したが、予算の留保が発生したために実施できなかった。
4. 機器整備には、「元気な日本復活特別枠」で認められた 14,027.5 万円を投入し、研究所内の機器の現況を把握、更に、TR 推進のために必要な機器の調査をおこなった。調査に基づき、次世代シーケンサーにより産出される膨大なデータの解析を行う計算システム、シングルセルレベルでの遺伝子発現定量が可能なシステム、動物を用いたがん細胞の体内動態解析及び治療モニタリングが可能となるシステムなどを導入した。

#### 個々の小班での成果

1. 新規の診断法開発の臨床研究として、小班「胃粘膜に蓄積した DNA メチル化異常を用いた発がんリスク診断 (牛島小班)」では、第 1 年次は、これまでに登録している症例の追跡を行い、826 例のうち 68 例 (国立がん研究センター中央病院 55 例、和歌山医科大付属病院 7 例、東大病院 6 例) の異時性多発胃がんの発生を認めた。また、胃がんリスクと良く相関するマーカー遺伝子として、多発胃がん患者の非がん部胃粘膜で高度にメチル化される 2 遺伝子 (*HMX3*, *FLII*) を同定した。

小班「遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究（中島小班）」では、第1年次は、遺伝子診断の臨床導入のために、研究計画書「リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌）患者スクリーニングにおけるミスマッチ修復蛋白質に対する免疫染色の有効性の検討」を作成し、当センター倫理審査委員会に提出した。平成24年1月31日に倫理審査委員会に承認された後、54名の患者に研究説明を行い、同意を得た（平成24年4月末現在）。また、安定な免疫染色条件を決定した。

2. 臨床試験に付随して行う効果・副作用予測マーカーの開発として、小班「トリプルネガティブ乳がんの治療効果予測マーカーの開発（田村小班）」では、第1年次は、TIL (Tumor-infiltrating lymphocytes)の量とpCRとの相関、TNBにおけるBRCA1のメチル化異常の存在、pCR予測因子、mTOR2 binding proteinの発現量がmTOR阻害剤の強力な感受性規定因子であること等を見出した。小班「抗がん剤に伴う稀で重篤な有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定（加藤小班）」では、第1年次は、5-FUを含む化学療法を受けた患者の脳症及び心毒症を呈する割合を明らかにした。また、有害反応が発生した際に、有害反応毎に規定された検査及び研究用の採血を効率よく実施する方法について検討した。小班「Gemcitabine有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定（上野小班）」では、第1年次は、これまでに本小班への参加同意を得た188名の臨床情報を確保した。また、ゲノム網羅的SNP解析に用いるillumina社のSNPアレイの使用準備を完了し、年度内の解析開始を可能にした。小班「進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果（吉野小班）」では、第1年次は、抗EGFR抗体薬の著効・無効の定義や病理学的な特徴を明らかにした。さらに、新たな治療効果・安全性予測マーカーのゲノム網羅的な探索を目的とした「網羅的遺伝子解析技術を用いた抗EGFR抗体薬治療効果予測バイオマーカーの探索に関する多施設共同研究」を計画し、外部大型研究資金の獲得に成功した。小班「HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索（向井小班）」では、第1年次は、研究プロトコルの作成・提出を行い、研究に参加する全5施設の倫理審査委員会から承認を得た。また、研究に用いる検体を採取する際、臨床現場の負担を可能な限り低くできる採取方法を検討した。小班「予後不良な漿膜浸潤胃がんの治療向上を目指す多施設共同試験（片井小班）」では、第1年次は、S-1+oxaliplatin併用療法の安全性を確認する第II相試験のプロトコルを作成、承認を得た。
3. 新規の治療法開発のための臨床研究として、小班「骨軟部腫瘍に対するIFN-β遺伝子治療の開発（青木小班）」では、第1年次は、マウス骨軟部肉腫モデルを用いて、腫瘍へのIFN-β遺伝子導入が抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。また、遺伝子治療臨床研究の実施に向けて、当センター中央病院の関連部署や名古屋大学医学部附属病院との協力体制を確立し、骨軟部肉腫に対するIFN-β遺伝子治療の臨床研究実施計画書を完成した。小班「切除不能進行・再発胃がんに対するペプチドワクチンの第I相試験（山田小班）」では、第1年次は、実施計画書「汎HLA型対応ペプチドカクテルワクチン」を作成し、当センター倫理審査委員会に提出した。
4. 治療開発及びがん患者QOL改善のための基盤作成として、小班「難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定（河野小班）」では、第1年次は、EGFR, KRAS, ALK陰性肺腺がんにおける新規遺伝子融合をドライバー変異候補として同定した。小班「がん幹細胞治療に有用な新規天然化合物の探索（落谷小班）」では、第1年次は、stilbene天然化合物は、がん幹細胞の機能阻害に有効であることを明らかにした。小班「がん患者の苦痛緩和の基盤的研究（上園小班）」では、第1年次は、種々の悪液質モデル動物を構築し、高濃度水素水の投与は、がん性悪液質の症状緩和に有効である可能性を示した。また、がん悪液質の形成に重要な因子を明らかにした。

## 倫理面への配慮

ヒトの臨床試料解析に関しては、倫理審査委員会の承認を得て実施する。研究対象者に十分な説明を行った後、文書による同意を得て実施する。臨床試料並びに附随する臨床情報・患者背景情報等は、個人情報管理者により匿名化した後に研究



に用いる。

DNA メチル化等の遺伝的素因を明らかにしない遺伝情報の解析では、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する(牛島小班、中島小班、田村小班、加藤小班、上野小班、吉野小班、布施小班、向井小班、片井小班、河本小班、河野小班)。遺伝子多型、生殖細胞突然変異等の遺伝的素因を明らかにする遺伝情報の解析では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する(中島小班、田村小班、加藤小班、上野小班、吉野小班、布施小班、向井小班、河野小班)。

臨床試験に付随して行う効果、副作用予測マーカーの開発や、新規の治療法開発に関しては、上述の2指針に加えて「臨床研究に関する指針」を遵守して実施する(田村小班、加藤小班、上野小班、吉野小班、布施小班、向井小班、片井小班、河本小班、青木小班、山田小班)。遺伝子治療の臨床応用に関しては、「遺伝子治療臨床試験に関する指針」を遵守する(青木小班)。

動物実験については、実験動物倫理審査委員会の承認を得て、動物実験指針に従って実施する(牛島小班、田村小班、加藤小班、青木小班、河本小班、落谷小班、上園小班)。組換えDNA実験については、その計画書の機関承認を得て、組換えDNA実験指針に従って実施する(青木小班)。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### 第1年次(雑誌論文)

#### (1) 胃粘膜に蓄積したDNAメチル化異常を用いた発がんリスク診断(牛島小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Yoshida, T, Yamashita, S, Takamura-Enya, T, Niwa, T, Ando, T, Enomoto, S, Maekita, T, Nakazawa, K, Tatematsu, M, Ichinose, M and Ushijima, T. Alu and Sat $\alpha$  hypomethylation in Helicobacter pylori-infected gastric mucosae. **Int J Cancer**, 128: 33-39, 2011.
2. Hur, K, Niwa, T, Toyoda, T, Tsukamoto, T, Tatematsu, M, Yang, HK and Ushijima, T. Insufficient role of cell proliferation in aberrant DNA methylation induction and involvement of specific types of inflammation. **Carcinogenesis**, 32: 35-41, 2011.
3. Gyobu, K, Yamashita, S, Matsuda, Y, Igaki, H, Niwa, T, Oka, D, Kushima, R, Osugi, H, Lee, S, Suehiro, S and Ushijima, T. Identification and validation of DNA methylation markers to predict lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinomas. **Ann Surg Oncol**, 18: 1185-1194, 2011.
4. Ushijima, T and Yoshida, T. Ed. Dakubo, GD. Field cancerization in gastric cancer. **In Field Cancerization Basic Science and Clinical Applications**, 185-199, 2011, Nova.
5. Nanjo, S, Asada, K, Yamashita, S, Nakajima, T, Nakazawa, K, Maekita, T, Ichinose, M, Sugiyama, T, and Ushijima, T. Identification of gastric cancer risk markers informative among individuals with past H. pylori infection. **Gastric Cancer**, in press
6. Hattori, N, Okochi-Takada, E, Kikuyama, M, Wakabayashi, M, Yamashita, S, and Ushijima, T. Methylation silencing of angiopoietin-like 4 in rat and human mammary carcinomas. **Cancer Sci**, 102: 1337-1343, 2011.

#### (2) 遺伝性大腸がん遺伝子診断の国立高度医療センターでの実践に関する研究(中島小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. 津田均, 関根茂樹 and 菅野康吉. マクロ、ミクロで家族性腫瘍を疑った場合、病理医はどうすればよいか **病理と臨床**, 29: 736, 2011.
2. 関根茂樹. Lynch 症候群 **病理と臨床**, 29: 698-704, 2011.
3. Yamada, M, Sekine, S, Ogawa, R, Taniguchi, H, Kushima, R, Tsuda, H, and Kanai, Y. Frequent activating GNAS mutations in villous adenoma of the colorectum. **J Pathol**, in press
4. Miyakura, Y, Sugano, K, Nomizu, T, Lefor, A and Yasuda, Y. Pathogenicity of A600V variant in exon 12 of the MSH2 gene detected in a Japanese kindred with Lynch syndrome. **Jpn J Clin Oncol**, in press
5. 菅野康吉. 家族性腫瘍の研究-最近の発展 家族性腫瘍-遺伝子診断の実施の方法と問題点 **Biotherapy**, 25: 565-573, 2011.
6. 菅野康吉. 家族性腫瘍の遺伝学的検査とその倫理的問題点 **病理と臨床**, 29: 731-735, 2011.
7. 平沢晃, 鶴田智彦, 阪埜浩司, 進伸幸, 三須久美子, 矢崎久妙子, 武田祐子, 菅野康吉 and 青木大輔. 産婦人科

- 臨床における遺伝性乳癌卵巣癌の位置づけ **家族性腫瘍**, 11: 48-51, 2011.
8. 菅野康吉. 遺伝性腫瘍-その概念および臨床における課題について **産科と婦人科**, 9: 1043-1049, 2011.
  9. 菅野康吉. BRCA1/2 遺伝子検査 **臨床検査データブック, 2011-2012**, 671-672, 2011.
  10. 菅野康吉. hMLH1 (human mut L homolog 1) 解説編 **病理と臨床**, 29: 281-284, 2011.
  11. 菅野康吉. hMLH1 (human mut L homolog 1) 診断編 **病理と臨床**, 29: 285-288, 2011.
  12. 菅野康吉. 遺伝子検査の有効性と将来像 **がんから身を守る予防と検診**, 2011.

(3) トリプルネガティブ乳がんの治療効果予測マーカーの開発 (田村小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Ono, M, Tsuda, H, Shimizu, C, Yamamoto, S, Shibata, T, Yamamoto, H, Hirata, T, Yonemori, K, Ando, M, Tamura, K, Katsumata, N, Kinoshita, T, Takiguchi, Y, Tanzawa, H and Fujiwara, Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 132: 793-805, 2011.
2. Okamoto, N, Yasukawa, M, Nguyen, C, Kasim, V, Maida, Y, Possemato, R, Shibata, T, Ligon, KL, Fukami, K, Hahn, WC, and Masutomi, K. Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 108: 20388-20393, 2011.
3. Nagao, T, Kinoshita, T, Hojo, T, Tsuda, H, Tamura, K, Fujiwara, Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinic pathological characteristics. **Breast**, in press
4. Tanioka, M, Shimizu, C, Yonemori, K, Yoshimura, K, Tamura, K, Kouno, T, Ando, M, Katsumata, N, Tsuda, H, Kinoshita, T, and Fujiwara, Y. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. **Br J Cancer**, 103: 297-302, 2010.

(4) 抗がん剤に伴う稀で重篤な有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定 (加藤小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Maekawa, K, Hamaguchi, T, Saito, Y, Tatewaki, N, Kurose, K, Kaniwa, N, Nakajima, TE, Kato, K, Yamada, Y, Shimada, Y, Yoshida, T, Kamatani, N, Ura, T, Saito, M, Muro, K, Fuse, N, Yoshino, T, Doi, T, Ohtsu, A, Saijo, N, Sawada, JI, Okuda, H and Matsumura, Y. Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients. **Drug Metab Pharmacokinet**, in press
2. Hirashima, Y, Yamada, Y, Tateishi, U, Kato, K, Miyake, M, Horita, Y, Akiyoshi, K, Takashima, A, Okita, N, Takahari, D, Nakajima, T, Hamaguchi, T, Shimada, Y and Shirao, K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. **Int J Cancer**, in press

(5) Gemcitabine 有害反応発生を規定する遺伝的素因の同定 (上野小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Morizane, C, Okusaka, T, Morita, S, Tanaka, K, Ueno, H, Kondo, S, Ikeda, M, Nakachi, K and Mitsunaga, S. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. **Pancreas**, 40: 415-21, 2011.
2. Ueno, H, Okusaka, T, Furuse, J, Yamao, K, Funakoshi, A, Boku, N, Ohkawa, S, Yokosuka, O, Tanaka, K, Moriyasu, F, Nakamori, S and Sato T. Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. **Jpn J Clin Oncol**, 41: 953-8, 2011.
3. Katori, N, Sai, K, Saito, Y, Fukushima-Uesaka, H, Kurose, K, Yomota, C, Kawanishi, T, Nishimaki-Mogami, T, Naito, M, Sawada, J, Kunitoh, H, Nokihara, H, Sekine, I, Ohe, Y, Yoshida, T, Matsumura, Y, Saijo, N, Yamamoto, N, Okuda, H and Tamura, T. Genetic variations of orosomucoid genes associated with serum alpha-1-acid glycoprotein level and the pharmacokinetics of paclitaxel in Japanese cancer patients. **J Pharm Sci**, in press

(6) 進行大腸がんにおける EGFR シグナル伝達経路変異と抗 EGFR 薬の治療効果 (吉野小班)

本研究費への謝辞があり、本研究費が論文の内容に間接的に貢献したもの

1. Fujii, S, Tokita, K, Wada, N, Ito, K, Yamauchi, C, Ito, Y and Ochiai, A. MEK-ERK pathway regulates EZH2 overexpression in association with aggressive breast cancer subtypes. **Oncogene**, 30: 4118-4128, 2011.

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Bando, H, Yoshino, T, Tsuchihara, K, Ogasawara, N, Fuse, N, Kojima, T, Tahara, M, Kojima, M, Kaneko, K, Doi, T, Ochiai, A, Esumi, H and Ohtsu, A. KRAS mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of cetuximab. **Br J Cancer**, 105: 403-406, 2011.
2. Yokota, T, Ura, T, Shibata, N, Takahari, D, Shitara, K, Nomura, M, Kondo, C, Mizota, A, Utsunomiya, S, Muro, K and Yatabe, Y. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. **Br J Cancer**, 104: 856-862, 2011.

(8) HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索 (向井小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Yamauchi, C, Fujii, S, Kimura, T, Kuwata, T, Wada, N, Mukai, H, Matsumoto, N, Fukayama, M and Ochiai, A. E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through killer cell lectin-like receptor G1 on natural killer cells. **Int J Cancer**, 128: 2125-2137, 2011.

(10) 骨軟部腫瘍に対するIFN遺伝子治療の開発 (青木小班)

本研究費への謝辞があり、分担研究課題の内容に即したもの

1. Udagawa, T, Narumi, K, Goto, N, Aida, K, Suzuki, K, Makimoto, A, Ochiya, T, Yoshida, T, Chikaraishi, T and Aoki K. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances the antitumor immunity of intratumoral type I interferon gene transfer for sarcoma. **Hum Gene Ther**, 23: 173-186, 2012.

本研究費への謝辞があり、本研究費が論文の内容に間接的に貢献したもの

1. Narumi, K, Udagawa, T, Kobayashi, A, Hara, H, Kondoh, A, Goto, N, Ikarashi, Y, Ohnami, S, Takeshita, F, Ochiya, T, Okada, T, Yamagishi, M, Yoshida, T and Aoki K. *In vivo* interferon- $\beta$  gene transfer enhances antitumor immunity after autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Gene Ther**, 19: 34-48, 2012.

(11) 切除不能進行・再発胃がんに対するペプチドワクチンの第I相試験 (山田小班)

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Komatsu, N, Matsueda, S, Tashiro, K, Ioji, T, Shichijo, S, Noguchi, M, Yamada, A, Doi, A, Suekane, S, Moriya, F, Matsuoka, K, Kuhara, S, Itoh, K, Sasada, T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. **Cancer**, in press

(13) 難治性肺がんゲノム解析に基づく治療標的・改善分子の同定 (河野小班)

本研究費への謝辞があり、分担研究課題の内容に即したもの

1. Kohno, T, Ichikawa, H, Totoki, Y, Yasuda, K, Hiramoto, M, Nammo, T, Sakamoto, H, Tsuta, K, Furuta, K, Shimada, Y, Iwakawa, R, Ogiwara, H, Oike, T, Enari, M, Schetter, AJ, Okayama, H, Haugen, A, Skaug, V, Chiku, S, Yamanaka, I, Arai, Y, Watanabe, S, Sekine, I, Ogawa, S, Harris, CC, Tsuda, H, Yoshida, T, Yokota, J, and Shibata, T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. **Nature Medicine**, 18: 375-377, 2012.

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Okayama, H, Kohno, T, Ishii, Y, Shimada, Y, Shiraishi, K, Iwakawa, R, Furuta, K, Tsuta, K, Shibata, T, Yamamoto, S, Watanabe, S, Sakamoto, H, Kumamoto, K, Takenoshita, S, Gotoh, N, Mizuno, H, Sarai, A, Kawano, S, Yamaguchi, R, Miyano, S and Yokota, J. Identification of genes up-regulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative

lung adenocarcinomas. **Cancer Res**, 72: 100-111, 2012.

(14) がん幹細胞治療に有用な新規天然化合物の探索 (落谷小班)

本研究費への謝辞があり、分担研究課題の内容に即したもの

1. Kosaka, N, Iguchi, H, Yoshioka, Y, Hagiwara, K, Takeshita, F and Ochiya, T. Competitive interactions of cancer cells and normal cells via secretory microRNAs. **J Biol Chem**, 287: 1397-1405, 2012.
2. Hagiwara, K, Kosaka, N, Yoshioka, Y, Takahashi, RU, Takeshita, F, and Ochiya, T. Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity. **Sci Rep**, 2:314, 2012.

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Xu, D, Takeshita, F, Hino, Y, Fukunaga, S, Kudo, Y, Tamaki, A, Matsunaga, J, Takahashi, RU, Takata, T, Shimamoto, A, Ochiya, T and Tahara, H. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. **J Cell Biol**, 193: 409-24, 2011.
2. Ochiya, T. Secretory microRNA as a novel diagnostic biomarker. **Drug Delivery System**, 26: 10-14, 2011.
3. Kosaka, N, and Ochiya, T. Unraveling the mystery of cancer by secretory microRNA: horizontal microRNA transfer between living cells. **Front Genet**, 2:97, 2012.

(15) がん患者の苦痛緩和の基盤的研究 (上園小班)

本研究費への謝辞があり、本研究費が論文の内容に間接的に貢献したもの

1. Uezono, Y, Miyano, K, Sudo, Y, Suzuki, M, Shiraishi, S and Terawaki K. A review of traditional Japanese medicines and their potential mechanism of action. **Curr Pharm Design**, in press.

謝辞はないが分担研究課題の内容に密接に関係したもの

1. Narita, M, Imai, S, Nakamura, A, Ozeki, A, Asato, M, Rahmadi, M, Sudo, Y, Hojo, M, Uezono, Y, Devi, LA, Kuzumaki, N and Suzuki, T. Possible involvement of prolonging spinal  $\mu$ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to  $\mu$ -opioids under a neuropathic pain-like state. **Addict Biol**, 25: 609-13, 2011.
2. Imai, S, Sudo, Y, Nakamura, A, Ozeki, A, Asato, M, Hojo, M, Devi, LA, Kuzumaki, N, Suzuki, T, Uezono, Y and Narita, M. Possible involvement of  $\beta$ -endorphin in a loss of the coordinated balance of  $\mu$ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl. **Synapse**, 65: 962-966, 2011.
3. Fujitsuka, N, Asakawa, A, Uezono, Y, Minami, K, Yamaguchi, T, Niijima, A, Yada, T, Maejima, Y, Sedbazar, U, Sakai, T, Hattori, T, Kase, Y and Inui, A. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. **Transl Psychiatr**, in press
4. Asakawa, A, Ataka, K, Fujino, K, Chen, CY, Kato, I, Fujimiya, M and Inui, A. Ghrelin family of peptides and gut motility. **J Gastroenterol Hepatol**, 26: Suppl 3: 73-74, 2011.
5. Ogiso, K, Asakawa, A, Amitani, H and Inui, A. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia. **J Gastroenterol Hepatol**, 26: Suppl 3: 67-72, 2011.
6. Terashi, M, Asakawa, A, Harada, T, Ushikai, M, Coquerel, Q, Sinno, MH, Déchelotte, P and Inui, A. Fetissoff SO. Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa. **Nutrition**, 27: 407-413, 2011.
7. Ushikai, M, Asakawa, A, Sakoguchi, T, Tanaka, C and Inui, A. Centrally administered urocortin 3 inhibits food intake and gastric emptying in mice. **Endocrine**, 39: 113-117, 2011.
8. Uehara, M, Yasuhara, D, Nakahara, T, Harada, T, Koyama, KI, Ushikai, M, Asakawa, A and Inui, A. Increase in energy intake leads to a decrease in obestatin in restricting-type of anorexia nervosa. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 119: 536-539, 2011.
9. Fujimiya, M, Ataka, K, Asakawa, A, Chen, CY, Kato I, and Inui, A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. **Peptides**, 32: 2348-2351, 2011.
10. Ogiso, K, Asakawa, A, Amitani, H and Inui, A. Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective. **Nutrition**, 27: 988-993, 2011.
11. Suzuki, H, Asakawa, A, Li, JB, Tsai, M, Amitani, H, Ohinata, K, Komai, M and Inui, A. Zinc as an appetite

- stimulator – the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia. **Recent Pat Food Nutr Agric**, 3: 226-31, 2011.
12. Ando, T, Mizuno, S, Ishida, T, Kondo, Y, Miki, I, Yoshida, M, Azuma, T, Ishikawa, T, Takagi, T, Yagi, N, Kokura, S, Naito, Y, Yoshikawa, T, Asakawa, A, and Inui, A. Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin *O*-acyltransferase expression are influenced by *Helicobacter pylori* status. **Nutrition**, in press.
  13. Morizane, C, Okusaka, T, Morita, S, Tanaka, K, Ueno, H, Kondo, S, Ikeda, M, Nakachi, K and Mitsunaga, S. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. **Pancreas**, 40: 415-421, 2011.
  14. Takahashi, S, Kinoshita, T, Konishi, M, Gotohda, N, Kato, Y, Kinoshita, T, Kobayashi, T, Mitsunaga, S, Nakachi, K, and Ikeda, M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. **J Hepatobiliary Pancreat Sci**, 18: 567-574, 2011.
  15. Kawashima, M, Kohno, R, Nakachi, K, Nishio, T, Mitsunaga, S, Ikeda, M, Konishi, M, Takahashi, S, Gotohda, N, Arahira, S, Zenda, S, Ogino, T, and Kinoshita T. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 79: 1479-1486, 2011.
  16. Imoto, A, Mitsunaga, S, Inagaki, M, Aoyagi, K, Sasaki, H, Ikeda, M, Nakachi, K, Higuchi, K, and Ochiai, A. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. **Int J Cancer**, in press.
  17. Ohnishi, S, Saito, H, Suzuki, N, Ma, N, Hiraku, Y, Murata, M, and Kawanishi S. Nitrate and oxidative DNA damage caused by K-ras mutation in mice. **Biochem Biophys Res Commun**, 413: 236-240, 2011.
  18. Okita, N, Hayashida, Y, Kojima, Y, Fukushima, M, Yuguchi, K, Mikami, K, Yamauchi, A, Watanabe, K, Noguchi, M, Nakamura, M, Toda, T, and Higami Y. Differential responses of white adipose tissue and brown adipose tissue to caloric restriction in rats. **Mech Ageing Dev**, in press.

#### 第1年次 (知的財産権)

- (3) トリプルネガティブ乳がんの治療効果予測マーカーの開発 (田村小班)
  1. 国立がん研究センター整理番号: 2011-9 抗がん剤に対する感受性診断法
- (6) 進行大腸がんにおける EGFR シグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果 (吉野小班)
  1. 特願 2011-105868 大規模塩基配列解析方法、プログラム及び装置
- (14) がん幹細胞治療に有用な新規天然化合物の探索 (落谷小班)
  1. 特願 2011-218815 発明の名称:RNA 干渉による mRNA 発現の抑制を促進する促進剤およびその用途
- (15) がん患者の苦痛緩和の基盤的研究 (上園小班)
 

【国内】

  1. 特願2010-122838 膝がん治療剤
  2. 移行出願2010-515932 神経浸潤抑制剤
  3. PCT/JP2012/052565 Method of treating ischemia/reperfusion injury

【国外】

  1. 移行出願12/717,848 神経浸潤抑制剤
  2. 移行出願09758415.5 神経浸潤抑制剤
  3. 移行出願10-2010-7029213 神経浸潤抑制剤
  4. 移行出願2000980131148.6 神経浸潤抑制剤
  5. 移行出願98118678 神経浸潤抑制剤
  6. 移行出願JP2009/060314 神経浸潤抑制剤
  7. 移行出願201008952-2 神経浸潤抑制剤
  8. 移行出願8616/DELNP/2010 神経浸潤抑制剤

#### 第1年次 (政策提言 (寄与した指針等))

- (6) 進行大腸がんにおけるEGFRシグナル伝達経路変異と抗EGFR薬の治療効果 (吉野小班)

日本臨床腫瘍学会「大腸がん患者における KRAS 遺伝子変異の測定に関するガイドンス」改訂作業中

第1年次（その他）

(6) 進行大腸がんにおける EGFR シグナル伝達経路変異と抗 EGFR 薬の治療効果（吉野小班）

大腸がんにおける新しい KRAS 遺伝子検査「Luminex 法による KRAS 遺伝子検査試薬」の臨床性能試験結果に基づく保険承認