

21 分指-4-② 中皮腫の診断精度の向上に関する研究

樋野 興夫 順天堂大学

研究の分類・属性

基礎系

研究の概要

樋野は、独自に開発した血中バイオマーカーの中皮腫早期診断マーカーとしての有効性に関するデータを蓄積した。また、バイオマーカーによる早期再発の検出および治療効果判定の有用性を検討した。井内は、中皮腫の診断精度の向上を図るために、上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別を免疫組織化学的染色にて行うための有用なマーカーを探究した。従来のマーカー（抗体）の中では、反応性中皮細胞過形成において desmin の発現があることが鑑別に有用であることが分かった（感度 90%、特異度 80.4%）。さらに、アポトーシス関連遺伝子の網羅的発現解析を行い、PMAIP1 と BIRC5 の 2 遺伝子において発現の差異が顕著であることが分かった。そこで、それらの抗体を用いて免疫組織化学的染色を行った結果、抗 PMAIP1（抗 Noxa）抗体、抗 BIRC5（抗 Survivin）抗体とも両者の鑑別に一定の有用性があることが分かった。田村は、石綿工場元従業員等を対象として、早期診断に有用と考えられるバイオマーカーの測定を検診時に行い、さらにこれを経時的に行って、数値の変動と臨床所見の変化などとの関係を観察し、早期診断に有用なバイオマーカーの検討を行った。樋田は、中皮腫組織・中皮腫細胞株を用いて中皮腫で増強・減少する分子を詳細に解析することにより中皮腫の早期診断及び治療ターゲットとして有用なマーカーを検索し、中皮腫の診断精度の向上、及び新しい治療戦略へとつなげた。青江は、胸水および血清・血漿を凍結保存するとともに臨床データを集積し、並行して胸膜生検の新鮮凍結標本やホルマリン固定標本の保存を行い、胸水・血清中のバイオマーカー測定の準備を行った。必要時に解凍して ELISA kit などを用いてバイオマーカーの測定を行い、臨床データを組み合わせてその有用性を検討した。有用性については ROC (Receiver operating characteristics) 解析や回帰分析を用いて検討した。近藤は、プロテオーム解析の手法を用いて胸膜中皮腫に特有のタンパク質の異常を見出し、診断技術のためのバイオマーカー候補としての有用性を検討した。

研究経費

年度	
平成 21 年度	11,750 千円
平成 22 年度	11,660 千円
平成 23 年度	9,328 千円

研究班の組織

樋野 興夫	順天堂大学・教授	中皮腫の腫瘍マーカーに関する研究
井内 康輝	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	中皮腫の遺伝子発現の網羅的解析とそれによる早期診断マーカーの開発
田村 猛夏	独立行政法人国立病院機構 石綿工場元従業員等を対象としたバイオマーカー測定による悪性中皮腫の早期診断に関する研究 奈良医療センター・副院長	
樋田 豊明	愛知県がんセンター・部長	バイオマーカーを指標にした悪性胸膜中皮腫の診断及び治療法の検討

青江 啓介	国立病院機構山口宇部医療中皮腫診断における胸水マーカーの検討 センター・室長
近藤 格	国立がん研究センター研究プロテオーム解析による悪性胸膜中皮腫特有のタンパク質の異常の解析 所・分野長

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

中皮腫は、アスベストばく露との関連が注目され、早期診断の確立は社会的急務となっている。そこで、樋野は、「アスベスト・中皮腫外来」と「大型研究型検診」を推進し、独自に開発したバイオマーカーを用いて中皮腫の早期発見を目指す。中皮腫の病理診断において、とくに良悪性の鑑別は、患者の治療選択に直接影響を与えることから高い診断精度が求められる。そこで、井内は、良悪性病変の鑑別に有用なマーカーを探ることが本研究の目的である。田村は、バイオマーカー測定によって中皮腫を早期に診断することを目的としている。有用なバイオマーカーとして、とくに **ERC/Mesothelin** の有用性を検討する。この為に、石綿工場元従業員等を対象として検診時に測定を行い、これを経時的に行うことによって、数値の変動と臨床所見などの変化との関係を観察し、バイオマーカー測定を検診時に併用することにより、早期診断への有用性を検討する。樋田は、中皮腫に特徴的な変化を詳細に分析し、予後不良な中皮腫の早期診断及び治療ターゲットとして有用なバイオマーカーを検索する。また、中皮腫の非侵襲的な診断補助法についても検討し診断精度の向上へとつなげる。近年、アスベストばく露との関連が注目され、早期診断の確立は社会的急務となっている。胸膜中皮腫は中皮腫全体の約 8 割を占め、その約 80%は胸水を伴うことから、診断に有用な胸水中バイオマーカーの発見は、早期診断に大いに寄与すると考えられる。そこで、青江は、有用な胸水中バイオマーカーを見いだすことが目標である。近藤は、胸膜に発生しうる悪性腫瘍において、胸膜中皮腫との鑑別に有効なバイオマーカーを同定する。胸膜に発生しうる悪性腫瘍において手術検体を用いたプロテオーム解析を実施し、タンパク質プロファイルの作成、上記プロファイルを用いた胸膜中皮腫との鑑別に有効なバイオマーカー候補の検出、さらに、上記の候補の免疫染色を用いた検証実験を目的とする。

(第3年次評価時点の実績要点)

樋野は、中皮腫の非侵襲的な診断補助法について検討し診断精度の向上へとつなげた。井内は、早期の上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別に有用なマーカーを探るため、アポトーシス関連遺伝子の網羅的な発現解析を行った。田村は、石綿工場元従業員や周辺住民等計 385 名を対象として、**ERC/Mesothelin** を測定した。2 回測定 196 名、3 回測定 104 名、4 回測定 66 名、5 回以上測定 28 名で、合計 779 検体であった。初回測定時に 10ng/ml 以上の例が 7 例あり、そのうちの 2 例は胸膜および腹膜の中皮腫であった。2 回目の測定で、10ng/ml を上回った例は 2 例、3 回目では 1 例であった。数値が 10ng/ml 以上の例や、10ng/ml 未満でも上昇傾向をみとめる例等については、臨床所見との変化などとの関係を経時的に検討した。数値の上昇がみられた例で、中皮腫が出現した例が 1 例見つかった。樋田は、中皮腫組織の収集に努めるとともに中皮腫細胞株も樹立し、中皮腫細胞の DNA メチル化異常について解析し、診断への応用について検討した。青江は、胸水中の **Osteopontin**、**ERC/mesothelin** について検討した。早期発見のきっかけとなりそれぞれ有用であった。胸水貯留を来す他の疾患との鑑別診断も重要であり、そういった観点から胸水中サイトカインの測定の意義を確認した。近藤は、胸膜中皮腫の腫瘍細胞から放出されるタンパク質を、培養細胞と胸水において網羅的に調べた。**ERC/mesothelin** など既存の腫瘍マーカーを含む腫瘍関連タンパク質の同定までを到達した。

(研究終了時点の実績要点)

上記、第3年次評価時点の実績要点に加え、樋野は、病理学的な確定診断前にバイオマーカーによる予知が可能であった症例を具体的に示した。井内は、網羅的な遺伝子の発現解析の結果、発現レベルに大きな差異を認めた遺伝子について、免疫組織化学的染色にて、鑑別のマーカーとしての有用性を確かめた。樋田は、診断及び治療ターゲットとして有用なバイオマーカーを検索し、中皮腫の診断精度の向上、新しい治療戦略へとつなげた。青江は、胸水中の種々のマーカーについて診断の有用性を検討した。胸水 **Osteopontin**、**ERC/mesothelin** (特に **ERC/mesothelin**) は感度、特異度とも今までのマーカーに比べ優れていることを示した。胸水サイトカインと関連する中皮腫を同定しうる可能性が示唆された。近藤は、胸膜中皮腫を含む胸膜に発生する悪性腫瘍のタンパク質発現プロファイルをデータベース化し、データベース (**Genome Medicine Database of Japan Proteomics, GeMDBJ Proteomics**) の公開、プロテオームのデータをもとに、胸膜中皮腫と肺線がんの鑑別診断マーカー候補の特定、また、組織アレイを用いての有用性の検証、さら

に、胸膜中皮腫の細胞から放出されるタンパク質を胸水において新規に同定を行った。

研究方法

樋野は、独自に開発した ELISA 測定法を用いて「アスベスト・中皮腫外来」と「大規模研究型検診」で行う。これを国内および今後、日本と同様に中皮腫患者の急増が懸念される東南アジアの国々に対して普及させ、環境発がんの分野の国際貢献を図る。その一貫として、環境発がんシンポジウムを開催する。また、中皮腫患者の術後の再発・化学療法の治療効果のモニタリングの有用性を検討する。さらに、肉腫型中皮腫のバイオマーカーの開発に取り組む。井内は、前年度の遺伝子解析で早期の上皮型中皮腫と反応性過形成との間で発現の差異が顕著となった PMAIP1 と BIRC5 の 2 つの遺伝子について、中皮腫と非腫瘍性中皮細胞のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いて、抗 PMAIP1 (Noza 抗体)、抗 BIRC5 (Survivin) 抗体による免疫組織化学的染色を行う。田村は、ERC/Mesothelin の数値が 10ng/ml 以上の例や、10ng/ml 未満でも上昇傾向にある例等については、臨床所見の変化などとの関係を経時的に検討する。初回測定時に 10ng/ml 以上あった例では、2 例が中皮腫であった。10ng/ml 未満でも数値の上昇がみられ、中皮腫であった例がある。手術や生検で得られた病理組織を ERC-Mesothelin の抗体で染色する。樋田は、中皮腫組織の収集を行うとともに臨床病態を良く反映した新規中皮腫細胞株の作成を進め、臨床への応用が可能なバイオマーカーの発現、さらにマーカーの早期診断・治療への応用について検討する。発現プロファイリングで中皮腫細胞において発現の上昇している分子・シグナル伝達経路を解析し、中皮腫の早期診断や診断精度の向上へ向け検討する。青江は、胸水および血清・血漿を凍結保存するとともに臨床データを集積していく。並行して胸膜生検の新鮮凍結標本やホルマリン固定標本の保存を行い、胸水・血清中のバイオマーカー測定の準備を行う。必要時に解凍して ELISA kit などを用いてバイオマーカーの測定を行い、臨床データを組み合わせるその有用性を検討する。検討には、新規患者の他、同様の研究で他の研究にも同意の得られた検体を用いて行う。胸水中 27 種類のサイトカインについて Bioplex を用いて測定し、胸水 Osteopontin、ERC/mesothelin との関連、各症例における胸水サイトカインの意義を検討する。近藤は、胸膜中皮腫の細胞の培養上清および症例の胸水からタンパク質を精製し、SDS-PAGE 法などによってタンパク質を粗分画したのちにタンパク質をペプチドとして抽出する。抽出したペプチドを LC-MS/MS (LTQ, Thermo 社) にて解析し、Mascot ソフトによってデータベース検索することでタンパク質の同定を行う。

研究成果と考察

全期間 (第 3 年次評価時点)

樋野は、わが国で初めて順天堂大学に「アスベスト・中皮腫外来」を開設し、アスベストに曝露経験のある患者の検診を進める一方、建築作業員等の研究型検診を推進し、その数は約 30,000 人であり (4 年間で約 120,000 人)、血中 N-ERC/Mesothelin 測定により、中皮腫の発症が疑われる患者については 2 次スクリーニングを受診し、PET 診断と病理診断により中皮腫と確定した。井内は、早期の上皮型中皮腫と反応性過形成との鑑別には従来のマーカー (抗体) の中では、反応性過形成において desmin の発現が有用であることを示した (感度 90%、特異度 80.4%)。さらに遺伝子発現の網羅的解析によって発現に大きな差異のある 2 つの遺伝子 (PMAIP1、BIRC5) を見出した。田村は、ERC-Mesothelin 数値が 10ng/ml 以上の例や、10ng/ml 未満でも経過観察で数値が上昇傾向にある例等については、臨床所見との関係や中皮腫の出現などについて厳重に経過を観察する重要性を示した。樋田は、中皮腫組織の収集を行うとともに、臨床病態を良く反映した新規中皮腫細胞株の作成を進め、臨床への応用が可能なバイオマーカーについて検討した。発現プロファイリングで中皮腫細胞において発現の上昇している分子・増殖シグナル伝達経路を解析し、中皮腫の早期診断や診断精度の向上へ向け検討した。青江は、胸膜中皮腫例、転移性癌性胸膜炎例、良性石綿胸水例、結核性胸膜炎例、その他の良性胸水例の胸水を用いて、胸膜中皮腫の診断における胸水中の ERC/mesothelin、Osteopontin、RCAS1、ヒアルロン酸濃度を測定し診断の有用性について検討した。胸水 N-ERC/mesothelin、Osteopontin とともに ROC 解析において、AUC が 0.75 以上であり中皮腫の診断に有用と考えられた。また、いずれも中皮腫胸水で高値を示すにもかかわらず、N-ERC/mesothelin と Osteopontin の間には相関は認められず、中皮腫の特性のそれぞれ異なる面を反映していると考えられた。また、胸水 ADA は胸膜中皮腫との鑑別を要する結核性胸膜炎の診断に有用とされるマーカーであるが、胸膜中皮腫の 15% の症例が ROC 解析によって得られた至適カットオフ値を上回ることが確認され、結核性胸膜炎と胸膜中皮腫の鑑別において十分な注意を払う必要があることが明らかとなった。近藤は、胸膜中皮腫を含む胸膜に発生する悪性腫瘍のタンパク質発現プロファイルをデータベース化し、公開データベース (Genome Medicine Database of Japan Proteomics, GeMDBJ Proteomics) にて公開した。また、プロテオームのデータもとに、胸膜中皮腫と肺線がんの鑑別診断マーカー候補を特定し、組織アレイを用いて有用性を検証した。

全期間（研究終了時）

樋野は、わが国で初めて順天堂大学に「アスベスト・中皮腫外来」を開設し、アスベストに曝露経験のある患者の検診を進める一方、建築作業員等の研究型検診を推進し、その数は約 30,000 人であり（4 年間でのべ約 120,000 人）、血中 N-ERC/Mesothelin 測定により、中皮腫の発症が疑われる患者については 2 次スクリーニングを受診し、PET 診断と病理診断により中皮腫と確定した。これは自覚症状が無い状態で、血液検査という科学的データに基づき中皮腫患者が特定された世界初のケースであると考えられる。井内は、早期の上皮型中皮腫と反応性過形成との鑑別には従来のマーカー（抗体）の中では、反応性過形成において desmin の発現が有用であることを示した（感度 90%、特異度 80.4%）。さらに遺伝子発現の網羅的解析によって発現に大きな差異のある 2 つの遺伝子（PMAIP1、BIRC5）を見出し、それぞれの抗体による免疫組織化学的染色を行った結果、抗 Noxa（PMAIP1）抗体、抗 Survivin（BIRC5）抗体とも鑑別において一定の有用性があることが分かった。田村は、ERC-Mesothelin 数値が 10ng/ml 以上の例や、10ng/ml 未満でも経過観察で数値が上昇傾向にある例等については、臨床所見との関係や中皮腫の出現などについて厳重に経過を観察する重要性を示した。初回測定時に 10ng/ml 以上あった例では、2 例が中皮腫であった。10ng/ml 未満でも数値の上昇がみられ、中皮腫が発生した例を見出した。樋田は、中皮腫組織の収集を行うとともに、臨床病態を良く反映した新規中皮腫細胞株の作成を進め、臨床への応用が可能なバイオマーカーについて検討した。発現プロファイリングで中皮腫細胞において発現の上昇している分子・増殖シグナル伝達経路を解析し、中皮腫の早期診断や診断精度の向上へ向け検討した。また、中皮腫の非侵襲的な診断補助法（呼気ガス、皮膚ガス）について検討を開始した。青江は、胸膜中皮腫例、転移性癌性胸膜炎例、良性石綿胸水例、結核性胸膜炎例、その他の良性胸水例の胸水を用いて、胸膜中皮腫の診断における胸水中の ERC/mesothelin, Osteopontin, RCAS1, ヒアルロン酸濃度を測定し診断の有用性について検討した。胸水 N-ERC/mesothelin, Osteopontin とも ROC 解析において、AUC が 0.75 以上であり中皮腫の診断に有用と考えられた。また、いずれも中皮腫胸水で高値を示すにもかかわらず、N-ERC/mesothelin と Osteopontin の間には相関は認められず、中皮腫の特性のそれぞれ異なる面を反映していると考えられた。また、胸水 ADA は胸膜中皮腫との鑑別を要する結核性胸膜炎の診断に有用とされるマーカーであるが、胸膜中皮腫の 15% の症例が ROC 解析によって得られた至適カットオフ値を上回ることが確認され、結核性胸膜炎と胸膜中皮腫の鑑別において十分な注意を払う必要があることが明らかとなった。青江は、胸水サイトカインは単独では明確に診断根拠にならないが、網羅的解析により強くサイトカインと関連する中皮腫を同定しうる可能性が示唆された。また、経時的サイトカイン測定により腫瘍縮小と免疫との関連について、ある中皮腫に対しては宿主の細胞性免疫が強く関与することを確認した。近藤は、胸膜中皮腫を含む胸膜に発生する悪性腫瘍のタンパク質発現プロファイルをデータベース化し、公開データベース（Genome Medicine Database of Japan Proteomics, GeMDBJ Proteomics）にて公開した。また、プロテオームのデータもとに、胸膜中皮腫と肺線がんの鑑別診断マーカー候補を特定し、組織アレイを用いて有用性を検証した。さらに、胸膜中皮腫の培養細胞の培養上清に含まれるタンパク質および胸膜中皮腫症例の胸水中に含まれるタンパク質を網羅的に調べた。電気泳動法と質量分析法を用いて網羅的に調べることで、既存の腫瘍マーカーである ERC/mesothelin を十分に検出できることが分かった。従来のプロテオーム解析では、腫瘍細胞から放出されるタンパク質は微量すぎて解析が困難であった。本アプローチによって、既存の方法の限界を超えるデータを得ることができると考えられる。胸膜中皮腫症例の胸水には腫瘍細胞以外の細胞から放出されるタンパク質が含まれている可能性がある。そこで、胸膜中皮腫の腫瘍細胞の培養細胞から放出されるタンパク質も並行に調べることで、腫瘍細胞から放出されるタンパク質を特定することを試みた。既存の腫瘍マーカーを含むタンパク質を同定できていることから、このアプローチから得られるタンパク質群の中にはバイオマーカー候補が含まれていると考えている。鑑別診断の対象となる疾患を含めて症例数を増やし、胸膜中皮腫に特有なタンパク質を探索すること、発生する多量のデータをデータベース化したり解析したりするためのバイオインフォマティクスの手法を導入すること、などがこれからの課題である。プロテオームデータベースは胸膜中皮腫の研究に有用であると考えられる。同定されたバイオマーカー候補の臨床的な有用性については、これからの検証実験が必要である。また、今回検証にいたらなかった候補については引き続き検証を進める。胸水のプロテオーム解析は世界的にも稀であり、臨床応用に向けたさらなる研究が望まれる。

倫理面への配慮

各施設での倫理委員会にて承認が得られている。臨床検体の提供者は、臨床検体の提供を断っても何ら不利益が及ぶことはなく治療内容に影響がないこと、のちに臨床検体の同意を翻してもよいこと、臨床検体の一般的な医学研究の利用について文書による同意を表明している。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

【平成 21 年度】

(雑誌論文)

1. Ishikawa K., Segawa T., Hagiwara Y., Maeda M., Abe M. and Hino O. : Establishment of novel monoclonal antibody to human ERC/mesothelin useful for study and diagnosis of ERC/mesothelin-expressing cancers. *Pathology International*, 59:161-166, 2009
2. Takeshima Y., Inai K., et al: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: Clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 66:191-197, 2009
3. Takeshima Y., Inai K., et al: Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology* 54:667-676, 2009
4. 田村猛夏 : 職業性肺癌. *日本胸部臨床*, 66 : S145-S150, 2009
5. Suzuki Y, Murakami H, Kawaguchi K, Taniguchi T, Fujii M, Shinjo K, Kondo Y, Osada H, Shimokata K, Horio Y, Hasegawa Y, Hida T, Sekido Y. : Activation of PI3K-AKT pathway in human malignant mesothelioma cells. *Mol Med Report*. 2: 181-188, 2009
6. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H, Gao W, An B, Fujii M, Murakami H, Osada H, Taniguchi T, Usami N, Kondo M, Hasegawa Y, Shimokata K, Matsuo K, Hida T, Fujimoto N, Kishimoto T, Issa JP, Sekido Y. : Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 69: 9073-9082, 2009
7. Kawaguchi K, Murakami H, Taniguchi T, Fujii M, Kawata S, Fukui T, Kondo Y, Osada H, Usami N, Yokoi K, Ueda Y, Yatabe Y, Ito M, Horio Y, Hida T, Sekido Y. : Combined inhibition of MET and EGFR suppresses proliferation of malignant mesothelioma cells. *Carcinogenesis* 30: 1097-1105, 2009.
8. Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N, Kato K, Kishimoto T. : Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan. - Clinicopathological analysis of 382 cases -. *Lung Cancer* 66: 191-197, 2009.
9. Kikuta K, Tochigi N, Shimoda T, Yabe H, Morioka H, Toyama Y, Hosono A, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. : Nucleophosmin as a candidate prognostic biomarker of Ewing's sarcoma revealed by proteomics. *Clin Cancer Res*. 15(8):2885-94, 2009
10. Uemura N, Nakanishi Y, Kato H, Saito S, Nagino M, Hirohashi S, Kondo T. : Transglutaminase 3 as a prognostic biomarker in esophageal cancer revealed by proteomics. *Int J Cancer*. 124(9):2106-15, 2009

(書籍)

1. 井内康輝 : 線維・線維素性胸膜炎, 呼吸器症候群 (第2版)、日本臨床社, pp337-341, 2009
2. 樋田豊明 : 初回化学療法後の維持療法は有効ですか; 中西洋一編、肺がん薬物療法、南江堂 67-70, 2009

【平成 22 年度】

(雑誌論文)

1. Sakamoto Y., Nakae D., Hagiwara Y., Satoh K., Ohashi N., Fukamachi K., Tsuda H., Hirose A., Nishimura T., Hino O. and Ogata A. : Serum level of expressed in renal carcinoma (ERC)/mesothelin in rats with mesothelial proliferative lesions induced by multi-wall carbon nanotube (MWCNT). *The Journal of Toxicological Sciences* 35: 265-270, 2010
2. Inami K., Abe M., Takeda K., Hagiwara Y., Maeda M., Segawa T., Suyama M., Watanabe S. and Hino O. : Antitumor activity of anti-C-ERC/mesothelin monoclonal antibody in vivo. *Cancer Sci*. 101: 969-974, 2010
3. Yoshida C., Sogawa C., Tsuji A., Sudo H., Sugyo A., Uehara T., Hino O., Yoshii Y., Fujibayashi Y., Fukumura T., Koizumi M., Arano Y. and Saga T. : Development of positron emission tomography imaging by ⁶⁴Cu-labeled Fab for detecting ERC/mesothelin in mesothelioma mouse model. *Nuclear Medicine Communications*, 31: 380-388, 2010.
4. Sudo H., Tuji A., Sugyo A., Kohda M., Sogawa C., Yoshida C., Harada Y., Hino O. and Saga T. : Knockdown

of COPA, identified by loss-of-function screen, induces apoptosis and suppresses tumor growth in mesothelioma mouse model. *Genomics*, 95: 210–216, 2010.

5. Tan K., Kajino K., Momose S., Masaoka A., Sasahara K., Shiomi K., Izumi H., Abe M., Ohtsuji N., Wang T., Hino O. and Fujii H.: Mesothelin (MSLN) promoter is hypomethylated in malignant mesothelioma, but its expression is not associated with methylation status of the promoter. *Human Pathol.* 41: 1330–1338, 2010
6. Wang T., Kajino K., Abe M., Tan K., Maruo M., Sun G., Hagiwara Y., Maeda M. and Hino O.: Suppression of cell death by the secretory form of N-terminal ERC/mesothelin. *Int. J. Molecular Med.* 26: 185–191, 2010
7. Tsukiji H., Inai K., et al: Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology* 56:968–982, 2010
8. Kohno H., Inai K., et al: Aberrant promoter methylation of WIF-1 and SFRP1, 2, 4 gene in mesothelioma. *Oncology Reports* 24:423–431, 2010
9. Jin L., Inai K., et al: Evaluation of apoptosis and immunohistochemical expression of the apoptosis-related proteins in mesothelioma. *Hiroshima J. Med. Sci.* 59:27–33, 2010
10. 田村猛夏: BALF 中石綿小体による石綿曝露評価法の検討: 症例群(3) 環境省委託業務石綿小体等計測技術の普及啓発に関する調査、14–16、2010
11. Tajima K, Ohashi R, Sekido Y, Hida T, Nara T, Hashimoto M, Iwakami S, Minakata K, Yae T, Takahashi F, Saya H, Takahashi K.: Osteopontin-mediated enhanced hyaluronan binding induces multidrug resistance in mesothelioma cells. *Oncogene.* 29: 1941–1951, 2010
12. Yamada N, Oizumi S, Kikuchi E, Shinagawa N, Konishi-Sakakibara J, Ishimine A, Aoe K, Gemba K, Kishimoto T, Torigoe T, Nishimura M.: CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother* 59: 1543–1549, 2010
13. Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, Kato K, Yamazaki K, Kishimoto T.: Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 136: 1755–1759, 2010
14. Kikuta K, Tochigi N, Saito S, Shimoda T, Morioka H, Toyama Y, Hosono A, Suehara Y, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T.: Peroxiredoxin 2 as a chemotherapy responsiveness biomarker candidate in osteosarcoma revealed by proteomics. *Proteomics Clin Appl.* 4(5):560–7, 2010

(学会発表)

1. Inai K.: Mesothelioma with special references to diagnostic accuracy. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group (IMIG), Aug. 31–Sep. 3, 2010, Kyoto, Japan
2. Inai K.: The up-to date pathological diagnosis of mesothelioma. The 21st International Conference of Epidemiology in Occupational Health, Apr.21–25, 2010, Taipei, Taiwan
3. Amatya VJ, Inai K., et al: CD9 expression in mesothelioma: a clinicopathological correlation and survival. 第51回日本肺癌学会総会, 11/3–11/4, 2010, 広島市
4. 櫛谷桂, 井内康輝 他: 中皮細胞増殖の良悪性の鑑別診断における免疫組織化学的染色の有用性. 第99回日本病理学会総会, 4/27–4/29, 2010, 東京都
5. 田村猛夏: アスベスト検診の現状と今後. 第83回日本産業衛生学会総会、2010
6. Sekido Y, Mizuno T, Taniguchi T, Fujii M, Ishiguro F, Fukui T, Akatsuka S, Horio Y, Hida T, Kondo Y, Toyokuni S, Osada H, Murakami H.: Inactivation of LATS2 indicates frequent dysregulation of the Merlin-Hippo signaling pathway in malignant mesothelioma cells. 10th International conference of the international mesothelioma interest group, Kyoto, 2010.

(書籍)

1. 井内康輝: 石綿肺 (アスベスト小体), アトラス細胞診と病理診断, 医学書院, pp58, 2010

【平成 23 年度】

(雑誌論文)

1. Zhang D., Kobayashi T., Kojima T., Kanenishi K., Hagiwara Y., Abe M., Okura H., Hamano Y., Sun G., Maeda

- M., Jishage K., Noda T. and Hino O.: Deficiency of the *Erc/mesothelin* gene ameliorates renal carcinogenesis in *Tsc2* knockout mice. *Cancer Science* 102: 720-727, 2011.
2. Imashimizu K., Shiomi K., Maeda M., Aoki N., Igarashi K., Suzuki F., Koizumi M., Suzuki K. and Hino O.: Feasibility of large-scale screening using N-ERC/mesothelin levels in the blood for the early diagnosis of malignant mesothelioma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2: 409-411, 2011
 3. Shiomi K., Shiomi S., Ishinaga Y., Sakuraba M., Hagiwara Y., Miyashita K., Maeda M., Suzuki K., Takahashi K. and Hino O.: Impact of renal failure on the tumor markers of mesothelioma, N-ERC/mesothelin and Osteopontin. *Anticancer Research*, 31: 1427-1430, 2011
 4. Kanamori-Katayama M., Kaiho A., Ishizu Y., Okamura-Oho Y., Hino O., Abe M., Kishimoto T., Sekihara H., Nakamura Y., Suzuki H., Forrest A.R.R., Hayashizaki Y.: LRR4 and UPK3B are markers of primary mesothelial cells. *Plosone*, 6: e25391-25399, 2011
 5. Saeki H. et al.: The utility of serum N-ERC/mesothelin as biomarker of ovarian carcinoma. *Oncology Letters*, in press.
 6. Amaty V. J., Inai K., et al: Overexpression of CD26/DPPIV in mesothelioma tissue and mesothelioma cell lines. *Oncology Reports* 26:1369-1375, 2011
 7. Kishimoto T., Inai K., et al: Clinical, radiological and pathological investigation of asbestosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8:899-912, 2011
 8. 田村猛夏: BALFを用いた石綿小体計測技術の確立に関する調査業務: 症例群(2) 環境省委託業務石綿小体等計測技術の普及啓発に関する調査、24-27、2011
 9. 田村猛夏 わが国における石綿曝露者の現状と課題 奈良県医師会医学会年報 25巻1号 印刷中 2012
 10. Murakami H, Mizuno T, Taniguchi T, Fujii M, Ishiguro F, Fukui T, Akatsuka S, Horio Y, Hida T, Kondo Y, Toyokuni S, Osada H, Sekido Y. LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 71: 873-883, 2011
 11. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Katayama H, Chikamori K, Maeda T, Ueoka H, Tanimoto M.: Is adenosine deaminase a useful marker for diagnosis of tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama* 65: 259-263, 2011
 12. 青江啓介、三村由香、三村雄輔、岡部和倫、村上知之、上岡博: 中皮腫早期診断における血清・胸水マーカーについて. *医療* 65: 10-12, 2011
 13. Muto T, Taniguchi H, Kushima R, Tsuda H, Yonemori H, Chen C, Sugihara Y, Sakamoto K, Kobori Y, Palmer H, Nakamura Y, Tomonaga T, Tanaka H, Mizushima H, Fujita S, Kondo T.: Global expression study in colorectal cancer on proteins with alkaline isoelectric point by two-dimensional difference gel electrophoresis. *J Proteomics.* 74(6):858-73, 2011
 14. Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pfetin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Oct;41(10):1194-202.
 15. Suehara Y, Tochigi N, Kubota D, Kikuta K, Nakayama R, Seki K, Yoshida A, Ichikawa H, Hasegawa T, Kaneko K, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Kondo T. Secernin-1as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. *J Proteomics.* 2011 May 16;74(6):829-42.
 16. Uhlén M, Oksvold P, Algenäs C, Hamsten C, Fagerberg L, Klevebring D, Lundberg E, Odeberg J, Pontén F, Kondo T, Sivertsson A. Antibody-based Protein Profiling of the Human Chromosome 21. *Mol Cell Proteomics.* 2012 Mar;11(3):M111.013458.
 17. Morofuji N, Ojima H, Onaya H, Okusaka T, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Nara S, Kosuge T, Asahina D, Ushigome M, Hiraoka N, Nagino M, Kondo T. Macrophage-capping protein as a tissue biomarker for prediction of response to gemcitabine treatment and prognosis in cholangiocarcinoma. *J Proteomics.* 2012 Feb 16;75(5):1577-89.
 18. Fujii K, Suzuki N, Ikeda K, Hamada T, Yamamoto T, Kondo T, Iwatsuki K. Proteomic study identified HSP 70 kDa protein 1A as a possible therapeutic target, in combination with histone deacetylase inhibitors, for lymphoid neoplasms. *J Proteomics.* 2012 Feb 2;75(4):1401-10.
 19. Kikuta K, Kubota D, Saito T, Orita H, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Katai H, Shimada Y, Toyama Y, Sato K, Yao T, Kaneko K, Beppu Y, Murakami Y, Kawai A, Kondo T. Clinical proteomics identified ATP-dependent RNA helicase DDX39 as a novel biomarker to predict poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Proteomics.* 2012 Feb 2;75(4):1089-98.
 20. Hosako M, Muto T, Nakamura Y, Tsuta K, Tochigi N, Tsuda H, Asamura H, Tomonaga T, Kawai A, Kondo T. Proteomic

study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker. J Proteomics. 2012 Jan 4;75(3):833-44.

(学会発表)

1. Inai K.: Recent problems on pathological diagnosis of mesothelioma. The 4th Asian Asbestos Initiatives, International Seminar, Nov. 15-17, 2011, Busan, Korea
2. 武島幸男、井内康輝他：日本の中皮腫死亡例 576 例（平成 15-20 年）の診断精度に関する臨床病理学的検討. 第 100 回日本病理学会総会, 4/28-4/30 2011, 横浜市
3. Amatya V. J., 井内康輝他：Clinicopathological significance of CD9 expression in mesothelioma. 第 100 回日本病理学会総会, 4/28-4/30 2011, 横浜市
4. 櫛谷桂、井内康輝他：上皮型中皮腫と非腫瘍性中皮細胞におけるアポトーシス関連遺伝子発現の比較、検討. 第 100 回日本病理学会総会, 4/28-4/30 2011, 横浜市
5. 田村猛夏：石綿肺と肺音。第 84 回日本産業衛生学会総会、2011
6. 田村猛夏：アスベスト検診と中皮腫の発見について。第 52 回日本肺癌学会総会、2011
7. 田村猛夏 中皮腫症例とアスベスト検診について。第 52 回日本呼吸器学会学術講演会、2012
8. 青江啓介：第 52 回日本肺癌学会総会（2011 年 11 月 4 日、大阪）。P-509 悪性リンパ腫に対するリツキサン治療により改善の認められた悪性胸膜中皮腫の 1 例.
9. 青江啓介：第 52 回日本肺癌学会総会（2011 年 11 月 4 日、大阪）。P-509 悪性リンパ腫に対するリツキサン治療により改善の認められた悪性胸膜中皮腫の 1 例.

(書籍)

1. 井内康輝：アスベスト関連疾患の病理，アスベスト関連疾患日常診療ガイド，労働調査会出版，（in press）
2. 井内康輝：中皮腫の病理. 癌診療指針のための病理診断プラクティス「肺癌」，中山書店，pp. 238-246, 2011
3. 井内康輝：肺がんはどのようにして発生するのか. からだの科学 270, 日本評論社, pp9-12, 2011
4. 樋田豊明：非小細胞肺がんの抗がん剤治療について教えてください；池田健一郎監修、がん診療サポートガイド、南山堂 962-964, 201